

# **O exame ultra-sonográfico entre 11-13<sup>+6</sup> semanas**

**Kypros H. Nicolaides**

**Danielle do Brasil DeFigueiredo**

# 0 **examen ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas**

*Dedicado*  
*a*  
*Herodotos & Despina*

# Conteúdo

## Introdução

### 1. Diagnóstico de anomalias cromossômicas no primeiro trimestre da gravidez

|  |    |
|--|----|
| Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides . . . . .  | 7  |
| Diagnóstico de anomalias cromossômicas . . . . .   | 7  |
| Rastreamento de anomalias cromossômicas . . . . .  | 11 |
| Risco de aberrações cromossômicas específico para cada paciente . . . . .                                  | 13 |
| Técnica de medida da TN . . . . .  | 22 |
| Atitude das mulheres em relação ao rastreamento no primeiro ou no segundo trimestres de gravidez . . . . . | 44 |

### 2. Características ultra-sonográficas das anomalias cromossômicas

|   |    |
|---|----|
| Victoria Heath, Kypros Nicolaides . . . . .             | 47 |
| Exame ultra-sonográfico no primeiro trimestre . . . . . | 47 |
| Exame ultra-sonográfico no segundo trimestre . . . . .  | 61 |

### 3. TN aumentada e cariótipo normal

|  |    |
|--|----|
| Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides . . . . . | 75 |
| Resultado de gestações com TN aumentada . . . . .                    | 76 |
| Malformações associadas a TN aumentada . . . . .                     | 78 |
| Fisiopatologia da TN aumentada . . . . .                             | 89 |
| Conduta em gestações com TN aumentada . . . . .                      | 92 |

### 4. Gestação múltipla

|   |     |
|---|-----|
| Neil Sebire, Kypros Nicolaides . . . . .                  | 99  |
| Prevalência e Epidemiologia . . . . .                     | 100 |
| Determinação da zigoticidade e corionicidade . . . . .    | 101 |
| Corionicidade e complicações na gestação . . . . .        | 103 |
| Aberrações cromossômicas em gestações múltiplas . . . . . | 110 |



## Introdução

Em 1866, Langdon Down observou que a pele pouco elástica e aparentemente excessiva, o rosto achatado e o nariz pequeno, eram características frequentes em pacientes com trissomia do cromossomo 21. Na década de 90, constatou-se que esse excesso de pele nos indivíduos portadores da síndrome de Down podia ser identificado no primeiro trimestre da gravidez, por meio da visualização ultra-sonográfica da TN aumentada. A medida ultra-sonográfica da TN, obtida no período compreendido entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação e associada à idade materna, oferece um método eficaz de rastreamento da trissomia do cromossomo 21; para uma taxa de teste invasivo de 5%, cerca de 75% das gestações acometidas pela cromossomopatia podem ser identificadas. A inclusão das concentrações séricas maternas da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A (proteína plasmática A associada à gestação), obtidas entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, permite a detecção de anomalias cromossômicas em 85% a 90% dos casos. Em 2001, observou-se que, em 60% a 70% dos fetos com trissomia do cromossomo 21, o osso nasal não era visível ao exame ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas. Resultados preliminares sugerem que esse achado, associado à medida da TN e à avaliação bioquímica do soro materno, possa aumentar a taxa de detecção da síndrome de Down para mais de 95%.

Além do seu papel na avaliação do risco de trissomia do cromossomo 21, a medida da TN também pode contribuir para a detecção de outras anomalias cromossômicas, de malformações cardíacas, de displasias esqueléticas e de síndromes genéticas.

Outros benefícios do exame ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas incluem a confirmação da vitalidade fetal, a datação da gravidez, o diagnóstico precoce de malformações fetais graves e de gestações múltiplas. O exame ultra-sonográfico no primeiro trimestre da gravidez também oferece a possibilidade de determinação da corionicidade, principal fator determinante do prognóstico em gestações múltiplas.

Como na introdução de qualquer nova tecnologia na prática clínica, é essencial que aqueles que irão realizar este exame sejam adequadamente treinados e que seus resultados sejam submetidos a auditoria. A *Fetal Medicine Foundation* introduziu o processo de treinamento para a realização do exame ultra-sonográfico no primeiro trimestre com emissão do respectivo certificado, a fim de facilitar o estabelecimento de um alto padrão nessa prática, em âmbito internacional. O Certificado de Competência no exame ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas é concedido aos ultra-sonografistas que conseguem realizar esse exame com alto padrão e demonstram bom conhecimento para diagnóstico e conduta quando da ocorrência das condições aqui relatadas.



# 1

## DIAGNÓSTICO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS NO PRIMEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ

Em 1866, Langdon Down relatou que, em indivíduos acometidos pela trissomia do cromossomo 21, condição que hoje leva seu nome, a pele parecia excessiva para o corpo, o nariz era pequeno e o rosto, achatado. Na última década, tornou-se possível observar essas características durante o exame ultra-sonográfico no terceiro mês de vida intra-uterina.

Aproximadamente 75% dos fetos portadores da trissomia do cromossomo 21 têm a medida da TN aumentada. Em 60% a 70% desses fetos observa-se a ausência do osso nasal (Figuras 1 e 2).

## DIAGNÓSTICO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

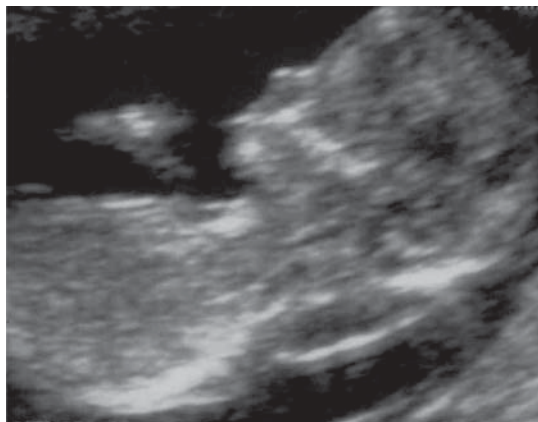
### Diagnóstico Não-Invasivo

Durante os últimos 30 anos, pesquisa extensiva teve como objetivo o desenvolvimento de métodos de diagnóstico pré-natal, baseados no isolamento e na avaliação de células fetais encontradas no sangue materno. Aproximadamente uma em  $10^3$  a uma em  $10^7$  células nucleadas no sangue materno é de origem fetal. A proporção de células fetais pode ser elevada para cerca de uma em 10 a uma em 100 por meio de técnicas de separação magnética





**Figura 1.** Feto com acúmulo subcutâneo de fluido na região cervical posterior. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Eva Pajkrt, da Universidade de Amsterdã.



**Figura 2.** Imagem ultra-sonográfica de feto com 12 semanas, com trissomia do cromossomo 21, demonstrando TN aumentada e ausência do osso nasal.

(*magnetic cell sorting*, MACS) ou de separação com células ativadas pela fluoresceína (*fluorescence activated cell sorting*, FACS), após a fixação de anticorpos (fluorescentes ou marcados magneticamente) a marcadores específicos na superfície da célula fetal. No entanto, isso resulta em uma amostra inadequada para análise citogenética tradicional, por ainda estar altamente contaminada

com células maternas. Contudo, com o uso de sondas de DNA específicas para pesquisa de cromossomos e hibridização *in situ* com fluoresceína (*fluorescent in situ hybridisation*, FISH), é possível suspeitar-se de trissomia fetal por intermédio da detecção de núcleos com três sinais em algumas das células do sangue materno enriquecido com células fetais. Com base na tecnologia atualmente disponível, é mais provável que o exame de células fetais a partir do sangue periférico materno venha a encontrar aplicação como um método de avaliação de risco, ao invés de método não-invasivo de diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas. A precisão desse método é comparável à do rastreamento por meio da bioquímica sérica. No entanto, ao contrário da análise bioquímica, que é relativamente fácil de ser aplicada para rastreamento populacional, a análise de células fetais no sangue materno é trabalhosa e requer operadores altamente qualificados. Ainda não é possível avaliar-se como as técnicas para elevação da concentração de células fetais podem ser aprimoradas, bem como automatizadas, permitindo análise simultânea de um grande número de amostras.

Grande interesse foi recentemente centrado na pesquisa de DNA fetal livre no plasma materno e na capacidade de se quantificar a concentração de DNA fetal masculino, utilizando-se PCR quantitativo. Existem evidências contraditórias quanto à concentração de DNA fetal livre em gestações com trissomia do cromossomo 21, pois alguns estudos relatam níveis aumentados nesses casos, enquanto outros mostram não haver diferença significativa em relação às gravidezes com fetos cromossomicamente normais.

Até que ponto o DNA fetal livre poderá tornar-se outro marcador sorológico no rastreamento da trissomia do cromossomo 21 ainda é uma questão que precisa ser investigada.

## Diagnóstico Invasivo

### *Amniocentese*

Existe apenas um estudo randomizado para a avaliação do risco de perda gestacional após amniocentese. Nesse, 4.606 gestantes saudáveis e de baixo risco, com 25 a 34 anos de idade, entre a 14ª e a 20ª semana de gravidez, foram aleatoriamente submetidas à amniocentese ou apenas ao exame ultra-sonográfico. A taxa total de perda gestacional em pacientes submetidas à amniocentese foi 1% maior do que a registrada em controles. O estudo ainda mostrou que a amniocentese estava associada a incremento no risco de síndrome do desconforto respiratório e pneumonia neonatal (Tabor *et al.*, 1986).

A amniocentese pode ser realizada precocemente, entre a 10ª e a 14ª semana de gestação. No entanto, estudos randomizados demonstraram que, quando realizada nesse período, eleva em 2% a taxa de perda gestacional e em 1,6% a incidência de pé torto congênito, quando comparada à biópsia de vilos coriais (BVC) no primeiro trimestre ou amniocentese no segundo trimestre.

### *Biópsia de Vilos Coriais (BVC)*

Estudos randomizados demonstraram que a taxa de perda gestacional após a BVC realizada pela via transabdominal é igual à decorrente da amniocentese no segundo trimestre. Existe controvérsia se a taxa de perda é maior ou não após BVC por via transcervical. É provável que, em centros que tenham experiência com procedimentos invasivos guiados ultra-sonograficamente, o risco associado a amniocentese e BVC, independentemente do procedimento, seja o mesmo.

Existe uma associação entre BVC antes da 10ª semana de gravidez e a amputação transversa de membros, micrognatia e microglossia.

É, portanto, imperativo que a BVC seja realizada por operadores adequadamente treinados e somente após a 11ª semana.

#### Diagnóstico Invasivo

- O diagnóstico de aberrações cromossômicas fetais requer teste invasivo.
- O risco de abortamento devido a BVC no primeiro trimestre é igual ao observado após a amniocentese no segundo trimestre.
- A amniocentese não deve ser realizada antes da 15ª semana de gravidez.
- A BVC não deve ser feita antes da 11ª semana de gravidez.
- Métodos diagnósticos invasivos devem ser realizados por operadores devidamente treinados e experientes.

## RASTREAMENTO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

No rastreamento pré-natal da trissomia do cromossomo 21, o termo grupo de risco pode ser substituído pelo termo taxa de teste invasivo, porque a maioria das mulheres com resultados positivos nos testes de rastreamento se submete a teste invasivo. Da mesma forma, o termo taxa de falso positivo pode ser empregado, pois a maioria dos fetos nesse grupo é normal.

O primeiro método de rastreamento para trissomia do cromossomo 21, introduzido no início dos anos 70, baseava-se somente na idade materna. Como o diagnóstico pré-natal não poderia ser oferecido a todas as gestantes, por motivos financeiros e pelo risco de abortamento, a amniocentese foi inicialmente posta a disposição apenas de pacientes com 40 anos ou mais. A medida que o procedimento passou a ser mais difundido e, aparentemente, mais seguro, o grupo de alto risco foi redefinido, passando a incluir mulheres com 35 anos ou mais, o que constituía naquela época 5% da população de gestantes.

Nos últimos 30 anos, dois programas dogmáticos surgiram em termos de rastreamento de trissomia do cromossomo 21. O primeiro, mais freqüentemente observado em países com sistemas privados de saúde, baseava-se no dogma do risco aumentado em pacientes com mais de 35 anos. Uma vez que a idade média das gestantes tem-se elevado, na maioria dos países desenvolvidos, o grupo de risco passou a abranger 15% das gestantes. O segundo programa, instituído em países com sistema de saúde público, aderiu ao dogma de oferecer teste invasivo a 5% das mulheres com risco aumentado. Nos últimos 20 anos, a idade de corte para teste invasivo foi, portanto, elevada de 35 para 38 anos. Utilizando-se como ponto de corte a idade materna de 38 anos para o rastreamento da trissomia do cromossomo 21, verificou-se que 5% da população são classificados como sendo de alto risco, em cujo grupo há cerca de 30% de recém-nascidos com essa anomalia.

No final da década de 80, foi introduzido um novo método de rastreamento que leva em consideração não somente a idade materna, mas também a concentração de vários produtos fetoplacentários na circulação da mãe. Na 16ª semana de gestação, a concentração sérica média materna de alfa-fetoproteína (AFP), estriol não-conjugado (uE3), hCG (total e fração livre) e inibina-A em gestações com trissomia do cromossomo 21 é significativamente diferente do normal para permitir o uso de combinações ou de todas as substâncias para selecionar um grupo de alto risco. Esse método de rastreamento é mais eficaz do que considerar a idade materna isoladamente, pois com a mesma taxa de teste invasivo (cerca de 5%), identificam-se 50% a 70% dos fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 21.

Nos anos 90, introduziu-se o rastreamento da síndrome de Down pela combinação da idade materna com a medida da TN entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação. Esse método tem-se mostrado

eficaz na identificação de cerca de 75% dos fetos acometidos, para uma taxa de resultado falso positivo de aproximadamente 5%.

Subseqüentemente, a idade materna e a medida da TN foram associadas a marcadores bioquímicos em soro materno (fração livre do  $\beta$ -hCG e PAPP-A) no primeiro trimestre, identificando-se 85% a 90% dos fetos acometidos. Ademais, o desenvolvimento de novos métodos laboratoriais, que permitem a dosagem desses marcadores no intervalo de 30 minutos a partir da coleta de sangue, tornou possível a introdução da clínica OSCAR (*One-Stop Clinic for Assessment of Risk*). Isto é, a avaliação do risco para a trissomia do cromossomo 21, baseada na idade materna, na medida da TN e marcadores bioquímicos, pode ser feita em uma única visita ao consultório médico.

Em 2001, observou-se que, em 60% a 70% dos fetos com trissomia do cromossomo 21, o osso nasal não era visível ao exame ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação. Resultados preliminares sugerem que esse achado pode aumentar a taxa de detecção da síndrome para mais de 95%, quando associado à medida da TN e dosagem de marcadores bioquímicos (Tabela 1).

## RISCO DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS ESPECÍFICO PARA CADA PACIENTE

Toda mulher corre o risco de que seu feto/bebê tenha uma anomalia cromossômica. Para se calcular esse risco individualmente, é necessário levar-se em consideração o risco basal ou risco *a priori* (*background risk*), o qual depende da idade materna e da idade gestacional, e multiplicá-lo por uma série de fatores, ou riscos relativos, que são resultados dos testes de rastreamento realizados durante a gestação, determinando-se, assim, o risco específico para aquela paciente.

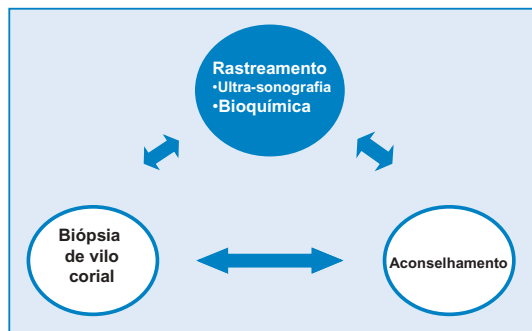
**Tabela 1.** Comparação entre a taxa de detecção (TD), para uma taxa de falso positivo de 5%, de diferentes métodos de rastreamento da trissomia do cromossomo 21.

| Método de rastreamento   | TD (%) |
|--|--------|
| Idade materna (IM)   | 30     |
| IM e bioquímica sérica materna entre 15–18 semanas   | 50–70  |
| IM e TN entre 11–13 <sup>+6</sup> semanas  | 70–80  |
| IM e TN e dosagem sérica materna da fração livre do $\beta$ -hCG e PAPP-A entre 11–13 <sup>+6</sup> semanas      | 85–90  |
| IM e TN e osso nasal fetal (ON) entre 11–13 <sup>+6</sup> semanas  | 90     |
| IM e TN e ON e dosagem sérica materna da fração livre do $\beta$ -hCG e PAPP-A entre 11–13 <sup>+6</sup> semanas | 95     |

*hCG: gonadotropina coriônica humana, PAPP-A: proteína plasmática A associada a gestação*

O risco relativo (*likelihood ratio*) para uma certa medida ultrasonográfica ou bioquímica é calculado dividindo-se a percentagem de fetos acometidos pela percentagem de fetos normais com as mesmas medidas.

Sempre que um teste é realizado, o risco *a priori* é multiplicado pelo risco relativo, ou fator de correção, do teste para se calcular um novo risco, o qual se torna, por sua vez, o risco basal para o próximo teste (Snijders e Nicolaides, 1996). Esse processo de rastreamento sequencial demanda que os diferentes testes sejam independentes. Se os testes não forem independentes, então técnicas mais sofisticadas, envolvendo métodos estatísticos de análise multivariada, podem ser utilizadas para se calcular o risco relativo combinado. Com a introdução do OSCAR, o processo de rastreamento sequencial pode ser alcançado em uma única visita ao consultório médico, por volta da 1<sup>a</sup> semana de gestação (Figura 3).



**Figura 3.** Pode-se realizar a avaliação do risco de anomalias cromossômicas combinando-se a idade materna, o exame ultra-sonográfico para avaliação da TN e da presença/ausência do osso nasal e a dosagem sérica da fração livre do  $\beta$ -hCG e da PAPP-A entre 11–13<sup>+</sup>6 semanas. Após aconselhamento, a paciente pode optar por saber o cariótipo fetal, que pode ser obtido pela BVC durante a mesma visita (OSCAR).

### Rastreamento seqüencial

- Toda mulher corre o risco de que seu feto/bebê tenha uma anomalia cromossômica. O risco basal ou risco *a priori* (*background risk*) depende da idade materna e da idade gestacional.
- Calcula-se o risco específico para certa paciente multiplicando-se o risco *a priori* por uma série de fatores de correção, ou riscos relativos, que dependem dos resultados de uma série de testes de rastreamento realizados durante a gravidez.
- Sempre que um novo teste é realizado, o risco *a priori* é multiplicado pelo risco relativo do teste para se calcular um novo risco, o qual se torna, por sua vez, o risco basal para o próximo teste.

## Idade Materna e Idade Gestacional

O risco para muitas anomalias cromossômicas aumenta com o avançar da idade materna (Figura 4). Os fetos com aberrações cromossômicas têm maior risco de óbito intra-uterino do que os



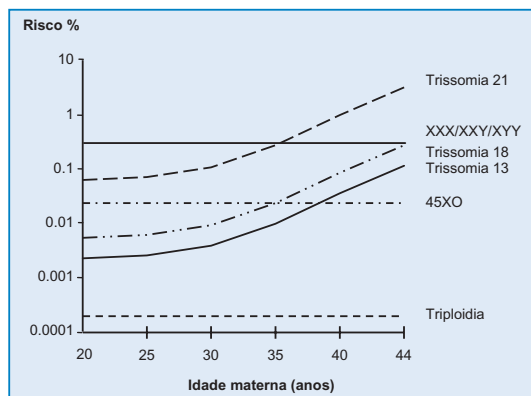


Figura 4. Risco de anomalias cromossômicas relacionado à idade materna.

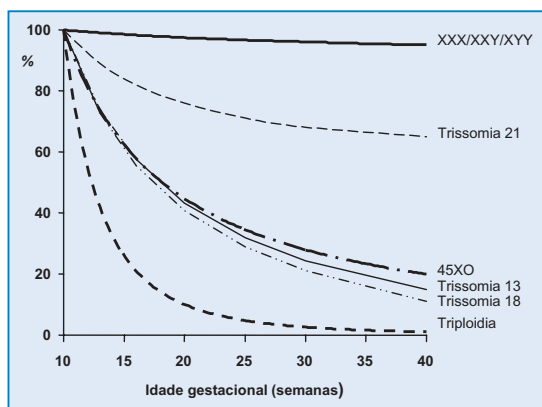


Figura 5. Risco de anomalias cromossômicas relacionado à idade gestacional (as linhas representam o risco relativo, de acordo com o risco na 10ª semana de gravidez).

fetos normais, conseqüentemente, o risco dessas aberrações diminui no decorrer da gestação (Figura 5).

Estimativas do risco para a trissomia do cromossomo 21 relacionadas à idade materna baseiam-se em levantamentos populacionais (Hecht e Hook, 1994). Nos últimos 15 anos, com a introdução do rastreamento de anomalias cromossômicas por

meios ultra-sonográfico e bioquímico, em diferentes estágios da gestação, tornou-se necessário estabelecer riscos específicos de cromossomopatia para cada idade materna e para cada idade gestacional (Snijders *et al.*, 1995, 1999). Tais estimativas originaram-se da comparação entre as prevalências da trissomia do cromossomo 21 ao nascimento e em mulheres submetidas à amniocentese no segundo trimestre ou à BVC no primeiro trimestre.

A taxa de óbito fetal espontâneo na trissomia do cromossomo 21 entre a 12<sup>a</sup> semana (quando a medida da TN é obtida) e a 40<sup>a</sup> semana de gravidez é cerca de 30%; entre 16 semanas (quando a bioquímica materna é realizada) e 40 semanas, é de aproximadamente 20%.

Métodos semelhantes foram introduzidos para produzir estimativas de riscos para outras anomalias cromossômicas. O risco de trissomia dos cromossomos 18 e 13 aumenta com a idade materna e diminui com o avançar da gestação. A taxa de óbito fetal entre a 12<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semana é de aproximadamente 80% (Tabela 2).

A síndrome de Turner acontece, normalmente, devido à perda do cromossomo X de origem paterna. Conseqüentemente, a frequência de concepção de embriões 45,X, diferentemente de outras cromossomopatias, não está relacionada com a idade materna. A prevalência da síndrome de Turner é de aproximadamente um em 1.500 na 12<sup>a</sup> semana, um em 3.000 na 20<sup>a</sup> semana e um em 4.000 na 40<sup>a</sup> semana. Para as outras anomalias dos cromossomos sexuais (47,XXX, 47,XXXY e 47,XYY), também não existe correlação significativa com a idade materna. Uma vez que a mortalidade intra-uterina resultante dessas anomalias cromossômicas não é maior do que em fetos normais, a prevalência total (cerca de um em 500) não diminui com a idade gestacional. A poliploidia afeta aproximadamente 2% das concepções diagnosticadas, mas é altamente letal e, sendo assim, muito raramente observada em

**Tabela 2.** Risco estimado para trissomia dos cromossomos 21, 18 e 13 (1/número apresentado na tabela) em relação à idade materna e gestacional.

| Idade Materna (anos) | Trissomia 21<br>Idade Gestacional (semanas) |      |      |      | Trissomia 18<br>Idade Gestacional (semanas) |      |      |       | Trissomia 13<br>Idade Gestacional (semanas) |       |       |       |
|----------------------|---|------|------|------|---|------|------|-------|---|-------|-------|-------|
|                      | 12  | 16   | 20   | 40   | 12  | 16   | 20   | 40    | 12  | 16    | 20    | 40    |
| 20                   | 1068  | 1200 | 1295 | 1527 | 2484  | 3590 | 4897 | 18013 | 7826  | 11042 | 14656 | 42423 |
| 25                   | 946   | 1062 | 1147 | 1352 | 2200  | 3179 | 4336 | 15951 | 6930  | 9778  | 12978 | 37567 |
| 30                   | 626   | 703  | 759  | 895  | 1456  | 2103 | 2869 | 10554 | 4585  | 6470  | 8587  | 24856 |
| 31                   | 543   | 610  | 658  | 776  | 1263  | 1825 | 2490 | 9160  | 3980  | 5615  | 7453  | 21573 |
| 32                   | 461   | 518  | 559  | 659  | 1072  | 1549 | 2114 | 7775  | 3378  | 4766  | 6326  | 18311 |
| 33                   | 383   | 430  | 464  | 547  | 891   | 1287 | 1755 | 6458  | 2806  | 3959  | 5254  | 15209 |
| 34                   | 312   | 350  | 378  | 446  | 725   | 1047 | 1429 | 5256  | 2284  | 3222  | 4277  | 12380 |
| 35                   | 249   | 280  | 302  | 356  | 580   | 837  | 1142 | 4202  | 1826  | 2576  | 3419  | 9876  |
| 36                   | 196   | 220  | 238  | 280  | 456   | 659  | 899  | 3307  | 1437  | 2027  | 2691  | 7788  |
| 37                   | 152   | 171  | 185  | 218  | 354   | 512  | 698  | 2569  | 1116  | 1575  | 2090  | 6050  |
| 38                   | 117   | 131  | 142  | 167  | 272   | 393  | 537  | 1974  | 858   | 1210  | 1606  | 4650  |
| 39                   | 89  | 100  | 108  | 128  | 208   | 300  | 409  | 1505  | 654   | 922   | 1224  | 3544  |
| 40                   | 68  | 76   | 82   | 97   | 157   | 227  | 310  | 1139  | 495   | 698   | 927   | 2683  |
| 41                   | 51  | 57   | 62   | 73   | 118   | 171  | 233  | 858   | 373   | 526   | 698   | 2020  |
| 42                   | 38  | 43   | 46   | 55   | 89  | 128  | 175  | 644   | 280   | 395   | 524   | 1516  |

nascidos vivos. As prevalências dessas anomalias na 12<sup>a</sup> e na 20<sup>a</sup> semanas de gravidez são de aproximadamente um em 2.000 e um em 250.000, respectivamente.

#### Efeito da idade materna e da idade gestacional sobre o risco de aneuploidias

- O risco de trissomias aumenta com o avanço da idade materna.
- Os riscos para síndrome de Turner e triploidia não se alteram com a idade materna.
- Quanto mais precoce a gestação, maior a probabilidade de aberrações cromossômicas.
- A taxa de óbito fetal na trissomia do cromossomo 21 entre 12 semanas (quando a medida da TN é realizada) e 40 semanas é de cerca de 30%; entre 16 semanas (quando a bioquímica materna é realizada) e 40 semanas, é de aproximadamente 20%.
- Nas trissomias dos cromossomos 18 e 13 e na síndrome de Turner, a taxa de óbito fetal entre 12 e 40 semanas é de cerca de 85%.

### Gestação Prévia Afetada

O risco de recorrência de trissomias é 0,75% maior do que o risco calculado considerando-se somente as idades materna e gestacional. Portanto, para uma mulher de 35 anos com história prévia de trissomia do cromossomo 21, o risco na 12<sup>a</sup> semana de gestação aumenta de um em 249 (0,40%) para um em 87 (1,15%); para uma mulher de 25 anos, o risco aumenta de um em 946 (0,106%) para um em 117 (0,855%).

O possível mecanismo responsável por esse aumento no risco é o fato de que, em uma pequena proporção (menos de 5%) dos casais que tiveram uma gravidez previamente acometida, existe mosaicismos de um dos genitores ou um defeito genético que

interfere no processo normal de disjunção. As evidências científicas sugerem que a recorrência é cromossomo específica; portanto, na maioria dos casos, o mecanismo mais provável é o mosaicismismo em um dos pais.

#### Recorrência de anomalias cromossômicas

- Se uma mulher tem história prévia de trissomia, o risco na gestação atual é 0,75% mais alto do que o risco *a priori*.
- A recorrência é cromossomo específica.

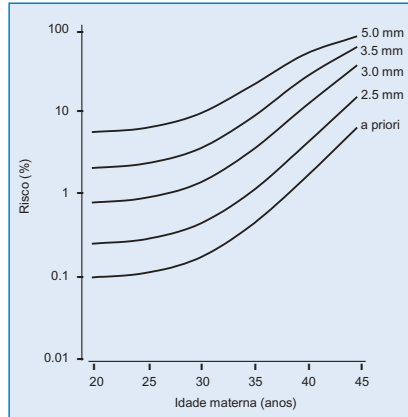
## Translucência Nucal

A TN normalmente aumenta com o avançar da idade gestacional e com o aumento do comprimento crânio-nádega (CCN). Em um feto com determinado CCN, cada medida da TN representa um fator de correção (ou risco relativo), que é multiplicado pelo risco *a priori* específico para a idade gestacional e a idade materna, para cálculo do novo risco. Quanto maior a medida da TN, maior o fator de correção; logo, maior o novo risco. Em contrapartida, quanto menor a medida da TN, menor o fator de correção e, conseqüentemente, menor o novo risco (Figura 6).

## Osso nasal e outros marcadores ultra-sonográficos no primeiro trimestre de gravidez

Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, o osso nasal não é visível ao exame ultra-sonográfico em 60% a 70% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em cerca de 2% dos fetos cromossomicamente normais.

Alterações na onda de velocidade de fluxo no ducto venoso são observadas em 80% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em 5% dos fetos euplóides. De forma semelhante, a prevalência

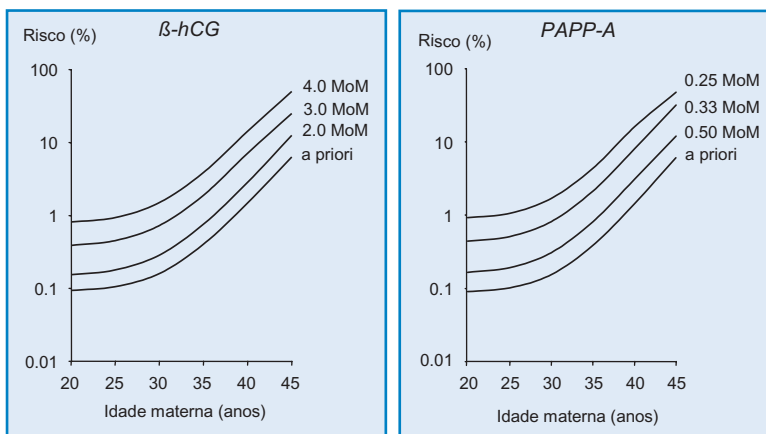


**Figura 6.** Risco para trissomia do cromossomo 21 relacionado a idade materna (risco *a priori*) na 12ª semana de gestação e efeito da espessura da TN fetal.

de outros marcadores ultra-sonográficos, como onfalocele, megabexiga e artéria umbilical única, é maior em certas aneuploidias do que em fetos com cariótipo normal. Cada um desses marcadores ultra-sonográficos está associado a um fator de correção, que pode ser multiplicado pelo risco basal para se calcular um novo risco.

## Avaliação bioquímica sérica materna no primeiro trimestre de gravidez

O nível sérico materno da fração livre do  $\beta$ -hCG normalmente diminui com a idade gestacional. Em gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 21, esse nível aumenta. O nível de PAPP-A no sangue materno geralmente aumenta com o transcorrer da gravidez e, em gestações com trissomia do cromossomo 21, diminui. Para uma determinada idade gestacional, cada nível da fração livre do  $\beta$ -hCG e PAPP-A representa um fator de correção que é multiplicado pelo risco *a priori* para se calcular o novo risco. Quanto mais alto o nível da fração livre do  $\beta$ -hCG e mais baixo o nível de PAPP-A, mais alto o risco de trissomia do cromossomo 21 (Figura 7).



**Figura 7.** Risco relacionado à idade materna para trissomia do cromossomo 21, na 12ª semana de gestação (risco *a priori*), e efeito do nível da fração livre do  $\beta$ -hCG (à esquerda) e PAPP-A (à direita).

## ESPESSURA DA TN

### Higromas císticos, edema nuchal e TN

Durante o segundo e terceiro trimestres de gestação, o acúmulo excessivo de fluido na região cervical posterior do feto pode ser chamado de higroma cístico ou de edema nuchal.

Em cerca de 75% dos fetos com higromas císticos existe uma anomalia cromossômica, sendo que, em 95% desses, a anomalia é a síndrome de Turner.

O edema nuchal tem etiologia variada. Em um terço dos casos, anomalias cromossômicas são encontradas, e em cerca de 75% dessas são observadas as trissomias dos cromossomos 21 ou 18. O edema também está associado a defeitos cardiovasculares e pulmonares, displasias esqueléticas, infecções e distúrbios metabólicos e hematológicos. Dessa forma, o prognóstico de fetos cromossomicamente normais com edema nuchal é geralmente ruim.

No primeiro trimestre de gravidez, o termo TN é genérico, sendo utilizado, independentemente da presença de septações, e podendo restringir-se ao pescoço ou englobar todo o feto. Durante o segundo trimestre, a TN tende a desaparecer, mas em alguns casos, evolui para edema nuczal ou higromas císticos com ou sem hidropisia fetal. A incidência e o prognóstico das anomalias não podem ser previstos pela aparência ultra-sonográfica da lesão.

A TN aumentada está associada à trissomia do cromossomo 21, à síndrome de Turner, a outras anomalias cromossômicas e também a síndromes genéticas. A incidência dessas anomalias está relacionada à medida da TN, não à sua aparência. Ademais, é possível padronizar-se um exame e realizar-se auditoria de resultados de medidas, mas não de resultados subjetivos.

#### Translucência nuczal – definição

- A TN é a aparência ultra-sonográfica do acúmulo de fluido na região cervical posterior do feto no primeiro trimestre da gravidez.
- O termo TN é utilizado, independentemente da aparência do acúmulo de líquido e pode restringir-se apenas a região cervical ou englobar todo o feto.
- A incidência de anomalias, cromossômicas ou não, está relacionada à medida da TN, não à sua aparência. Durante o segundo trimestre, a translucência pode desaparecer ou, em alguns casos, evoluir para edema nuczal ou higromas císticos, com ou sem hidropisia fetal.

## Técnica de medida da TN

A habilidade para se obter uma medida confiável da TN depende de treinamento adequado e de adesão à técnica padronizada com a finalidade de se alcançar uniformidade dos resultados obtidos por diferentes operadores.



## Idade gestacional e CCN

A idade gestacional considerada ótima para a medida da TN é a compreendida entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias. O CCN mínimo é de 45 mm e o máximo, de 84 mm.

As razões para a seleção de 13 semanas e seis dias como o limite superior são: primeiramente, para oferecer a mulheres com fetos acometidos a opção de interromper a gravidez no primeiro trimestre; em segundo lugar, pelo fato de a incidência de acúmulo excessivo de fluido nucal em fetos com anomalias cromossômicas ser menor entre 14–18 semanas; e terceiro, porque a taxa de sucesso na obtenção da medida da TN entre 10–13 semanas é de 98–100%, diminuindo para 90% na 14ª semana, pois o feto assume uma posição vertical, tornando a obtenção da imagem adequada mais difícil.

Existem duas razões para a escolha de 11 semanas como a idade gestacional mais precoce para a medida da TN: primeiramente, porque a BVC não deve ser realizada antes dessa idade gestacional (devido ao risco de amputação transversa de membros fetais); em segundo lugar, sabe-se que muitas malformações fetais graves podem ser diagnosticadas por meio da ultra-sonografia no primeiro trimestre, desde que a idade gestacional mínima por ocasião do exame seja de 11 semanas. Seguem alguns exemplos: a exclusão da acrania e, portanto, da anencefalia, não pode ser feita antes de 11 semanas, pois a ossificação do crânio fetal não é vista por meio da ultra-sonografia antes dessa idade gestacional; o exame das quatro câmaras cardíacas e das principais artérias somente é possível após 10 semanas; entre a 8ª e a 10ª semanas, todos os fetos demonstram herniação umbilical fisiológica, não sendo, portanto, possível confirmar-se ou excluir-se onfalocele nesse período; a bexiga fetal pode ser vista em apenas 50% dos fetos na 10ª semana, em 80% na 11ª semana e em 100% dos casos na 12ª semana.

## *Imagem e medida*

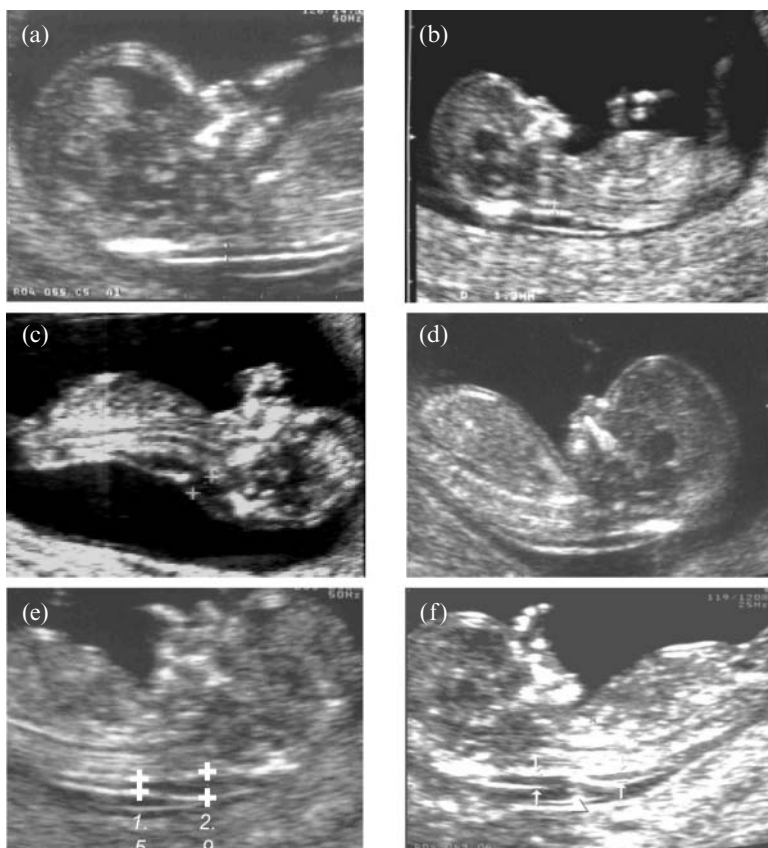
Para a avaliação da TN, o aparelho de ultra-sonografia deve ser de alta resolução, com função *cine-loop* e calibradores de medida que possibilitem medidas de até décimos de milímetros. A TN pode ser obtida satisfatoriamente por via transabdominal em aproximadamente 95% dos casos; nos demais, é necessário realizar o exame por via endovaginal. Os resultados obtidos pelas duas vias são semelhantes.

Somente a cabeça e a região superior do tórax do feto devem ser incluídos na imagem para a medida da TN (Figura 8). A imagem deve ser ampliada o máximo possível, de modo que um mínimo movimento dos calibradores de medida corresponda a apenas 0,1 mm. Pode-se aumentar o tamanho da imagem tanto antes como depois de congelá-la. Além disso, o ganho deve ser diminuído a fim de minimizar subestimações ocasionadas por linhas pouco precisas delimitando a TN.

Um corte longitudinal mediano do feto, como o utilizado para a aferição do CCN, deve ser obtido. A TN deve ser medida com o feto em posição neutra, pois a hiperestensão cervical poderá acarretar em aumento da medida em até 0,6 mm, ao passo que a flexão poderá diminuí-la em até 0,4 mm.

Deve-se distinguir cuidadosamente a pele do feto da membrana amniótica porque, nessa fase da gestação, ambas apresentam-se como finas linhas hiperecogênicas (Figura 8a). Para tanto, pede-se que a paciente tussa ou, eventualmente, deve-se percutir o seu abdômen, para que o feto se afaste da membrana.

A espessura máxima do espaço anecóico (translucência) entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical deve ser medida (Figura 8e). Os calibradores de medida devem ser



**Figura 8.** Imagens ultra-sonográficas de feto na 12ª semana. Todas as seis imagens demonstram um bom corte longitudinal. A imagem (a) é adequada para a medida da TN porque somente a cabeça e a parte superior do tórax estão incluídas, e a pele nucal, que é fina, pode ser vista separadamente da membrana amniótica. Na imagem (b), a ampliação é pequena demais para a medida precisa da TN. Na imagem (c), o feto apresenta-se hiperestendido e, em (d), hiperfletido. Na imagem (e), a maior espessura da TN deve ser medida. Em (f), observa-se o cordão umbilical em torno da região cervical. Nesses casos, duas medidas devem ser realizadas, uma cranialmente e a outra caudalmente ao cordão, devendo a média entre elas ser utilizada para o cálculo do risco.

posicionados sobre as linhas que definem a TN. A linha horizontal do marcador deve ser posicionada de tal maneira que se torne pouco visível ao fundir-se com a linha ecogênica da borda, sem posicioná-la na área correspondente ao fluido nucal. Durante o

exame, mais de uma medida da TN deve ser obtida e a maior delas é a que deve ser utilizada.

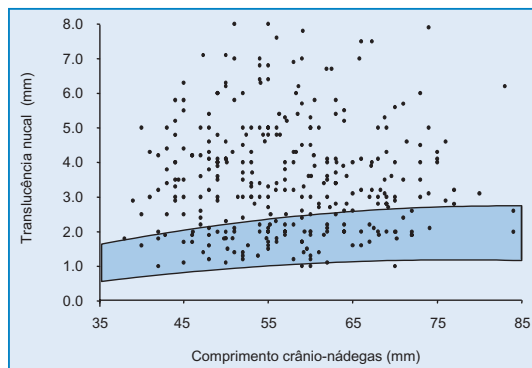
Ocasionalmente o cordão umbilical encontra-se em torno da região cervical do feto (5–10% dos casos), o que pode levar à falsa impressão de que a TN está aumentada. Nessas circunstâncias, as medidas da TN cranialmente e caudalmente ao cordão são diferentes e, para o cálculo do risco, é mais seguro que se utilize a média entre as duas (Figura 8f).

Não existem diferenças clínicas relevantes na medida da TN com relação à raça, à paridade, ao hábito de fumar, ao controle do diabetes, à concepção assistida, ao sangramento em fases iniciais da gestação, bem como ao sexo do feto. A variação inter e intra-observador nas medidas da TN é menor do que 0,5 mm em 95% dos casos.

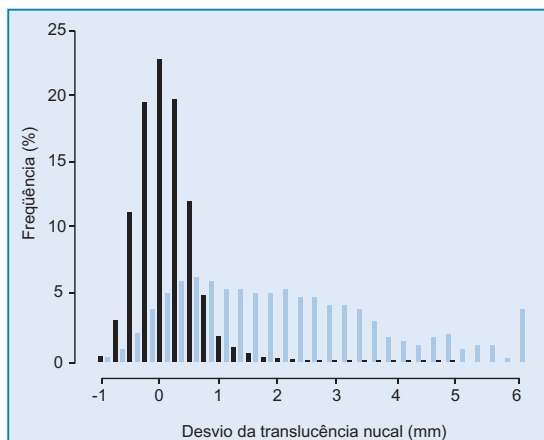
### ***Desvio da medida da TN em relação à mediana***

A TN aumenta de acordo com o CCN. Assim, é essencial levar-se em consideração a idade gestacional ao se determinar se algum valor da TN está aumentado. Em estudo que abrangeu 96.127 gestações, a espessura mediana e no percentil 95º da TN, correspondente ao CCN de 45 mm, foi de 1,2 mm e 2,1 mm, respectivamente. Para um CCN de 84 mm, a mediana e percentil 95 foram respectivamente 1,9 mm e 2,7 mm (Snijders *et al.*, 1998).

No rastreamento para anomalias cromossômicas, os riscos individualizados são encontrados multiplicando-se o risco *a priori*, (baseado na idade materna e idade gestacional) pelo fator de correção. Este vai depender da diferença entre a medida da TN observada (valor do Delta em milímetros) e a mediana normal para o mesmo CCN (Figs. 9–11).

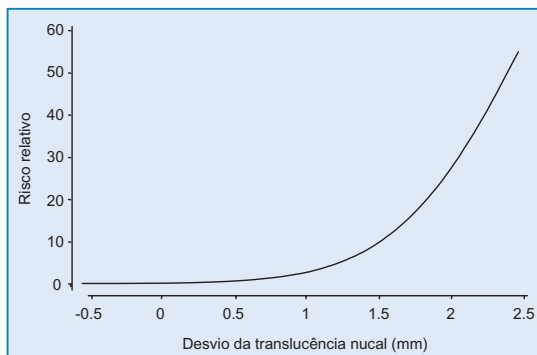


**Figura 9.** Medida da TN em 326 fetos com trissomia do cromossomo 21, projetada no gráfico de distribuição normal para o CCN (5º e 95º percentis).



**Figura 10.** Distribuição da espessura da TN expressa como desvio da mediana normal esperada para determinado CCN, em fetos com cromossomos normais (barras negras) e em fetos com trissomia do cromossomo 21 (barras azuis).

Ao se utilizarem marcadores bioquímicos séricos maternos no rastreamento de trissomia do cromossomo 21, uma abordagem diferente foi empregada, levando-se em consideração alterações no nível dos marcadores com o decorrer da gestação. Essa metodologia envolve a conversão da medida da concentração do



**Figura 11.** Risco relativo (fator de correção) para a trissomia do cromossomo 21, considerando-se o desvio da espessura da TN em relação à mediana normal para determinado CCN.

marcador em um múltiplo da mediana (MoM), encontrada em gravidezes cromossomicamente normais com a mesma idade gestacional. Essencialmente, deriva-se a distribuição gaussiana do  $\log_{10}(\text{TN MoM})$  na trissomia do cromossomo 21 e em gestações normais. A altura das distribuições em dado valor do MoM, que é o fator de correção para a trissomia do cromossomo 21, é utilizada para modificar-se o risco *a priori* relacionado à idade materna e, assim, obter-se o risco específico para aquela paciente.

O rastreamento de trissomia do cromossomo 21 por meio da TN, utilizando-se o método do 'Delta' oferece riscos precisos e específicos para cada paciente (Spencer *et al.*, 2003a). Observou-se, no entanto, que a utilização de MoM para a TN é inadequada, porque nenhuma das três condições básicas para a utilização desse método é válida, a saber: na população não acometida, as distribuições dos MoM da TN (TN MoM) e  $\log_{10}(\text{TN MoM})$  não são gaussianas; o desvio-padrão não permanece constante com o decorrer da gestação; o valor mediano do MoM em gestações com trissomia do cromossomo 21 não é uma proporção constante

da mediana em gestações não acometidas. Dessa forma, a utilização de MoM superestima o risco de trissomia na 11<sup>a</sup> semana e subestima consideravelmente o risco na 13<sup>a</sup> semana.

#### Técnica de medida da TN

- A idade gestacional deve estar compreendida entre 11–13<sup>+6</sup> semanas e o CCN deve medir de 45 a 84 mm.
- Um corte longitudinal mediano deve ser obtido e a TN deve ser medida com o feto em posição neutra.
- Somente a cabeça e a parte superior do tórax devem ser incluídas na imagem. A ampliação deve ser a maior possível e sempre de tal forma que cada movimento mínimo dos calibradores de medida identifique pelo menos 0,1 mm na medida.
- A espessura máxima da translucência entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical deve ser medida. É importante fazer-se a distinção entre a pele fetal e âmnio.
- Os calibradores de medida devem ser posicionados sobre as linhas que definem a TN – de tal maneira, que se tornem quase invisíveis ao se fundirem com as bordas hiperecogênicas, e não com o fluido.
- Durante o exame, mais de uma medida deve ser realizada e a maior delas deve ser utilizada.

### Treinamento dos ultra-sonografistas e avaliação da qualidade da medida da TN

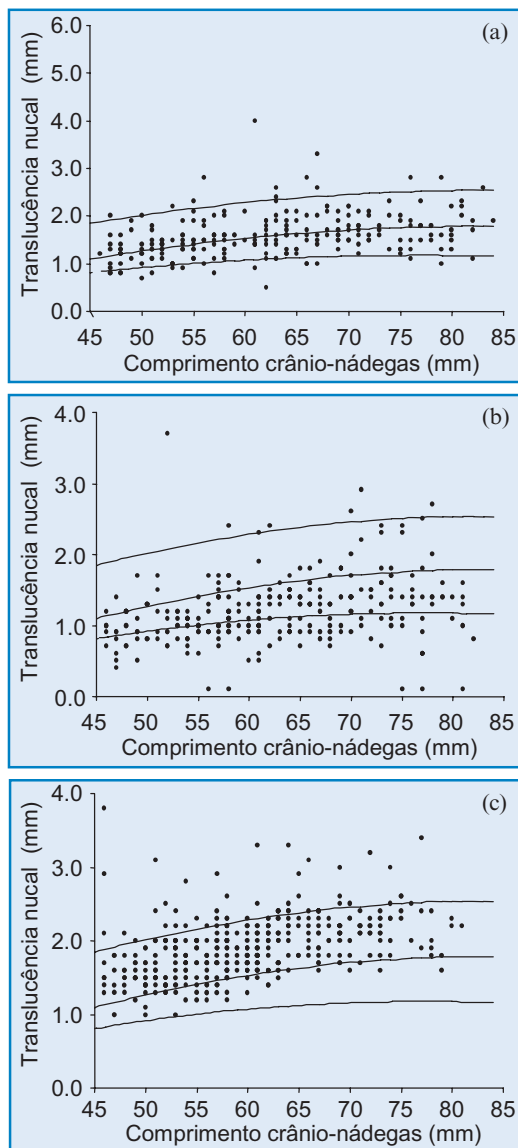
Treinamento apropriado dos ultra-sonografistas e adesão à técnica padronizada para a medida da TN são pré-requisitos para uma boa prática clínica. Ademais, o sucesso de um programa de rastreamento de trissomia do cromossomo 21 depende da presença de um sistema regular de auditoria dos resultados e avaliação contínua da qualidade das imagens.

Todos aqueles que realizam exames ultra-sonográficos fetais devem ser capazes de medir adequadamente o CCN e obter um corte longitudinal apropriado da coluna do feto. É fácil para esses ultra-sonografistas adquirir, dentro de poucas horas, a habilidade para medir a TN. No entanto, a capacidade de se realizar essa medida e de se obter resultados reprodutíveis melhora com o treinamento. Bons resultados são obtidos após 80 exames transabdominais e 100 endovaginais.

Vários estudos têm demonstrado que a auditoria contínua das imagens e da distribuição das medidas da TN é essencial para a avaliação da qualidade de um centro de ultra-sonografia, como também útil para identificar ultra-sonografistas cujos resultados estejam fora da distribuição esperada. A variação entre as medidas obtidas por diferentes observadores diminui consideravelmente depois de uma fase inicial de aprendizado e de *feedback* com relação à distribuição de suas medidas e à qualidade de suas imagens.

A *Fetal Medicine Foundation* (FMF), uma instituição sem fins lucrativos no Reino Unido, estabeleceu o processo de treinamento e controle de qualidade para a introdução do rastreamento da trissomia do cromossomo 21 por meio da TN, na prática clínica. O treinamento baseia-se em um curso teórico, instrução prática para obtenção de imagem adequada para a medida correta da TN, e apresentação de uma coleção de imagens. Na avaliação dessas imagens são verificadas a ampliação, adequação do corte (longitudinal mediano), se a posição fetal é neutra, se o âmnio pode ser visto separadamente da membrana nuchal e se os calibradores de medida estão posicionados adequadamente. O controle de qualidade é realizado pela avaliação da distribuição das medidas da TN (Figura 12) e pelo exame de uma amostra de imagens obtidas por cada ultra-sonografista envolvido no programa de rastreamento.





**Figura 12.** Distribuição da medida da TN. Em (a), a distribuição é adequada; em (b), as medidas estão subestimadas e em (c), superestimadas.

### Treinamento dos ultra-sonografistas em medida da TN e controle de qualidade

- Treinamento apropriado dos ultra-sonografistas e adesão à técnica padronizada para a medida da TN são pré-requisitos para uma boa prática clínica.
- O sucesso de um programa de rastreamento de trissomia do cromossomo 21 necessita da presença de um sistema regular de auditoria dos resultados e da avaliação contínua da qualidade das imagens.
- O treinamento constitui-se em um curso teórico, em instrução prática sobre como se obter a imagem adequada para a medida correta da TN, além da apresentação de uma coleção de imagens.
- O controle de qualidade baseia-se na avaliação da distribuição das medidas da TN e no exame de amostra das imagens obtidas por cada ultra-sonografista envolvido no programa de rastreamento de trissomia do cromossomo 21.

## Espessura da TN e risco de anomalias cromossômicas

Em 1992, um estudo da medida da TN antes da BVC para cariótipo fetal indicou que, em uma alta proporção de fetos com cromossomopatias, a espessura da TN estava aumentada (Nicolaides *et al.*, 1992). Essa associação foi subsequentemente confirmada em vários outros estudos no início dos anos 90. Assim, em dados combinados de 17 séries envolvendo um total de 1.690 pacientes com TN aumentada, a incidência de anomalias cromossômicas foi de 29% (Nicolaides, 2004). No entanto, existiam grandes diferenças entre os estudos com relação à incidência de anomalias cromossômicas em fetos com a TN aumentada, variando de 11% a 88%, por causa de variações na distribuição da idade materna das populações examinadas e da definição da espessura mínima anormal, que oscilou entre 2 mm e 10 mm.

Estudos realizados em meados dos anos 90 demonstraram que: em gestações normais, a TN aumenta com a idade gestacional; a TN na trissomia do cromossomo 21 e em outras aberrações cromossômicas graves está aumentada; o risco de trissomias pode ser derivado da multiplicação do risco *a priori*, baseado na idade materna e na idade gestacional, pelo fator de correção, que depende do grau de desvio da medida da TN em relação à mediana normal para o CCN (Nicolaides *et al.*, 1994, Pandya *et al.*, 1995).

Foi estimado que, em uma população de gestantes com idade média de 28 anos e usando-se um ponto de corte de um em 300 para definição de um grupo de alto risco, seriam detectados cerca de 80% dos fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 21, com uma taxa de falso-positivo de 5%.

#### Translucência nucal – cálculo do risco específico para cada paciente

- O risco de trissomias deriva-se da multiplicação do risco *a priori*, relacionado à idade materna e à idade gestacional, pelo fator de correção da TN.
- O fator de correção derivado da medida da TN depende do grau de desvio da medida em relação à mediana normal para o CCN.

## Implementação do rastreamento da trissomia do cromossomo 21 por meio da TN na prática clínica

Em vários estudos prospectivos intervencionistas, examinou-se a implementação do rastreamento de trissomia do cromossomo 21 por meio da TN na prática clínica (Nicolaides, 2004).

Em alguns desses estudos, o grupo de risco era definido pelo ponto de corte da TN ou pelo risco derivado da idade materna e

do desvio da TN em relação à mediana normal para determinado CCN.

Achados importantes desses estudos são: a TN foi medida com sucesso em mais de 99% dos casos; houve variações inevitáveis nas taxas de falso-positivo e de detecção entre os estudos por diferenças nas distribuições da idade materna e da medida da TN ou no risco usado como ponto de corte; por fim, em dados envolvendo mais de 200.000 gestações, incluindo mais de 900 fetos com trissomia do cromossomo 21, a medida da TN permitiu a identificação de mais de 75% dos fetos acometidos pela síndrome de Down e ainda por outras anomalias cromossômicas importantes, com uma taxa de falso-positivo de 5%. Considerando-se uma taxa de detecção de 60%, uma taxa de falso-positivo de 1% foi obtida (Nicolaides, 2004).

No maior estudo, coordenado pela FME, 100.311 gestações únicas foram examinadas por ultra-sonografistas devidamente treinados em 22 centros no Reino Unido (Snijders *et al.*, 1998). Em todos os casos, os riscos específicos foram calculados com base na idade materna, na idade gestacional e nas medidas da TN e do CCN. Resultados pós-natais foram obtidos em 96.127 casos, que incluíam 326 trissomias do cromossomo 21 e 325 outras aberrações cromossômicas (Tabela 3). A idade gestacional média à época do exame de rastreamento foi de 12 semanas (entre 11–14 semanas) e a idade materna média foi de 31 anos.

O risco estimado para a trissomia do cromossomo 21 estava acima de um em 300, em 8% das gestações com fetos normais, em 82% daquelas com fetos portadores da síndrome de Down e em 78% daquelas com fetos acometidos por cromossomopatias. Para uma taxa de falso-positivo de 5%, a precisão desse nível de corte de 77% (72% a 82%, intervalo de confiança 95%).

**Tabela 3.** Estudo multicêntrico coordenado pela FMF. Número de gestações com TN acima do percentil 95 e risco estimado para trissomia do cromossomo 21 de um em 300 ou mais, baseado na idade materna, na TN e no CCN.

| Cariótipo Fetal    | N      | TN >percentil 95 | Risco $\geq 1$ in 300 |
|--------------------|--------|------------------|-----------------------|
| Normal             | 95,476 | 4,209 (4.4%)     | 7,907 (8.3%)          |
| Trissomia 21       | 326    | 234 (71.2%)      | 268 (82.2%)           |
| Trissomia 18       | 119    | 89 (74.8%)       | 97 (81.5%)            |
| Trissomia 13       | 46     | 33 (71.7%)       | 37 (80.4%)            |
| Síndrome de Turner | 54     | 47 (87.0%)       | 48 (88.9%)            |
| Triploidia         | 32     | 19 (59.4%)       | 20 (62.5%)            |
| Outros*            | 64     | 41 (64.1%)       | 51 (79.7%)            |
| Total              | 96,127 | 4,767 (5.0%)     | 8,428 (8.8%)          |

\*Deleções, trissomias parciais, translocações não-balanceadas, aneuploidias dos cromossomos sexuais

### Óbito fetal espontâneo

O rastreamento de anomalias cromossômicas no primeiro trimestre de gravidez oferece a vantagem de um diagnóstico pré-natal mais precoce e, conseqüentemente, da interrupção da gestação de forma menos traumática. Uma desvantagem potencial é que o rastreamento precoce identifica as gestações cromossomicamente anormais que estariam fadadas ao abortamento espontâneo. Aproximadamente 30% dos fetos com cromossopatias morrem entre 12 semanas e o termo. Essa questão é, sem dúvida, uma fonte potencial de crítica a todos os métodos de rastreamento pré-natal, incluindo a bioquímica sérica materna no 2º trimestre, pois a taxa de mortalidade intra-uterina entre 16 semanas e o termo é de cerca de 20%.

Em estudos de rastreamento pré-natal, é impossível saber quantos casos com trissomia do cromossomo 21, cuja gestação foi

interrompida, teriam resultado em nativivos. No entanto, é possível estimar-se o impacto do rastreamento pré-natal sobre a prevalência de nascidos vivos que apresentam trissomia do cromossomo 21. Isso pode ser feito comparando-se o número de nascidos vivos acometidos com o número estimado, com base na prevalência da trissomia do cromossomo 21 relacionada à idade materna e à distribuição da idade materna na população rastreada. No estudo de rastreamento da FMF, por meio da combinação da idade materna e da TN, e utilizando-se como ponto de corte o risco de um em 300, obteve-se uma taxa de falso-positivo de 8,3% e sensibilidade de 82,2% (Snijders *et al.*, 1998). Foi estimado que o rastreamento pré-natal seguido de teste diagnóstico invasivo e interrupção seletiva das gestações acometidas reduziria a prevalência potencial de nascidos vivos com trissomia do cromossomo 21 em 78% a 82%.

#### TN – eficácia no rastreamento para a trissomia do cromossomo 21

- Estudos prospectivos em mais de 200.000 gestações, incluindo mais de 900 fetos com trissomia do cromossomo 21, têm demonstrado que o rastreamento por meio da TN pode identificar mais de 75% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 para uma taxa de falso-positivo de 5%.
- A TN aumentada não identifica, necessariamente, os fetos trissômicos fadados ao óbito intra-uterino.
- A taxa de detecção da trissomia do cromossomo 21, observada com o rastreamento por meio da TN, é somente 2% a 3% mais elevada do que a taxa de detecção de gestações acometidas, que, potencialmente, resultariam em nascidos vivos.

## Estudos observacionais

A habilidade para se realizar uma medida confiável da TN depende de treinamento apropriado, de adesão à técnica

padronizada e de motivação do ultra-sonografista. Todos esses componentes são bem ilustrados pelas diferenças entre os resultados de estudos intervencionistas e observacionais, nos quais os ultra-sonografistas eram solicitados a obter a medida da TN mas não a agir com base nesse resultado. A medida da TN foi obtida em mais de 99% dos casos quando o estudo era intervencionista, mas em apenas 75% dos casos nos estudos observacionais. Ademais, nos estudos intervencionistas, a TN estava aumentada em 76,8% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em 4,2% dos fetos cromossomicamente normais, em comparação com as taxas de 38,4% e 5% nos estudos observacionais (Nicolaidis, 2004).

Nos estudos observacionais, os exames eram freqüentemente realizados durante idades gestacionais inapropriadas ou os ultra-sonografistas não eram adequadamente treinados ou suficientemente motivados para medir a TN. Por exemplo: em um dos estudos, no qual esses profissionais foram instruídos a não despendar tempo extra, para a realização do exame, além do necessário para a obtenção do CCN, a TN foi medida com sucesso em apenas 66% dos casos (Roberts *et al.*, 1995). Em outro estudo, a medida do CCN era menor do que 33 mm em 54% dos casos e os ultra-sonografistas, que foram instruídos a obter a medida da TN em três minutos, não foram capazes de fazê-lo em 42% dos casos (Kornman *et al.*, 1996). Esses problemas metodológicos são ressaltados em um outro estudo envolvendo 47.053 gestações únicas examinadas entre 6–16 semanas (Wald *et al.*, 2003a). Em 23% das pacientes, uma medida válida da TN não foi obtida porque os exames foram realizados em idades gestacionais inadequadas, ou porque os ultra-sonografistas foram incapazes de obter a medida, ou porque nenhuma das imagens foi considerada de qualidade aceitável.

## TN e bioquímica sérica materna

Gestações com fetos trissômicos estão associadas a alterações na concentração sérica de vários produtos feto-placentários, incluindo-se a alfa-feto proteína (AFP), a fração livre do  $\beta$ hCG, o estriol não-conjugado (uE3), a inibina A e a PAPP-A. O rastreamento no segundo trimestre da gravidez, por meio da idade materna e várias combinações da fração livre do  $\beta$ hCG, da AFP, do uE3 e da inibina A, pode identificar 50% a 75% dos fetos com trissomia do cromossomo 21, com uma taxa de falso-positivo de 5%. O rastreamento no primeiro trimestre, por meio da combinação da idade materna, da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A, identifica cerca de 60% das gestações acometidas, para uma taxa de falso-positivo de 5%. No entanto, um componente essencial do rastreamento bioquímico é a datação precisa da gestação por meio da ultra-sonografia, sem a qual a sensibilidade do rastreamento diminui para cerca de 10%.

### *TN e bioquímica sérica materna no primeiro trimestre de gestação*

Nas gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 21 na 12ª semana, a concentração sérica materna da fração livre do  $\beta$ hCG (cerca de 2 MoM) é mais alta do que em fetos cromossomicamente normais, e a concentração da PAPP-A é mais baixa (cerca de 0,5 MoM). A diferença entre a concentração da fração livre do  $\beta$ hCG em fetos normais e com trissomia do cromossomo 21 aumenta com o decorrer da gestação e a diferença na PAPP-A diminui. Essas variações temporais no nível dos marcadores e associação com o peso materno devem ser levadas em consideração no desenvolvimento de um algoritmo para risco, de forma a fornecer riscos precisos e específicos para cada paciente.

Não existe associação significativa entre a TN fetal e a fração livre do  $\beta$ hCG ou PAPP-A em gestações normais ou com trissomia do



cromossomo 21; portanto, os marcadores ultra-sonográficos e bioquímicos podem ser conjugados para oferecer um rastreamento mais efetivo do que qualquer um deles utilizado isoladamente (Spencer *et al.*, 1999). Seis estudos prospectivos de rastreamento confirmaram a viabilidade e a eficácia da associação da TN à fração livre do  $\beta$ hCG e à PAPP-A. Nos dados combinados de um total de 38.804 gestações, incluindo 182 com trissomia do cromossomo 21, o índice de detecção, para uma taxa de falso-positivo de 5%, foi de 86,3% (Nicolaides, 2004).

Nas trissomias dos cromossomos 18 e 13, os níveis séricos da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A estão diminuídos. Em casos de anomalias dos cromossomos sexuais, a fração livre do  $\beta$ hCG está normal e o nível de PAPP-A encontra-se diminuído. Na triploidia diândrica, o nível sérico materno da fração livre do  $\beta$ hCG está muito aumentado, enquanto que o nível da PAPP-A está diminuído. A triploidia digínica está associada com níveis da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A muito diminuídos. O rastreamento por meio da combinação da TN, PAPP-A e fração livre do  $\beta$ hCG pode identificar cerca de 90% de todas essas anomalias cromossômicas, para uma taxa de falso-positivo de 1%, acrescentada à taxa de falso-positivo de 5% para o rastreamento da trissomia do cromossomo 21.

Importante contribuição para a análise bioquímica foi a introdução de uma nova técnica (*random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-emission*), que oferece medidas automatizadas, precisas e reprodutíveis em 30 minutos após a coleta do sangue. Isso tornou possível a combinação de testes bioquímicos e ultra-sonográficos, assim como o aconselhamento, em uma única consulta, para a avaliação precoce do risco fetal (OSCAR) (Bindra *et al.*, 2002, Spencer *et al.*, 2003b)

## ***TN e bioquímica sérica materna no segundo trimestre de gravidez***

Em mulheres submetidas ao rastreamento de anomalias cromossômicas, por meio de análise bioquímica, após a medida da TN no primeiro trimestre, o risco *a priori* precisa ser ajustado. Estudos prospectivos sobre o rastreamento por meio da combinação da TN no primeiro trimestre com a bioquímica materna no segundo trimestre relataram que, para uma taxa de falso-positivo de 5%, a sensibilidade para a trissomia do cromossomo 21 (85% a 90%) é semelhante à do rastreamento combinado no primeiro trimestre (Nicolaidis, 2004).

## ***Integração do rastreamento no primeiro e segundo trimestres de gravidez***

Um modelo estatístico combinando TN e PAPP-A em soro materno com a fração livre do  $\beta$ hCG, uE3 e inibina-A, no segundo trimestre, estimou que, para uma taxa de falso-positivo de 5%, a taxa de detecção da trissomia do cromossomo 21 poderia ser de 94% (Wald *et al.*, 1999). Esse modelo pressupõe inicialmente que as mulheres deveriam participar de um teste realizado em dois estágios, com um mês de intervalo entre eles, além disso, teriam que submeter-se a exame ultra-sonográfico sem receber informação sobre a normalidade ou não do feto. Por fim deveriam aceitar o diagnóstico e a possibilidade de interrupção da gravidez no somente no segundo trimestre de gestação. Assim, mesmo que as estimativas desse teste hipotético sejam verdadeiras, após validação por estudos prospectivos, é improvável que receba aceitação e disseminação clínica.

Alguns dos problemas logísticos na implementação de um teste integrado são ressaltados pelos resultados de um estudo observacional multicêntrico (SURUSS), que investigou o rastreamento para trissomia do cromossomo 21 no primeiro e segundo trimestres de gravidez (Wald *et al.*, 2003a). O objetivo desse estudo era obter a medida da TN no primeiro trimestre e

coletar soro materno e amostras de urina no primeiro e segundo trimestres. Intervenções foram realizadas com base nos resultados sorológicos do segundo trimestre e todos os dados foram analisados retrospectivamente. Das 47.053 mulheres recrutadas, somente 60% completaram todos os requisitos do protocolo. Nesse estudo, havia 101 casos de trissomia do cromossomo 21 e apenas 75 imagens satisfatórias da TN. Os dados foram utilizados para gerar um modelo estatístico que sugeria que, para uma taxa de falso-positivo de 5%, 93% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 poderiam ser detectados pelo teste integrado. Contudo, é provável que esse modelo não tenha a precisão necessária. As taxas de detecção estimadas, para uma taxa de falso-positivo de 5%, por exemplo, foram de 71% para o teste bioquímico duplo, de 77% para o teste triplice e de 83% para o teste quádruplo, substancialmente maiores do que as taxas de 61%, 66% e 75%, respectivamente observadas pelos mesmos autores no estudo prospectivo de rastreamento (Wald *et al.*, 2003b).

Em estudo semelhante nos Estados Unidos (*FASTER trial – First And Second Trimester Evaluation of Risk trial* – estudo de avaliação de risco no primeiro e segundo trimestres), no subgrupo de 33.557 gestações com dados completos do primeiro e segundo trimestres de gravidez, incluindo 84 casos de trissomia do cromossomo 21, foi estimado que, para uma taxa de falso-positivo de 5,4%, poderiam ser detectados 90% dos fetos com a referida cromossomopatia (Malone *et al.*, 2004).

Estudos prospectivos têm demonstrado que tais resultados são passíveis de serem alcançados através do rastreamento por intermédio da TN, PAPP-A e fração livre do  $\beta$ hCG no primeiro trimestre de gravidez (Bindra *et al.*, 2002, Spencer *et al.*, 2003b). Ao se utilizarem programas de rastreamento, é essencial que se ofereçam serviços de ultra-sonografia e bioquímica sérica de alta qualidade, para o diagnóstico precoce de anomalias

cromossômicas, ao invés de se insistir no emprego de modelos teóricos que não podem ser implementados.

#### Rastreamento por meio de TN e bioquímica sérica materna

- Em gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 21 entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, a concentração sérica da fração livre do  $\beta$ hCG está elevada (cerca de 2 MoM) e a de PAPP-A, diminuída (cerca de 0,5 MoM) em relação a fetos cromossomicamente normais.
- Não existe associação significativa entre a TN e as concentrações séricas maternas de PAPP-A e a fração livre do  $\beta$ hCG em gestações normais ou com trissomia do cromossomo 21. Os marcadores bioquímicos e ultra-sonográficos podem ser associados, propiciando rastreamento mais efetivo do que qualquer um deles quando utilizados isoladamente.
- Estudos prospectivos abrangendo mais de 50.000 gestantes, incluindo mais de 250 fetos com trissomia do cromossomo 21, demonstraram que o rastreamento por meio da combinação da TN com a bioquímica sérica materna no primeiro ou segundo trimestres da gravidez, pode identificar 85% a 90% dos fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 21, para uma taxa de falso-positivo de 5%.
- Nas trissomias dos cromossomos 18 e 13, as concentrações séricas maternas da PAPP-A e a fração livre do  $\beta$ hCG estão diminuídas. Em casos de anomalias dos cromossomos sexuais, a fração livre do  $\beta$ hCG está normal e o nível de PAPP-A encontra-se diminuído. Na triploidia diândrica, o nível sérico materno da fração livre do  $\beta$ hCG está muito aumentado, enquanto o nível de PAPP-A está levemente diminuído. A triploidia digínica está associada com níveis da fração livre do  $\beta$ hCG e PAPP-A significativamente diminuídos. O rastreamento pela combinação de TN, PAPP-A e fração livre do  $\beta$ hCG pode identificar cerca de 90% de todas essas anomalias cromossômicas para uma taxa de falso-positivo de 1%, além dos 5% encontrados no rastreamento para trissomia do cromossomo 21.

## ATITUDE DAS MULHERES EM RELAÇÃO AO RASTREAMENTO NO PRIMEIRO OU SEGUNDO TRIMESTRES DE GRAVIDEZ

Estudos investigando a preferência das gestantes sobre o método de rastreamento têm demonstrado que a grande maioria prefere testes que possam ser realizados no primeiro trimestre. Uma crítica ao rastreamento por meio da TN foi a de que algumas gestantes cujos fetos apresentavam TNs aumentadas, desnecessariamente optaram por testes invasivos e pela interrupção de gestações que, de outra forma, evoluiriam para óbito fetal espontâneo. Em um levantamento sobre preferências das mulheres, cerca de 70% afirmaram que escolheriam a TN como método de rastreamento, mesmo que todas as gestações acometidas pela síndrome de Down, identificadas pelo método, evoluíssem espontaneamente para óbito intra-uterino antes do segundo trimestre de gravidez (Mulvey e Wallace, 2000). Essas mulheres desejavam saber se seus fetos eram portadores da trissomia do cromossomo 21, independentemente do desfecho da gravidez. Elas também queriam saber a razão de um abortamento espontâneo, caso este viesse a ocorrer.

### Importância clínica do respeito à autonomia

A oferta de um serviço de rastreamento de qualidade no primeiro trimestre da gravidez aumenta significativamente a autonomia das gestantes (Chasen *et al.*, 2001).

A maioria das mulheres prefere que o rastreamento e o diagnóstico pré-natal sejam realizados no primeiro trimestre de gravidez.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

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;14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004, Abstract 1*.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

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

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

# 2

## CARACTERÍSTICAS ULTRA-SONOGRÁFICAS DAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

Cada aberração cromossômica tem um padrão de anomalias detectáveis. Este capítulo descreve as características ultra-sonográficas da trissomia do cromossomo 21 e de outras alterações cromossômicas graves no primeiro e segundo trimestres da gravidez.

### EXAME ULTRA-SONOGRÁFICO NO PRIMEIRO TRIMESTRE

Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, todas as anomalias cromossômicas graves estão associadas com a TN aumentada (Snijders *et al.*, 1998). Nas trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13, o padrão de aumento da TN é similar e a medida média se encontra em torno de 2,5 mm acima da mediana normal para o CCN. Na síndrome de Turner, a TN mediana é aproximadamente 8 mm acima da normal.

Além da TN aumentada, na trissomia do cromossomo 21, 60% a 70% dos fetos não têm o osso nasal visível, 25% têm o maxilar superior curto e 80% apresentam fluxo anormal no ducto venoso observado ao Doppler. Na trissomia do cromossomo 18, existe restrição de crescimento intra-uterino de início precoce, tendência à bradicardia, onfalocele em 30% dos casos, osso nasal não visível em 55% dos casos e artéria umbilical única em 75%



dos casos. Na trissomia do cromossomo 13, há taquicardia em mais de 65% dos casos, restrição de crescimento intra-uterino, megabexiga, holoprosencefalia ou onfalocele em cerca de 40% dos casos. Na síndrome de Turner, existe taquicardia em cerca de 50% dos casos com restrição de crescimento intra-uterino de início precoce. Na triploidia, existe restrição de crescimento intra-uterino assimétrico e precoce, bradicardia em 30% dos casos, holoprosencefalia, onfalocele ou cisto de fossa posterior em cerca de 40% dos casos e alterações da placenta em cerca de 30% dos casos.

## Ausência do osso nasal no feto

Em 1866, Langdon Down observou que uma característica comum nos pacientes acometidos pela trissomia do cromossomo 21 era o nariz pequeno. Estudos antropométricos em pacientes com síndrome de Down relataram que a raiz nasal era anormalmente curta em 50% dos casos (Farkas *et al.*, 2001). Analogamente, estudos radiológicos *post-mortem* em fetos com essa cromossomopatia revelaram ausência de ossificação ou hipoplasia do osso nasal em aproximadamente 50% dos casos. Estudos ultra-sonográficos em mulheres com 15–24 semanas de gestação indicaram que cerca de 65% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 tinham o osso nasal ausente ou curto.

O osso nasal de um feto pode ser visibilizado por meio da ultra-sonografia entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação (Cicero *et al.*, 2001). Vários estudos têm demonstrado uma alta associação entre a ausência do osso nasal entre 11–13<sup>+6</sup> semanas e a trissomia do cromossomo 21, assim como com outras anomalias cromossômicas (Nicolaidis, 2004). Nos dados combinados desses estudos em um total de 15.822 fetos, o perfil fetal foi examinado com sucesso em 97,4% dos casos, sendo que o osso nasal estava ausente em 1,4% dos fetos cromossomicamente normais e em 69% dos fetos com trissomia do cromossomo 21.

### Exame ultra-sonográfico do osso nasal no feto

- A gestação deve estar entre 11–13<sup>+6</sup> semanas e o CCN deve medir de 45 a 84 mm.
- A magnificação deve permitir que somente a cabeça e a parte superior do tórax do feto sejam visíveis.
- Um corte longitudinal mediano deve ser obtido e a TN deve ser medida com o feto em posição neutra, com o transdutor posicionado paralelamente à direção do osso nasal.
- Na imagem do nariz, deve haver somente três linhas distintas. A linha superior representa a pele e a inferior, que é mais espessa e ecogênica do que a pele sobrejacente, representa o osso nasal. Uma terceira linha, quase em continuidade com a pele, mas em um nível mais elevado, representa a ponta do nariz.
- Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação, o perfil do feto pode ser examinado com sucesso em mais de 95% dos casos.
- Em fetos cromossomicamente normais, a incidência do osso nasal não visível é menor do que 1% em populações de origem caucasiana e cerca de 10% em pacientes de origem afro-caribenha.
- O osso nasal não é visível em 60% a 70% dos fetos com trissomia do cromossomo 21, em cerca de 50% dos fetos com trissomia do cromossomo 18 e em 30% dos fetos com trissomia do cromossomo 13.
- Para uma taxa de falso-positivo de 5%, o rastreamento por meio da combinação da medida da TN e avaliação do osso nasal e da dosagem sérica materna da fração livre do  $\beta$ hCG e PAPP-A, pode identificar mais de 95% das gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 21.
- É imperativo que os ultra-sonografistas que avaliam o risco através do exame do perfil fetal recebam treinamento adequado e verificação da sua competência na realização de tal exame.

Esses estudos revelaram que a incidência de ausência do osso nasal diminuiu proporcionalmente com o aumento do CCN,

aumentou proporcionalmente com o aumento da espessura da TN e mostrou-se substancialmente mais alta na população afro-caribenha do que na caucasiana. Por conseguinte, no cálculo do risco relativo (*likelihood ratio*) para o rastreamento da trissomia do cromossomo 21, ajustes devem ser feitos levando-se em consideração esses fatores (Cicero *et al.*, 2004).

### ***Rastreamento integrado por meio de ultra-sonografia e bioquímica***

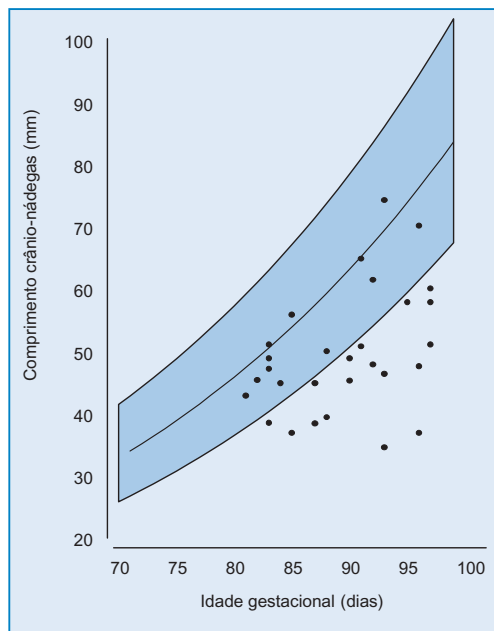
Um estudo caso-controle, envolvendo 400 fetos normais e 100 acometidos pela trissomia do cromossomo 21, avaliados entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, testou o potencial do rastreamento dessa anomalia por meio da combinação da medida da TN, da avaliação da presença do osso nasal, dos níveis da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A (Cicero *et al.*, 2003). Foi estimado que, para uma taxa de falso-positivo de 5%, a sensibilidade para a detecção de trissomia do cromossomo 21 seria de 97%.

## **Comprimento crânio-nádegas**

A trissomia do cromossomo 18 e a triploidia estão associadas com restrição de crescimento intra-uterino moderado a severo, enquanto que a trissomia do cromossomo 13 e a síndrome de Turner estão relacionadas a uma leve restrição de crescimento; na trissomia do cromossomo 21, o crescimento é normal (Figura 1; Nicolaides *et al.*, 1996).

### **CCN e anomalias cromossômicas**

- A trissomia do cromossomo 18 e a triploidia estão associadas com restrição de crescimento intra-uterino moderado a severo.
- A trissomia do cromossomo 13 e a síndrome de Turner estão associadas com restrição de crescimento intra-uterino leve.
- Na trissomia do cromossomo 21, o crescimento é essencialmente normal.

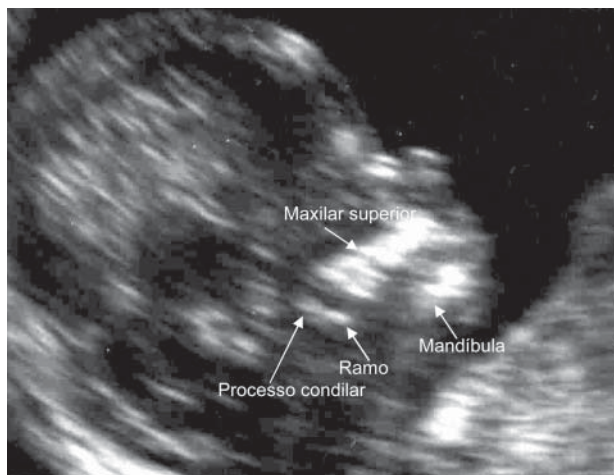


**Figura 1.** CCN em fetos com triploidia, projetado na curva de normalidade para a idade gestacional (mediana, 5º e 95º percentis).

## Comprimento do maxilar superior fetal

Langdon Down observou que, em indivíduos com trissomia do cromossomo 21, o rosto é achatado, o que pode ser consequência do subdesenvolvimento do maxilar superior. Estudos antropométricos e radiológicos em pacientes com síndrome de Down têm demonstrado subdesenvolvimento do maxilar superior em mais de 50% dos casos (Farkas *et al.*, 2001).

O maxilar superior fetal pode ser facilmente visibilizado e medido por meio de exame ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação (Cicero *et al.*, 2004). Inicialmente, um corte longitudinal mediano do perfil fetal é obtido e, em seguida, o



**Figura 2.** Imagem ultra-sonográfica de feto com 12 semanas demonstrando a medida do comprimento do maxilar superior.

transdutor é ligeiramente inclinado lateralmente, de forma que tanto o maxilar superior quanto o ramo da mandíbula, incluindo o processo condilar, possam ser vistos (Figura 2). Em fetos cromossomicamente normais, o comprimento do maxilar superior aumenta linearmente com o avançar da gestação em cerca de 0,1 mm para cada 1 mm de aumento do CCN. Na trissomia do cromossomo 21, a mediana do comprimento do maxilar superior fica significativamente abaixo da mediana normal para o CCN, em cerca de 0,7 mm. No entanto, existe uma associação importante entre o comprimento do maxilar superior e a espessura da TN. Em fetos cujo osso nasal está ausente, o maxilar superior é mais curto do que naqueles com osso nasal presente. Por conseguinte, a contribuição independente do maxilar superior ainda está por ser determinada. Não existem diferenças significativas, no que diz respeito ao comprimento do maxilar superior, entre fetos com outras aberrações cromossômicas e os normais.

## Comprimento da orelha

Orelhas pequenas são a característica clínica mais freqüente nos pacientes acometidos pela síndrome de Down. As orelhas dos fetos podem ser visibilizadas e medidas facilmente por meio da ultra-sonografia entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação (Sacchini *et al.*, 2003). Apesar de, em fetos com trissomia do cromossomo 21, o comprimento mediano da orelha ser significativamente menor do que em fetos normais, o desvio da mediana de fetos normais é muito pequeno para que essa medida seja útil no rastreamento da trissomia do cromossomo 21.

## Comprimento do fêmur e úmero

A trissomia do cromossomo 21 tem como característica a baixa estatura; durante o segundo trimestre de gestação, há um encurtamento relativo do fêmur e, mais pronunciadamente, do úmero. Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez, em fetos com a trissomia do cromossomo 21, os comprimentos medianos do fêmur e do úmero estão significativamente abaixo do normal para o CCN, mas o grau de desvio é muito pequeno para que essa medida seja útil no rastreamento dessa anomalia (Longo *et al.*, 2004).

## Artéria umbilical única

A artéria umbilical única, encontrada em aproximadamente 1% dos recém-nascidos, está associada a malformações de todos os principais órgãos e aberrações cromossômicas. No primeiro trimestre de gravidez, as artérias podem ser visibilizadas, por meio do mapeamento com Doppler colorido, em corte transverso oblíquo do abdômen inferior do feto. Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, a artéria umbilical única é encontrada em aproximadamente 3% dos fetos cromossomicamente normais e em 80% dos fetos com trissomia do cromossomo 18 (Rembouskos *et al.*, 2003). Em

fetos com artéria umbilical única, o número observado de indivíduos com trissomia do cromossomo 21 não é significativamente diferente do número estimado com base na idade materna e na medida da TN. Em contrapartida, a artéria umbilical única está associada a um aumento de sete vezes no risco de trissomia do cromossomo 18. No entanto, grande parte dos fetos com trissomia do cromossomo 18 tem outras anomalias graves que podem ser detectadas entre 16 e 20 semanas de gestação. Portanto, é pouco provável que o achado de artéria umbilical única seja, por si só, uma indicação para cariotipagem fetal.

## Megabexiga

A bexiga do feto pode ser visibilizada por meio da ultra-sonografia em cerca de 80% dos fetos na 11ª semana de gestação e em todos os casos na 13ª semana. Nessa idade gestacional, o comprimento da bexiga fetal é menor do que 6 mm. A megabexiga fetal no primeiro trimestre, definida como um diâmetro longitudinal maior ou igual a 7 mm, é encontrada em cerca de um a cada 1.500 gestações (Figura 3). Quando o diâmetro longitudinal da bexiga

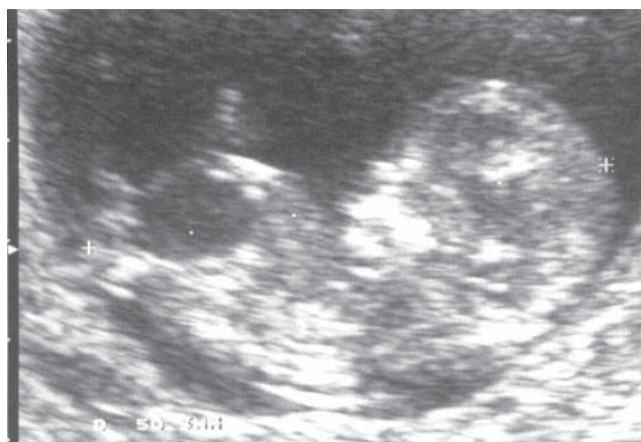


Figura 3. Imagem ultra-sonográfica de um feto com megabexiga na 12ª semana de gestação.

é de 7–15 mm, a incidência de anomalias cromossômicas, principalmente a trissomia dos cromossomos 13 e 18, é de cerca de 20%, mas, no grupo cromossomicamente normal, existe resolução espontânea em cerca de 90% dos casos (Liao *et al.*, 2003). Quando a megabexiga tem o diâmetro acima de 15 mm, a incidência de aberrações cromossômicas é de cerca de 10%, mas no grupo cromossomicamente normal, essa condição está invariavelmente associada a uropatia obstrutiva baixa. A megabexiga está associada ao aumento da TN, que foi observado em cerca de 75% dos fetos com anomalias cromossômicas e em cerca de 30% dos fetos com cariótipo normal. Levando-se em consideração a idade materna e a medida da TN, a presença de megabexiga aumentou a probabilidade de trissomia dos cromossomos 13 e 18 por um fator de 6,7.

## Onfalocele

Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez, a incidência de onfalocele (Figura 4) é de cerca de um em 1.000, quatro vezes maior do que em recém-nascidos. A incidência de anomalias cromossômicas em fetos com onfalocele, principalmente da trissomia do cromossomo 18, é de cerca de 60% no primeiro trimestre, comparada a aproximadamente 30% na metade da gestação e 15% em neonatos. O risco de trissomia do cromossomo 18 aumenta com a idade materna, mas, pelo fato de essa cromossomopatia estar associada a alta mortalidade intra-uterina, sua prevalência diminui com a idade gestacional. Entretanto, a taxa de óbito em fetos cromossomicamente normais, com onfalocele, não é mais alta do que em fetos sem essa anomalia estrutural. Conseqüentemente, a prevalência de onfalocele e o risco associado de anomalias cromossômicas aumentam com a idade materna e diminuem com a idade gestacional (Snijders *et al.*, 1995).





**Figura 4.** Imagem ultra-sonográfica de feto de 12 semanas com trissomia do cromossomo 18, apresentando onfacele e TN aumentada.

### Cistos de plexo coróide, pielectasia e foco ecogênico cardíaco (*golf ball*)

Entre 11–14 semanas de gestação, a prevalência de cistos de plexo coróide, pielectasia e foco ecogênico cardíaco foi de 2,2, 0,9 e 0,6 (Whitlow *et al.*, 1998). Resultados preliminares sugerem que, da mesma forma que no segundo trimestre, a prevalência desses marcadores no primeiro trimestre talvez seja mais elevada em fetos com aberrações cromossômicas do que em fetos normais. No entanto, o cálculo dos riscos relativos requer o estudo de um número muito maior de fetos com aberrações cromossômicas para se poder determinar a incidência desses marcadores nesse período da gravidez.

### Volume placentário

O volume placentário, determinado por meio da ultra-sonografia tridimensional entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez, aumenta com o CCN. Em fetos com trissomia do cromossomo 21, o volume

placentário não é significativamente diferente do normal, mas, em gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 18, o volume está substancialmente diminuído.

## Frequência cardíaca fetal

Em gestações normais, a frequência cardíaca fetal (FCF) aumenta de, aproximadamente, 100 bpm na 5ª semana para 170 bpm na 10ª semana, para então diminuir para 155 bpm na 14ª semana. Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, a trissomia do cromossomo 13 e a síndrome de Turner estão associadas com taquicardia, enquanto que, na trissomia do cromossomo 18 e na triploidia, ocorre bradicardia fetal (Figura 5; Liao *et al.*, 2001).

Na trissomia do cromossomo 21, existe um discreto aumento da FCF. É pouco provável, portanto, que a medida da frequência cardíaca fetal melhore o rastreamento da trissomia do cromos-

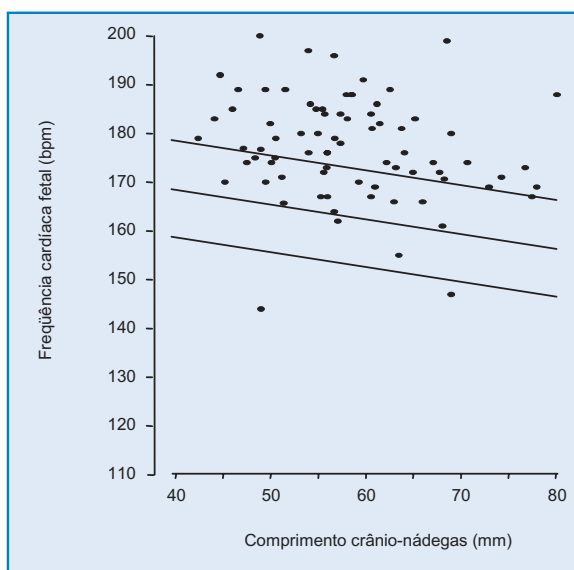


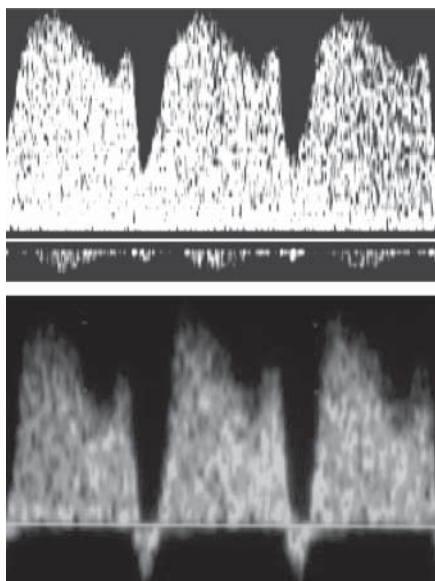
Figura 5. Frequência cardíaca em fetos com trissomia do cromossomo 13 em relação à curva de normalidade para a idade gestacional (mediana, 5º e 95º percentis).

somo 21 no primeiro trimestre, mas ela é importante para a identificação de fetos com trissomia do cromossomo 13.

## Doppler do ducto venoso

O ducto venoso é uma derivação única, que direciona o sangue bem oxigenado da veia umbilical para a circulação coronária e cerebral por meio de um fluxo preferencial do sangue através do forame oval para o átrio esquerdo. O fluxo sanguíneo no ducto tem a onda característica com alta velocidade durante a sístole ventricular (onda S) e a diástole (onda D), e fluxo anterógrado durante a contração atrial (onda A). No segundo e terceiro trimestres da gestação, o fluxo anormal, com onda A ausente ou reversa, pode ser visto na vigência de falência cardíaca franca.

Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, o fluxo anormal no ducto venoso (Figura 6) está associado com anomalias cromossômicas, malfor-



**Figura 6.** Ondas de fluxo no ducto venoso na 12ª semana de gestação demonstrando um padrão normal (acima) e onda A anormal (abaixo).

mações cardíacas e desfecho desfavorável da gestação (Matias *et al.*, 1998, Borrell *et al.*, 2003). Estudos envolvendo mais de 5.000 gestantes em centros especializados, incluindo cerca de 280 fetos com trissomia do cromossomo 21, demonstraram que, entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, existe fluxo anormal no ducto venoso em cerca de 80% dos fetos com essa cromossomopatia e em cerca de 5% dos fetos euplóides (Nicolaidis, 2004). A associação entre a TN aumentada e o fluxo anormal no ducto venoso é fraca ou inexistente. Esses achados indicam que a avaliação do ducto venoso pode ser combinada à medida da TN para melhorar a eficácia do rastreamento precoce da trissomia do cromossomo 21 por meio de exame ultra-sonográfico.

O exame do fluxo sanguíneo no ducto venoso requer tempo e operadores altamente treinados. No momento, não se tem certeza se essa avaliação será incorporada à rotina do exame ultra-sonográfico do primeiro trimestre de gravidez. No entanto, talvez

#### Fluxo anormal no ducto venoso e anomalias cromossômicas

- Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, fluxo anormal no ducto venoso é observado em 5% dos fetos cromossomicamente normais e em cerca de 80% dos acometidos pela trissomia do cromossomo 21.
- O exame do fluxo sanguíneo no ducto venoso requer tempo e operadores altamente treinados. É pouco provável que seja utilizado na rotina de rastreamento do primeiro trimestre de gestação, mas talvez possa ser usado em centros especializados para reavaliação do risco em que resultados limítrofes tenham sido obtidos após o rastreamento por meio da TN e da bioquímica sérica materna.
- A avaliação do ducto venoso pode ser associada ao rastreamento ultra-sonográfico para a trissomia do cromossomo 21. O exame do fluxo sanguíneo no ducto venoso requer tempo e operadores altamente treinados, mas, no momento, não é provável que seja incorporado ao exame ultra-sonográfico de rotina no primeiro trimestre de gravidez.

possa ser usada em centros especializados, para reavaliação do risco em gestações nas quais resultados limítrofes tenham sido obtidos após o rastreamento por meio da TN e da bioquímica sérica materna.

## Dopplervelocimetria em outros vasos

### *Artérias uterinas*

Estudos com Doppler entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação não registraram diferença significativa entre os índices de pulsa-tividade em fetos cromossomicamente normais e em anormais. Conseqüentemente, é pouco provável que a alta taxa de mortalidade intra-uterina e o restrição de crescimento intra-uterino, observados nas anomalias cromossômicas, ocorram devido à placentação deficiente no primeiro trimestre da gestação. O Doppler da artéria uterina não é útil como um teste rastreador de anomalias cromossômicas.

### *Artéria umbilical*

O Doppler da artéria umbilical não é útil para o rastreamento da trissomia do cromossomo 21. No entanto, na trissomia do cromossomo 18, a impedância ao fluxo está aumentada e, em cerca de 20% dos casos, existe diástole persistentemente reversa.

### *Veia umbilical*

O fluxo pulsátil na veia umbilical, em fetos no segundo e terceiro trimestres de gravidez, é um sinal tardio e grave de comprometimento fetal. Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação, existe fluxo pulsátil na veia umbilical em cerca de 25% dos fetos cromossomicamente normais e em 90% dos fetos com trissomia do cromossomo 18 ou 13. Entretanto, em fetos com trissomia do cromossomo 21, a incidência do fluxo venoso pulsátil não é

significativamente diferente da encontrada em fetos cromossomicamente normais.

### ***A veia jugular e a artéria carótida***

Não existem associações significativas entre o índice de pulsatilidade da veia jugular fetal e da artéria carótida e a TN, nem diferenças significativas entre os fetos cromossomicamente normais e os anormais.

## **EXAME ULTRA-SONOGRÁFICO NO SEGUNDO TRIMESTRE**

No exame ultra-sonográfico do segundo trimestre de gravidez, assim como no do primeiro, cada aberração cromossômica tem seu próprio padrão de anomalias (Tabela 1; Snijders e Nicolaides, 1996, Nicolaides *et al.*, 1992). Dessa forma, recomenda-se que, ao se detectar uma malformação/marcador no exame ultra-sonográfico de rotina, se faça um exame detalhado, buscando-se as demais características da anomalia cromossômica associada àquele achado; se malformações adicionais forem identificadas, o risco será drasticamente aumentado. Em caso de defeitos aparentemente isolados, a decisão de se realizar ou não teste invasivo depende do tipo de defeito.

### ***Ventriculomegalia***

A prevalência de ventriculomegalia ao nascimento é de cerca de um em 1.000. As causas mais comuns são defeitos genéticos ou cromossômicos, hemorragia cerebral ou infecção. Nem sempre a etiologia é definida no período pré-natal. A prevalência geral de aberrações cromossômicas na vigência de ventriculomegalia fetal é de cerca de 10% e as anomalias cromossômicas mais comuns são as trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 e a triploidia. A prevalência de aberrações cromossômicas é maior nos fetos

**Tabela 1.** Anomalias cromossômicas comuns em fetos com malformações detectadas ao exame ultra-sonográfico.

|  | Trissomia 21 | Trissomia 18 | Trissomia 13 | Trissomia 45, XO |   |
|--|--------------|--------------|--------------|------------------|---|
| Ventriculomegalia                      | +            | +            | +            | +                |   |
| Holoprosencefalia                      |              |              | +            |                  |   |
| Cisto de plexo coróide                 |              | +            |              |                  |   |
| Complexo de Dandy Walker               |              | +            | +            |                  |   |
| Fenda facial                           |              | +            | +            |                  |   |
| Micrognatia                            |              | +            |              | +                |   |
| Hipoplasia nasal                       | +            |              |              |                  |   |
| Edema nual                             | +            | +            | +            |                  |   |
| Higromas císticos                      |              |              |              |                  | + |
| Hérnia Diafragmática                   |              | +            | +            |                  |   |
| Malformação cardíaca                   | +            | +            | +            | +                | + |
| Onfalocele                             |              | +            | +            |                  |   |
| Atresia duodenal                       | +            |              |              |                  |   |
| Atresia de esôfago                     | +            | +            |              |                  |   |
| Malformações renais                    | +            | +            | +            | +                | + |
| Encurtamento de membros                | +            | +            |              | +                | + |
| Clinodactilia                          | +            |              |              |                  |   |
| Sobreposição de dedos                  |              |              | +            |                  |   |
| Polidactilia                           |              |              | +            |                  |   |
| Sindactilia                            |              |              |              | +                |   |
| Pé torto congênito                     |              | +            | +            | +                |   |
| Restrição de crescimento intra-uterino |              | +            |              | +                | + |

com ventriculomegalia leve a moderada do que naqueles com ventriculomegalia grave.

### ***Holoprosencefalia***

A holoprosencefalia ocorre em um a cada 10.000 nascidos vivos. Apesar de haver situações em que a anomalia é de origem cromossômica ou genética, na maioria delas, a sua etiologia

### Exame ultra-sonográfico no segundo trimestre de gestação: expressão fenotípica das aberrações cromossômicas

- A trissomia do cromossomo 21 está associada a hipoplasia nasal, aumento da prega nuchal, malformações cardíacas, foco ecogênico intracardíaco (*golf ball*), atresia duodenal, intestino hiperecogênico, hidronefrose discreta, encurtamento do fêmur e mais acentuadamente do úmero, afastamento do hálux, clinodactilia ou hipoplasia da falange média do quinto quirodáctilo.
- A trissomia do cromossomo 18 está associada com a cabeça em formato de morango, cisto do plexo coróide (CPC), ausência do corpo caloso, aumento da cisterna magna, fenda facial, micrognatia, edema nuchal, malformações cardíacas, hérnia diafragmática, atresia do esôfago, onfalocele, geralmente contendo somente intestino, artéria umbilical única, defeitos renais, intestino hiperecogênico, mielomeningocele, restrição de crescimento intra-uterino, membros curtos, aplasia radial, sobreposição de dedos e pé torto congênito (pé equinovaro ou pé talo vertical).
- A trissomia do cromossomo 13 está associada a holoprosencefalia, microcefalia, anomalias faciais, malformações cardíacas, rins hiperecogênicos e aumentados, onfalocele e polidactilia pós-axial.
- A triploidia, na qual os cromossomos em excesso são de origem paterna, está associada à placenta molar. Nesse caso, a gestação raramente persiste além da 20ª semana. Quando a triploidia é de origem materna, a gestação pode evoluir até terceiro trimestre. A placenta tem consistência normal, mas fina, e o feto demonstra restrição de crescimento intra-uterino assimétrico grave. Geralmente, existe ventrículo-megalia leve, micrognatia, malformações cardíacas, mielomeningocele, sindactilia e hiperestensão do hálux.
- A síndrome de Turner está associada a higromas císticos, edema generalizado, derrame pleural discreto, ascite, malformações cardíacas e rim em ferradura (a suspeita ultra-sonográfica é feita por meio da detecção de hidronefrose leve bilateral).



é desconhecida. A prevalência total de holoprosencefalia em aberrações cromossômicas é de 30%, sendo as mais comuns as trissomias dos cromossomos 13 e 18. A holoprosencefalia está comumente associada a anomalias da linha média da face, mas a incidência de aberrações cromossômicas só está aumentada em fetos com holoprosencefalia e malformações não-faciais, não naqueles em que a holoprosencefalia está isolada, ou é acompanhada somente por defeitos faciais.

### ***Cisto de plexo coróide***

Aproximadamente 2% dos fetos com 16–24 semanas de gestação apresentam cistos do plexo coróide, porém, em mais de 95% dos casos, estes têm resolução espontânea até a 28ª semana e não têm significado patológico. Existe uma associação entre cisto do plexo coróide e anomalias cromossômicas, particularmente a trissomia do cromossomo 18. No entanto, a grande maioria dos fetos com essa cromossomopatia tem várias outras malformações. Portanto, a detecção de cisto de plexo coróide deve estimular o ultrasonografista a procurar outras características da trissomia do cromossomo 18. Se os cistos são aparentemente isolados, o risco para essa aberração cromossômica está apenas discretamente aumentado.

### ***Complexo de Dandy-Walker***

Este termo refere-se a um espectro de anomalias que envolvem o vérmice cerebelar, levando à dilatação cística do quarto ventrículo e aumento da cisterna magna. Essa condição está classificada como malformação de Dandy-Walker (agenesia completa ou parcial do vérmice cerebelar, com fossa posterior aumentada), Dandy-Walker variante (agenesia parcial do vérmice cerebelar sem aumento da fossa posterior) e megacisterna magna (vérmice cerebelar e quarto ventrículo normais). A prevalência da malformação é de cerca de um para cada 30.000 nascidos vivos.

As causas incluem anomalias cromossômicas, mais de 50 síndromes genéticas, infecções congênitas e exposição a teratógenos tais como a warfarina, mas podem também ser um achado isolado. A prevalência geral das anomalias cromossômicas é de cerca de 40%, normalmente triploidia e trissomias dos cromossomos 13 e 18.

### ***Fenda facial***

As fendas labial e/ou palatina são encontradas em aproximadamente um em cada 800 nascidos vivos. Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos em sua etiologia. No período pós-natal, defeitos cromossômicos são encontrados em menos de 1% dos indivíduos com fenda facial. Alguns estudos relatam, no entanto, que no período pré-natal a prevalência de cromossopatias associadas a fendas labial e/ou palatina é de cerca de 20%, sendo as mais comuns as trissomias dos cromossomos 13 e 18. Essa discrepância aparente deve-se ao fato de, em estudos pré-natais, as populações examinadas são pré-selecionadas e incluem muitos fetos com várias outras anomalias.

### ***Micrognatia***

A prevalência de micrognatia é de cerca de um a cada 1.000 nascidos vivos. Esse é um achado inespecífico em uma vasta gama de síndromes genéticas e anomalias cromossômicas, principalmente a trissomia do cromossomo 18 e a triploidia. Em dois estudos sobre micrognatia, a prevalência de anomalias cromossômicas era de cerca de 60%, mas todos os fetos tinham malformações associadas e/ou restrição de crescimento.

### ***Hipoplasia nasal***

Estudos ultra-sonográficos da 15<sup>a</sup> à 24<sup>a</sup> semana de gestação indicaram que cerca de 65% de fetos com trissomia do cromossomo 21 têm hipoplasia do osso nasal, (osso nasal não

visível ou com comprimento menor do que 2,5 mm) (Sonek e Nicolaides, 2002, Cicero *et al.*, 2003). Em fetos cromossomicamente normais, a prevalência da hipoplasia nasal está relacionada à origem étnica das mães, sendo que menos de 1% em caucasianas e de até 10% em afro-caribenhas. Ainda é cedo para se especular sobre taxas precisas de detecção que se poderiam alcançar no segundo trimestre de gestação pela combinação de idade materna, bioquímica sérica materna, exame ultra-sonográfico do osso nasal fetal e outros marcadores ultra-sonográficos. Entretanto, com base nos dados disponíveis atualmente, é provável que a hipoplasia nasal seja o marcador isolado da trissomia do cromossomo 21 mais sensível e específico no segundo trimestre de gravidez.

### ***Hérnia diafragmática***

A prevalência da hérnia diafragmática é de cerca de um em cada 4.000 nascidos vivos, sendo uma condição geralmente esporádica. Em fetos com essa malformação a prevalência de anomalias cromossômicas, sobretudo a trissomia do cromossomo 18, é de cerca de 20%.

### ***Malformações cardíacas***

Anomalias cardíacas ocorrem em quatro a sete indivíduos para cada 1.000 nascidos vivos e em cerca de 30 para cada 1.000 natimortos. A etiologia dos defeitos cardíacos é heterogênea e provavelmente depende da interação de fatores genéticos múltiplos e de fatores ambientais. Malformações cardíacas são encontradas em mais de 90% dos fetos com trissomias dos cromossomos 18 ou 13 e em 40% dos que apresentam trissomia do cromossomo 21 ou síndrome de Turner. Estudos pré-natais de malformações detectáveis ao exame ultra-sonográfico registraram aberrações cromossômicas em cerca de 25% dos casos.

## ***Onfalocele***

A prevalência de onfalocele é de cerca de um a cada 4.000 nascidos vivos. A condição é geralmente esporádica, mas, em alguns casos, pode ser devida a uma síndrome genética. Aberrações cromossômicas, principalmente as trissomias dos cromossomos 18 e 13, são encontradas em cerca de 30% dos casos no segundo trimestre da gestação e em 15% dos neonatos. A prevalência de anomalias cromossômicas é quatro vezes maior quando existe somente intestino no saco herniário, ao invés de quando o fígado também está presente.

## ***Atresia esofágica***

A prevalência de atresia esofágica é de cerca de um em cada 3.000 nascidos vivos. Em 90% dos casos, existe uma fístula traqueo-esofágica. A condição é esporádica. Aberrações cromossômicas são encontradas em 3% a 4% dos neonatos acometidos. No período pré-natal, anomalias cromossômicas, principalmente a trissomia do cromossomo 18, são encontradas em cerca 20% dos casos.

## ***Atresia duodenal***

A prevalência da atresia ou estenose duodenal é de cerca de um para cada 5.000 nascidos vivos. Na maioria dos casos, é uma condição esporádica, apesar de em alguns casos ocorrer um padrão de herança autossômico recessivo. A trissomia do cromossomo 21 é encontrada em cerca de 40% dos casos.

## ***Anomalias do trato urinário***

Estudos pré-natais demonstraram que as anomalias do trato urinário são comumente encontradas em várias aberrações cromossômicas. O risco de cromossomopatia é semelhante, independentemente de haver envolvimento renal uni ou bilateral,

do tipo de anomalia, da obstrução ser uretral ou ureteral, e do volume de líquido amniótico ser normal ou não. No entanto, a prevalência de aberrações em fetos femininos é o dobro da encontrada nos fetos masculinos. O padrão de aberrações cromossômicas e, conseqüentemente, o padrão das malformações associadas são relacionados aos diferentes tipos de anomalias renais. Assim, na hidronefrose leve, a cromossomopatia mais comum é a síndrome de Down. Na hidronefrose moderada ou grave, nos rins multicísticos ou na agenesia renal, as aneuploidias mais comuns são as trissomias dos cromossomos 18 e 13.

### ***Anomalias dos membros***

Trissomias dos cromossomos 21 e 18, triploidia e síndrome de Turner estão associadas ao encurtamento relativo dos ossos longos. A sindactilia está associada à triploidia; a clinodactilia e o afastamento do hálux à trissomia do cromossomo 21; a polidactilia à trissomia do cromossomo 13; a sobreposição de dedos e o pé torto congênito (pé eqüinovaro ou pé talo-vertical), à trissomia do cromossomo 18.

### ***A restrição do crescimento intra-uterino***

O baixo peso ao nascer é um achado comum em vários neonatos com aberrações cromossômicas, mas a prevalência de anomalias cromossômicas em neonatos pequenos para a idade gestacional é somente de 1%. No entanto, dados derivados de estudos pós-natais subestimam a associação entre aberrações cromossômicas e restrição do crescimento intra-uterino, pelo fato de várias gestações com fetos aneuplóides resultarem em aborto espontâneo ou óbito intra-uterino. As anomalias cromossômicas mais comumente associadas à restrição de crescimento são a triploidia e a trissomia do cromossomo 18.

A maior prevalência de anomalias cromossômicas é encontrada nos casos em que, além da restrição no crescimento, existem

outras anomalias estruturais e o volume do líquido amniótico está normal ou aumentado, como também no grupo com resultados normais de Dopplervelocimetria nas artérias uterina e umbilical. Portanto, a restrição de crescimento intra-uterino por causa de anomalias cromossômicas ocorre de forma diferente daquela devida à insuficiência placentária, que se caracteriza pelo aumento da impedância ao fluxo na artéria uterina e/ou umbilical, com redistribuição da circulação fetal.

## Malformações maiores

Se, no exame ultra-sonográfico de segundo trimestre, forem identificadas malformações graves, é aconselhável oferecer-se pesquisa do cariótipo fetal, mesmo em casos de defeitos aparentemente isolados. A prevalência dessas malformações maiores não é significativa e, portanto, as implicações em termos de custo são pequenas.

Em malformações letais ou que estiverem associadas a deficiência física ou mental, tais como a holoprosencefalia, avaliação do cariótipo fetal constitui uma das várias investigações necessárias para se determinar a possível causa da anomalia, bem como o risco de recorrência em futuras gestações.

Se a malformação for potencialmente corrigível por cirurgia intra-uterina ou pós-natal, como a hérnia diafragmática, será de bom senso excluir-se a probabilidade de uma malformação cromossômica subjacente – especialmente porque, para muitas dessas condições, as cromossomopatias são as trissomias dos cromossomos 18 ou 13.

## Malformações menores ou marcadores

Malformações menores, ou marcadores, são achados comuns e não estão geralmente associadas a deficiência física ou mental, a não ser que haja uma anomalia cromossômica subjacente.

Avaliação cariotípica de rotina em todas as gestações com esses marcadores teria sérias implicações, tanto em termos de risco de abortamento, como em termos financeiros. Dessa forma, é melhor basear o aconselhamento no risco estimado de anomalias cromossômicas específico para cada paciente, ao invés de se aconselhar, arbitrariamente, que o teste invasivo seja realizado porque o risco é alto.

O risco estimado pode ser derivado multiplicando-se o risco *a priori* pelo risco relativo específico para aquele marcador. O risco *a priori* é obtido com base na idade materna, na idade gestacional, na história de gestação prévia afetada e, quando apropriado, nos resultados dos rastreamentos anteriores por meio da TN e/ou marcadores bioquímicos em soro materno na presente gestação.

As melhores estimativas para o risco relativo (*likelihood ratio*) positivo e negativo, específico para cada um dos marcadores mais comuns da trissomia do cromossomo 21, são apresentadas na Tabela 2 (Nyberg *et al.*, 2001, Bromley *et al.*, 2002, Nicolaides, 2003).

Malformações menores e maiores são encontradas em cerca de 75% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em 10%–15% dos fetos cromossomicamente normais. Com base nesses dados, o risco relativo (*likelihood ratio*) para a trissomia do cromossomo 21, não existindo nenhuma malformação detectável ou marcador, é de 0,30. Em cada caso, o risco relativo é derivado dividindo-se a prevalência de um certo marcador em gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 21 pela prevalência do mesmo em gestações cromossomicamente normais. Por exemplo, o foco ecogênico cardíaco (*golf ball*) é encontrado em 28,2% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em 4,4% dos fetos cromossomicamente normais, o que resulta em um risco relativo positivo de 6,41 ( $28,2 \div 4,4$ ) e em um risco relativo negativo de 0,75 ( $71,8 \div 95,6$ ). Conseqüentemente, o achado de um foco

**Tabela 2.** Incidência de malformações maiores e menores, ou marcadores para trissomia do cromossomo 21, no exame do segundo trimestre de gravidez, e fetos cromossomicamente normais nos dados combinados de duas grandes séries (Nyberg *et al.*, 2001, Bromley *et al.*, 2002) (A partir desses dados pode-se calcular o risco relativo positivo e negativo – com um intervalo de confiança de 95% – para cada marcador. Na última coluna está o risco relativo para cada marcador encontrado isoladamente).

| Marcador ultra-sonográfico | Trissomia 21       | Normal             | RR positivo            | RR negativo         | RR para marcador isolado |
|----------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|
| Edema nucal                | 107/319<br>(33.5%) | 59/9331<br>(0.6%)  | 53.05<br>(39.37–71.26) | 0.67<br>(0.61–0.72) | 9.8                      |
| Húmero curto               | 102/305<br>(33.4%) | 136/9254<br>(1.5%) | 22.76<br>(18.04–28.56) | 0.68<br>(0.62–0.73) | 4.1                      |
| Fêmur curto                | 132/319<br>(41.4%) | 486/9331<br>(5.2%) | 7.94<br>(6.77–9.25)    | 0.62<br>(0.56–0.67) | 1.6                      |
| Hidronefroze               | 56/319<br>(17.6%)  | 242/9331<br>(2.6%) | 6.77<br>(5.16–8.80)    | 0.85<br>(5.16–8.80) | 1.0                      |
| Foco ecogênico (golf ball) | 75/266<br>(28.2%)  | 401/9119<br>(4.4%) | 6.41<br>(5.15–7.90)    | 0.75<br>(0.69–0.80) | 1.1                      |
| Intestino hiperecogênico   | 39/293<br>(13.3%)  | 58/9227<br>(0.6%)  | 21.17<br>(14.34–31.06) | 0.87<br>(0.83–0.91) | 3.0                      |
| Malformação maior          | 75/350<br>(21.4%)  | 61/9384<br>(0.65%) | 32.96<br>(23.90–43.28) | 0.79<br>(0.74–0.83) | 5.2                      |

RR = risco relativo (likelihood ratio)

ecogênico aumenta o risco *a priori* por um fator de 6,41, mas, ao mesmo tempo, a ausência desse marcador deve diminuir o risco em 25%.

A mesma lógica é aplicável a cada um dos seis marcadores na Tabela 2. Assim, para uma mulher de 25 anos de idade que realiza o exame ultra-sonográfico na 20ª semana de gestação, o risco *a priori* é de cerca de um em 1.000. Se o exame demonstra um foco ecogênico, mas a prega nucal não está aumentada, úmero e fêmur não estão curtos e não existe hidronefroze, intestino hiperecogênico ou malformação grave, o risco relativo combinado deve ser



1,1 ( $6,41 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$ ) e, conseqüentemente, seu risco permanece como cerca de um em 1.000. O mesmo é verdade para casos em que o único achado anormal é a hidronefrose leve (risco relativo de 1), por outro lado que, se forem encontrados no feto foco ecogênico e hidronefrose leve, sem nenhuma outra malformação associada, o risco relativo deverá ser de 8,42 ( $6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$ ). Dessa forma, o risco aumentará de um em 1.000 para um em 119.

Não existem dados sobre a inter-relação entre os marcadores ultra-sonográficos do segundo trimestre de gravidez e a TN ou os níveis da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A em soro materno entre 11–13<sup>+6</sup> semanas. Como não existem razões fisiológicas óbvias para tal inter-relação, é razoável presumir-se que elas sejam independentes. Conseqüentemente, ao estimar-se o risco de uma certa gestação, é necessário levar-se em consideração os resultados dos testes de rastreamento anteriores. Por exemplo, uma mulher de 32 anos na 20<sup>a</sup> semana de gestação (risco *a priori* de um em 559), que teve uma avaliação pela TN, resultando em uma redução em sete vezes (1 em 3.913), após o diagnóstico de feto com intestino hiperecogênico isolado na 20<sup>a</sup> semana apresenta risco estimado aumentado por um fator de três (risco corrigido de um em 1.304). Porém, para o mesmo achado ultra-sonográfico sem o rastreamento prévio por meio da medida da TN, o risco aumentaria de um em 559 para um em 186.

Existem algumas exceções nesse processo de rastreamento seqüencial que pressupõem uma certa independência entre os resultados dos diferentes métodos de rastreamento. O diagnóstico de edema nuchal, ou de uma malformação cardíaca por meio da ultra-sonografia no segundo trimestre de gravidez, não pode ser considerado independentemente do rastreamento pela medida da TN entre 11–13<sup>+6</sup> semanas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218-23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19-22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373-9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143-7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380-4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

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

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

# 3

## TN AUMENTADA E CARIÓTIPO NORMAL

A TN aumentada é uma expressão fenotípica comum da trissomia do cromossomo 21 e de outras cromossomopatias, mas também está associada a óbito fetal e a uma variedade de malformações e deformidades fetais, disgenesias e síndromes genéticas. Este capítulo apresenta uma revisão do desfecho de gestações de fetos cromossomicamente normais com a TN aumentada. Com base nesses dados, é possível estimar-se, para cada faixa da medida da TN, as chances de sobrevivência intra-uterina e do nascimento de um bebê saudável sem anomalias graves. Esses dados são úteis no aconselhamento dos pais em gestações em que há aumento da TN e no planejamento apropriado de investigações e de acompanhamento.

Em fetos normais, a medida da TN aumenta com o comprimento crânio-nádegas (CCN). A mediana e o 95º percentil da TN para um CCN de 45 mm são, respectivamente, 1,2 mm e 2,1 mm; os valores respectivos para um CCN de 84 mm são de 1,9 mm e 2,7 mm (Snijders *et al.*, 1998). O percentil 99 não se altera significativamente com o CCN, sendo de cerca de 3,5 mm. A TN aumentada refere-se a medidas acima do percentil 95 e o termo é utilizado independentemente de a coleção de fluido ser septada ou não, de estar restrita a região cervical ou de englobar todo o feto. Após a 14ª semana, a TN aumentada geralmente se normaliza, mas, em alguns casos, evolui para o edema nuczal ou para hígromas císticos.

## RESULTADO DE GESTAÇÕES COM TN AUMENTADA

A relação entre a espessura da TN e as prevalências de cromosomopatias, de abortamento ou óbito perinatal e de malformações fetais graves está resumida na Tabela 1 (Souka *et al.*, 2004).

### Anomalias cromossômicas

A prevalência de anomalias cromossômicas diminui exponencialmente com a espessura da TN (Tabela 1; Snijders *et al.*, 1998). No grupo de fetos com anomalias cromossômicas, cerca de 50% estão acometidos pela trissomia do cromossomo 21, 25% pela trissomia do cromossomo 18 ou do 13, 10% pela síndrome de Turner, 5% pela triploidia e 10% por outra cromossomopatia.

### Óbito fetal

Em fetos cromossomicamente normais, a prevalência de óbito aumenta exponencialmente com a espessura da TN de 1,3%,

**Tabela 1.** Relação entre a espessura da TN e as prevalências de anomalias cromossômicas, de abortamento ou de óbito fetal e de malformações fetais graves. A última coluna mostra a prevalência estimada de neonatos sem malformações graves.

| Translucência Nucal | Anomalias Cromossômicas | Óbito Fetal | Malformações fetais graves | Vivo e sem malformações |
|---------------------|-------------------------|-------------|----------------------------|-------------------------|
| <95º percentil      | 0.2%                    | 1.3%        | 1.6%                       | 97%                     |
| 95º–99º percentis   | 3.7%                    | 1.3%        | 2.5%                       | 93%                     |
| 3.5–4.4 mm          | 21.1%                   | 2.7%        | 10.0%                      | 70%                     |
| 4.5–5.4 mm          | 33.3%                   | 3.4%        | 18.5%                      | 50%                     |
| 5.5–6.4 mm          | 50.5%                   | 10.1%       | 24.2%                      | 30%                     |
| ≥6.5 mm             | 64.5%                   | 19.0%       | 46.2%                      | 15%                     |

naqueles com TN entre o 95º e o 99º percentil, até cerca de 20% para aqueles com medidas da TN de 6,5 mm ou mais (Tabela 1; Souka *et al.*, 2001, Michailidies e Economides, 2001). Na maioria dos fetos que evoluem a óbito, isso ocorre até a 20ª semana. Ademais, geralmente esses fetos demonstram progressão da TN aumentada para hidropisia grave.

## Malformações fetais

Malformações fetais graves são definidas como as que requerem tratamento clínico ou cirúrgico ou estão associadas a deficiência mental. Vários estudos têm relatado que a TN aumentada está associada a uma alta prevalência de malformações fetais graves. Em dados combinados de 28 estudos em um total de 6.153 fetos cromossomicamente normais com a TN aumentada, a prevalência de malformações graves foi de 7,3% (Souka *et al.*, 2004). No entanto, existem grandes discrepâncias entre os estudos com relação à prevalência de malformações graves, variando entre 3% e 50%, por causa de diferenças na definição da espessura mínima da TN, que variou de 2 mm a 5 mm.

A prevalência de malformações graves em fetos cromossomicamente normais aumenta com o aumento da TN: de 1,6%, em fetos com TN abaixo do percentil 95, para 2,5% naqueles com TN entre os percentis 95º e 99º, e chegando a 45% em fetos com TN de 6,5 mm ou mais (Tabela 1; Souka *et al.*, 2001, Michailidis e Economides, 2001).

## Atraso no desenvolvimento

Estudos de seguimento a longo prazo de indivíduos anatômica e cromossomicamente normais que tiveram TN aumentada relataram que a prevalência de atraso no desenvolvimento é de 2% a 4% (Souka *et al.*, 2004). Entretanto, é difícil avaliar-se o real

significado desses achados, sendo que apenas um dos estudos era do tipo grupo-controle. Brady *et al.* (1998) realizaram um estudo de seguimento clínico de 89 crianças que na vida fetal tiveram a TN de 3,5 mm ou mais, e de 302 crianças que tiveram a TN menor do que 3,5 mm. O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor foi observado em uma criança de cada grupo.

## MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS À TN AUMENTADA

Uma grande variedade de malformações tem sido relatada em fetos com aumento da TN. O resumo delas encontra-se na Tabela 2.

A prevalência de algumas dessas malformações, em caso de aumento da TN, como anencefalia, holoprosencefalia, gastrosquise, anomalias renais e espinha bífida, pode não ser diferente da que é encontrada na população em geral.

No entanto, a prevalência de malformações cardíacas, hérnias diafragmáticas, onfalocele, anomalia de *body stalk*, malformações esqueléticas e determinadas síndromes genéticas, como a hiperplasia adrenal congênita, seqüência da acinesia fetal, síndrome de Noonan, síndrome de Smith-Lemli-Optiz e atrofia músculo-espinhal, parece ser significativamente maior do que a encontrada na população em geral; portanto, é provável que exista uma associação entre essas anormalidades e a TN aumentada.

### Malformações cardíacas

Existe uma forte associação entre a TN aumentada e as malformações cardíacas em fetos cromossomicamente normais ou não (Hyett *et al.*, 1997, 1999). Oito estudos evidenciaram o resultado do rastreamento por meio da medida da TN para a detecção de malformações cardíacas (Souka *et al.*, 2004). Um total de 67.256

**Tabela 2.** Anomalias em fetos com translucência fetal aumentada.

| <b>Anomalia do sistema nervoso central</b> | <b>Anomalia gastrointestinal</b>         | <b>Anemia fetal</b>   |
|--|--|---|
| Acrania / anencefalia                      | Doença de Crohn                          | Anemia de Blackfan Diamond  |
| Agenesia do corpo caloso                   | Atresia Duodenal                         | Porfíria eritropoiética congênita   |
| Craniosinostose                            | Atresia do esôfago                       | Anemia diseritropoiética  |
| Malformação de Dandy Walker                | Obstrução do intestino Delgado           | Anemia de Fanconi   |
| Diastematomielia                           |  | Infeção por parvovírus B19  |
| Encefalocele                               | <b>Malformação genitourinária</b>        | $\alpha$ -Talassemia (*)  |
| Síndrome de Fowler                         | Genitália ambígua                        |   |
| Holoprosencefalia                          | Hiperplasia adrenal congênita            | <b>Defeito neuromuscular</b>  |
| Síndrome hidroretal                        | Síndrome nefrótica congênita             | Seqüência da acinesia fetal   |
| Iniencefalia                               | Hidronefrose                             | Distrofia miotônica (*)   |
| Síndrome de Joubert                        | Hipospádias                              | Atrofia músculo-espinhal (*)  |
| Macrocefalia                               | Rins policísticos tipo infantil          |   |
| Microcefalia                               | Síndrome de Meckel-Gruber                | <b>Distúrbios metabólicos/ erros inatos do metabolismo</b>                |
| Espinha bífida                             | Megabexiga                               | Síndrome de Beckwith-Wiedemann  |
| Trigonocefalia C                           | Displasia renal multicística             | Gangliosidose GM1 (*)   |
| Ventriculomegalia                          | Agenesia renal                           | Deficiência da cadeia longa da 3-hidroxiacil-coenzima A desidrogenase (*) |
|  |  | Mucopolissacaridose tipo VII (*)  |
| <b>Malformações faciais</b>                | <b>Malformações esqueléticas</b>         | Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (*)   |
| Agnatia/micrognatia                        | Acondrogênese                            | Raquitismo resistente à vitamina D  |
| Fenda facial                               | Acondroplasia                            | Síndrome de Zellweger (*)   |
| Microftalmia                               | Distrofia torácica asfíxante             |   |
| Síndrome de Treacher-Collins               | Osteocondrodisplasia de Blomstrand       | <b>Outras anomalias</b>   |
|  | Displasia campomélica                    | Anomalia de <i>body stalk</i>   |
| <b>Defeito nuchal</b>                      | Displasia cleidocranial                  | Síndrome de Brachmann-de Lange  |
| Higroma cístico                            | Hipocondroplasia                         | Associação CHARGE   |
| Lipoma de região cervical                  | Hipofosfatasia                           | Deficiência do sistema imunológico  |
|  | Síndrome de Jarcho-Levin                 | Linfedema congênito   |
| <b>Malformação cardíaca</b>                | Cifoescoliose                            | Síndrome EEC  |
| Síndrome de Di George                      | Amputação de membros                     | Encefalopatia mioclônica neonatal   |
|  | Síndrome de Nance-Sweeney                | Síndrome de Noonan  |
| <b>Malformação pulmonar</b>                | Osteogênese imperfeita                   | Síndrome de Perlman   |
| Malformação adenomatóide cística           | Síndrome de Roberts                      | Síndrome de Stickler  |
| Hérnia diafragmática                       | Síndrome de Robinow                      | Síndrome não-especificada   |
| Síndrome de Fryn                           | Síndrome da costela curta e polidactilia | Retardo grave do desenvolvimento neuropsicomotor                          |
|  | Sirenomelia                              |   |
| <b>Defeito de parede abdominal</b>         | Pé torto congênito                       |   |
| Extrofia de Cloaca                         | Displasia tanatofórica                   |   |
| Onfalocele                                 | Associação de VACTERL                    |   |
| Gastrosquise                               |  |   |



gestações foi examinado e a prevalência dessas malformações foi de 37,5%.

Uma meta-análise dos estudos de rastreamento indicou que as taxas de detecção foram cerca de 37% e 31% para os respectivos pontos de corte nos percentis 95 e 99 (Makrydimas *et al.*, 2003). Em fetos cromossomicamente normais, a prevalência de malformações cardíacas graves aumenta exponencialmente com a espessura da TN, de 1,6 por 1.000 em indivíduos com TN abaixo do 95º percentil, para 1% quando a TN é de 2,5 mm a 3,4 mm; para 3% quando a TN é de 3,5 mm a 4,4 mm; para 7% quando a TN é de 4,5 mm a 5,4 mm; para 20% quando a TN é de 5,5 mm a 6,4 mm e para 30% quando a TN é de 6,5 mm ou mais (Souka *et al.*, 2004).

A implicação clínica desses achados é de que a TN aumentada constitui uma indicação para a ecocardiografia fetal a ser realizada por especialista.

Atualmente, pode não haver especialistas suficientes para comportar o aumento potencial na demanda, se o percentil 95 da espessura da TN for utilizado como o ponto de corte para encaminhamento. Em contrapartida, sendo o ponto de corte o percentil 99, o resultado seria um pequeno aumento na demanda e, nessa população, a prevalência de malformações cardíacas graves seria muito alta.

Pacientes identificadas por meio da ultra-sonografia como sendo de alto risco para malformações cardíacas não precisam esperar até 20 semanas de gravidez para ser submetidas à ecocardiografia fetal. Aprimoramentos na resolução dos equipamentos de ultra-sonografia tornaram possível a realização da ecocardiografia fetal no primeiro trimestre da gestação. Um exame por especialista a partir de 13 semanas indica, com segurança, a existência ou não de malformações cardíacas graves. Nos casos onde existe uma malformação cardíaca grave, o exame ultra-sonográfico

precoce pode levar ao diagnóstico correto, ou ao menos levantar suspeitas, fazendo com que outros exames para seguimento sejam realizados.

A melhor estratégia para rastreamento de malformações cardíacas graves é a realização de ecocardiografia fetal por especialista em pacientes cujos fetos tenham TN aumentada entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez e em pacientes nas quais a imagem de quatro câmaras, observada ao exame ultra-sonográfico de rotina do segundo trimestre, encontra-se anormal. Essas indicações são complementares porque, apesar de malformações cardíacas como a tetralogia de Fallot, a transposição das grandes artérias e a coarctação da aorta raramente serem detectadas quando somente a imagem das quatro câmaras é considerada, uma alta proporção delas ocorre em casos em que a TN está aumentada.

### Anomalia de *body stalk*

Essa anormalidade letal e esporádica, é encontrada em cerca de um a cada 10.000 fetos entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação. As características ultra-sonográficas são: defeito grave de parede abdominal, cifoescoliose grave e cordão umbilical curto com artéria única (Daskalakis *et al.*, 1997). A parte superior do corpo do feto é vista na cavidade amniótica, enquanto que a parte inferior está na cavidade celômica, sugerindo que uma ruptura precoce do âmnio, antes da obliteração da cavidade celômica, é uma possível causa da síndrome. Apesar de a TN estar aumentada em cerca de 85% dos casos, o cariótipo geralmente é normal.

### Hérnia diafragmática

A TN aumentada está presente em cerca de 40% dos fetos com hérnia diafragmática (em 80% dos que evoluem com óbito neonatal devido a hipoplasia pulmonar, e em aproximadamente

20% dos sobreviventes)(Sebire *et al.*, 1997). É possível que, em fetos com hérnia diafragmática e TN aumentada, a herniação intratorácica das vísceras abdominais ocorra no primeiro trimestre e a compressão prolongada dos pulmões cause a hipoplasia pulmonar. Nos casos de hérnia diafragmática com bom prognóstico, talvez a herniação intratorácica das vísceras somente ocorra mais tardiamente, no segundo ou no terceiro trimestre da gestação.

## Onfalocele

Entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação, a prevalência de onfalocele é de cerca de um em 1.000. A incidência de cromossomopatias nesses casos, principalmente da trissomia do cromossomo 18, é de cerca de 60% (Snijders *et al.*, 1995). Nos fetos com onfalocele, a TN aumentada é observada em aproximadamente 85% daqueles com aberrações cromossômicas e em 40% dos cromossomicamente normais.

## Megabexiga

A megabexiga fetal no primeiro trimestre de gravidez, definida como bexiga com diâmetro longitudinal de 7 mm ou mais, é encontrada em aproximadamente uma a cada 1.500 gestações. A megabexiga está associada ao aumento da TN, e foi observada em cerca de 75% dos fetos com anomalias cromossômicas, principalmente trissomia do cromossomo 13, e em cerca de 30% dos fetos com cariótipo normal (Liao *et al.*, 2003).

## Síndromes genéticas

As síndromes genéticas associadas a TN aumentada estão resumidas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Síndromes genéticas relatadas em fetos com a TN aumentada.

| Síndrome genética                       | Tipo de Herança | Prevalência ao nascimento | Prognóstico e achados ultra-sonográficos comuns  |
|---|-----------------|---------------------------|--|
| Acondrogênese                           | AR              | 1 em 40,000               | Letal displasia esquelética. Encurtamento grave de membros, tórax estreito, hipomineralização de corpos vertebrais. A mineralização do crânio normal no tipo II e pobre no tipo I.   |
| Acondroplasia*                          | AD              | 1 em 26,000               | Inteligência e expectativa de vida normais. Membros encurtados, macrocefalia, ponte nasal deprimida, lordose lombar e encurtamento de membros, geralmente observado após 22 semanas.   |
| Hiperplasia adrenal congênita*          | AR              | 1 em 5,000                | Deficiência de uma das enzimas da biossíntese do cortisol, resultando em superprodução de precursores do cortisol e andrógenos. TN aumentada, genitália ambígua em fetos femininos.  |
| Distrofia trácica asfixiante            | AR              | 1 em 70,000               | Prognóstico variável desde óbito neonatal a sobrevivência normal. Tórax estreito e encurtamento rizomélico dos membros, que pode não se tornar aparente até após as 22 semanas.  |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann          | Esporádica      | 1 em 14,000               | Em alguns casos, existe deficiência mental, que parece ser secundário à hipoglicemia não-tratada adequadamente. Cerca de 5% desenvolvem tumores durante a infância, mais comumente o nefroblastoma e hepatoblastoma. Características ultra-sonográficas pré-natais incluem macrossomia e ontalocele. |
| Anemia de Blackfan-Diamond              | AD, AR          | 1 em 200,000              | Anemia hipoplástica congênita necessitando tratamento com esteróides e transfusões sanguíneas repetidas. O risco de carcinoma hematológico, principalmente leucemia aguda, está aumentada. Defeitos do primeiro quídrodátilo, hipertelorismo, anomalias cardíacas e urogenitais.                     |
| Osteochondrodysplasia de Blomstrand     | AR              | Rare                      | Displasia esquelética letal. Encurtamento grave de membros, tórax estreito, densidade óssea aumentada.   |
| Síndrome de Brachmann-Cornelia de Lange | AD              | 1 em 160,000              | Deficiência mental. Restrição de crescimento fetal, encurtamento de membros, malformações cardíacas, hérnia diafragmática.   |
| Displasia campomélica                   | AR              | 1 em 200,000              | Displasia esquelética letal. Membros inferiores encurtados e curvos com tórax estreito.  |

Tabela 3. Continuada

| Síndrome genética  | Tipo de Herança   | Prevalência ao nascimento | Prognóstico e achados ultra-sonográficos comuns   |
|--|-------------------|---------------------------|---|
| Associação CHARGE  | Esporádica        | Rare                      | Acrónio para Coloboma ocular, malformação cardíaca ( <i>Heart</i> ), Atresia de coana, Restrição de crescimento intra-uterino e retardo mental, hipoplasia Gonadal e malformação de orelhas ( <i>Ears</i> ) e/ou surdez. Pode ou não haver achados ultra-sonográficos pré-natais.   |
| Displasia cleidocraniana<br>Síndrome de Di George              | AD<br>Esporádica  | Rare<br>1 em 4,000        | Expectativa de vida normal. Clavículas e osso nasal hipoplásicos. Resulta da deleção de novo do 22q11.1 em 90% dos casos. Caracterizada por hipocalcemia neonatal, devido à hipoplasia das glândulas paratireóides, e susceptibilidade à infecção devido a hipoplasia ou aplasia do timo. Uma variedade de malformações cardíacas são observadas, incluindo a tetralogia de Fallot, interrupção do arco aórtico, tronco arterioso, arco aórtico à direita e artéria subclávica direita aberrante. Baixa estatura e dificuldade de aprendizado leve a moderada são comuns. |
| Anemia diseritropoiética                                       | AD, AR            | Rare                      | Anemia congênita, geralmente leve. Em alguns casos existe anemia grave e hidropisia fetal.  |
| Síndrome da displasia ectrodactilia-ectodérmica-fenda palatina | AD                | Rare                      | Grande variedade de expressão fenotípica. Ectrodactilia de mão e pé, fenda labial e/ou palatina.  |
| Porfíria eritropoiética (Doença de Gunther)                    | AR                | Raro                      | Geralmente apresenta-se na infância como fotossensibilidade grave com lesões bolhosas, levando à infecção, reabsorção óssea, deformidade cutânea e anemia hemolítica crônica. Em casos graves há hidropisia fetal.  |
| Anemia de Fanconi  | AR                | 1 em 22,000               | Anemia aplásica congênita caracterizada por pancitopenia e instabilidade cromossômica. O fenótipo e idade de início são variáveis. Podem não haver anomalias detectáveis ultra-sonograficamente no período pré-natal.   |
| Seqüência da acinesia fetal                                    | AR,<br>Esporádica | Raro                      | Grupo heterogêneo de condições resultando em contraturas articulares múltiplas, frequentemente associadas a miopatia, neuropatia ou a anomalia subjacente do tecido conectivo. Nos casos graves observam-se artrogrípese e a TN aumentada no primeiro trimestre.  |
| Síndrome de Fowler   | AR                | Raro                      | Vasculopatia proliferativa do sistema nervoso central levando a distúrbio, disorganização e necrose hemorrágica do cérebro em desenvolvimento. Características pré-natais incluem hidranencefalia e artrogrípese.   |

**Tabela 3.** Continuada

| Síndrome genética               | Tipo de Herança<br>nascimento | Prevalência ao | Prognóstico e achados ultra-sonográficos comuns  |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------|--|
| Síndrome de Fryn                | AR                            | 1 em 15,000    | Geralmente letal. Hérnia diafragmática, malformações digitais, pescoço curto e alado.  |
| Gangliosidose-GM1*              | AR                            | Raro           | Deterioração neurológica progressiva, resultando em retardo severo do desenvolvimento motor e mental. O óbito ocorre nos 10 primeiros anos de vida devido a infecções respiratórias. Achados ultra-sonográficos pré-natais incluem visceromegalia e edema generalizado.  |
| Síndrome hidroletal             | AR                            | 1 em 20,000    | Condição letal caracterizada por hidrocefalia, ausência do corpo caloso, fenda facial, micrognatia, polidactilia, pé torto congênito e malformações do septo cardíaco.   |
| Hipocondroplasia                | AD                            | 1 em 26,000    | Assemelha-se a acondroplasia e é caracterizada por nanismo com encurtamento de membros manifestando-se durante a infância. No período pré-natal pode haver encurtamento de membros e macrocefalia.   |
| Hipofostasia                    | AR                            | 1 em 100,000   | Subdivide-se nos tipos perinatal, infantil, juvenil e adulto, de acordo com a idade de início dos sintomas. No tipo perinatal existe hipomineralização do crânio e coluna vertebral, encurtamento de membros e tórax estreito.   |
| Rins policísticos tipo infantil | AR                            | 1 em 10,000    | Subdivide-se nos tipos perinatal, neonatal, infantil e juvenil, de acordo com a gravidade da doença e idade de início dos sintomas. Características ultra-sonográficas pré-natais incluem rins grandes e ecogênicos e oligoidrâmnio.   |
| Síndrome de Jarcho-Levin        | AR                            | 1 em 500,000   | Condição heterogênea caracterizada por escoliose e disorganização da coluna vertebral. Existem dois tipos. Na displasia espondilo-torácica o tórax é estreito e há insuficiência respiratória na infância. A displasia espondilo-costal está associada com sobrevivência até a vida adulta mas com certo grau de deficiência física. |
| Síndrome de Joubert             | AR                            | Raro           | Profundo retardo mental e atraso do desenvolvimento. O óbito geralmente ocorre nos 5 primeiros anos de vida. Ausência parcial ou completa do vérmice cerebelar.  |

Tabela 3. Continuada

| Síndrome genética  | Tipo de Herança<br>nascimento | Prevalência ao          | Prognóstico e achados ultra-sonográficos comuns   |
|--|-------------------------------|-------------------------|---|
| Deficiência da cadeia longa da 3-hidroxiácil-coenzima-A desidrogenase* | AR                            | Raro                    | Doença letal. Hipotonia muscular, cardiomiopatia, hidropisia.   |
| Linfedema  | AD                            | Raro                    | Vasos linfáticos hipo/aplásicos, geralmente afetando os membros inferiores. Três subtipos clínicos, congênito (Doença de Milroy, presente ao nascimento), <i>praecox</i> (início na puberdade) and <i>tarda</i> (início na meia idade), sendo a forma congênita a mais rara e grave das três. Podem não haver achados ultra-sonográficos pré-natais.  |
| Síndrome de Meckel-Gruber  | AR                            | 1 em 10,000             | Letal. Características típicas são encefalocele, rins policísticos bilaterais, polidactilia.  |
| Mucopolissacaridose tipo VII*  | AR                            | Raro                    | Retardo mental, baixa estatura, macrocefalia, perda auditiva, opacidades corneanas e infecção respiratória baixa recorrente.  |
| Distrofia miotônica*   | AD                            | 1 em 25,000             | O defeito genético é a amplificação de uma sequência de repetição de trinucleotídeos em um gene da proteína-cinase no cromossomo 19. A idade de início e gravidade da doença variam com o número de repetições. A mutação pode piorar progressivamente em gerações sucessivas e a forma grave congênita ocorre quase exclusivamente nos filhos de mulheres afetadas. Os achados ultra-sonográficos pré-natais podem ser a diminuição dos movimentos fetais e polidrâmnio no terceiro trimestre. |
| Síndrome de Nance-Sweeney  | AR                            | Raro                    | A inteligência e expectativa de vida são normais. Encurtamento de membros e anomalias vertebrais.   |
| Síndrome nefrítica*  | AR                            | 1 em 8,000 na Finlândia | Insuficiência renal necessitando transplante dentro dos quatro primeiros anos de vida. No período pré-natal pode apresentar hidropisia transitória.   |
| Síndrome de Noonan   | AD                            | 1 em 2,000              | A expectativa de vida é provavelmente normal na ausência de doença cardíaca grave. Retardo mental leve está presente em cerca de 1/3 dos casos. A maioria dos casos são diagnosticados no período pós-natal. Achados ultra-sonográficos incluem edema de pele, hidrotórax, polidrâmnio e malformações cardíacas, como estenose da válvula pulmonar e cardiomiopatia hipertrofica, mas essas malformações podem tornar-se aparentes somente no terceiro trimestre.                               |

Tabela 3. Continuada

| Síndrome genética                             | Tipo de Herança<br>nascimento | Prevalência ao | Prognóstico e achados ultra-sonográficos comuns   |
|---|-------------------------------|----------------|---|
| Osteogênese<br>imperfecta tipo II*            | AR                            | 1 em 60,000    | Displasia esquelética letal. Membros e costelas curtas com fraturas múltiplas, hipomineralização da calota craniana.  |
| Síndrome de Perlman                           | AR                            | Raro           | Semelhante à síndrome de Beckwith-Wiedemann. A mortalidade fetal e neonatal é maior que 60% e, em sobreviventes, existe uma alta incidência de atraso do desenvolvimento neurológico. Características ultra-sonográficas incluem macrosomia progressiva e rins aumentados.  |
| Síndrome de Roberts                           | AR                            | Raro           | Está associado o com achado citogenético de separação precoce do centrômero e 'puffing'. Caracteriza-se por defeito simétrico dos membros de gravidade variável (tetrafacomelia), fenda facial, microcefalia e retardo de crescimento.  |
| Síndrome de Robinow                           | AR                            | Raro           | Malformação esquelética com antebraços curtos, fronte proeminente, hipertelorismo e anomalias vertebrais.   |
| Síndrome da<br>polidactilia-<br>costela curta | AR                            | Raro           | Displasia esquelética letal. Existem quatro tipos. Tipo I (Saldino-Noonan) apresenta metáfises estreitas; tipo II (Majewski) apresenta fenda facial e fíbula disproporcionalmente curta; tipo III (Naumoff) apresenta metáfises largas com esporão; tipo IV (Beemer-Langer) caracteriza-se por fenda labial mediana, costelas extremamente curtas e abdome protuberante com hérnia umbilical. Achados ao exame ultra-sonográfico pré-natal incluem membros curtos, tórax estreito e polidactilia. |
| Síndrome de<br>Smith-Lemli-Opitz*             | AR                            | 1 em 20,000    | Alta mortalidade perinatal e infantil, e retardo mental grave. Características ao exame ultra-sonográfico pré-natal incluem polidactilia, malformações cardíacas, genitália ambígua ou feminina em feto masculino.  |
| Atrofia muscular-<br>espinal tipo 1*          | AR                            | 1 em 7,000     | Fraqueza muscular progressiva levando ao óbito antes de dois anos de idade devido a insuficiência respiratória. Diminuição de movimentos fetais é comumente referida e os sintomas geralmente começam ao nascimento ou até seis meses de idade.   |
| Síndrome de Stickler                          | AD                            | 1 em 10,000    | Miopia progressiva iniciando no começo da primeira década de vida, resultando em descolamento de retina e cegueira, perda auditiva neurossensorial, hábito marfanóide com altura normal, alterações degenerativas precoces em várias juntas. Pode não haver nenhum achado ultra-sonográfico, mas em alguns casos existe fenda facial ou micrognatia.  |



**Tabela 3. Continuada**

| Síndrome genética                  | Tipo de Herança<br>nascimento | Prevalência ao                                | Prognóstico e achados ultra-sonográficos comuns   |
|------------------------------------|-------------------------------|---|---|
| $\alpha$ -Talassemia*              | AR                            | Comum em populações mediterrâneas e asiáticas | O loco alfa determina uma cadeia polipeptídica, a cadeia $\alpha$ , que está presente na hemoglobina adulta ( $\alpha 2/\beta 2$ ), na hemoglobina fetal ( $\alpha 2/\gamma 2$ ) e na embrionária ( $\alpha 2/\epsilon 2$ ). Normalmente existem quatro cópias do gene alfa. A ausência de todos os quatro genes $\pm$ resulta na forma homozigótica da $\pm$ -talassemia, apresentando hidropisia fetal, normalmente no segundo trimestre. |
| Displasia tanatofórica*            | Esporádica                    | 1 em 10,000                                   | Displasia esquelética letal. Encurtamento severo de membros, tórax estreito, cabeça aumentada e fronte proeminente.   |
| Síndrome de Treacher Collins       | AD                            | 1 em 50,000                                   | Expectativa de vida normal. Micrognatia, deformidades das orelhas.  |
| Síndrome da trigonocéfalia 'C'     | AR                            | 1 em 15,000                                   | Cerca de metade dos indivíduos afetados morrem na primeira infância enquanto enquanto que os sobreviventes são portadores de deficiência mental grave com microcefalia progressiva, trigonocéfalia, nariz curto e maxilar superior proeminente.   |
| Associação VACTERL                 | Esporádica, AR                | 1 em 6,000                                    | Acróimo para anomalias Vertebrais, Atrésia anal, malformações Cardíacas, fístula Traqueo-Esofágica com atresia esofágica, anomalias Renais e do rádio. O prognóstico depende particularmente da combinação de anomalias presentes e da gravidade das mesmas. A função mental é geralmente normal.   |
| Raquitismo resistente à vitamina D | AR                            | Raro  | Nenhum  |
| Síndrome de Zellweger*             | AR                            | 1 em 25,000                                   | O óbito ocorre nos dois primeiros anos de vida, geralmente devido a infecções respiratórias e insuficiência hepática. Características pré-natais incluem hipertelorismo, malformações cardíacas e cerebrais, hepatomegalia, restrição do crescimento intra-uterino.   |

## FISIOPATOLOGIA DA TN AUMENTADA

A heterogeneidade das condições associadas à TN aumentada sugere que pode não haver um único mecanismo envolvido na concentração de fluido na região cervical do feto. Esses possíveis mecanismos incluem disfunção cardíaca, congestão venosa na cabeça e na região cervical, composição alterada da matriz extracelular, drenagem linfática deficiente, anemia fetal ou hipoproteinemia e infecção fetal.

### Fisiopatologia da TN aumentada

- Disfunção cardiovascular
- Congestão venosa na cabeça e na região cervical
- Composição alterada da matriz extracelular
- Deficiência na drenagem linfática
- Anemia fetal
- Hipoproteinemia fetal
- Infecção fetal

## Disfunção cardíaca

A observação de que em fetos cromossomicamente normais e anormais existe uma associação entre a TN aumentada e anomalias do coração e grandes artérias é crucial para a hipótese de que a falência cardíaca contribui para a TN estar aumentada. Ademais, estudos de velocimetria por Doppler têm demonstrado fluxo anormal no ducto venoso em fetos com malformações cardíacas graves ou aberrações cromossômicas e TN aumentada (Matias *et al.*, 1999).

## Congestão venosa na cabeça e no região cervical

A congestão venosa na cabeça e na região cervical pode ser resultado da constrição do corpo do feto, como observado na

seqüência da ruptura amniótica, da compressão do mediastino superior encontrada na hérnia diafragmática e do tórax estreito, no caso das displasias esqueléticas. No entanto, em pelo menos alguns dos casos de displasias esqueléticas, como na osteogênese imperfeita, um mecanismo adicional ou alternativo para a TN aumentada pode ser a composição alterada da matriz extracelular.

## Composição alterada da matriz extracelular

Muitos dos componentes protéicos da matriz extracelular são codificados nos cromossomos 21, 18 ou 13. Estudos imuno-histoquímicos que examinaram a pele de fetos com aberrações cromossômicas demonstraram alterações específicas da matriz extracelular que podem ser atribuídas ao efeito de dosagem gênica (von Kaisenberg *et al.*, 1998). A composição alterada da matriz extracelular pode também ser o mecanismo responsável pela TN aumentada em um crescente número de síndromes genéticas associadas com alterações no metabolismo do colágeno (por exemplo: a acondrogênese tipo II, a síndrome de Nance-Sweeney, a osteogênese imperfeita tipo II), com anomalias dos receptores do fator de crescimento do fibroblasto (como a acondroplasia e a displasia tanatofórica) ou com um distúrbio do metabolismo do fator da biogênese do peroxissomo (como na síndrome de Zellweger).

## Deficiência da drenagem linfática

Um mecanismo possível para a TN aumentada é a dilatação dos sacos linfáticos jugulares, devido ao atraso no desenvolvimento da conexão com o sistema venoso ou a uma dilatação ou proliferação primária anormal dos canais linfáticos, interferindo com o fluxo normal entre esses e o sistema venoso. Estudos imuno-histoquímicos da pele nugal de fetos com a síndrome de

Turner têm demonstrado que os vasos linfáticos na derme superior são hipoplásticos (von Kaisenberg *et al.*, 1999). Em fetos cromossomicamente normais com a TN aumentada, a drenagem linfática deficiente, devido a vasos linfáticos aplásticos ou hipoaplásticos, é encontrada em associação com a síndrome de Noonan e linfedema congênito. Em distúrbios neuromusculares congênitos, como a seqüência da acinesia fetal, distrofia miotônica e atrofia músculo-espinhal, a TN aumentada pode ser consequência da drenagem linfática insuficiente devido à redução dos movimentos fetais.

## Anemia fetal

A anemia fetal está associada com a circulação hiperdinâmica, que resulta no aparecimento da hidropisia fetal quando a concentração de hemoglobina é menor do que 7g/dL (Nicolaidis *et al.*, 1988). Isso se aplica à hidropisia fetal de fundo imunológico ou não. No entanto, na isoimunização por fator Rh, não ocorre anemia fetal grave antes de 16 semanas de gravidez, provavelmente porque o sistema retículo-endotelial fetal é demasiadamente imaturo para resultar na destruição de hemácias encobertas por anticorpos. Consequentemente, a isoimunização por fator Rh não tem apresentação clínica de TN aumentada. Em contrapartida, causas genéticas de anemia ( $\alpha$ -talassemia, anemia de Blackfan-Diamond, porfíria eritropoética congênita, anemia diseritropoética, anemia de Fanconi) e possivelmente anemia secundária à infecção podem estar presentes com a TN aumentada.

## Hipoproteinemia fetal

A hipoproteinemia está implicada na fisiopatologia da hidropisia fetal imune ou não-imune (Nicolaidis *et al.*, 1995). No primeiro trimestre, a hipoproteinemia devido à proteinúria pode ser o mecanismo responsável pela TN aumentada em fetos com

síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês e esclerose mesangial difusa.

## Infecção fetal

Em cerca de 10% dos casos de hidropisia sem causa aparente no segundo ou no terceiro trimestres de gravidez, existe evidência de infecção materna recente e, nesses casos, o feto também está infectado. Em gestações com TN fetal aumentada e cariótipo normal, em somente 1,5% das mães existe evidência de infecção recente e os fetos raramente estão infectados (Sebire *et al.*, 1997). Esses achados sugerem que, em gestações com a medida da TN aumentada, a prevalência de infecção materna com os agentes do grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, vírus *herpes simplex*) não é maior do que na população em geral. Ademais, em casos de infecção materna, a TN aumentada não significa a presença de infecção fetal por esses agentes. Portanto, a TN aumentada em fetos cromossomicamente normais não é indicação para a busca de infecção materna, exceto quando a translucência evolui como edema nuchal ou hidropisia no segundo ou terceiro trimestres de gestação.

A única infecção que foi relatada em associação com a TN aumentada foi a causada pelo Parvovírus B19. Nessa condição, a TN aumentada foi atribuída à disfunção miocárdica ou anemia fetal devido à supressão da hematopoiese.

## CONDUTA EM GESTAÇÕES COM TN AUMENTADA

A relação entre espessura da TN e cromossomopatias, abortamento espontâneo ou óbito intra-uterino e prevalência de anomalias fetais graves está resumida na Tabela 1. Com base

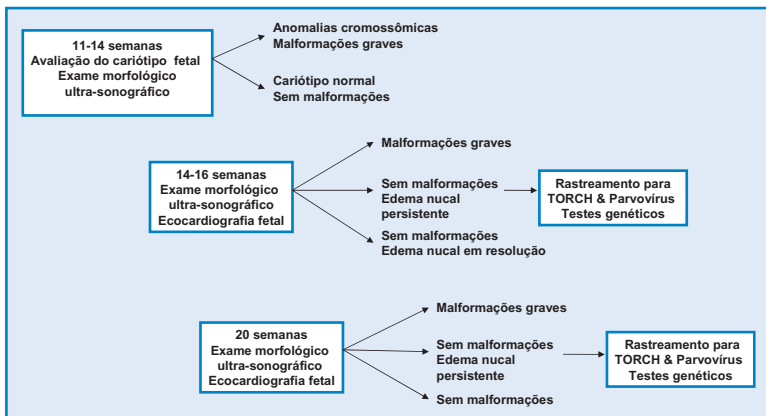


Figura 1. Conduta em gestações com TN aumentada.

nesses dados, é possível estimar-se, para cada grupo, as chances de sobrevivência intra-uterina ou nascimento de um bebê saudável, sem malformações. Esses dados são úteis no aconselhamento de pais em gestações com TN aumentada e para o planejamento de investigações e seguimento (Figura 1).

## TN abaixo do 99º percentil

Em gestações com a TN abaixo do percentil 99 (3,5 mm), a decisão dos pais a favor ou contra a cariotipagem fetal dependerá do risco de anomalias cromossômicas específico para cada paciente, que é derivado da combinação da idade materna com os resultados de exame ultra-sonográfico e dosagem sérica da fração livre do  $\beta$ -hCG e PAPP-A entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez.

Os pais podem ser tranquilizados no sentido de que a probabilidade de ter um bebê sem malformações graves é de 97% para a medida da TN abaixo do percentil 95 e de 93% para a TN entre os percentis 95 e 99. Além disso, muitas das malformações fetais graves podem ser diagnosticadas ou, ao menos, pode-se levantar a suspeita da existência delas durante o exame ultra-sonográfico de alta resolução entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação.

Em termos de seguimento nessa gestação, a melhor conduta seria realizar um exame ultra-sonográfico detalhado na 20ª semana para se determinar o crescimento fetal e se diagnosticar, ou seja, confirmar ou não, malformações graves que não tenham sido identificadas por meio da ultra-sonografia entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez. Nos 4% dos fetos com TN entre os percentis 95 e 99, deve-se ter cuidado especial para: verificar-se se a prega nucal não está aumentada; examinar-se detalhadamente a anatomia, sabendo-se que a prevalência de malformações graves é de 2,5%, ao invés de 1,6% naqueles fetos com a TN abaixo do percentil 95; examinar-se o coração. Idealmente, a ecocardiografia fetal deveria ser realizada por especialista, mas a praticidade disso ainda depende da disponibilidade de tal serviço.

## **TN acima do 99º percentil**

A TN acima de 3,5 mm é encontrada em cerca de 1% das gestações. O risco de cromossomopatias graves é muito alto e aumenta de cerca de 20% para TN de 4,0 mm para 33% para TN de 5,0 mm, 50% para TN de 6,0 mm e 65% para TN de 6,5 mm ou mais. Assim, a primeira linha de conduta é oferecer aos pais a avaliação do cariótipo fetal por BVC. Em pacientes com história familiar de doenças genéticas que têm associação com a TN aumentada e são passíveis de diagnóstico pré-natal por análise de DNA (Tabela 3), a amostra obtida por meio da BVC deve também ser utilizada para o diagnóstico ou exclusão dessas síndromes. Ademais, entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação, deve-se realizar um exame ultra-sonográfico detalhado, buscando-se várias outras malformações que tenham associação com a TN aumentada (Tabela 3).

### ***Normalização da TN aumentada***

No grupo cromossomicamente normal, um exame ultra-sonográfico detalhado, incluindo ecocardiografia fetal, deve ser

realizado entre 14–16 semanas de gestação para se determinar a evolução da TN e se confirmar ou excluir a presença de malformações fetais. Se esse exame demonstrar normalização da TN ou ausência de qualquer malformação grave, os pais poderão ser assegurados de que o prognóstico é provavelmente bom e de que a chance de ter um bebê sem malformações graves é maior do que 95%.

A única investigação adicional necessária a ser realizada é o exame ultra-sonográfico entre 20–22 semanas de gestação para exclusão ou confirmação de malformações graves ou mais brandas, que estão associadas com as síndromes genéticas apresentadas na Tabela 3.

### ***A evolução do edema nuchal***

A persistência da TN aumentada, sem causa aparente, observada ao exame ultra-sonográfico entre a 14<sup>a</sup> e a 16<sup>a</sup> semanas de gravidez, ou evolução para edema nuchal ou hidropisia fetal entre 20–22 semanas, aumenta a possibilidade de infecção congênita ou síndrome genética. O sangue materno deve ser testado para toxoplasmose, citomegalovirose e parvovirose B19. Os exames ultra-sonográficos de seguimento, que definirão a evolução do edema, devem ser realizadas a cada quatro semanas. Ademais, deve-se considerar a possibilidade de testes de DNA para certas condições genéticas, como a atrofia músculo-espinhal, mesmo quando não existir uma história familiar para essas doenças.

Em gestações com edema nuchal sem causa aparente observado durante o exame ultra-sonográfico entre 20–22 semanas de gestação, os pais devem ser aconselhados no sentido de que existe um risco de evolução para hidropisia fetal, óbito perinatal, ou o nascimento de um bebê com a síndrome de Noonan. O risco de atraso no desenvolvimento é de 3% a 5%.



- A espessura aumentada da TN entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gravidez é uma expressão fenotípica comum de anomalias cromossômicas e de uma variedade de malformações fetais e síndromes genéticas.
- A prevalência de malformações fetais e mau desfecho da gravidez crescem exponencialmente com a espessura da TN. No entanto, os pais podem ser tranquilizados pois a probabilidade de ter um bebê sem malformações estruturais graves é de mais de 90% se a TN estiver entre os percentis 95 e 99, de cerca de 70% para a medida da TN entre 3,5 mm–4,4 mm, de 50% se a TN for entre 4,5 mm–5,4 mm, de 30% para a TN de 5,5 mm–6,4 mm e de 15% para a TN de 6,5 mm ou mais.
- A grande maioria das malformações associadas com a TN aumentada tem a possibilidade de ser diagnosticada por uma série de investigações que podem ser completadas até as 14 semanas de gestação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.
- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.
- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.
- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.
- Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.
- Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

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

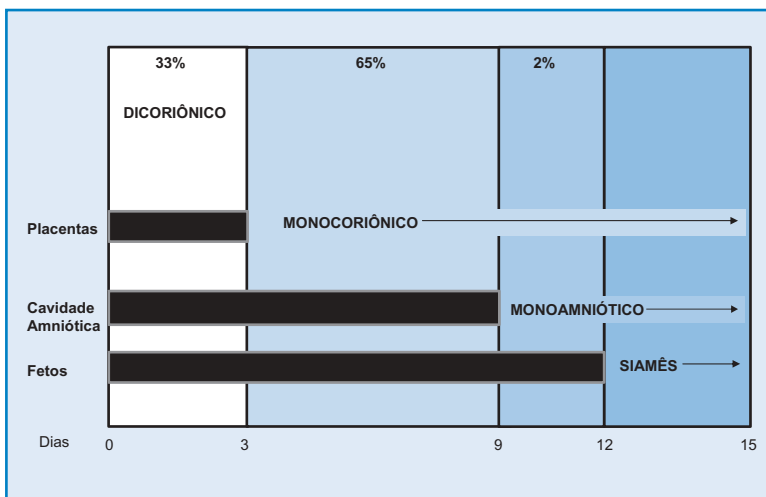
von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

# 4

## GESTÃO MÚLTIPLA

Quando a gestação múltipla resulta da ovulação e subsequente fertilização de mais de um ócito, os fetos são geneticamente diferentes, chamados polizigóticos ou não-idênticos. A gestação múltipla também pode ser devida à divisão de uma única massa embrionária, formando dois ou mais fetos geneticamente idênticos (monozigóticos). Em todos os casos de gestação múltipla polizigótica, cada zigoto desenvolve o seu próprio âmnio, córion e



**Figura 1.** Em gemelares monozigóticos, a divisão embrionária nos três primeiros dias de fertilização resulta em uma gestação diamniótica e dicoriônica; a divisão entre o 3º e o 9º dias leva a uma gestação diamniótica monocoriônica; a divisão entre o 9º e o 12º dias resulta em gestação monoamniótica e monocoriônica e, após o 12º dia, o resultado são os gêmeos siameses.

placenta (policoriônica). Em gestações monozigóticas, pode haver compartilhamento da placenta (monocoriônica), do saco amniótico (monoamniótico) ou até de órgãos fetais (gêmeos unidos ou siameses).

Quando a massa embrionária única se divide em dois a três dias desde a fertilização, o que ocorre em 1/3 dos gêmeos monozigóticos, cada feto tem o seu próprio saco amniótico e placenta (gestação gemelar diamniótica e dicoriônica) (Figura 1). Quando a divisão acontece após o terceiro dia de fertilização, existem vasos comunicantes entre as duas circulações placentárias (monocoriônica). A divisão embrionária após o nono dia desde a fertilização resulta em gêmeos monocoriônicos monoamnióticos e a divisão depois do décimo segundo dia resulta em gêmeos unidos.

## PREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

As gestações gemelares ocorrem em cerca de 1% de todas as gestações, sendo que 2/3 delas são dizigóticas e 1/3 são monozigóticas.

A prevalência de gêmeos dizigóticos varia de acordo com: o grupo étnico, sendo cerca de cinco vezes maior em certas partes da África e cerca de 50% menor em partes da Ásia; a idade materna, 2% aos 35 anos; a paridade, 2% após quatro gestações; o método de concepção, 20% com indutores da ovulação.

A prevalência de gêmeos monozigóticos é semelhante em todos os grupos étnicos e não varia de acordo com a idade materna, mas pode ser de duas a três vezes maior após fertilização *in vitro*, possivelmente porque esses métodos alterem a arquitetura da zona pelúcida, apesar de o mecanismo ainda ser incerto.

Nos últimos 20 anos, a taxa de gemelares, principalmente os dizigóticos, aumentou. Estima-se que a idade materna avançada

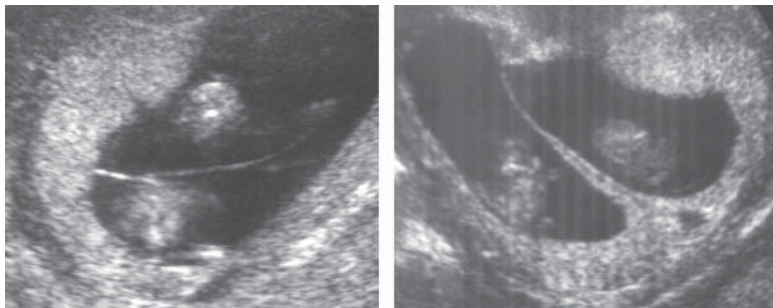
seja responsável por cerca de 1/3 do crescimento das gestações múltiplas, mas a maior contribuição é das técnicas de reprodução assistida.

## DETERMINAÇÃO DE ZIGOTICIDADE E CORIONICIDADE

A zigoticidade pode ser definida somente pela análise do DNA, o que, no período pré-natal, requer amniocentese, BVC ou cordocentese. A determinação da corionicidade pode ser obtida pelo exame ultra-sonográfico e se baseia na avaliação da genitália fetal, do número de placentas e das características da membrana entre os dois sacos amnióticos (Monteagudo *et al.*, 1994).

Fetos de sexos diferentes são dizigóticos e, portanto, dicoriônicos, mas, em cerca de 2/3 das gestações gemelares, os fetos são do mesmo sexo e podem ser tanto monozigóticos quanto dizigóticos. De forma semelhante, se existirem duas placentas separadas, a gestação será dicoriônica, mas, na maioria dos casos, as duas placentas são adjacentes. Frequentemente existem dificuldades para se distinguirem placentas dicoriônicas unidas de placentas monocoriônicas.

Em gêmeos dicoriônicos, a membrana entre os dois sacos é composta por uma camada central de tecido coriônico entre duas camadas do âmnio, enquanto que, em gêmeos monocoriônicos, a camada central de córion não existe. A melhor maneira de se determinar a corionicidade é pelo exame ultra-sonográfico entre 6–9 semanas de gestação, quando existe um septo espesso entre os sacos gestacionais em gestações dicoriônicas. O sinal de lambda, característico de gestações dicoriônicas, é justamente esse septo que se torna progressivamente mais fino, formando o componente coriônico da membrana entre os fetos, e pode ser facilmente



**Figura 2.** Aparência ultra-sonográfica de gestações gemelares monocoriônica (à esquerda) e dicoriônica (à direita) na 12ª semana de gestação. Observa-se que, em ambos os tipos, a massa placentária parece ser única, mas no tipo dicoriônico existe uma extensão do tecido placentário na base da membrana entre os gêmeos, formando o sinal de lambda.

identificado na base da inserção da membrana na placenta, como uma projeção triangular (Bessis *et al.*, 1981, Sepulveda *et al.*, 1996, 1997, Monteagudo *et al.*, 2000).

O exame ultra-sonográfico da inserção da membrana entre os gêmeos, entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação, identificando a presença ou ausência do sinal de lambda (Figura 2), oferece uma forma confiável para se distinguirem gestações dicoriônicas de monocoriônicas. Com o avanço da gravidez, ocorre regressão da camada coriônica e o sinal de lambda torna-se progressivamente mais difícil de ser identificado. Assim, na 20ª semana, somente em 85% das gestações dicoriônicas o sinal de lambda pode ser observado. Portanto, a ausência desse sinal na 20ª semana ou mais não é evidência de monocorionicidade e não exclui a possibilidade de dicorionicidade ou dizigoticidade. Contrariamente, tendo-se em vista que nenhuma das gestações classificadas como monocoriônica por meio da ultra-sonografia entre 11–13<sup>+6</sup> semanas subsequentemente desenvolveu o sinal de lambda, a identificação do mesmo em qualquer estágio da gravidez deve ser considerada como evidência de dicorionicidade.

## CORIONICIDADE E COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO

### Abortamento espontâneo

Em gestações únicas com fetos vivos, demonstrados por meio da ultra-sonografia entre 11–13<sup>+6</sup> semanas de gestação, a taxa de abortamento espontâneo ou óbito fetal, antes de 24 semanas, é cerca de 1%. A taxa de perda fetal em gêmeos dicoriônicos é de cerca de 2% e em monocoriônicos, de 10% (Sebire *et al.*, 1997a). Essa alta mortalidade restrita a gestações monocoriônicas é consequência da síndrome da transfusão feto-fetal grave e de início precoce.

A redução do excesso de perdas fetais em gemelares, comparada a gestações únicas, pode ser atingida somente pela identificação precoce de gestações gemelares monocoriônicas, por exame ultra-sonográfico entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, monitoramento rigoroso e tratamento apropriado com coagulação endoscópica por laser dos vasos placentários comunicantes, nos casos que desenvolvem a forma grave da síndrome da transfusão feto-fetal (Ville *et al.*, 1995, Senat *et al.*, 2004).

### Mortalidade perinatal

A taxa de mortalidade perinatal em gemelares é cerca de cinco vezes maior do que em gestações únicas. Essa mortalidade aumentada, que ocorre principalmente por complicações relacionadas à prematuridade, é maior em gêmeos monocoriônicos (5%) do que em dicoriônicos (2%) (Sebire *et al.*, 1997a). Em gestações monocoriônicas, uma complicação que se soma à prematuridade é a síndrome da transfusão feto-fetal.

### Prematuridade

A complicação mais importante em qualquer gestação é o parto prematuro, especialmente antes de 32 semanas. Quase todos os



recém-nascidos com menos de 24 semanas morrem e quase todos os nascidos após 32 semanas sobrevivem. O parto entre 24 e 32 semanas está associado a alto risco de óbito neonatal, deficiências física e mental nos sobreviventes. A probabilidade de ocorrência de parto prematuro espontâneo entre 24 e 32 semanas é de cerca de 1% em gestações únicas, de 5% em gestações gemelares dicoriônicas e de 10% nas monócoriônicas.

## Restrição de crescimento intra-uterino

Em gestações únicas, a prevalência de recém-nascidos com peso abaixo do 5º percentil é de 5%; em gestações gemelares dicoriônicas, é de cerca de 20% e, em monócoriônicas, de 30% (Sebire *et al.*, 1997a, 1998a). Ademais, a probabilidade de restrição de crescimento em ambos os fetos é de 8% em gestação de gemelares monócoriônicas e de 2% em dicoriônicas.

Em gestações únicas, os principais fatores determinantes do crescimento fetal são o potencial genético e a função placentária. Em gestações gemelares monócoriônicas, tanto a constituição genética quanto os fatores que governam a invasão trofoblástica devem ser os mesmos para ambos os fetos. Conseqüentemente, a disparidade no crescimento entre os gemelares provavelmente reflita o grau de desigualdade na divisão da massa celular inicial ou a magnitude do desequilíbrio no fluxo bidirecional de sangue fetal, por meio das comunicações vasculares placentárias entre as duas circulações. Contrariamente, pelo fato de cerca de 90% das gestações dicoriônicas serem dizigóticas, as disparidades no tamanho dos fetos devem acontecer pelas diferenças na constituição genética dos fetos e suas placentas.

## Pré-eclâmpsia

A prevalência da pré-eclâmpsia é cerca de quatro vezes maior em gestações gemelares do que em gestações únicas, mas não há

diferença significativa entre gestações gemelares monócóricas e dicóricas (Savvidou *et al.*, 2001).

## Óbito de um dos gemelares

O óbito intra-uterino de um dos gemelares pode levar o gêmeo sobrevivente a óbito ou causar-lhe sérias complicações, mas o tipo e o risco desses eventos ocorrerem dependem da corionicidade. Em gestações únicas, o óbito e a retenção do feto estão associados à coagulação intravascular disseminada; no entanto, em gestações gemelares em que houve óbito de um dos fetos, essa complicação foi raramente relatada.

O óbito de um dos fetos em uma gestação dicórica representa um risco ao feto sobrevivente, principalmente com relação ao parto prematuro, devido à liberação de citocinas e de prostaglandinas pelo tecido placentário morto em reabsorção. Em fetos dicóricos, o risco de óbito ou de deficiência mental é de cerca de 5% a 10%, enquanto que em gêmeos monócóricos existe um risco de óbito ou de deficiência mental do gêmeo sobrevivente de, pelo menos, 30%, devido a episódios de hipotensão somados ao risco de parto prematuro. Os episódios agudos de hipotensão são resultado de hemorragia do feto vivo na unidade fetoplacentária desvitalizada (Fusi *et al.*, 1991). A transfusão intra-uterina, em até 24 horas após o óbito de um dos gemelares, pode prevenir o óbito do outro feto.

## Malformações estruturais

Os defeitos estruturais fetais em gestações gemelares podem ser agrupados naqueles que também ocorrem em gestações únicas e nos específicos do processo de divisão gemelar, sendo que esses ocorrem somente em gêmeos monozigóticos. Para qualquer malformação, a gravidez pode ser concordante ou discordante, em

termos da presença ou do tipo de malformação e de sua gravidade. A prevalência de defeitos estruturais por feto, em gestações gemelares dizigóticas, é a mesma que em gestações únicas, enquanto que, em gêmeos monozigóticos, é de 2–3 vezes maior (Burn *et al.*, 1991, Baldwin *et al.*, 1994). É raro ocorrer concordância nos defeitos (ambos os fetos acometidos), mas isso acontece em cerca de 10% das gestações dicoriônicas e em 20% das monocoriônicas.

Gestações múltiplas discordantes para anomalias fetais podem essencialmente ser conduzidas de forma expectante ou com feticídio seletivo do gêmeo anormal (Sebire *et al.*, 1997b). Em casos em que a malformação não é letal mas pode resultar em deficiência grave, os pais precisam decidir se o risco potencial de ter uma criança deficiente justifica arriscar a perda do gêmeo normal por complicações relacionadas ao procedimento de feticídio seletivo. Em casos em que a anomalia é letal, provavelmente seja melhor evitar tal risco para o feto normal, a não ser que a condição do feto anormal ameace a sobrevivência do feto normal. No caso de gestações dicoriônicas, o feticídio pode ser realizado pelo método tradicional de injeção intracardíaca com cloreto de potássio, enquanto que, em gestações monocoriônicas, o feticídio necessita da oclusão dos vasos do cordão umbilical.

## Síndrome da transfusão feto-fetal

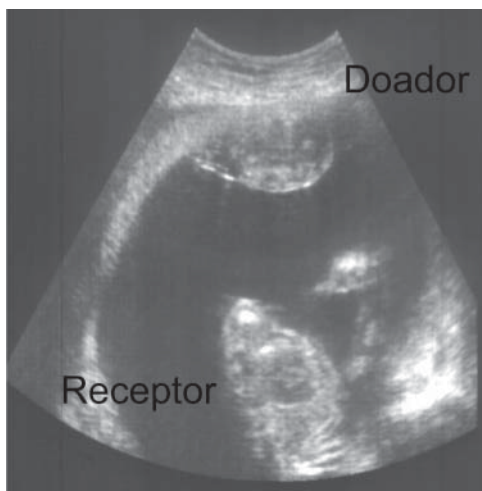
Em gestações gemelares monocoriônicas, existem anastomoses vasculares placentárias que permitem a comunicação das duas circulações fetoplacentárias. Essas anastomoses podem ser de natureza artério-arteriais, veno-venosas ou artério-venosas. Estudos anátomo-patológicos demonstraram que as anastomoses artério-venosas são profundas, mas os vasos que as alimentam são invariavelmente superficiais (Bernirschke *et al.*, 1973). Em cerca de 30% das gestações gemelares monocoriônicas, o desequilíbrio no fluxo sanguíneo pelas comunicações artério-venosas de um dos

fetos, o doador, para o outro, o receptor, resulta na síndrome da transfusão feto-fetal; em aproximadamente metade desses casos, a condição é grave.

A forma grave da doença, com o desenvolvimento de polihidrâmnio, torna-se aparente da 16<sup>a</sup> à 24<sup>a</sup> semana de gestação. Os sinais característicos da síndrome da transfusão feto-fetal grave, ao exame ultra-sonográfico, são: a presença de uma bexiga aumentada no feto receptor poliúrico, no saco com polihidrâmnio; não visibilização de bexiga no feto doador, anúrico, que se encontra 'preso' e imóvel na margem da placenta ou parede uterina, onde é mantido fixo pela membrana colapsada do saco com anidrâmnio (Figura 3).

### Predição precoce da síndrome da transfusão feto-fetal

Características ultra-sonográficas das mudanças hemodinâmicas na síndrome da transfusão feto-fetal grave podem estar presentes

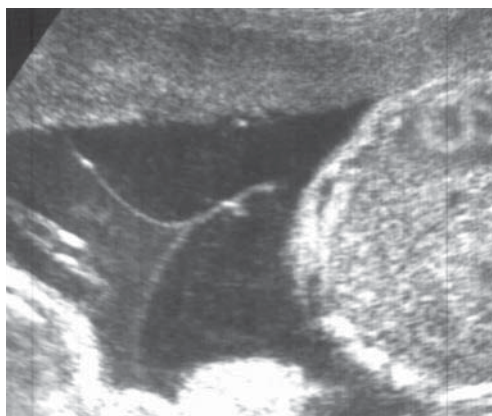


**Figura 3.** Síndrome da transfusão feto-fetal na 20<sup>a</sup> semana de gestação (o receptor poliúrico exibe polihidrâmnio e o doador anúrico está fixado à placenta pelas membranas colapsadas do saco sem líquido amniótico).

a partir de 11 semanas de gestação e podem se manifestar com a TN aumentada em um dos fetos ou em ambos. Em gestações gemelares monocoriônicas entre 11–13<sup>+6</sup> semanas, a prevalência da TN aumentada em pelo menos um dos fetos que subsequentemente evoluíram com a síndrome da transfusão feto-fetal é de cerca de 30%, comparada à prevalência de 10% nos gemelares que não desenvolveram a síndrome (Sebire *et al.*, 2000).

Outro marcador ultra-sonográfico precoce da síndrome da transfusão feto-fetal grave pode ser o fluxo anormal detectado no exame de velocimetria com Doppler no ducto venoso do receptor (Matias *et al.*, 2000). Discrepâncias entre o comprimento crânio-nádegas (CCN) não constituem fator preditivo do desenvolvimento subsequente da síndrome da transfusão feto-fetal.

Uma manifestação precoce da disparidade no volume de líquido amniótico, na síndrome de transfusão feto-fetal, é o dobramento da membrana entre os dois fetos (Figura 4). Em cerca de 30%



**Figura 4.** Gestação gemelar monocoriônica na 16ª semana acometida pela síndrome da transfusão feto-fetal, demonstrando dobramento da membrana entre os gemelares, que aponta em direção ao saco amniótico do receptor. Observa-se também a ecogenicidade do líquido amniótico aumentada no saco do doador.

das gestações gemelares monócóricas entre 15–17 semanas de gestação, existe o dobramento da membrana e, em cerca de metade desses casos (15% do total), há progressão para a seqüência poli-hidrânio/ani-hidrânio, manifestação grave da doença. Nos outros 15%, existe transfusão feto-fetal moderada com grandes discrepâncias no volume de líquido amniótico e tamanho dos fetos, que persistem durante toda a gravidez (Sebire *et al.*, 1998b).

Em dois terços das gestações gemelares monócóricas, não existe dobramento da membrana e essas gestações não têm risco aumentado de abortamento espontâneo ou óbito perinatal devido à síndrome da transfusão feto-fetal.

## Seqüência da perfusão arterial reversa em gêmeos

A manifestação mais extrema da síndrome de transfusão feto-fetal, que ocorre em aproximadamente 1% dos gemelares monozigóticos, é o gêmeo acárdico (*acardius chorioangiopagus parasiticus*). Essa alteração em gemelares tem sido denominada ‘seqüência da perfusão arterial reversa em gêmeos’ (*twin reversed arterial perfusion syndrome – TRAP*), em razão de o mecanismo subjacente ser provavelmente um distúrbio da perfusão vascular normal e o desenvolvimento do gêmeo receptor, ou gêmeo acárdico, ser devido a uma anastomose umbilical artério-arterial com o doador, ou gêmeo-bomba (van Allen *et al.*, 1983). Pelo menos 50% dos doadores morrem por insuficiência cardíaca congestiva ou prematuridade extrema, devido à poli-hidramnia. Todos os gêmeos receptores morrem devido às malformações múltiplas associadas. O tratamento pré-natal se faz por meio da oclusão do fluxo sanguíneo para o feto acárdico, utilizando-se ligação endoscópica ou coagulação a laser do cordão umbilical dentro do abdômen do feto acárdico, que é realizada aproximadamente na 16ª semana de gestação.

#### Importância da determinação pré-natal da corionicidade

- A corionicidade e não a zigoticidade, é o fator mais importante na determinação do desfecho da gestação.
- Em gemelares monócoriônicos, as taxas de abortamento ou óbito perinatal, parto prematuro, restrição de crescimento intra-uterino e malformações fetais são mais elevadas do que em gêmeos dicoriônicos.
- O óbito intra-uterino de um dos gemelares monócoriônicos está associado a um alto risco de morte súbita ou dano neurológico grave no gêmeo sobrevivente.

## ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM GESTAÇÕES MÚLTIPLAS

Em gestações múltiplas, comparativamente a gestações únicas, o diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas é complicado porque, primeiramente, as técnicas invasivas podem oferecer resultados incertos ou estar associadas a riscos maiores de abortamento, além disso, os fetos podem ser discordantes para uma anomalia, nesse caso, uma das opções de conduta seria o feticídio seletivo.

O feticídio seletivo pode resultar em abortamento espontâneo ou em parto prematuro extremo, o que pode ocorrer vários meses após o procedimento invasivo. O risco para essas complicações está relacionado à idade gestacional em que foi realizado o feticídio. Feito após 16 semanas, o risco é três vezes maior do que se for realizado antes desse período. Existe uma correlação inversa entre a gestação em que foi feita a redução fetal seletiva e a época do parto (Evans *et al.*, 1994).

A amniocentese em gemelares é efetiva para oferecer um cariótipo confiável para ambos os fetos e a taxa de perda fetal relacionada ao procedimento é de cerca de 2%. No caso da BVC, a perda fetal

relativa ao procedimento é aproximadamente de 1%, mas em cerca de 1% dos casos pode haver erro diagnóstico, ou pela coleta da amostra da mesma placenta duas vezes, ou por contaminação da amostra. A principal vantagem da BVC é oferecer resultados precoces suficientes para uma prática mais segura do feticídio.

## Rastreamento por meio da idade materna

Em gestações dizigóticas o risco relacionado à idade materna para cada feto é o mesmo do que em gestações únicas; portanto, a chance de que pelo menos um dos fetos seja afetado por uma anomalia cromossômica é duas vezes mais alta do que em gestações únicas. Ademais, pelo fato de a taxa de gemelares dizigóticos aumentar com a idade materna, a proporção de gestações gemelares com anomalias cromossômicas é mais elevada do que em gestações únicas. Em gêmeos univitelinos, o risco de anomalias cromossômicas é o mesmo do que em gestações únicas e, na grande maioria dos casos, ambos os fetos são acometidos.

A proporção entre gestações gemelares espontâneas monozi-góticas e dizigóticas na população caucasiana é de cerca de dois para um; portanto, a prevalência estimada de anomalias cromossômicas acometendo pelo menos um dos fetos em gestações gemelares seria de cerca de 1,6 vezes maior do que em gestações únicas.

Ao se aconselhar os pais nesse sentido, é possível oferecer-lhes estimativas mais específicas sobre o acometimento de um ou de ambos os fetos, dependendo da corionicidade. Assim, em gêmeos monocoriônicos, os pais podem ser avisados de que ambos os fetos seriam acometidos pela anomalia cromossômica e o risco seria semelhante ao de uma gestação única. Se os gemelares são dicoriônicos, os pais podem ser informados de que o risco de discordância para uma anomalia cromossômica é o dobro da que



ocorre em gestações únicas, enquanto que o risco de ambos os fetos serem acometidos pela anomalia pode ser obtido elevando-se ao quadrado o risco obtido para um único feto. Por exemplo, em uma mulher de 40 anos com risco para trissomia do cromossomo 21 de cerca de um em 100, baseado na idade, em uma gestação dizigótica, o risco de que pelo menos um dos fetos seja afetado pela referida anomalia seria de um em 50 (um em 100 somado a um em 100). O risco de ambos os fetos serem acometidos é de um em 10.000 (um em 100 x um em 100). Essa é, na realidade, uma supersimplificação, pois, diferentemente de gestações monocoriônicas que são sempre monozigóticas, somente cerca de 90% das gestações dicoriônicas são dizigóticas.

## Rastreamento por meio da bioquímica sérica materna no segundo trimestre de gravidez

Em gestações únicas, o rastreamento para a trissomia do cromossomo 21 por meio da combinação da idade materna com a bioquímica sérica materna pode detectar 50% a 70% dos casos de trissomia do cromossomo 21, com um taxa de falso-positivo de 5% (Cuckle, 1998). Em gestações gemelares, o valor mediano para marcadores séricos maternos como a AFP, hCG, fração livre do  $\beta$ hCG e inibina-A é cerca de duas vezes o valor mediano nas gestações únicas. Quando isso é levado em consideração no modelo matemático para o cálculo dos riscos, estima-se que o rastreamento por meio de bioquímica sérica somente identificaria cerca de 45% dos fetos acometidos, para uma taxa de falso-positivo de 5%.

Mesmo que em estudos prospectivos seja demonstrado que o rastreamento bioquímico sérico seja efetivo em gemelares, os seguintes problemas devem ser considerados: (a) qual a sensibilidade para a taxa de falso-positivo aceitavelmente baixa,

especialmente porque testes invasivos em gestações múltiplas são tecnicamente mais difíceis, (b) na presença de um resultado de alto risco não existe uma característica para sugerir qual feto estará acometido, e (c) se a gestação for discordante para uma anomalia cromossômica e a conduta seguinte for a interrupção seletiva da gestação, tal procedimento acarretará em um risco aumentado para a gestação se realizado no segundo trimestre ao invés de no primeiro.

## Rastreamento por meio da TN

Em gestações dicoriônicas, a taxa de detecção (75% a 80%) e a taxa de falso-positivo (5% por feto ou 10% por toda a gestação) do rastreamento da trissomia do cromossomo 21 por meio da TN são semelhantes às encontradas em gestações únicas (Sebire *et al.*, 1996a, 1996b). Riscos específicos para cada paciente para a trissomia do cromossomo 21 são calculados para cada feto com base na idade materna e na medida da TN. O rastreamento efetivo e o diagnóstico de anomalias cromossômicas graves podem ser realizados no primeiro trimestre, permitindo aos pais que escolherem essa conduta a possibilidade de interrupção seletiva mais precoce e, portanto, mais segura da gravidez.

Uma vantagem importante do rastreamento por meio da TN em fetos dicoriônicos é que, quando existe uma discordância para uma anomalia cromossômica, a presença de um marcador detectável por meio de exame ultra-sonográfico ajuda a garantir a identificação correta do feto anormal, caso os pais optem por interrupção seletiva.

Em gestações monócoriônicas, a taxa de falso-positivo do rastreamento por meio da TN (8% por feto ou 14% por gestação) é mais alta do que em gestações dicoriônicas, porque a medida aumentada da TN é uma manifestação precoce da síndrome da transfusão

feto-fetal. O número de casos examinados ainda é muito pequeno para se chegar a qualquer conclusão definitiva se, no cálculo do risco de trissomia do cromossomo 21 em gestações monócôricas, a maior ou menor medida da TN (ou a média das duas) deve ser levada em consideração.

## Rastreamento por meio da TN e bioquímica sérica materna

Em gestações gemelares normais, comparadas às gestações únicas, o valor da mediana do nível sérico da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A, ajustado para o peso materno, é de cerca de 2,0 MoM. Nas gestações gemelares acometidas pela trissomia do cromossomo 21, o nível mediano da fração livre do  $\beta$ hCG é significativamente maior e da PAPP-A menor do que em gemelares normais. A uma taxa de falso-positivo de 10% (comparado com 5% em gestações únicas), o rastreamento por uma combinação de TN e da bioquímica sérica materna poderia identificar cerca de 85%–90% das gestações acometidas pela trissomia (Spencer e Nicolaides, 2003). A corionicidade não está associada a diferenças significativas na concentração sérica materna da fração livre do  $\beta$ hCG e da PAPP-A no primeiro trimestre de gravidez.

## Conduta em gestações gemelares com anomalias cromossômicas

Quando ambos os fetos são cromossomicamente anormais, os pais geralmente escolhem a interrupção da gravidez. Em gestações discordantes para as anomalias cromossômicas, as principais opções são a interrupção seletiva ou a conduta expectante. Em tais casos, a decisão baseia-se essencialmente no risco da interrupção seletiva em relação ao risco de causar a perda também do feto normal, comparado à dificuldade potencial de se cuidar de uma criança deficiente (Sebire *et al.*, 1997c).

A interrupção seletiva após 16 semanas de gestação está associada com um aumento em três vezes do risco de aborto espontâneo, comparado com esse procedimento realizado antes de 16 semanas. Existe uma correlação inversa entre a idade gestacional à época do feticídio e a idade gestacional no parto (Evans *et al.*, 1994). É possível que o tecido feto-placentário em reabsorção dispare um processo inflamatório intra-uterino proporcional à quantidade de tecido desvitalizado. Assim a idade gestacional à época do procedimento torna-se também proporcional a esse processo inflamatório, pois quanto mais avançada a gestação, maior a quantidade de tecido. Tal processo inflamatório pode resultar em uma liberação de citocinas e prostaglandinas, que, por sua vez, induziriam a atividade uterina e resultariam em aborto ou parto prematuro.

Em gestações discordantes para a trissomia do cromossomo 21, a escolha usual é a interrupção seletiva, porque, com a conduta expectante, a maioria dos fetos acometidos sobreviveria. No caso de anomalias letais, como a trissomia do cromossomo 18, cerca de 85% dos fetos vão a óbito intra-uterino e os nascidos vivos normalmente morrem no primeiro ano de vida. Nesse contexto, a conduta expectante é a opção de escolha. Isso certamente evitaria as complicações relacionadas à interrupção seletiva. Uma visão alternativa seria de que a quantidade de tecido feto-placentário desvitalizado e, portanto, o risco subsequente de abortamento ou parto prematuro seriam menores com o feticídio na 12ª semana ao invés do óbito espontâneo do feto acometido pela trissomia do cromossomo 18 em um estágio mais avançado da gravidez.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. N Eng J Med 1973;288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. Ciba Found Symp 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998;5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. Am J Obstet Gynecol 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOcharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. Obstet Gynecol 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? Twin Res 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. J Reprod Med 2000;45:476–80.

Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. BJOG 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. BJOG 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. BJOG 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203-7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220-2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82-5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324-27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439-41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276-80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224-7.