

Zugaib Obstetrícia

www.obstetriciazugaib.com.br

2ª edição



Rastreamento das anomalias cromossômicas

INTRODUÇÃO	1128
Conceito de rastreamento	1128
Incidência das anomalias cromossômicas	1128
Cálculo de riscos para anomalias cromossômicas	1130
RASTREAMENTO NO PRIMEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO	1131
Rastreamento ultrassonográfico	1131
Rastreamento bioquímico	1136
RASTREAMENTO NO SEGUNDO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO	1138
Rastreamento bioquímico	1138
Rastreamento ultrassonográfico	1138
Avaliação dos riscos	1145
Rastreamento sequencial	1146
CONCLUSÃO	1146
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	1147

INTRODUÇÃO

Conceito de rastreamento

O rastreamento pode ser definido como a seleção de um grupo, dentro da população geral, que apresenta um risco aumentado para uma determinada condição, justificando subsequentes investigações ou procedimentos diagnósticos, geralmente mais detalhados, com custo por vezes mais elevado ou até com maior risco de complicações.¹⁰¹ Os métodos de rastreamento são introduzidos com o objetivo de beneficiar preferencialmente grande parte da população geral e, nesse aspecto, oferecer informação individual. O rastreamento das anomalias cromossômicas pode ser realizado de maneira simples, por meio de perguntas como a idade materna (no rastreamento para trissomias) ou por testes especiais como a avaliação de proteínas no soro materno (no rastreamento bioquímico).

O objetivo maior no rastreamento de aneuploidias fetais é a detecção da trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down), já que sua prevalência é muito maior do que a das outras anomalias cromossômicas. Além disso, os marcadores ultrassonográficos da trissomia do 21 podem ser discretos ou ausentes, e a maioria dos casos detectados no pré-natal nasce viva e chega à vida adulta, ao contrário de outras trissomias que têm grande letalidade pré e perinatal.

O rastreamento para síndrome de Down tem resultado positivo quando excede um risco de corte preestabelecido. O nível de corte determinado, na maioria dos métodos de rastreamento, é aquele em que, dentro do grupo classificado como positivo, incluem-se aproximadamente 5% de indivíduos normais (5% de falso-positivo). Exemplificando, se considerarmos 1:250 o risco de corte para uma determinada condição, riscos menores do que este serão considerados negativos (por exemplo, 1:500), e riscos maiores serão referidos como positivos (por exemplo, 1:100). Outra maneira de avaliar os resultados, sem determinar o rastreamento como positivo ou negativo, é fornecer os riscos individuais (por exemplo, 1:450), o que permite que a paciente considere se esse é um bom resultado para ela. Os riscos são utilizados principalmente como uma forma de combinar várias informações, como idade materna, história familiar, marcadores no soro materno e achados ultrassonográficos.

Na década de 1970, foi introduzido o rastreamento para anomalias cromossômicas. O método de seleção do grupo de risco baseou-se na idade materna, e o teste invasivo era oferecido para todas as gestantes com idade superior ou igual a 35 anos, pois esse grupo continha cerca de 30% dos fetos com trissomia do cromossomo 21. Portanto, o rastreamento baseado na idade materna, definindo o alto risco como idade igual ou maior do que 35 anos,

estava associado com taxa de falso-positivo de 5%. Nas últimas décadas, o percentual de gestantes com mais de 35 anos aumentou para índice de 15 a 20%.³¹ Com esses critérios de seleção, esse grupo de risco enquadraria aproximadamente 50% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 com índice esperado para falso-positivo de 14%.⁹³

Em meados da década de 1980, disponibilizaram-se métodos alternativos para selecionar gestantes de maior risco para anomalias cromossômicas. A primeira observação da concentração sérica anormal de proteínas, na presença de anormalidades cromossômicas fetais, data de 1984, quando Merkatz et al.⁴⁹ observaram associação entre trissomia do cromossomo 18 e baixos níveis de alfafetoproteína no soro materno. Os achados desse estudo sugeriram que os níveis séricos de outros produtos fetoplacentários também poderiam estar alterados. Desde então, vários estudos realizados apontam associação entre trissomia do cromossomo 21 e níveis anormais de alfafetoproteína, estriol não conjugado, gonadotrofina coriônica humana (hCG) e sua fração beta, além da inibina-A, denominados marcadores bioquímicos no soro materno.^{36,94}

Os estudos iniciais concentraram-se nos marcadores séricos maternos durante o segundo trimestre. Na época, os testes invasivos para determinação do cariótipo fetal eram somente realizados nessa fase da gestação, não havendo, portanto, a necessidade de se utilizar o rastreamento mais precocemente. A biópsia de vilos coriais foi introduzida no início da década de 1980, e, no início dos anos 1990, os estudos demonstraram que essa técnica, quando realizada no período de 11 a 13 semanas de gestação e por um profissional experiente, poderia ser tão segura quanto a amniocentese realizada após a 16ª semana.⁷⁹ Isso estimulou a investigação de métodos de rastreamento que pudessem ser utilizados mais precocemente no primeiro trimestre. Os marcadores bioquímicos do segundo trimestre foram então investigados no primeiro trimestre da gestação.⁵² Na década de 1990, foi descrita a associação de aumento de fluido na região da nuca fetal, denominado translucência nucal, e anomalias cromossômicas.⁵³

A partir de meados da década de 1980, vários estudos passaram a relatar a associação de malformações fetais ou alterações morfológicas, detectadas no exame ultrassonográfico entre 16 e 24 semanas, e anomalias cromossômicas.¹⁰ Nos últimos anos, várias publicações confirmam que, em mãos experientes, os marcadores ultrassonográficos de segundo trimestre são altamente sensíveis para detecção de anomalias cromossômicas.^{7,9,10}

Incidência das anomalias cromossômicas

Os defeitos cromossômicos mais comuns são as trissomias dos cromossomos 21, 18 ou 13, síndrome de Tur-

ner (45,X), 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY e triploidia. O risco para as trissomias aumenta com a idade materna, devido a não disjunção meiótica, e diminui com a idade gestacional, devido à letalidade intrauterina. A associação da idade materna com o risco para trissomias fetais foi descrita desde o início do século XX e posteriormente confirmada por vários autores. A seguir, são descritas as principais anomalias cromossômicas.

Trissomia do cromossomo 21

A síndrome de Down foi descrita em 1866 por Langdon Down.²⁹ Em 1876, Fraser e Mitchell³⁴ observaram que essa doença não estava relacionada com fatores hereditários, mas sim com a idade materna avançada.³⁴ Em 1909, Shuttleworth⁷⁷ relatou que os recém-nascidos, num índice que variava de um terço à metade dos acometidos pela síndrome, nasciam de mulheres próximas ao climatério.⁷⁷

A prevalência da trissomia do cromossomo 21 varia de 1:1.500 na idade materna de 20 anos para 1:30 na idade materna de 44 anos.^{81,84} Tradicionalmente, no aconselhamento aos pais, apresentava-se o risco baseado na incidência da trissomia do cromossomo 21 no nascimento. O risco para trissomias fetais diminui com a idade gestacional, o que é decorrente da perda fetal espontânea de considerável proporção dos fetos acometidos. Snijders et al.⁸⁴ estimaram a taxa de letalidade intrauterina dos fetos acometidos por anomalias cromossômicas: entre 12 e 40 semanas de 30% e entre 16 e 40 semanas de 21%. Na Tabela I, apresenta-se a prevalência de trissomia do cromossomo 21 em relação à idade materna e em diferentes períodos da gestação.⁸⁴

Trissomia do cromossomo 18

A trissomia do cromossomo 18 ou síndrome de Edwards foi descrita por Edwards,³⁰ em 1960, e é a segunda anomalia cromossômica mais frequente, com prevalência ao nascimento de 0,16:1.000 nascidos vivos.³⁸ É condição letal, e a grande maioria dos casos evolui para óbito intrauterino ou neonatal, com raros casos descritos de óbito na primeira infância. A taxa de letalidade intrauterina entre 12 e 40 semanas é de aproximadamente 80%. A Tabela II indica a prevalência da trissomia do cromossomo 18 em diferentes idades maternas e gestacionais.⁸¹

Trissomia do cromossomo 13

A trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau) é a terceira trissomia mais frequente e foi primeiramente descrita por Patau et al.,⁶⁶ em 1960, com prevalência de 0,083:1.000 nascidos vivos.³⁷ É também condição letal, com aproximadamente 80% de óbito intrauterino. A Tabela III mostra a prevalência da trissomia do cromossomo 13 em diferentes idades maternas e gestacionais.⁸¹

Tabela I. Riscos estimados de trissomia do cromossomo 21 em relação à idade materna e gestacional

Idade materna (anos)	Idade gestacional (semanas)		
	12	20	40
20	1/1.068	1/1.295	1/1.527
25	1/946	1/1.147	1/1.352
30	1/626	1/759	1/895
31	1/543	1/658	1/776
32	1/461	1/559	1/659
33	1/383	1/464	1/547
34	1/312	1/378	1/446
35	1/249	1/302	1/356
36	1/196	1/238	1/280
37	1/152	1/185	1/218
38	1/117	1/142	1/167
39	1/89	1/108	1/128
40	1/68	1/82	1/97
41	1/51	1/62	1/73
42	1/38	1/46	1/55
43	1/29	1/35	1/41
44	1/21	1/26	1/30
45	1/16	1/19	1/23

Tabela adaptada de Snijders et al.⁸⁴

Tabela II. Riscos estimados de trissomia do cromossomo 18 em relação à idade materna e gestacional

Idade materna (anos)	Idade gestacional (semanas)		
	12	20	40
20	1/2.484	1/4.897	1/18.013
25	1/2.200	1/4.336	1/15.951
30	1/1.456	1/2.869	1/10.554
35	1/580	1/1.142	1/4.202
38	1/272	1/537	1/1.974
40	1/157	1/310	1/1.139
44	1/50	1/98	1/359

Tabela adaptada de Snijders et al.⁸¹

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner é geralmente decorrente da perda do cromossomo X proveniente do pai. Consequen-

Tabela III. Riscos estimados de trissomia do cromossomo 13 em relação à idade materna e gestacional

Idade materna (anos)	Idade gestacional (semanas)		
	12	20	40
20	1/7.826	1/14.656	1/42.423
25	1/6.930	1/12.978	1/37.567
30	1/4.585	1/8.587	1/24.856
35	1/1.826	1/3.419	1/9.876
38	1/858	1/1.606	1/4.650
40	1/495	1/927	1/2.683
44	1/156	1/292	1/846

Tabela adaptada de Snijders et al.⁸¹

temente, a frequência da concepção de embriões 45,X, diferentemente das trissomias, não está relacionada com a idade materna. A prevalência é de cerca de 1:1.500 com 12 semanas, 1:3.000 com 20 semanas e 1:4.000 com 40 semanas,⁸¹ sendo, portanto, a taxa de mortalidade intrauterina entre 12 e 40 semanas de aproximadamente 75%. Essa síndrome apresenta diferentes fenótipos, uma vez que a mortalidade pós-natal não é a mesma observada durante o pré-natal. A sua frequência em material de aborto e os óbitos durante a fase intrauterina demonstram que existe variação na gravidade da doença. Portanto, sobrevivem os indivíduos com acometimento leve, e aqueles diagnosticados intraútero com higroma e hidrospina seriam os casos graves ou mesmo letais.

Outras anomalias cromossômicas

As anomalias cromossômicas sexuais (47,XXX, 47,XXY e 47,XYY) apresentam incidência ao nascimento de 0,17%,⁹⁹ e o aumento com a idade materna se dá após os 40 anos.³³ A taxa de letalidade intrauterina não é maior do que para os fetos cromossomicamente normais, e, portanto, suas incidências não diminuem com a idade gestacional.

A poliploidia (triploidia) afeta aproximadamente 2% das concepções reconhecidas, mas é altamente letal e raramente observada em nascidos vivos; a prevalência em gestações de 12 semanas e de 20 semanas é de 1:2.000 e 1:250.000, respectivamente.⁸¹ Os cromossomos extranumerários podem ser de origem paterna (triploidia tipo I ou diândrica) ou materna (triploidia tipo II ou digênica). Na triploidia diândrica, observa-se crescimento fetal normal, translucência nucal aumentada, placenta espessada com áreas císticas (degeneração molar parcial) e níveis elevados da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG). A triploidia de origem materna (digênica) é caracterizada por placenta pequena de aspecto normal e

níveis diminuídos de beta-hCG com feto apresentando restrição de crescimento assimétrica. Malformações estruturais podem ser observadas nos dois tipos de triploidia.

Cálculo de riscos para anomalias cromossômicas

Como demonstrado nas Tabelas I, II e III, toda gestante apresenta risco de seu feto ter uma anomalia cromossômica. Para calcular o risco individual de anomalia cromossômica, é necessário levar em consideração os seguintes aspectos:¹⁰⁴

- História prévia de trissomia.
- Risco basal (o qual depende da idade materna e da idade gestacional), conforme demonstrado nas Tabelas I, II e III.
- Marcador utilizado (translucência nucal, bioquímico do primeiro trimestre, osso nasal ou marcadores do segundo trimestre). A avaliação desses marcadores fornecerá fatores de correção (os quais dependem dos resultados dos testes de rastreamento realizados durante a gestação) que serão multiplicados pelo risco basal, originando o risco corrigido. Toda vez que a gestante é submetida a um teste de rastreamento, ela terá, portanto, um risco corrigido, o qual se tornará o risco inicial para o próximo teste de rastreamento.

História prévia de trissomia

As pacientes com antecedente obstétrico de gestação afetada por trissomia apresentam risco maior do que o risco baseado na idade materna. Estudos que avaliaram gestantes com história prévia de trissomia do cromossomo 21 e do cromossomo 18 demonstraram que o risco de recorrência na gestação subsequente foi 0,75% maior do que o risco baseado na idade materna.⁸⁴ Portanto, para uma gestante de 36 anos com idade gestacional de 12 semanas, o risco aumenta de 1:210 (0,5%) para 1:80 (1,25%), e para uma gestante de 21 anos aumenta de 1:1.005 (0,01%) para 1:132 (0,76%). O risco de recorrência também parece depender do cromossomo afetado. Por exemplo, a gestante que teve história prévia de trissomia do cromossomo 18 apresenta risco aumentado para essa trissomia e não para a trissomia do 21 ou 13.

Idade materna e gestacional

Como demonstrado nas Tabelas I, II e III, o risco de trissomias aumenta com a idade materna e diminui com a gestacional. Portanto, para o cálculo de risco devem ser considerados esses dois aspectos que compõem o risco basal.

Marcador para cromossomopatia

Denominam-se marcadores os parâmetros ultrassonográficos (translucência nucal e outras alterações morfoló-

gicas que podem estar associadas a cromossomopatias) ou bioquímicos (fração beta da hCG, proteína plasmática-A associada à gestação – PAPP-A) que se apresentam significativamente diferentes nos fetos acometidos por anomalias cromossômicas em relação aos fetos normais.

Para cada marcador, é calculado um fator de correção que será multiplicado pelo risco basal. O fator de correção é determinado dividindo-se a porcentagem de fetos com trissomia do cromossomo 21 que apresentam o marcador (uma determinada medida da translucência nucal ou um determinado valor da fração beta da hCG ou a presença do marcador de segundo trimestre) pela porcentagem de fetos normais que apresentam o mesmo marcador. No caso da translucência nucal, quanto maior for a medida, maior será o fator de correção e, portanto, maior o risco de anomalia cromossômica. A seguir, demonstra-se como o risco é calculado:

Risco corrigido = risco basal X razão de probabilidade do marcador específico

Risco basal = baseado na idade materna, idade gestacional e história prévia

RASTREAMENTO NO PRIMEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO

Rastreamento ultrassonográfico

Translucência nucal

Na década de 1980 e início da década de 1990, vários estudos apontaram a existência de uma possível associação entre o acúmulo anormal de fluido na região da nuca do feto no primeiro trimestre da gestação e os defeitos cromossômicos.^{24,43,53,89,100} Esse acúmulo de fluido na região da nuca fetal, que é verificado entre 11 e 14 semanas, caracteriza-se (a olho nu ou por visão embrioscópica) por uma região de aspecto transparente devido ao seu conteúdo aquoso (Figura 1), razão esta que explica o achado ultrassonográfico correspondente de uma zona anecoica adjacente à pele do embrião.

Nicolaidis et al.,⁵³ em 1992, denominaram essa imagem ultrassonográfica de translucência nucal. A palavra translucência remete à translucidez ou transparência, à passagem de luz pela estrutura, e, ainda que a imagem ultrassonográfica propriamente dita não se correlacione com a passagem de luz e sim com a passagem do feixe acústico, o termo hoje já está fortemente consagrado pelo uso.

Estudos subsequentes examinaram a medida da translucência nucal,^{19,54,63,64} sua associação com anomalias cro-



Figura 1. Acúmulo de fluido na região cervical posterior ("nuca") de feto, clinicamente denominada translucência nucal. (Figura retirada de Nicolaidis et al.¹¹⁰)

mosômicas e sua utilização como método de rastreamento para tais anomalias. Estudos prospectivos que avaliaram a implementação da translucência nucal no rastreamento da trissomia do cromossomo 21 e anomalias cromossômicas, envolvendo mais de 250.000 gestações e mais de 1.000 fetos com trissomia do 21, demonstraram taxa de detecção de 75 a 80% para um falso-positivo de 5%.³ Atualmente, a medida da translucência nucal, entre 11 e 13 semanas de gestação, é utilizada como método de rastreamento de anomalias cromossômicas em vários países. Para o cálculo de riscos, utiliza-se um programa fornecido pela *Fetal Medicine Foundation* de Londres que leva em consideração a história prévia, a idade materna e a medida da translucência nucal.

No início da década de 1990, quando a medida da translucência nucal foi introduzida para rastreamento de anomalias cromossômicas, utilizava-se um valor discriminatório de 3 mm e, quando os aparelhos de ultrassonografia passaram a fornecer medidas em décimos de milímetros, utilizou-se uma de 2,5 mm.^{43,53,54,64} Estudos subsequentes demonstraram que a medida da translucência nucal fetal aumenta com a idade gestacional calculada pelo comprimento cabeça-nádegas, sendo 2,2 mm o percentil 95 para um comprimento cabeça-nádegas de 38 mm, e 2,8 mm o percentil 95 para um comprimento cabeça-nádegas de 84 mm. Portanto, para determinar se uma medida da translucência nucal está aumentada, é essencial considerar a medida do comprimento cabeça-nádegas.⁶⁴ É importante ressaltar que a melhor forma de interpretar a medida da translucência nucal para rastreamento é utilizar o programa de cálculo de riscos.

Para utilização da translucência nucal como método de rastreamento, é necessário que os profissionais utilizem os mesmos critérios técnicos a fim de obter resultados uniformes. Treinamento apropriado, alta motivação

e aderência às técnicas-padrão para medida da translucência nugal são pré-requisitos essenciais para a aplicação do rastreamento na rotina prática.

- A padronização utilizada para medir a translucência nugal é a descrita por Snijders et al. (Figuras 2 e 3).⁸⁰
- A medida mínima do comprimento cabeça-nádegas deve ser de 45 mm e a máxima de 84 mm, ou seja, em idade gestacional entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias.
- A translucência nugal aumenta com o comprimento cabeça-nádegas, portanto, é essencial considerar a medida deste (idade gestacional) para determinar se uma medida da translucência nugal está aumentada ou não.⁶⁴
- A translucência nugal pode ser medida com sucesso pela ultrassonografia transabdominal em 95% dos casos; nos demais é necessário realizar o exame via transvaginal.
- A habilidade em medir a translucência nugal e obter resultados reprodutíveis melhora com o treinamento; bons resultados são alcançados após 80 e 100 exames via transabdominal e transvaginal, respectivamente.¹⁸ As diferenças nas medidas intraobservador e interobservador são menores do que 0,5 mm em 95% dos casos.
- Um bom corte sagital do feto, o mesmo que é necessário para a medida do comprimento cabeça-nádegas, deve ser obtido e a medida da translucência nugal realizada com o feto na posição neutra. Medidas da translucência nugal com feto em hiperextensão podem levar a um falso aumento da translucência nugal de até 0,6 mm; quando os fetos se encontram em hiperflexão, a medida da translucência nugal pode ser diminuída em até 0,4 mm.⁹⁵
- Devem-se colocar apenas a cabeça e o tórax na imagem obtida (Figuras 2 e 3). A magnificação da imagem do feto deve ser tal que pequenos movimentos de cada *caliper* provoquem mudanças na distância entre os *calipers* de apenas 0,1 mm.
- Deve-se ter cuidado para distinguir a pele fetal da membrana amniótica, pois, nessa fase da gestação, as duas estruturas se apresentam como finas membranas. O afastamento do feto da membrana pode ser conseguido com uma das seguintes estratégias: aguardam-se movimentos fetais espontâneos ou, alternativamente, pede-se para a paciente tossir e/ou utiliza-se o transdutor para fazer movimentos de balanço no abdome materno.
- Mede-se a espessura máxima do espaço anecoico (translucência) entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical. Os *calipers* devem ser posicionados de forma que a sua linha horizontal fique na linha que delimita a translucência nugal (Figura 4). Durante o exame, mais de uma medida da translucência

nugal deve ser obtida, e sempre a maior medida deve ser utilizada no cálculo do risco.

- O cordão umbilical pode estar ao redor do pescoço fetal em 5 a 10% dos casos; esse achado pode produzir um falso aumento de aproximadamente 0,8 mm na medida da translucência nugal.⁷¹ Em tais casos, a medida da translucência nugal acima e abaixo do cordão é diferente. No cálculo de riscos, é mais apropriado usar a média das medidas obtidas acima e abaixo do cordão.
- O recurso “harmônica” deve estar desligado, pois a sua utilização reduz a medida da translucência, portanto, é recomendado desligar a harmônica e manter o ganho baixo.⁶⁵



Figura 2. Imagem ultrassonográfica demonstrando a medida da translucência nugal de 1,3 mm (normal) em feto com 12 semanas de gestação.



Figura 3. Imagem ultrassonográfica demonstrando a medida da translucência nugal de 3,2 mm (aumentada) em feto com 12 semanas de gestação.

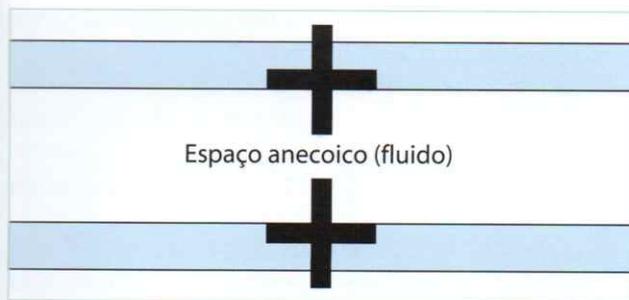


Figura 4. Esquema do posicionamento dos calipers (+) para delimitar a medida da translucência nucal. As listras azuis representam a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna.

Na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, desde outubro de 1995 oferece-se o rastreamento pela medida da translucência nucal a todas as gestantes que fazem o pré-natal no serviço ou que são encaminhadas para exame ultrassonográfico no primeiro trimestre. Em análise de dados deste serviço ($n = 2.169$), em estudo publicado em 2001, obteve-se a medida da translucência nucal em 100% dos casos e esta esteve acima do percentil 95 em 4,9% dos casos.¹⁹ O risco corrigido após o exame ultrassonográfico, considerando-se a idade materna, o comprimento cabeça-nádegas e a medida da translucência nucal, foi $\geq 1:100$ em 3,4% dos casos e $\geq 1:300$ em 7,5%. No grupo com anomalias cromossômicas, 47% das gestantes tinham idade materna < 35 anos. Os resultados apresentaram 89% de sensibilidade na detecção de anomalias cromossômicas, utilizando-se tanto o risco de corte de 1:100 ou de 1:300.

A medida da translucência nucal também está aumentada em outras anomalias cromossômicas, como a trissomia dos cromossomos 13 e 18, as triploidias, as síndromes de Turner e Klinefelter, 47,XXX, 47,XYY e várias outras.⁸⁰ Em 71% dessas gestações, a translucência nucal estava acima do percentil 95 para o comprimento cabeça-nádegas nesses casos.

Translucência nucal aumentada com cariótipo normal

Os possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia da translucência nucal aumentada incluem:¹⁰⁵

- Insuficiência cardíaca associada a anomalias cardíacas e dos grandes vasos.
- Congestão venosa na cabeça e no pescoço decorrente da compressão do corpo fetal ou mediastino, como ocorre nos casos de síndrome da banda amniótica, hérnia diafragmática ou tórax estreito nas displasias esqueléticas.
- Alteração na composição da matriz extracelular.
- Anormalidade ou atraso no desenvolvimento do sistema linfático.

- Deficiência na drenagem linfática decorrente da diminuição dos movimentos fetais, como em doenças neuromusculares.
- Anemia fetal ou hipoproteinemia.
- Infecção congênita que provoque anemia ou disfunção cardíaca.

Vários estudos estabeleceram que, em fetos cromossomicamente normais, a translucência nucal aumentada está associada com um grande número de malformações fetais e síndromes gênicas.^{6,75,97,109} A prevalência desses defeitos aumenta com a medida da translucência nucal: 2,4% para translucência nucal entre o percentil 95 e 3,4 mm; 7,1% entre 3,5 e 4,4 mm; 12,3% entre 4,5 e 5,4 mm; 16,7% entre 5,5 e 6,4 mm, e 35,6% para medidas acima de 6,5 mm.⁶ Além disso, a translucência nucal aumentada também está associada com taxas elevadas de abortamento e óbito perinatal. Na Tabela IV, verifica-se a frequência de nascidos vivos e saudáveis em relação a intervalos de medidas da translucência nucal nos fetos com cariótipo normal e nos fetos com cariótipo normal e alterado.^{69,109}

Apesar dos dados apresentados, casuísticas maiores apresentam resultados melhores. No entanto, é importante enfatizar aos pais que a translucência nucal aumentada, *per se*, não constitui malformação fetal, e, uma vez excluídas as anomalias cromossômicas, cerca de 90% das gestações com feto apresentando translucência nucal menor do que 4,5 mm resultarão em recém-nascidos vivos e saudáveis; as taxas para translucência nucal de 4,5 a 6,4 mm e $\geq 6,5$ mm são de cerca de 80 e 45%, respectivamente.⁶

Em recente artigo de revisão dos estudos de seguimento dos fetos com translucência nucal aumentada e cariótipo normal, foi observado que quando o exame ultrassonográfico de segundo trimestre e a ecocardiografia fetal são normais, as chances de alterações no desenvolvimento neurológico são pequenas.⁹⁷ O atraso no neurodesenvolvimento variou de 0 a 8%; entretanto, nos dois

Tabela IV. Frequência de nascidos vivos e saudáveis em diferentes intervalos de medida da translucência nucal fetal

Nível de corte da translucência nucal	Total (n)	Vivo e saudável	
		Cariótipo normal	Geral (cariótipo normal e alterado)
Percentil ≥ 95 e $\leq 2,9$ mm	123	95,6%	92,4%
3,0-3,4 mm	57	86,4%	74,5%
3,5-4,4 mm	34	70,8%	56,6%
$\geq 4,5$ mm	32	37,5%	18,8%

n: número de casos.

Tabela adaptada de Saldanha.¹⁰⁹

estudos que utilizaram grupo-controle, o percentual de atraso no neurodesenvolvimento não foi significativamente diferente nos dois grupos.⁷⁵ O autor concluiu que translucência nucal aumentada com exames posteriores normais apresenta prognóstico favorável em longo prazo, mas deve-se ter cautela no aconselhamento dos casos com translucência nucal maior ou igual a 6,5 mm, devido ao número limitado de casos acompanhados com esses valores.^{75,97}

A prevalência de defeitos cardíacos aumenta com a medida da translucência nucal, variando de 0,8:1.000 quando a translucência nucal está abaixo do percentil 95, para 63,5:1.000 quando a medida da translucência nucal está acima do percentil 99.⁴⁰ Translucência nucal aumentada entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias constitui indicação para ecocardiografia fetal especializada durante a gestação.

Em estudo conduzido na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, Lopes et al.⁴⁵ realizaram ecocardiografia fetal precoce, abaixo de 16 semanas, em 275 fetos com translucência nucal aumentada e descreveram associação de translucência nucal aumentada com cardiopatia. No grupo com cariótipo normal e medida da translucência nucal entre 2,5 e 3,4 mm, a incidência de cardiopatia foi de 1%, aumentando para 12,2% quando a translucência nucal foi de 3,5 mm ou mais.⁴⁵

Conduta na translucência nucal aumentada

Diante do achado ultrassonográfico de translucência nucal aumentada (acima do percentil 95) no primeiro trimestre, deve-se proceder à detalhada avaliação da anatomia fetal para excluir malformação estrutural associada e discutir a possibilidade de teste invasivo para determinação do cariótipo fetal.

O seguimento desses casos se faz com exames morfológicos detalhados associados à ecocardiografia fetal especializada com 16 e 20 semanas para excluir defeitos estruturais não detectados nos exames anteriores e avaliar a evolução do edema de nuca.

Nos casos em que o edema de nuca persiste, inicia-se a investigação de infecção fetal por meio de exames sorológicos maternos. Quando existe suspeita ou história familiar de síndrome gênica, está indicada a investigação da doença por análise de DNA. A avaliação especializada por geneticista clínico pode ser benéfica.

Nos casos em que ocorre regressão do edema de nuca, o prognóstico é muito favorável, o que certamente tranquilizará os pais.

Translucência nucal nas gestações gemelares

Em gestações múltiplas, quando comparadas às gestações únicas, o diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas é complicado devido às seguintes razões:

- Métodos de rastreamento, como a bioquímica sérica materna, são de difícil aplicação.
- As técnicas para procedimento invasivo podem fornecer resultados incertos ou estar associadas com risco aumentado de abortamento.
- Os fetos podem ser discordantes para uma anomalia cromossômica.

A medida da espessura da translucência nucal constitui o método mais efetivo de rastreamento de anomalia cromossômica nas gestações gemelares. Para tanto, é fundamental a determinação da corionicidade. Em gestações dicoriônicas, determina-se a medida da translucência nucal e calcula-se o risco corrigido para cada feto separadamente. A sensibilidade e a taxa de falso-positivos do método são similares àquelas encontradas em gestações únicas.⁷⁴

Nas gestações gemelares monocoriônicas, a taxa de falso-positivos é maior do que em gestações únicas, e o achado de translucência nucal aumentada pode ser tanto um sinal precoce da síndrome da transfusão fetofetal como um marcador de anomalia cromossômica. Para cálculo de riscos da trissomia do cromossomo 21, a translucência nucal dos dois fetos deve ser medida e a média das duas deve ser considerada.⁸⁸

Ducto venoso

O ducto venoso constitui *shunt* vascular que comunica a porção intra-hepática da veia umbilical com a veia cava inferior e daí para o átrio direito, levando sangue oxigenado para o forame oval. O fluxo sanguíneo no ducto venoso é caracterizado por alta velocidade durante a sístole ventricular (onda-S) e a diástole (onda-D) e por queda da velocidade na contração atrial (onda-A), determinando um padrão sonográfico trifásico característico (Figura 5). No primeiro trimestre da gestação, a ocorrência de onda-A ausente ou reversa (Figura 6) pode estar associada a anomalias cromossômicas, com sensibilidade na detecção destas que varia de 65 a 93% para falso-positivos de 4,3 a 20%.^{8,15,46,47,51,86,96}

Em casuística da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP,⁸⁶ em que foi realizada avaliação do ducto venoso em 1.217 casos no período de 11 a 13 semanas de gestação, observou-se taxa de detecção de 68,2% das anomalias cromossômicas para um falso-positivo de 6,4%. Entretanto, em todos os casos de ducto alterado e cariótipo anormal, a medida da translucência nucal também estava aumentada. Quando combinada à translucência nucal, a avaliação da Dopplervelocimetria do ducto venoso reduz a taxa de falso-positivo da translucência nucal, porém, a sensibilidade é menor do que a utilização da translucência nucal isolada. No grupo com cariótipo normal, observou-se associação do ducto alterado com cardiopatia, entretanto,

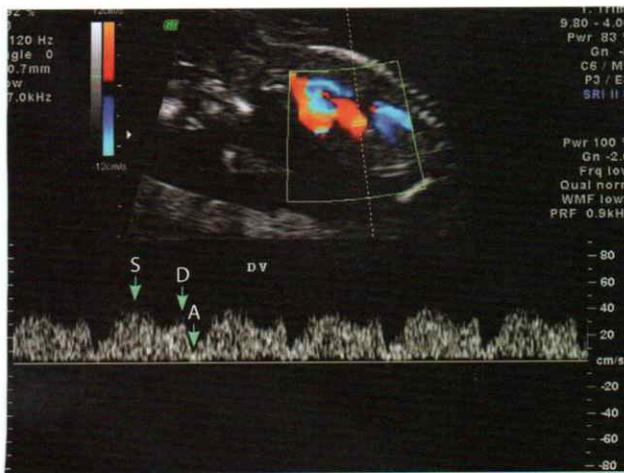


Figura 5. Imagem ultrassonográfica de feto com 12 semanas de gestação demonstrando sonograma normal do ducto venoso. A: contração atrial; D: diástole ventricular; S: sistole ventricular.

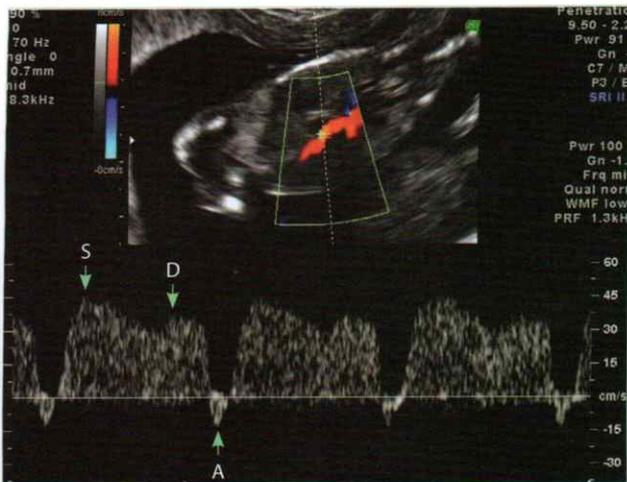


Figura 6. Imagem ultrassonográfica de feto com 13 semanas de gestação demonstrando sonograma alterado do ducto venoso com onda-A reversa. A: contração atrial; D: diástole ventricular; S: sistole ventricular.

em todos os casos a translucência nucal estava aumentada.⁸⁶ Portanto, parece que o ducto venoso alterado não apresenta contribuição maior do que a translucência nucal aumentada em relação ao rastreamento de anomalias cromossômicas e cardiopatias fetais. Estudos com casuísticas maiores são necessários para apresentar o real valor do ducto venoso nessas condições.

Osso nasal

A calcificação do osso nasal se inicia antes de 11 semanas e é possível identificá-la em corte sagital estrito, semelhante àquela necessário para a medida da translucência nucal, como estrutura linear hiperecoica situada



Figura 7. Imagem ultrassonográfica de feto com 12 semanas de gestação demonstrando a identificação do osso nasal (setas).



Figura 8. Imagem ultrassonográfica de feto com 13 semanas de gestação demonstrando a não identificação do osso nasal (setas).

imediatamente abaixo da linha da pele do nariz (Figura 7). A não identificação do osso nasal (Figura 8) entre 11 e 13 semanas foi observada em 60 a 70% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em menos de 3% dos fetos normais.^{26,27,61,62} Os estudos também demonstraram que a não identificação do osso nasal é mais frequente em fetos de gestantes de ascendência africana, nos conceitos com translucência nucal aumentada e naqueles cujas medidas de comprimento cabeça-nádegas são menores.²⁷ Em fetos cromossomicamente normais, o osso nasal não é identificado em menos de 1% dos caucasianos e em menos de 10% dos africanos, portanto, os parâmetros raça, comprimento cabeça-nádegas e translucência nucal devem ser considerados na interpretação do osso nasal no primeiro trimestre.²⁷

Regurgitação tricúspide

A regurgitação tricúspide, determinada pelo Doppler pulsátil, no período entre 11 e 13 semanas de gestação foi observada em aproximadamente 74% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em 6,9% dos fetos normais.^{32,39} As Figuras 9 e 10 demonstram a avaliação da valva tricúspide no primeiro trimestre.



Figura 9. Imagem ultrassonográfica de feto com 12 semanas de gestação demonstrando Dopplervelocimetria da valva tricúspide sem regurgitação.

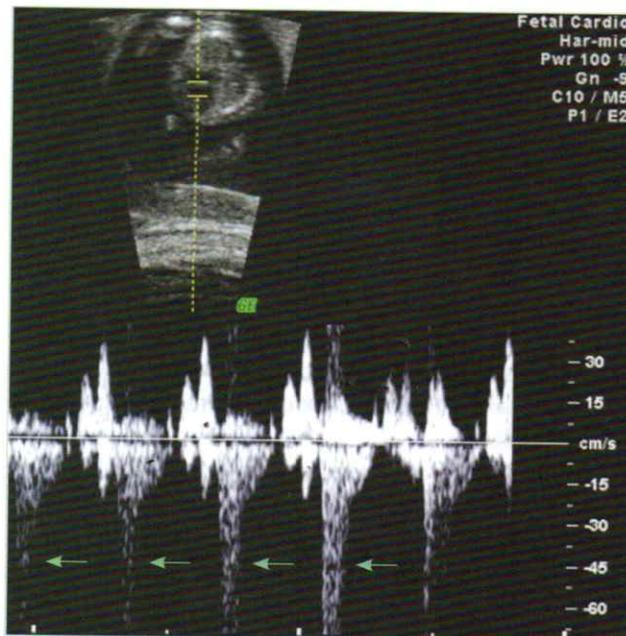


Figura 10. Imagem ultrassonográfica de feto com 12 semanas de gestação demonstrando Dopplervelocimetria da valva tricúspide com regurgitação (setas).

Outros marcadores

Além da translucência nucal aumentada, existem outras alterações ultrassonográficas que podem ser marcadoras das anomalias cromossômicas no primeiro trimestre. Na trissomia do cromossomo 18, existem restrição do crescimento fetal precoce, frequência cardíaca mais baixa do que o normal e, em cerca de 30% dos casos, onfalocele.⁷⁶ A trissomia do cromossomo 13 é caracterizada por taquicardia fetal (observada em cerca de dois terços dos casos), restrição de crescimento fetal precoce e holoprosencefalia ou onfalocele (presente em cerca de 30% dos casos).⁸² A síndrome de Turner é caracterizada por taquicardia fetal, observada em cerca de 50% dos casos, e restrição de crescimento fetal precoce.⁷³ Na triploidia, observam-se restrição de crescimento fetal assimétrico precoce, frequência cardíaca mais baixa do que o normal e holoprosencefalia, onfalocele ou cisto de fossa posterior em cerca de 40% dos casos, além da degeneração molar da placenta em aproximadamente um terço dos casos.⁴²

Rastreamento bioquímico

Os estudos realizados no primeiro trimestre mostram que as concentrações no soro materno da fração beta livre da gonadotrofina coriônica humana diminuem significativamente com a idade gestacional (comprimento cabeça-nádegas), enquanto as concentrações da proteína plasmática-A associada à gestação aumentam com a idade gestacional.^{20,21}

A gonadotrofina coriônica humana é uma glicoproteína produzida quase exclusivamente pelas células placentárias durante a gestação. Pequenas quantidades de hCG são produzidas pela hipófise em homens e mulheres não grávidas, e altos níveis podem ser observados nos tumores trofoblásticos e germinativos.⁵ No início da gestação, a principal função da hCG é a manutenção do corpo lúteo. Sob a influência da hCG, o corpo lúteo produz os seguintes hormônios: estrógeno, progesterona, relaxina e inibina.⁴¹ A atividade funcional da hCG sobre o corpo lúteo diminui progressivamente até a 17ª semana de gestação, quando atinge seus níveis mínimos.⁸⁷ A molécula de hCG é composta de duas subunidades, alfa (92 aminoácidos residuais) e beta (145 aminoácidos residuais), que são unidas por ligação não covalente.

A proteína plasmática-A associada à gestação é uma glicoproteína encontrada na placenta e em outros órgãos, como fígado, baço, estômago (do feto e do adulto),⁷² endométrio e tubas uterinas da mulher não grávida.⁷⁸ O papel biológico da proteína plasmática-A associada à gestação não é conhecido, e uma possível função seria a inibição de proteases.

O rastreamento bioquímico fornece os resultados em múltiplos da mediana (MoM), que são calculados divi-

dindo-se o valor obtido pelo valor da mediana da curva de normalidade para a idade gestacional estimada. A utilização dos múltiplos da mediana facilita a comparação nas diferentes idades gestacionais e entre diferentes laboratórios.

A concentração no sangue materno da fração beta livre da hCG está aumentada (média de 2,0 MoM) e a da proteína plasmática-A associada à gestação, diminuída (média de 0,5 MoM) no primeiro trimestre da gestação, quando os fetos são portadores de trissomia do cromossomo 21 em comparação com gestações com fetos normais.^{20,21,59,107} Outros produtos fetoplacentários não demonstraram distinção útil entre as gestações com fetos normais e afetados.

Nas trissomias dos cromossomos 18 e 13, tanto os níveis de fração beta livre da hCG como os de proteína plasmática-A associada à gestação se encontram significativamente baixos.

A utilização isolada da proteína plasmática-A associada à gestação ou da fração beta livre da hCG identificaria 45 a 49% e 33 a 46%, respectivamente, das gestações com fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 21, e a combinação desses dois marcadores associada à idade materna aumentaria a detecção para 54,6 a 62%.^{20,21,59,107}

Os estudos que avaliaram a correlação entre a concentração no sangue materno da fração beta da hCG ou da proteína plasmática-A associada à gestação com a medida da translucência nugal não encontraram associação significativa entre os parâmetros bioquímicos e ultrassonográficos, tanto no grupo normal como no grupo com trissomia do 21.^{20,21} Portanto, esses marcadores bioquímicos puderam ser combinados à medida da translucência nugal para cálculo de riscos, o que aumentou em 10% a detecção da trissomia do 21, atingindo 90% de sensibilidade.^{16,67}

Recentemente o *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) publicou em seu boletim as recomendações de rastreamento de anomalias cromossômicas enfatizando que, no primeiro trimestre, a combinação da translucência nugal com a fração beta da hCG e a proteína plasmática-A associada à gestação apresenta o melhor desempenho no rastreamento de anomalias cromossômicas.⁹⁸

Avaliação dos riscos

O melhor método de rastreamento no primeiro trimestre, entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias, é a combinação da translucência nugal com o bioquímico. Portanto, como descrito anteriormente, nessa avaliação o risco após a translucência nugal torna-se o risco basal e este será corrigido pelo resultado da fração beta livre da hCG e da proteína plasmática-A associada à gestação, sabendo-se que quanto maior for o valor da fração beta livre da hCG, maior será o risco para trissomia do 21. No-

vamente, para uma determinada idade gestacional, cada valor da fração beta livre da hCG representa um fator que é multiplicado pelo risco basal para se calcular o novo risco. Quanto mais baixos forem os níveis da proteína plasmática-A associada à gestação, maior será o risco de trissomia do 21. Para determinada idade gestacional, cada valor da proteína plasmática-A associada à gestação representa um fator que é multiplicado pelo risco basal para se calcular o novo risco.

Para aplicabilidade do rastreamento ultrassonográfico com o bioquímico, devem-se obter os resultados dos dois procedimentos. Dessa forma, o bioquímico deve ser solicitado antes do exame da medida da translucência nugal para que seu resultado esteja disponível no dia do exame da translucência nugal. Outra opção é realizar os procedimentos no mesmo dia, uma vez que existem equipamentos que dosam a fração beta livre da hCG e a proteína plasmática-A associada à gestação em 30 minutos, ou seja, enquanto a gestante é submetida ao exame ultrassonográfico, a combinação dos métodos é facilitada.¹⁶

Uma forma sugerida para conduzir o rastreamento do primeiro trimestre consiste na classificação das gestantes após o rastreamento inicial (translucência nugal + bioquímico) em alto, intermediário e baixo risco.⁵⁸ Esse tipo de rastreamento é denominado rastreamento de contingência sequencial:

1. Alto risco: neste grupo estão as gestantes com risco entre 1:2 a 1:100, às quais se deve oferecer procedimento invasivo para determinação do cariótipo fetal. Este grupo inclui cerca de 2% da população e 80% dos fetos com anomalias cromossômicas. O benefício do procedimento invasivo em relação ao risco de abortamento é evidente, uma vez que mais de 20 fetos acometidos serão diagnosticados para cada perda decorrente do procedimento.
2. Baixo risco: neste grupo se encontram as gestantes com risco menor do que 1:1.000, em que uma anomalia cromossômica é muito pouco provável e não se fazem outros testes de rastreamento ou procedimentos invasivos, uma vez que o risco de perda pelo procedimento supera os benefícios da punção, pois neste grupo se encontram 80% da população e apenas 4% dos fetos acometidos.¹⁰⁶
3. Risco intermediário: as gestantes deste grupo apresentam risco entre 1:101 e 1:1.000. Nestes casos, utilizam-se outros marcadores do primeiro trimestre (osso nasal, ducto venoso e regurgitação tricúspide). A avaliação desses outros marcadores deve ser feita em centros de referência com profissionais altamente treinados. Esses marcadores muitas vezes são de difícil obtenção e interpretação. Neste grupo, encontram-se 15% da população e aproximadamente 15% dos fetos acometidos. Para este grupo, deve-se oferecer também o rastreamento de segundo trimestre.¹⁰⁶

RASTREAMENTO NO SEGUNDO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO

Rastreamento bioquímico

O rastreamento bioquímico do segundo trimestre da gestação é tradicionalmente realizado entre 15 e 22 semanas de gestação.

O primeiro marcador utilizado, em associação com a idade materna, no rastreamento para trissomias foi a alfafetoproteína, a partir da observação de que esta se encontrava significativamente diminuída nas gestações com fetos portadores de trissomia do cromossomo 18.⁴⁹ No entanto, a introdução dessa proteína para o rastreamento trouxe pequena contribuição na taxa de detecção de anomalias cromossômicas para o método já utilizado, a idade materna. Essa observação estimulou a pesquisa de outros marcadores, tendo como finalidade aumentar a taxa de detecção dessas anomalias.

Em 1988, Wald et al.⁹¹ estimaram que a associação do estriol não conjugado ao método de rastreamento pela idade materna e alfafetoproteína atingiria taxa de detecção de 45% das gestações com síndrome de Down, aumentando a sensibilidade do método. Este seria denominado teste duplo.

Após a descrição da associação entre níveis elevados de hCG no soro materno e gestações com fetos afetados por trissomia do cromossomo 21,¹⁷ Wald et al.⁹⁰ adicionaram a hCG ao rastreamento já utilizado (idade materna, alfafetoproteína e estriol não conjugado). A taxa de detecção observada foi de 61% para um falso-positivo de 5%. Esses autores propuseram um método de rastreamento para a síndrome de Down, com a utilização dos três marcadores bioquímicos no soro materno (alfafetoproteína, estriol não conjugado e hCG) associados à idade materna, denominado teste triplo. Séries prospectivas confirmaram a eficácia do rastreamento com o teste triplo (alfafetoproteína, estriol não conjugado e hCG) no período de 15 a 22 semanas de gestação, demonstrando taxas de detecção e de falso-positivo que variaram de 48 a 75% e 3,2 a 4,1%, respectivamente.^{36,68,90}

As primeiras avaliações da fração beta livre da hCG mostraram que, nas gestações com trissomia do cromossomo 21, seus níveis eram mais elevados do que os da hCG total, e está passando a ser utilizada no lugar da hCG total.⁸⁵

Wald et al.,⁹² com base em observações de que a inibina-A apresenta níveis significativamente aumentados nas gestações afetadas por trissomia do cromossomo 21, avaliaram a contribuição da associação dessa proteína no teste triplo. Os autores observaram que, combinando inibina-A com alfafetoproteína, estriol não conjugado e fra-

ção beta da hCG (ou a hCG total), o índice de detecção foi de 70%, podendo atingir 77% com a idade gestacional calculada pelo exame ultrassonográfico. Em 2003, Wald et al. referiram a um falso-positivo de 5% taxas de detecção de 26, 61, 66 e 75%, utilizando-se, respectivamente, idade materna isolada e testes bioquímicos duplo, triplo e quádruplo.⁹³

Marcadores bioquímicos e outras anomalias cromossômicas

Níveis baixos de alfafetoproteína, estriol não conjugado e hCG, no segundo trimestre da gestação, foram associados com a trissomia do cromossomo 18 (na ausência de defeito aberto do tubo neural e de parede abdominal).^{35,49} A triploidia também pode estar associada com níveis muito baixos de hCG no soro materno.³⁵

Na síndrome de Turner, Saller et al.⁷⁰ observaram que os níveis maternos de estriol não conjugado estão diminuídos, enquanto as concentrações de hCG estão aumentadas na presença de hidropsia associada a Turner e diminuídas na ausência.

Rastreamento ultrassonográfico

No primeiro trimestre, o marcador comum para muitas anomalias cromossômicas é a translucência nucal aumentada. No segundo e no terceiro trimestres, cada anomalia cromossômica tem seu próprio padrão de alterações.¹⁰² A seguir, descrevem-se as alterações ultrassonográficas mais frequentes nas principais anomalias cromossômicas.

Trissomia do cromossomo 21

A trissomia do cromossomo 21 está associada com braquicefalia, ventriculomegalia leve, face plana, hipoplasia dos ossos do nariz, edema de nuca, defeitos cardíacos (principalmente defeitos do septo atrioventricular), atresia duodenal (Figura 11), intestino hiperecoico, pielectasia, fêmur curto, úmero curto, afastamento do hálux, clinodactilia ou hipoplasia da falange média do quinto dígito.¹⁰²

Trissomia do cromossomo 18

A trissomia do 18 está associada com polo cefálico em formato de morango, cisto de plexo coroide, agenesia de corpo caloso, cisterna magna aumentada, fenda facial, micrognatia (Figura 12), edema de nuca, defeitos cardíacos, hérnia diafrágica, atresia esofágica, onfalocele (geralmente as pequenas contendo intestino), malformações renais, meningomielocle, restrição de crescimento, intestino hiperecogênico, membros curtos, aplasia de rádio, sobreposição de dígitos, pés tortos ou calcâneo proeminente e artéria umbilical única.¹⁰²



Figura 11. Imagem ultrassonográfica de corte transverso do abdome de feto com 22 semanas de gestação demonstrando o sinal da dupla bolha, que é característico de atresia ou estenose duodenal.



Figura 12. Imagem ultrassonográfica demonstrando perfil e mão de feto com 24 semanas de gestação, onde se evidenciam retrognatia, sobreposição de dígitos da mão e polidramnion.

Trissomia do cromossomo 13

Na trissomia do cromossomo 13, as malformações mais comuns são holoprosencefalia (Figura 13) associada a malformações faciais, microcefalia, anomalias cardíacas e renais (geralmente rins aumentados de tamanho com ecogenicidade aumentada), onfalocele e polidactilia pós-axial.¹⁰²

Triploidia

Quando os cromossomos extras são provenientes do pai, a triploidia está associada à mola hidatiforme, e a gestação raramente ultrapassa o segundo trimestre. Quando os cromossomos extras provêm da mãe, a gestação pode chegar ao terceiro trimestre e a placenta é de aspecto normal, mas de espessura diminuída, e o

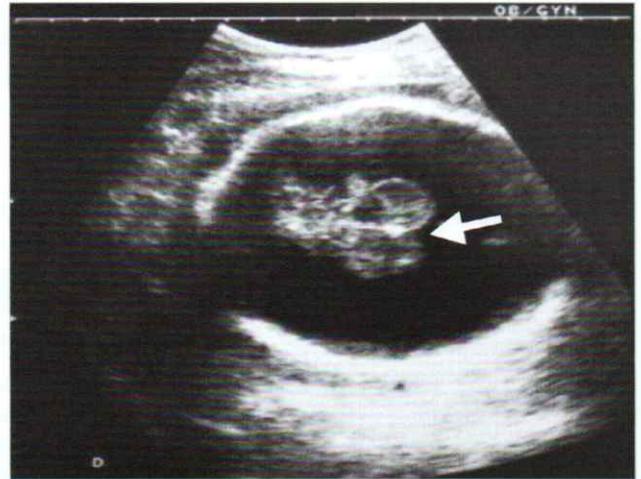


Figura 13. Imagem ultrassonográfica de corte transverso do polo cefálico em feto com defeito de clivagem do cérebro (holoprosencefalia), que é malformação comum na trissomia do cromossomo 13. A seta demonstra a fusão das metades talâmicas.



Figura 14. Imagem ultrassonográfica de corte transverso da região da nuca demonstrando polo cefálico e hígroma cístico, que é alteração comum na síndrome de Turner.

feto apresenta restrição de crescimento assimétrico grave. Geralmente, observam-se ventriculomegalia leve, micrognatia, anomalias cardíacas, meningomielocelo, sindactilia e deformidade de dígito em posição de carona.¹⁰²

Síndrome de Turner

Existem dois tipos de síndrome de Turner: letal e não letal. O tipo letal apresenta-se com hígroma cístico (Figura 14), edema generalizado, derrame pleural, ascite, anomalias cardíacas e rins em ferradura, os quais podem se apresentar com hidronefrose leve bilateral. No tipo não letal, as alterações são discretas ou ausentes.¹⁰²

Anomalias cromossômicas sexuais

As principais anomalias cromossômicas sexuais, além da síndrome de Turner, são 47,XXX, 47,XXY e 47,XYY, as quais não estão associadas com maior prevalência de alterações detectadas pela ultrassonografia.

Tipos de anomalias

Na Tabela V, estão descritas as alterações ultrassonográficas com suas associações cromossômicas mais frequentes e suas incidências nas anomalias cromossômicas e nos fetos normais.

Tabela V. Alterações ultrassonográficas mais frequentemente associadas a anomalias cromossômicas

Alteração ultrassonográfica	Incidência geral	Incidência de anomalias cromossômicas		
		Achado isolado	Associado a outras malformações	Observações
Ventriculomegalia ¹⁰³	1:1.000 nascimentos	2%	17% (trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13; triploidia)	Leve e moderada têm maior associação com anomalia cromossômica
Holoprosencefalia ¹⁰³	1:10.000 nascimentos	4%	39% (trissomias dos cromossomos 13 e 18)	
Microcefalia ¹⁰³	1:1.000 nascimentos	—	15% (trissomia do cromossomo 13 associada a holoprosencefalia)	
Cisto de plexo coroide ¹⁰³	2% das ultrassonografias realizadas entre 16 e 24 semanas	1%	48% (de associação maior com trissomia do cromossomo 18)	Quando isolado, aconselhar com base no risco da idade materna
Agenesia do corpo caloso ¹⁰³	1:1.000 nascimentos	—	Associação maior com trissomias dos cromossomos 18 e 13	
Malformação de Dandy-Walker ¹⁰³	1:30.000 nascidos vivos	—	40% (trissomia do cromossomo 18 ou 13 e triploidia)	Aqui, incluem-se agenesia parcial ou completa do vérmis cerebelar e fossa posterior aumentada
Cabeça em formato de morango ¹⁰³	—	—	Trissomia do cromossomo 18	Achatamento do occipício e estreitamento da parte frontal (80% das trissomias do cromossomo 18 apresentam esse achado)
Braquicefalia ¹⁰³	—	—	Associação maior com trissomia do cromossomo 21	Encurtamento do diâmetro occipitofrontal
Fenda labial e/ou palatina ¹⁰⁸	1:800 nascimentos	Rara	40% (associação maior com trissomia dos cromossomos 18 e 13)	Quando isolada ou só labial, raramente se associa a cromossomopatias
Micrognatia ¹⁰³	1:1.000 nascimentos	—	60% (associação maior com trissomia do cromossomo 18 e triploidia)	
Hipoplasia do osso nasal ^{25,28}	1,2% dos fetos com cariótipo normal (15-22 semanas)	—	62% (principalmente trissomia do cromossomo 21)	
Higroma cístico ¹⁰³	0,5% dos abortamentos espontâneos	52%	75% principalmente 45,X	
Edema de nuca ^{22,60}	0,6% dos fetos com cariótipo normal (15-22 semanas)	19%	33,5% (principalmente trissomia do cromossomo 21)	

(continua)

Tabela V. Alterações ultrassonográficas mais frequentemente associadas a anomalias cromossômicas (continuação)

Alteração ultrassonográfica	Incidência geral	Incidência de anomalias cromossômicas		Observações
		Achado isolado	Associado a outras malformações	
Hérnia diafragmática ¹⁰³	1:3.000 nascimentos	2%	49%, principalmente trissomia do cromossomo 18	
Anomalias cardíacas ¹⁰³	5-10:1.000 nascidos vivos	16%	66% (trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13; e 45,X)	As cardiopatias estão presentes em 90% das trissomias do cromossomo 18, 50% das trissomias do cromossomo 21 e 40% das 45,X, deleções ou outras cromossomopatias
Foco hiperecoico ^{22,60}	4% dos fetos com cariótipo normal (15-22 semanas)	7,1%	28,2% (trissomia do cromossomo 21)	
Onfalocele ¹⁰³	1:3.000 nascimentos	8%	46%	Associação principalmente com trissomias dos cromossomos 18 e 13; 60% com 12 semanas, 35% no segundo trimestre; 15% no nascimento
Gastrósquise ¹⁰³	1:5.000	Rara	20% (trissomia do cromossomo 18)	
Atresia esofágica ¹⁰³	1:3.000	—	64% (principalmente trissomias dos cromossomos 18 e 21)	
Atresia duodenal ¹⁰³	1:5.000	38%	64% (principalmente trissomia do cromossomo 21)	
Obstrução intestinal ⁵⁶	1:2.000	Rara	17,6% (trissomia do cromossomo 21)	
Intestino hiperecoico ^{22,60}	0,5% das ultrassonografias (15-22 semanas)	3,2%	Trissomia dos cromossomos 18 e 13	
Pielectasia ^{22,60}	2,6% dos fetos com cariótipo normal (15-22 semanas)	3,2%	40% (trissomias dos cromossomos 18 ou 13 e triploidia)	
Hidronefrose moderada ou grave, rins multicísticos, agenesia renal ⁵⁵	—	—	Trissomia do cromossomo 18	
Fêmur curto ^{22,56}	5,2% dos fetos com cariótipo normal (15-22 semanas)	5,8%	41,4% (trissomia do cromossomo 21)	
Úmero curto ^{22,60}	1,5% dos fetos com cariótipo normal (15-22 semanas)	1,9%	33,4% (trissomia do cromossomo 21)	
Restrição do crescimento fetal ⁸³	—	4%	38% (trissomia do cromossomo 18 e triploidia)	

Os achados ultrassonográficos são geralmente classificados em maiores ou anomalias estruturais e menores ou marcadores. Embora essa classificação seja arbitrária, ela ajuda a nortear a conduta.

Malformações maiores

As malformações maiores ou anomalias estruturais são aquelas que necessitam de correção cirúrgica após o nascimento ou que deixam sequelas graves. Incluem-se

aqui holoprosencefalia, hidrocefalias, higroma cístico, cardiopatias, atresia esofágica, atresia duodenal, onfalocele, malformações renais, hidropsia, entre outras. Algumas dessas malformações, mesmo isoladas, apresentam grande associação com anomalias cromossômicas ou existem particularidades que indicam a investigação do cariótipo fetal. Por exemplo, na malformação do tipo letal ou associada com deficiência mental grave, o cariótipo fetal é uma das formas de se investigar e determinar a provável causa e, portanto, estabelecer o risco de recorrência em uma futura gestação. Exemplos de tais condições incluem: hidrocefalia, holoprosencefalia, displasia renal multicística e hidropsia grave. Da mesma forma, para as displasias esqueléticas, quando o diagnóstico ultrassonográfico é óbvio, provavelmente o cariótipo é desnecessário. Em caso de malformação que pode ser corrigida pela cirurgia intraútero ou após o nascimento, é de bom-senso excluir uma anomalia cromossômica, principalmente porque muitas dessas condições estão associadas às trissomias dos cromossomos 18 e 13. Exemplos dessas condições incluem: fenda facial, hérnia diafragmática, atresia esofágica, onfalocele e muitas das malformações cardíacas. Nos casos de defeitos abertos do tubo neural isolados, gastrósquise isolada ou obstrução do intestino delgado, não existe evidência de risco aumentado para trissomias.

Malformações menores ou marcadores

Diferentemente das malformações maiores, os marcadores de anomalias cromossômicas são alterações não específicas, frequentemente observadas em fetos normais, algumas vezes transitórias e geralmente insignificantes em relação às repercussões fetais.⁴ A Tabela VI demonstra os

Tabela VI. Marcadores ultrassonográficos mais encontrados em associação com a trissomia do 21

Ventriculomegalia leve
Cisto de plexo coroide
Face plana
Hipoplasia ou não identificação do osso nasal
Edema de nuca
Foco cardíaco hiperecoico (<i>golf ball</i>)
Pielectasia
Intestino hiperecoico
Úmero curto
Fêmur curto
Clinodactilia ou hipoplasia da falange média do quinto dígito
Afastamento do hálux

marcadores ultrassonográficos mais encontrados em associação com a trissomia do cromossomo 21.

No rastreamento ultrassonográfico de rotina no segundo trimestre (18-24 semanas), nem todos esses marcadores são utilizados. Devem-se escolher os marcadores que podem ser obtidos em todos os casos e que são facilmente reprodutíveis; além disso, é importante que existam dados suficientes na literatura para estimar os riscos: prega nucal, intestino hiperecoico, fêmur curto, úmero curto, *golf ball*, cisto do plexo coroide, pielectasia, osso nasal hipoplásico e espessura pré-nasal.

Edema ou prega nucal maior do que 6 mm

Essa é a forma da translucência nucal no segundo trimestre, encontrada em aproximadamente 0,5% dos fetos, a qual pode não ter nenhum significado patológico. Entretanto, algumas vezes, está associada com defeitos cromossômicos, anomalias cardíacas, infecção congênita ou síndromes genéticas. Na presença de edema de nuca (Figura 15) isolado, o risco para trissomia do cromossomo 21 pode ser de 9,8 vezes o risco basal.^{2,22,60}

Intestino hiperecoico

É encontrado em aproximadamente 0,5% dos fetos e, na maioria das vezes, não tem nenhum significado patológico. Sua causa mais comum é sangramento intra-amniótico, mas, ocasionalmente, pode ser um marcador de fibrose cística (mucoviscidose) ou anomalias cromossômicas. Na presença de intestino hiperecoico isolado, o risco para trissomia do 21 pode ser de três vezes o risco basal.^{2,22,60}

Fêmur curto

O fêmur é considerado curto quando abaixo do percentil 5 ou quando a relação fêmur medido/fêmur espe-



Figura 15. Imagem ultrassonográfica de corte transverso do polo cefálico demonstrando medida da prega nucal aumentada (seta) em feto com 20 semanas de gestação.

rado for $\leq 0,91$ (em que a medida esperada do fêmur = $-9,3105 + [0,9028 \times \text{diâmetro biparietal}]$).²⁸ Quando o fêmur estiver curto e o restante da biometria for normal, o mais provável é que o feto seja normal, mas pequeno. Raramente, este é um sinal de displasia esquelética. Ocasionalmente, pode ser um marcador de anomalias cromossômicas. Nas duas maiores séries que descreveram os marcadores de segundo trimestre na presença de fêmur curto, o risco para trissomia do cromossomo 21 foi de 1,6 vez o risco basal.^{2,22,60} Entretanto, existe alguma evidência de que fêmur curto isolado pode não ser mais comum em fetos com trissomia do 21 do que em fetos normais. Vale lembrar que indivíduos de algumas etnias, como a oriental, apresentam fêmur mais curto, da mesma forma que indivíduos da etnia africana tendem a ter fêmur longo.

Úmero curto

O úmero é considerado curto quando abaixo do percentil 5 ou quando a relação úmero medido/úmero esperado for $\leq 0,90$ (em que a medida esperada do úmero = $-7,9404 + [0,8492 \times \text{diâmetro biparietal}]$).¹⁴

Úmero curto foi observado em 24,4% dos fetos com síndrome de Down e em 4,5% dos fetos normais. Na presença de úmero curto, o risco basal é aumentado em aproximadamente 4,1 vezes.^{2,22,60}

Foco hiperecoico no coração (golf ball)

Este foco é observado em aproximadamente 4% dos fetos e usualmente não tem significado patológico. Nas ocorrências de foco hiperecoico (Figura 16) isolado no coração, o risco para trissomia do 21 pode ser de 1,1 vez o risco basal.^{2,22,60}

Cisto do plexo coroide

Esse cisto é encontrado em aproximadamente 1 a 2% dos fetos e normalmente não tem significado patológico.



Figura 16. Imagem ultrassonográfica do coração fetal demonstrando as quatro câmaras cardíacas. A seta aponta o foco hiperecoico (golf ball) em ventrículo esquerdo.

Quando outros defeitos estiverem presentes, há elevação do risco para anomalias cromossômicas, mais frequentemente trissomia do 18 e, raramente, trissomia do 21. Na presença de cisto de plexo coroide (Figura 17) isolado, o risco para trissomia dos cromossomos 18 e 21 não seria maior do que o risco basal.⁶⁰

Pielectasia

A pielectasia é a dilatação das pelves renais, sem se estender aos cálices. É observada em aproximadamente 1 a 2% das gestações e, na maioria das vezes, não tem significado patológico. Considera-se pielectasia a medida do diâmetro anteroposterior da pelve renal igual ou maior a 5 mm na ocasião da ultrassonografia morfológica de segundo trimestre.¹² Quando outras anomalias estão presentes, haverá alto risco para anomalias cromossômicas, mais frequentemente a trissomia do cromossomo 21. Em caso de pielectasia (Figura 18) isolada, o risco de trissomia do cromossomo 21 é igual ao risco basal.^{2,22,60}



Figura 17. Imagem ultrassonográfica de corte transverso do polo cefálico fetal. A seta demonstra cisto de plexo coroide.



Figura 18. Imagem ultrassonográfica dos rins de feto com 24 semanas de gestação demonstrando pielectasia renal bilateral.

Hipoplasia do osso nasal

O osso nasal deve ser identificado em imagem ultrassonográfica sagital mediana da face fetal. (Figura 19). O osso nasal ausente (Figura 20) ou hipoplásico (Figura 21) foi descrito em associação com fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 21. O osso nasal não foi observado em 37% dos fetos com síndrome de Down e em 0,5% dos fetos não acometidos.²³ O osso nasal hipoplásico, com medidas abaixo do percentil 5 ou com percentil 2,5 para a idade gestacional, também foi descrito em associação com trissomia do 21, com razões de probabilidades que variam de 11,6 a 50,5.^{25,28} Entretanto, mais séries serão necessárias para estabelecer melhor os valores de razões de probabilidades na hipoplasia ou ausência do osso nasal no segundo trimestre.



Figura 19. Imagem ultrassonográfica do perfil de feto com 22 semanas de gestação demonstrando osso nasal (ON) de tamanho normal para a idade gestacional.



Figura 20. Imagem ultrassonográfica do perfil de feto com 18 semanas de gestação. A seta demonstra a não identificação do osso nasal.

Espessura pré-nasal

Este é um marcador recentemente descrito que parece ser promissor.^{48,50} É a medida entre a borda anterior da extremidade inferior do osso frontal (em sua junção com os ossos nasais, quando presentes) e a borda externa da pele suprajacente, em seu trajeto mais curto (em geral em ângulo de 90°) em um plano estritamente sagital, semelhante àquele preconizado para avaliação do osso nasal (Figura 22).

Essa medida aumenta com a idade gestacional de uma média de 2,4 mm com 16 semanas para 4,6 mm com 24 semanas.⁶⁷ Foi observado que fetos com trisso-



Figura 21. Imagem ultrassonográfica do perfil de feto com 20 semanas de gestação. A seta demonstra o osso nasal hipoplásico para a idade gestacional.



Figura 22. Imagem ultrassonográfica do perfil fetal, demonstrando a técnica da medida da espessura pré-nasal.

mia do cromossomo 21 apresentam essa medida aumentada. A sensibilidade descrita desse marcador foi de 58 e 73% (para falso-positivo de 5%).^{48,67} Embora a medida da espessura pré-nasal seja muito promissora, estudos prospectivos são necessários para validar sua utilização no contexto clínico.

Número de malformações

O risco total para anomalias cromossômicas aumenta com o número de defeitos ou marcadores identificados. Portanto, recomenda-se que, quando um defeito/marcador é identificado no exame ultrassonográfico de rotina, seja feita checagem detalhada para outros marcadores de anomalias cromossômicas. Caso outras alterações sejam encontradas, o risco para anomalias cromossômicas aumentará significativamente.⁵⁷

Avaliação dos riscos

A ultrassonografia de segundo trimestre (18 a 24 semanas) para rastreamento de anomalias cromossômicas, em que se considera pelo menos a presença de um marcador, apresenta sensibilidade de 77% com falso-positivo de 13%.⁷ Entretanto, a realização de procedimento invasivo para investigação do cariótipo fetal, em todos os casos em que os marcadores estão presentes, levaria a implicações decorrentes do falso-positivo alto e do risco de perda fetal relacionados ao procedimento. Dessa forma, a melhor maneira de rastrear consiste na utilização de riscos individuais, ao invés de procedimento invasivo, pelo fato de o risco desse procedimento ser alto.

Após o exame morfológico de segundo trimestre, o cálculo de risco para anomalias cromossômicas pode ser feito. Na ausência de malformações estruturais ou de marcadores, a razão de probabilidade de ocorrência de trissomia do cromossomo 21 é de 0,3, reduzindo, assim, os riscos.^{2,22,60} A seguir, demonstra-se como o risco é estimado:

Risco corrigido = risco basal X razão de probabilidade do marcador específico

Risco basal = baseado na idade materna, idade gestacional e história prévia, e resultado de exames prévios (translucência nucal e/ou bioquímico)

O exemplo seguinte ilustra bem o exposto: uma paciente de 35 anos com 20 semanas de gestação que chega para uma avaliação ultrassonográfica morfológica, sem

a avaliação do primeiro trimestre (translucência nucal) e sem história prévia de anomalia cromossômica, de acordo com a Tabela I, apresenta risco basal de 1 em 300. O exame ultrassonográfico não revelou nenhuma anomalia ou marcador, portanto, seu risco corrigido é de aproximadamente 1:1.000 ($1:300 \times 0,3$).^{2,22,60}

Cicero et al.,² em revisão de literatura na qual utilizaram dados de duas séries de casos,^{22,60} no segundo trimestre calcularam a razão de probabilidade positiva, ou seja, na presença do marcador, e a razão de probabilidade negativa, ou seja, na ausência do marcador, conforme demonstrado na Tabela VII. Os autores propõem que se devem considerar a presença e a ausência de todos os marcadores na correção dos riscos. A presença de um determinado marcador aumenta o risco basal (razão de probabilidade positiva) e a ausência deste mesmo marcador (razão de probabilidade negativa) diminui o risco basal para anomalias cromossômicas, ou seja, o achado ultrassonográfico de determinado marcador elevaria o risco basal enquanto sua ausência o reduziria. Por exemplo, para uma gestante com risco de 1:1.000, no exame ultrassonográfico de 20 semanas, para *golf ball*, na ausência de outros marcadores, a razão de probabilidade combinada seria 1,1 ($6,41 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$), e com isso seu risco permaneceria 1:1.000. Se no exame fossem encontrados *golf ball* e hidronefrose sem outros achados, a razão seria de 8,42 ($6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$), e seu risco aumentaria de 1:1.000 para 1:119. Esses valo-

Tabela VII. Razões de probabilidade para a trissomia do cromossomo 21 na presença ou ausência de marcadores no exame ultrassonográfico de segundo trimestre

Marcador ultrassonográfico	Razão de probabilidade positiva	Razão de probabilidade negativa	Razão de probabilidade de marcador isolado*
Edema de nuca	53,05	0,67	9,8
Úmero curto	22,76	0,68	4,1
Fêmur curto	7,94	0,62	1,6
Pielectasia	6,77	0,85	1,0
<i>Golf ball</i>	6,41	0,75	1,1
Intestino hiperecoico	21,17	0,87	3,0
Defeito maior	32,96	0,79	5,2

* O número apresentado nesta coluna corresponde à razão de probabilidade positiva do respectivo marcador já multiplicado pela razão de probabilidade negativa de todos os outros marcadores da tabela. Dados retirados de Nyberg et al.,⁶⁰ Bromley et al.²² e Cicero et al.²

res de razão de probabilidade podem ser modificados na medida em que séries maiores e padronização de parâmetros ultrassonográficos, idade gestacional e valores de corte sejam unificados.

Outra possibilidade de rastrear, sendo esta a primeira forma sugerida para correção dos riscos no início da década de 1990, consiste no fornecimento de escores para os diferentes marcadores (Tabela VIII).¹³ O escore zero reduziria o risco basal em aproximadamente três vezes.¹ O escore 1 não mudaria o risco basal, e o escore 2 aumentaria o risco basal, sugerindo investigação do cariótipo fetal. Os pontos são adicionais, ou seja, a presença de dois marcadores com ponto 1 totaliza escore 2 para cálculo do risco final. A sensibilidade para escore ≥ 2 seria de 75,5% com falso-positivo de 5,7%.¹ A vantagem do sistema de risco individual específico é que a gestante pode decidir se seu risco é aceitável ou não.

Rastreamento sequencial

As formas anteriormente descritas de rastreamento, considerando-se os exames realizados previamente e corrigindo-se o risco anterior após a nova avaliação, denominam-se rastreamento sequencial. Isso ocorre porque, quando os métodos de rastreamento são interpretados independentemente, sem considerar o risco prévio, as taxas de detecção para síndrome de Down podem ser altas, entretanto, o número de procedimentos invasivos e as perdas fetais relacionadas ao risco também o são. Para que o rastreamento sequencial seja utilizado, os parâmetros de rastreamento têm de ser independentes. Não existem dados que avaliem a inter-relação entre os marcadores ultrassonográficos do segundo trimestre e a translucência nucal entre 11 e 14

semanas ou rastreamento bioquímico, tanto no primeiro como no segundo trimestres. Entretanto, não existem razões fisiológicas óbvias para tal inter-relação e, portanto, é razoável assumir que eles sejam independentes. Consequentemente, no momento da estimativa de riscos baseada em um marcador, é lógico levar em consideração o resultado dos exames de rastreamento prévios naquela mesma gestação. Por exemplo, em uma gestante de 20 anos, com 20 semanas de gestação (risco basal de 1:1.295), na qual a avaliação da medida da translucência nucal reduziu em 5 vezes o risco (cerca de 1:6.475), após o achado de hidronefrose discreta, no exame ultrassonográfico de 20 semanas, o risco estimado aumentou para 1:4.317 (1,5 vez). Em contraste, para o mesmo achado ultrassonográfico de hidronefrose discreta, em uma gestante de 40 anos (risco basal de 1:82), que não havia realizado o rastreamento pela translucência nucal ou o bioquímico, o novo risco estimado foi de 1:55.

Existem algumas exceções para este processo de rastreamento sequencial, o qual assume independência entre os marcadores nos diferentes testes de rastreamento. Os achados de edema de nuca ou anomalias cardíacas, no segundo trimestre, não podem ser considerados isoladamente do rastreamento pela translucência nucal entre 11 e 14 semanas. De maneira semelhante, o intestino hiperecoico (que pode ser decorrente de sangramento intra-amniótico) e o fêmur relativamente curto (que pode ser decorrente de insuficiência placentária) podem acometer conceitos de gestantes hipertensas, por exemplo. A coincidência de achados ultrassonográficos sugestivos de insuficiência placentária faz com que seja muito improvável a presença de trissomia do cromossomo 21 e deveria levar a aumento na monitorização de sinais de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal, ao invés da realização de amniocentese, para análise do cariótipo fetal.²

Tabela VIII. Pontos para os diferentes achados ultrassonográficos no exame morfológico de segundo trimestre

Marcador ultrassonográfico	Pontos
Defeito maior	2
Edema de nuca	2
Úmero curto	1
Fêmur curto	1
Pielectasia	1
Golf ball	1
Intestino hiperecoico	1
Cisto de plexo coroide	1

No final da avaliação, os pontos são tabulados como escores. Tabela adaptada de Bromley et al.¹

CONCLUSÃO

O rastreamento de anomalias cromossômicas foi introduzido há menos de duas décadas, e muitos estudos e modelos estatísticos são realizados e testados com o objetivo de detectar o maior número possível de fetos acometidos, com o menor risco de perda decorrente de investigação diagnóstica, ou seja, de procedimento invasivo. Todo casal gostaria de saber, com certeza, se seu filho é afetado ou não por tal condição, se tem ou não risco de abortamento decorrente dos testes invasivos, o que na atualidade é impossível. No momento, existem meios eficazes para a realização do rastreamento, como descrito neste capítulo, mas espera-se que métodos de biologia molecular consigam, no futuro, dar a resposta certa, o que seria feito através de células fetais no sangue materno.