



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**  
Covilhã | Portugal

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EM MEDICINA

**INCLUSÃO DO OSSO NASAL FETAL COMO  
MARCADOR ECOGRÁFICO NO RASTREIO  
COMBINADO DO 1º TRIMESTRE PARA  
ANEUPLOIDIAS**

Adelaide Stott Howorth Pinto Coelho

Covilhã, Junho 2009





UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Covilhã | Portugal

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EM MEDICINA

**INCLUSÃO DO OSSO NASAL FETAL COMO  
MARCADOR ECOGRÁFICO NO RASTREIO  
COMBINADO DO 1º TRIMESTRE PARA  
ANEUPLOIDIAS**

Adelaide Stott Howorth Pinto Coelho

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina

Covilhã, Junho 2009

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João Gomes

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais e irmãos, a quem tudo devo.*

*À minha irmã, Margarida, presença fundamental na minha vida.*

*À Avó Lai, pelo amor e incentivo constante.*

*Ao Francisco, pelo apoio e compreensão.*

*À Joana, pela amizade incondicional.*

*Ao Gonçalo, Ana, Lisa e Maria por estes anos de convivência e amizade.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial, ao meu tutor, Professor Doutor João Gomes, pela proximidade, disponibilidade, orientação e apoio dados, na elaboração desta dissertação.

Agradecimento especial, à minha coorientadora, Doutora Fernanda Pereto Meyer, por todo o apoio e paciência demonstrados ao longo da realização deste trabalho, para além da contribuição na pesquisa de artigos e disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco pelo constante apoio e disponibilidade.

À Dra. Rosa Saraiva, da Biblioteca do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela disponibilidade e apoio na pesquisa de artigos científicos.

## RESUMO

O rastreio pré-natal para aneuploidias apresenta como objectivo principal a detecção da Síndrome de Down, bem como da Síndrome de Edwards, da Síndrome de Patau e da Síndrome de Turner, visto serem as principais doenças cromossómicas com significância na vida pós-natal. Um efectivo rastreio dos defeitos cromossómicos fetais pode ser realizado no 1º trimestre gestacional através da combinação de uma série de marcadores ecográficos e bioquímicos, permitindo o cálculo do Risco Fetal numa fase precoce da gravidez, altura ideal para a tomada de decisões quanto ao futuro da gestação. O objectivo primordial do rastreio pré-natal é limitar os exames invasivos a grávidas de alto risco para aneuploidia fetal, visto que tais procedimentos acarretam 0,5 a 1% de risco de abortamento. Nesse sentido o osso nasal fetal surge como um marcador ecográfico que adicionado ao rastreio combinado do 1º trimestre poderá aumentar a sensibilidade e diminuir os falsos-positivos e, portanto, reduzir o número de grávidas submetidas a testes de diagnóstico invasivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** aneuploidia, cromossomopatia, trissomias, síndrome de Down rastreio pré-natal, ecografia obstétrica, osso nasal fetal, diagnóstico pré-natal.

## **ABSTRACT**

Prenatal screening aims for the early detection of Down syndrome as well as Edwards syndrome, Patau syndrome and Turner syndrome. These are some of the major chromosomal diseases in postnatal life. An effective screening of fetal chromosomal defects can be achieved in the first trimester of pregnancy through several ultrasound and biochemical markers. One of the main targets of ultrasound prenatal screening is to avoid invasive tests on pregnant women with a high-risk for fetal aneuploidy. These kind of procedures are responsible for an abortion risk of 0,5 to 1%. Fetal nasal bone appears as an ultrasound marker that can be combined with the first trimester screening to increase it's sensitivity and specificity, consequently reducing the number of pregnant women undergoing invasive diagnostic tests.

**KEY-WORDS:** aneuploidy, chromosomopathy, trisomy, Down syndrome, prenatal screening, ultrasound, fetal nasal bone, prenatal diagnosis.

## ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJECTIVOS .....	5
3. METODOLOGIA.....	6
4. DESENVOLVIMENTO.....	7
4.1. PRINCIPAIS ANOMALIAS CROMOSSÓMICAS.....	7
4.1.1. Síndrome de Down (Trissomia 21): .....	12
4.1.2. Síndrome de Edwards (Trissomia 18): .....	16
4.1.3. Síndrome de Patau (Trissomia 13): .....	18
4.1.4. Síndrome de Turner ou Monossomia X: .....	20
4.2. RASTREIO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS.....	22
4.3. RASTREIO COMBINADO DO 1º TRIMESTRE.....	30
4.3.1. Rastreio Bioquímico do Primeiro Trimestre .....	33
4.3.2. Rastreio Ecográfico do 1º trimestre.....	38
4.3.2.1. Marcadores Ecográficos do Primeiro Trimestre.....	41
4.3.2.1.1. Translucência da Nuca (TN).....	43
4.3.2.2. Outros Marcadores Ecográficos do 1º Trimestre .....	52
4.3.2.2.1. Fluxo Anormal no Ducto Venoso.....	52
4.3.2.2.2. Regurgitação da tricúspide fetal .....	56
4.3.2.2.3. Frequência Cardíaca Fetal .....	58
4.3.2.2.4. Doppler da Artéria Umbilical .....	60
4.3.2.2.5. Ângulo frontomaxilofacial .....	62
4.3.2.3. Avaliação do Osso Nasal Fetal:.....	63
4.3.2.3.1. Ossos Nasais .....	63
4.3.2.3.2. Osso Nasal e Síndrome de Down .....	65
4.3.2.3.3. Osso Nasal e Outras Cromossomopatias .....	70
4.3.2.3.4. Técnica de Avaliação do Osso Nasal Fetal .....	71
4.3.2.3.5. Curvas de Normalidade do Osso Nasal Fetal .....	84
4.3.2.3.6. Factores de Ajuste na Avaliação do Osso Nasal .....	92
4.3.2.3.6.1. Definição de Ausência e Hipoplasia dos Ossos Nasais Fetais .....	92
4.3.2.3.6.2. Características Raciais e Étnicas da População Rastreada .....	97
4.3.2.3.6.3. Tipo de População Rastreada (de Baixo Risco <i>versus</i> de Alto Risco).....	99

4.3.2.3.6.4. Tipo de Abordagem Ecográfica (Ecografia 2D versus 3D) ..	102
4.3.2.3.7. Osso nasal no rastreio pré-natal de aneuploidias.....	106
4.3.2.3.7.1. Osso nasal no rastreio combinado do 1º trimestre.....	107
4.3.2.3.7.2. Osso Nasal no 2º Trimestre .....	110
4.3.2.3.8. Avaliação do Osso Nasal em Gestações Gemelares.....	112
5. CONCLUSÃO.....	114
6. BIBLIOGRAFIA .....	120

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Cariótipo feminino normal e cariótipo masculino normal. ....	9
Figura 2: Esquema da não-disjunção ocorrendo na Meiose I materna.....	10
Figura 3: Cariótipo de síndrome de Down por trissomia livre e por uma translocação t(14q21q). ....	14
Figura 4: Cariótipo da trissomia 18. ....	17
Figura 5: Plexo coroíde com aspecto normal e com presença de múltiplos cistos.....	18
Figura 6: Cariótipo da trissomia 13 .....	19
Figura 7: Cariótipo do Síndrome de Turner .....	21
Figura 8: Higroma Cístico .....	22
Figura 9: Percentagens evolutivas do rastreio de anomalias cromossômicas .....	28
Figura 10: Bioquímica materna (beta-hCG e PAPP-A) do 1º trimestre.....	34
Figura 11: Medição ecográfica da translucência da nuca <sup>18</sup> . ....	44
Figura 12: (A) Variação da translucência da nuca (mm) em função do comprimento crânio-caudal (CCC) em fetos normais e em fetos com síndrome de Down.....	45
Figura 13: Imagens ecográficas de fetos com 12 semanas de gestação, demonstrando espessura aumentada (esquerda) e normal (direita) da TN.....	48
Figura 14: Medida da TN em feto euploide e em feto aneuploide .....	52
Figura 15: Desenho da circulação fetal .....	53
Figura 16: Avaliação do Ducto Venoso por Doppler a cores.....	54
Figura 17: Regurgitação da Tricúspide Fetal .....	57
Figura 18: Variação da Frequência Cardíaca Fetal (FCF) em função da medida do comprimento crânio-caudal (CCC). ....	59
Figura 19: Doppler a cores da Artéria Umbilical .....	61
Figura 20: Imagens ecográficas simultaneamente demonstrando o corte transversal e o correspondente corte sagital da cabeça fetal no plano mediano.....	63
Figura 21: Perfil de feto com Síndrome de Down e de feto euploide .....	65

Figura 22: Perfil fetal com ausência dos ossos nasais e com osso nasal hipoplásico.....	67
Figura 23: Imagem ecográfica de feto cromossomicamente normal com 12 semanas de idade gestacional.....	73
Figura 24: Imagens ecográficas demonstrando o plano transverso e o plano médio-sagital para a correcta avaliação do osso nasal fetal.....	74
Figura 25: Imagens fetais no corte médio-sagital após rotação de 10° e de 15°.....	75
Figura 26: Representação diagramática dos ângulos de insonação com respeito ao eixo longitudinal do osso nasal. ....	76
Figura 27: Ângulo de insonação correcto (90 graus) para a detecção do osso nasal ....	77
Figura 28: Posição correcta do perfil da face fetal.....	77
Figura 29: Posição correcta do perfil da face fetal para avaliação do osso nasal.....	78
Figura 30: Perfil fetal às 12 semanas de gestação, com osso nasal normal num feto euploíde. ....	79
Figura 31: Perfil da face fetal com os três pontos de referência do nariz.....	79
Figura 32: Perfil fetal às 12 semanas de gestação, com ausência de osso nasal em feto com Síndrome de Down. ....	80
Figura 33: Perfil fetal com osso nasal hipoplásico em avaliação do 2º trimestre de feto com Trissomia 21 .....	81
Figura 34: Imagem do perfil fetal com a medida do osso nasal .....	82
Figura 35: Perfil fetal com osso nasal normal em feto do 2º trimestre .....	82
Figura 36: Medidas do osso nasal de acordo com as curvas de percentis estimadas. ....	86
Figura 37: Curva ajustada para a média do comprimento do osso nasal.....	90
Figura 38: Resumo dos padrões de ossificação dos ossos nasais observados em reconstrução tridimensional (3D) do crânio fetal. ....	103
Figura 39: Imagens transversal e médio-sagital da face fetal com o modo multiplanar da ecografia tridimensional .....	106
Figura 40: Vista médio-sagital do perfil fetal em feto euploide com 20 semanas de gestação .....	111
Figura 41: Plano médio sagital de feto com Síndrome de Down mostrando osso nasal de pequenas dimensões e perfil sagital de feto com ausência do osso nasal.....	111

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Risco estimado para Trissomias 21, 18 e 13 (risco = 1/número apresentado na tabela) em relação à idade materna.....	8
Tabela 2: Risco de Síndrome de Down (SD) segundo a idade materna.....	13
Tabela 3: Valores estandardizados da TN em relação ao comprimento crânio-caudal (CCC), nos percentis 5, 50 e 95.....	46
Tabela 4: Valores de normalidade do comprimento do osso nasal fetal (em mm). .....	89

## LISTA DE ABREVIATURAS

AFP	Alfafetoproteína
bpm	batimentos por minuto
BVC	Biópsia de vilosidades coriônicas
CCC	Comprimento crânio-caudal
CIUR	Restrição de crescimento intra-uterino
DPN	Diagnóstico pré-natal
DR	Diástole reversa
DV	Ducto venoso
DZ	Diástole zero
FASTER	The First and Second Trimester Evaluation of Risk
FCF	Frequência cardíaca fetal
FMF	Fetal medicine foundation
FMF	Frontomaxilofacial
FSH	Hormona folículo-estimulante
hCG	Gonadotropina coriônica humana
IGF	Factor de Crescimento "Insulin-Like"
IGFBP-A	Proteína 4 de Ligação ao Factor de Crescimento "Insulin-Like"
IP	Índice de pulsatilidade
LH	Hormona luteínica
mm	Milímetros
MoM	Múltiplos da mediana
PAPP-A	Proteína plasmática A associada à gravidez
SD	Síndrome de Down
SP	Síndrome de Patau
ST	Síndrome de Turner
T13	Trissomia 21
T18	Trissomia 18
T21	Trissomia 21
TN	Translucência da nuca
TSH	Hormona estimulante da tiróide
ON	Oso nasal
OSCAR	One-Stop Clinic for Assessment of Risk

## 1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce das cromossomopatias por meio de procedimentos não invasivos vem crescendo em importância no período pré-natal, principalmente durante o rastreio do 1º trimestre. A associação entre o aumento da medida da translucência da nuca (TN) e as cromossomopatias está bem estabelecida, oferecendo boa sensibilidade e especificidade<sup>1</sup>. Para melhor indicar os procedimentos invasivos, existe hoje a tendência em associar a TN à avaliação de uma série de outros marcadores ecográficos, como seja a avaliação do osso nasal fetal (ON), bem como aos marcadores serológicos maternos<sup>2</sup>.

Na medicina actual, tem-se percebido a dificuldade em identificar um marcador que se associe isoladamente a uma determinada doença. Assim, há a tendência crescente em associar diversos marcadores, permitindo inferir um diagnóstico na ilusão de se atingir 100% de sensibilidade e especificidade, evitando deste modo todo e qualquer exame invasivo<sup>1,3</sup>.

Desde a introdução da Ecografia na prática obstétrica, o crescimento fetal tem sido intensivamente estudado, principalmente no segundo e terceiro trimestres da gestação. Entretanto, com o aprimoramento tecnológico e das técnicas de exame ecográfico, uma poderosa ferramenta foi introduzida na prática pré-natal: o rastreio do primeiro trimestre. O primeiro trimestre é um dos períodos mais importantes para o rastreio de alterações cromossômicas no feto, tanto pela precocidade como pela sua alta sensibilidade. O método ecográfico permitiu a criação de uma nova especialidade médica, a Medicina Fetal, viabilizando a busca de marcadores de aneuploidias e alterações estruturais, além de guiar procedimentos invasivos, propedêuticos ou terapêuticos, reduzindo as suas complicações. Os constantes avanços da Medicina visam, portanto, o desenvolvimento de procedimentos minimamente ou não invasivos, e

com o avanço da técnica ecográfica criou-se a possibilidade de serem avaliados diversos marcadores que no seu conjunto e em combinação com outros marcadores, como sejam os serológicos, possam restringir ao máximo as técnicas invasivas. Apesar de *Nicolaidis* (2005), com base nos dados actuais, afirmar não existir uma perspectiva realista que num futuro próximo procedimentos não invasivos venham a substituir os testes invasivos, espera-se que possa haver uma diminuição da necessidade de realizá-los ou que se façam de maneira cada vez mais precisa<sup>4</sup>.

O diagnóstico definitivo do cariótipo fetal necessita de um teste invasivo, nomeadamente amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas, apresentando no seu conjunto, um risco de abortamento de 0,5 a 1%. É, precisamente, devido a este risco de abortamento que o rastreio pré-natal do 1º trimestre tem procurado, a partir de uma série de marcadores de aneuploidia, aumentar a sua taxa de detecção com um mínimo de falsos-positivos. O objectivo do rastreio dos defeitos cromossómicos no primeiro trimestre da gestação consiste, portanto, na identificação dos fetos de alto risco para estas anomalias, realizando o exame invasivo, principalmente neste grupo. Os métodos de rastreio para identificar este grupo de alto risco são a idade materna, a história familiar, os marcadores ecográficos do 1º trimestre e/ou do 2º trimestre e os marcadores serológicos maternos do 1º trimestre e/ou do 2º trimestre<sup>5</sup>.

Como resultado de uma melhor educação e devido a mudanças sociológicas, a idade materna média tem aumentado nos últimos 40 anos. Concomitantemente, a assistência materno-fetal e perinatal evoluiu, crescendo em importância as malformações congénitas no perfil da morbimortalidade neonatal, com a consequente redução da morbimortalidade por causas evitáveis. Portanto, as malformações passaram a constituir um problema crescente de saúde pública, além de afectar profundamente as

famílias. Entre essas alterações, os distúrbios cromossômicos incidem em aproximadamente 0,5% das gestações<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico pré-natal das anomalias cromossômicas apresenta vantagens, como sejam, a oportunidade de gerir a gravidez de forma diferente ou decidir não continuar com a gravidez, a possibilidade de educar e preparar os pais para o nascimento de uma criança com deficiência, a oportunidade de intervir *in útero*, durante o parto, ou imediatamente após o nascimento, a possibilidade de uma melhor coordenação do parto e do plano de ressuscitação, e a possibilidade de os pais se encontrarem com pediatras especialistas, que irão ser responsáveis pela criança após o nascimento. Contudo, este rastreio também apresenta as suas desvantagens, como sejam, o aumento da ansiedade dos pais, o aumento dos custos na vigilância da gravidez e a realização de exames invasivos desnecessários nos casos falsos-positivos, com o conseqüente risco de abortamento<sup>3,6,7</sup>.

As cromossomopatias mais comumente encontradas são a Síndrome de Down (trissomia 21), a Síndrome de Edwards (trissomia 18), a Síndrome de Patau (trissomia 13) e a Síndrome de Turner (monossomia X). O rastreio efectivo destas aneuploidias pode ser realizado entre a 11<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> semanas e 6 dias de gestação, combinando idade materna, espessura da translucência da nuca (TN) e concentrações séricas maternas da fracção livre da  $\beta$ -hCG e da PAPP-A. Com esta associação, cerca de 5% da população necessitará de um diagnóstico invasivo e 90% dos fetos portadores de trissomia 21 serão identificados<sup>4</sup>. Estima-se, também, que se o estudo ecográfico qualitativo da face fetal definindo presença ou ausência dos ossos nasais for incorporado ao rastreio combinado do 1º trimestre para trissomia 21, os falsos-positivos podem ser reduzidos para 2,5% ou a sensibilidade elevada para 97%, o que proporcionaria uma saudável redução nos procedimentos diagnósticos invasivos<sup>5</sup>.

A grande repercussão da utilização do osso nasal fetal como marcador de aneuploidias, mais notavelmente da síndrome de Down, e visto como uma promissora ferramenta a ser incorporada no rastreio pré-natal para cromossomopatias, ocorreu a partir da publicação do trabalho de Cicero *et al.* (2001) descrevendo a sua ausência em 73% dos casos de trissomia 21, em gestações entre as 11 e as 14 semanas, ao passo que tal achado só foi notado em apenas 0,5% dos fetos cromossomicamente normais<sup>2</sup>. O mesmo autor e seus colaboradores, num estudo realizado 2 anos mais tarde (2003), ao estudarem 3.829 fetos entre as 11 e as 14 semanas, com sucesso na avaliação do osso nasal em 98,9% dos casos, constataram sua ausência em 66,9% dos fetos com trissomia 21, em 57,1% com trissomia 18, em 31,8% com trissomia 13, em 8,8% com síndrome de Turner e em 8,3% com outros defeitos<sup>8</sup>. A constatação destes dados foi observada também por outros autores, como Sonek *et al.* (2006), que atestaram ausência do osso nasal também em fetos com trissomia 18 (55%), com trissomia 13 (35%) e com síndrome de Turner (10%)<sup>9</sup>.

A avaliação ecográfica do osso nasal é hoje um dos mais recentes marcadores de cromossomopatias, uma vez que está ausente, em diferentes proporções, nas síndromes genéticas mais comuns. Contudo, a complexidade da sua avaliação e a habilidade necessária para o exame, bem como a não standardização da sua definição (presente, ausente ou hipoplásico) e de sua curva de normalidade (valores de referência para uma dada população) são limitações para a implementação universal do uso deste marcador no rastreio do 1º trimestre.

## 2. OBJECTIVOS

A presente monografia pretende-se constituir como uma revisão alargada acerca da avaliação do osso nasal fetal como marcador ecográfico incluído no rastreio combinado do 1º trimestre para aneuploidias, principalmente a síndrome de Down. São discutidas as principais anomalias cromossómicas com relevância na vida pós-natal, passíveis de serem suspeitadas no rastreio pré-natal e confirmadas com a determinação do cariótipo fetal através de exames invasivos, nomeadamente amniocentese ou biopsia das vilosidades coriônicas. Uma revisão do rastreio combinado do primeiro trimestre, com seus marcadores bioquímicos maternos e marcadores ecográficos é realizada. Também é dada relevância aos novos marcadores ecográficos, actualmente ainda em estudo, com o intuito de serem integrados neste rastreio do primeiro trimestre. Dentro do capítulo do rastreio combinado do primeiro trimestre é discutida a avaliação dos ossos nasais fetais, sua relação com as síndromes cromossómicas maiores, sua rigorosa técnica de avaliação, os achados ecográficos de presença, ausência ou hipoplasia dos ossos nasais fetais, os factores de ajuste para a sua correcta validação e sua integração tanto no rastreio do primeiro trimestre quanto no segundo trimestre.

O objectivo final do trabalho é tentar sensibilizar a classe médica que um adequado rastreio pré-natal, através da conjugação de variados parâmetros, entre eles a avaliação do osso nasal fetal, pode diminuir o número de grávidas submetidas a procedimentos invasivos, por efectivamente, diminuir o número de falsos-positivos do rastreio. A idade materna acima de 35 anos deixaria de ser a mais importante indicação para um teste invasivo, sendo substituída pelo Risco Fetal para Aneuploidias, calculado no rastreio do primeiro trimestre.

### 3. METODOLOGIA

Para a realização desta dissertação efectuou-se uma revisão bibliográfica sobre Anomalias Cromossómicas, Rastreo e Diagnóstico Pré-Natal e Avaliação dos Ossos Nasais Fetais.

Como ponto de partida, foram consultados livros de texto especializados em Medicina Materno-Fetal, Ecografia Obstétrica e Genética Médica.

Foram consultados documentos oficiais da *Direcção Geral de Saúde* e da *Associação Portuguesa de Diagnóstico Pré-Natal*, disponíveis na *Web*.

Procedeu-se a uma revisão da literatura publicada sobre a temática, recorrendo para tal à base de dados PubMed/MEDLINE. Originalmente foram pesquisados artigos de 2000 a 2008, em língua inglesa, utilizando as seguintes palavras-chave na pesquisa: “*Down Syndrome*”, “*Chromosomal abnormalities*”, “*Prenatal screening*”, “*First trimester screening*”, “*Ultrasound screening*”, “*Nuchal translucency*”, “*Fetal nasal bone*”, “*Nasal bone measurement*” e “*Nasal bone hypoplasia*”. Procedeu-se, posteriormente, a uma selecção dos artigos mais relevantes para cada uma das vertentes do tema do trabalho, tendo-se utilizado ainda artigos referenciados pelos artigos originalmente escolhidos, mesmo que publicados anteriormente às datas utilizadas na pesquisa inicial.

Para completar a pesquisa utilizou-se a base de dados de artigos de revisão "UPTODATE" utilizando para tal as seguintes palavras-chave: “*Fetal nasal bone*”, “*absent nasal bone*” e “*hypoplastic nasal bone*”.

## **4. DESENVOLVIMENTO**

### **4.1. PRINCIPAIS ANOMALIAS CROMOSSÓMICAS**

As aberrações cromossômicas estão presentes em 6 a 7% dos zigotos e podem afectar tanto os cromossomas sexuais quanto os autossômicos (os cromossomas não sexuais). São responsáveis por 0,5 a 1% dos nascimentos de crianças com múltiplas anomalias e, ainda, por 4 a 7% das mortes perinatais<sup>6</sup>.

As principais doenças cromossômicas com significância na vida pós-natal são a Síndrome de Down (T21), a Síndrome de Edwards (T18), a Síndrome de Patau (T13) e a Síndrome de Turner (monossomia X). Contudo, fetos portadores de anomalias cromossômicas apresentam um risco maior de óbito intra-útero espontâneo do que os cromossomicamente normais. Desta forma, o risco de uma mulher estar grávida de um feto com estas características diminui com o avanço da idade gestacional<sup>5,10</sup> (Tabela 1). Na trissomia do cromossoma 21, os índices de morte fetal entre a 12<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semana estão em torno de 30%. Nas trissomias 18 e 13 os índices de morte fetal entre a 12<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semana de gestação podem chegar a 80%. A concepção de embriões com constituição cromossômica 45,X é mais rara do que a concepção de embriões portadores de trissomias e sua ocorrência não está relacionada com a idade materna. A sua prevalência está em torno de 1/1.500 na 12<sup>a</sup> semana gestacional e de 1/4.000 na 40<sup>a</sup> semana<sup>10</sup>.

Tabela 1: Risco estimado para Trissomias 21, 18 e 13 (risco = 1/número apresentado na tabela) em relação à idade materna<sup>10</sup>.

Idade materna (anos)	Trissomia 21			Trissomia 18			Trissomia 13		
	Idade gestacional (semanas)			Idade gestacional (semanas)			Idade gestacional (semanas)		
	12	20	40	12	20	40	12	20	40
20	1068	1295	1527	2484	4897	18013	7826	14656	42423
25	946	1147	1352	2200	4336	15951	6930	12978	37567
30	626	759	895	1456	2869	10554	4585	8587	24856
31	543	658	776	1263	2490	9160	3980	7453	21573
32	461	559	659	1072	2114	7775	3378	6326	18311
33	383	464	547	891	1755	6458	2806	5254	15209
34	312	378	446	725	1429	5256	2284	4277	12380
35	249	302	356	580	1142	4202	1826	3419	9876
36	196	238	280	456	899	3307	1437	2691	7788
37	152	185	218	354	698	2569	1116	2090	6050
38	117	142	167	272	537	1974	858	1606	4650
39	89	108	128	208	409	1505	654	1224	3544
40	68	82	97	157	310	1139	495	927	2683
41	51	62	73	118	233	858	373	698	2020
42	38	46	55	89	175	644	280	524	1516

O cariótipo de uma pessoa normal é diplóide, sendo constituído por 22 pares de cromossomas autossómicos e 1 par de cromossomas sexuais, no sexo feminino 2 cromossomas sexuais “X” e no sexo masculino 1 cromossoma sexual “X” e outro “Y”<sup>6</sup> (Figura 1). A partir das células germinativas, que contêm 2n cromossomas, ou seja, 46 cromossomas, através da meiose vão ser formados os gâmetas, que vão possuir n cromossomas, ou seja, 23. Após a junção do óvulo materno e do espermatozóide paterno, o ovo daí resultante vai assim possuir o seu genoma definitivo com 46 cromossomas<sup>11</sup>.

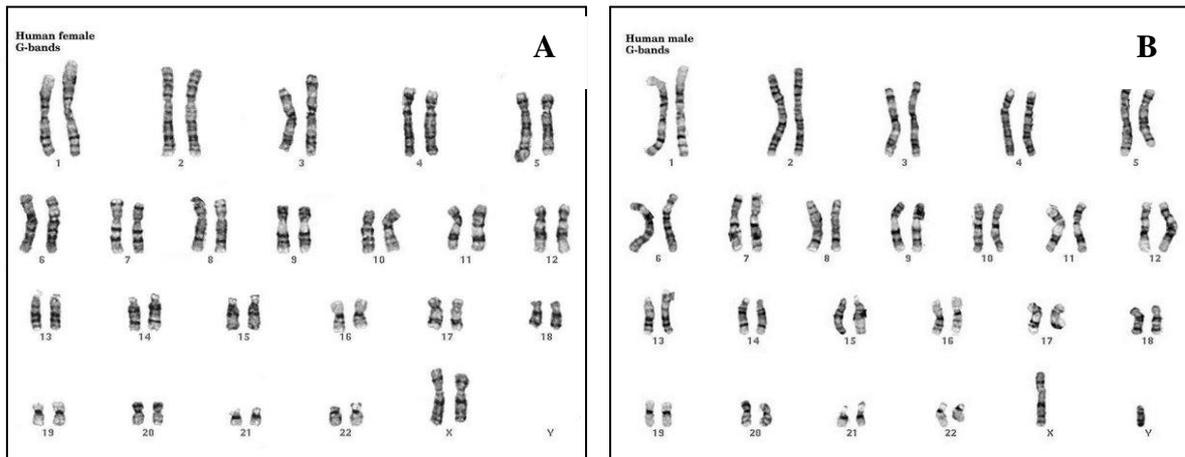


Figura 1: (A) Cariótipo feminino normal (46,XX), com 2 cromossomas sexuais X. (B) Cariótipo masculino normal (46,XY), com 1 cromossoma sexual X e 1 cromossoma sexual Y (in [sindromicas.blogspot.com](http://sindromicas.blogspot.com)).

As alterações cromossómicas podem ser de dois tipos: estruturais ou numéricas. As alterações estruturais resultam da quebra ou quebras em determinado cromossoma e consequente rearranjo. Estes rearranjos podem ser equilibrados (balanceados), em que a alteração não se reflecte em consequências patológicas, ou não-equilibrados (não balanceados), geralmente associados a um fenótipo anormal. Há ainda diversos tipos de alterações estruturais, como sejam deleções, duplicações, inversões e translocações<sup>6,11</sup>.

As alterações numéricas representam aneuploidia ou poliploidia. A aneuploidia é qualquer desvio do número diplóide humano de 46 cromossomas. Aneuplóide é o indivíduo portador de um número de cromossomas que não é um múltiplo exacto do número 23 (exemplo 45 ou 47). Poliplóide é o indivíduo portador de um número de cromossomas múltiplo do número haplóide 23, outro que não o número diplóide (exemplo: 69). Portanto, as células do embrião podem ser hipodiplóides (45,X, como na síndrome de Turner ou monossomia X) ou hiperdiplóides (usualmente 47, como na trissomia 21, 18 e 13). As anormalidades numéricas dos cromossomas, geralmente

resultam da não-disjunção, erro da divisão celular, na qual um par de cromossomas ou duas cromátides de um cromossoma, não se separam durante a mitose ou a meiose. Consequentemente, o par de cromossomas ou de cromátides, vai para uma célula-filha, enquanto que a outra não recebe nenhum. A não-disjunção pode ocorrer durante a gametogênese paterna ou materna. Quando três cromossomas estão presentes em vez do par usual, a anormalidade constitui uma trissomia. Estas são as anomalias numéricas mais comuns. A principal causa deste erro numérico é a não-disjunção meiótica dos cromossomas, resultando num gâmeta com 24 em vez de 23 cromossomas e, subsequentemente, num zigoto com 47 cromossomas<sup>6,11</sup> (Figura 2). As trissomias apresentam principalmente origem materna, uma vez que a mulher madura geralmente apenas um ovócito, em antagonismo com o homem, que matura milhões de espermatozóides. Gâmetas masculinos portadores de alterações cromossómicas numéricas têm menor viabilidade que gâmetas normais, sendo mínimas as possibilidades de um gâmeta masculino com 24 cromátides fecundar um ovócito<sup>11</sup>.

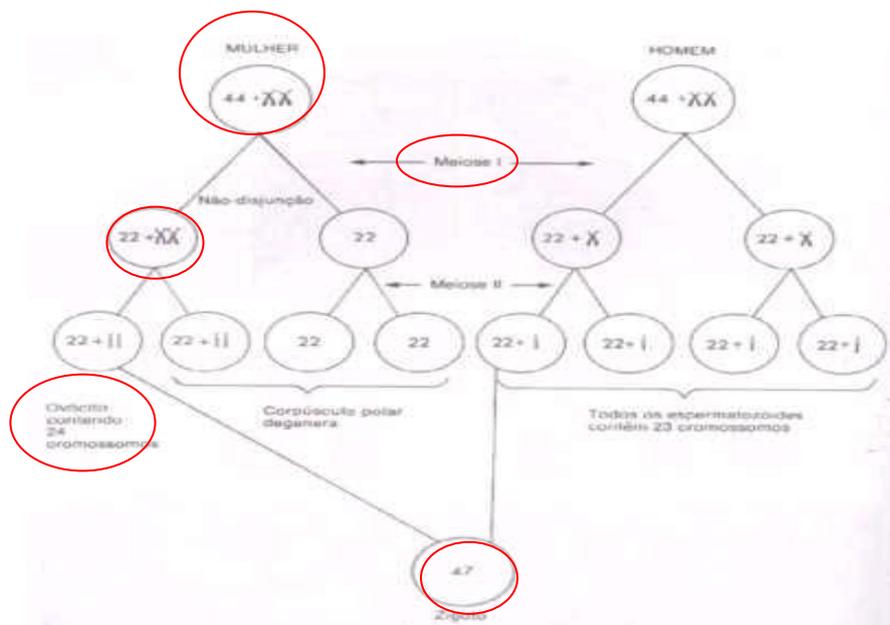


Figura 2: Esquema da não-disjunção ocorrendo na Meiose I materna, originando um ovócito contendo 24 cromossomas, que pela posterior junção com um espermatozóide de 23 cromossomas, origina um zigoto de 47 cromossomas (in [www.colegiosaofrancisco.com.br](http://www.colegiosaofrancisco.com.br)).

Aneuploidia fetal complica a gravidez de mulheres de todas as idades, raças e etnias. Contudo, quanto maior a idade materna (sobretudo quando superior a 35 anos), maior o risco de defeitos cromossómicos e quanto mais avançada a idade gestacional, menor o risco, devido à maior probabilidade de fetos com anomalias cromossómicas morrerem intra-útero ao longo da gravidez, especialmente no 1º trimestre<sup>12</sup>.

Actualmente, a incidência das trissomias está em constante variação devido a vários factores, como, por exemplo: o impacto do diagnóstico pré-natal por rastreio ecográfico e testes sorológicos e o aumento do número de gestações por mulheres de idade avançada.

As aberrações cromossómicas, presentemente são incuráveis, portanto o objectivo da sua detecção pré-natal precoce consiste na possibilidade de interrupção da gravidez se esse for o desejo do casal, ou nos casos que pretendam prosseguir com a gravidez, garantir o melhor acompanhamento médico possível durante a gestação e preparar a grávida/casal, atempadamente, a cerca da situação clínica e prognóstica da sobrevivência dum criança com estas características<sup>13</sup>.

Na prática clínica, quase todas estas anomalias cromossómicas compartilham 4 características principais: traços faciais e cranianos característicos, atraso mental, anomalias estruturais, como alterações cardíacas e restrição de crescimento intrauterino.

### **4.1.1. Síndrome de Down (Trissomia 21):**

A Síndrome de Down (SD) é a síndrome genética de maior incidência e tem como principal consequência a deficiência mental. É uma cromossomopatia caracterizada por atraso mental de graus variados, bem como por defeitos cardíacos congénitos (em 40-50% dos casos), atresia duodenal ou hérnia inguinal (10%), entre outros. Ocorre na faixa de 1 em cada 600-800 nascimentos, existindo uma forte correlação entre a ocorrência da síndrome e a idade materna acima de 35 anos. Devido ao facto de na maioria dos casos, o gâmeta anormal ter origem na meiose I materna, a idade materna avançada surge como um factor de risco para esta síndrome. Aos 20 anos o risco de conceber um feto com T21 é de 1/1.400, aos 35 anos é de 1/350-385 e aos 45 anos é de 1/25-30 (Tabela 2). Contudo, a maioria dos fetos com T21 são concebidos por mulheres com menos de 35 anos, porque neste momento são as que mais engravidam<sup>6</sup>. Uma hipótese óbvia para a influência da idade materna é o modelo do “ovócito velho”, em que as possibilidades de os cromossomas não segregarem correctamente são maiores. Contudo, estudos recentes, utilizando técnicas de bandeamento, mostram que a idade paterna influencia a aneuploidia. A identificação do cromossoma 21 pelas técnicas referidas demonstrou que, em cerca de 1/3 das trissomias, a não-disjunção ocorreu no pai e, a partir dos 55 anos a sua frequência aumenta com a idade paterna. Portanto, o facto de nascerem crianças com esta síndrome de mães jovens, assim como a comprovação de erros na divisão celular de origem paterna, mostram que a idade materna avançada não é o único factor interveniente<sup>5,6,14</sup>.

Tabela 2: Risco de Síndrome de Down (SD) segundo a idade materna, na altura da realização da Biópsia das Vilosidades Coriônicas (BVC), na altura da Amniocentese e na altura do parto. O risco de SD aumenta com a idade materna de 35 anos, mas diminui com a idade gestacional<sup>15</sup>.

Idade Materna na altura do parto	Risco de SD na altura da realização da Biopsia das Vilosidades Coriônicas	Risco de SD na altura da realização da Amniocentese	Risco de SD na altura do parto
35	1/240	1/250	1/385
36	1/175	1/192	1/294
37	1/130	1/149	1/227
38	1/100	1/115	1/175
39	1/75	1/89	1/137
40	1/55	1/69	1/106
41	1/40	1/54	1/82
42	1/30	1/41	1/64
43	1/25	1/32	1/50
44	1/18	1/25	1/38
45	1/13	1/19	1/30
46	1/10	1/15	1/23
47	1/7	1/12	1/18
48	1/6	1/9	1/14

O quadro clínico global da T21 é explicado pelo desequilíbrio na constituição cromossómica. A presença de um cromossoma extra no par 21 provoca alteração da função reguladora que os genes exercem sobre a síntese de proteínas, perda de harmonia no desenvolvimento e nas funções das células. Este excesso de carga genética está presente desde o desenvolvimento intra-uterino e caracterizará o indivíduo ao longo da sua vida<sup>13</sup>.

Quanto à etiologia da SD ela permanece por desvendar, contudo sabe-se que o excesso de material genético proveniente do cromossoma 21 pode ocorrer de três formas diferentes: Trissomia livre (Figura 3) observando-se um cromossoma 21 extra em todas as células do indivíduo (em 92% casos de T21); Translocação cromossômica (Figura 3), ou seja, cromossoma 21 extra ligado a outro cromossoma, frequentemente ao 14 (em 3-4% dos casos); e Mosaicismo do cromossoma 21, ou seja, trissomia livre em parte das células do indivíduo (2 a 4% dos casos). Apenas a trissomia livre está associada a idade materna aumentada e por ser o tipo mais frequente entre indivíduos com esta cromossomopatia, é a que apresenta maior significância no rastreio pré-natal<sup>11</sup>.

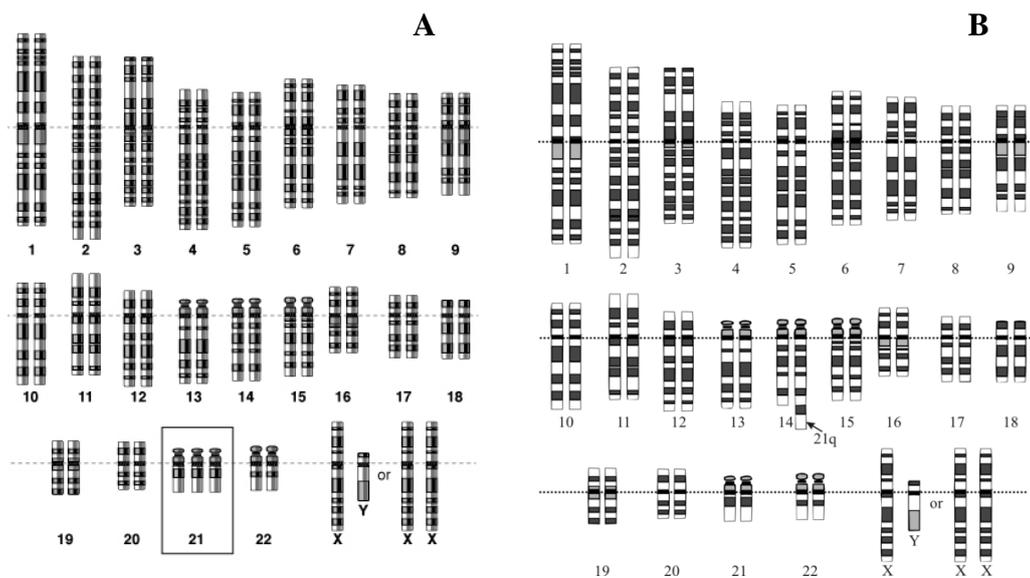


Figura 3: (A) A presença de três cromossomas 21 no cariótipo é sinal de síndrome de Down por trissomia livre. (B) Cariótipo de uma pessoa com síndrome de Down causada por uma translocação t(14q21q) (in [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)).

A suspeita de feto com trissomia 21 pode ser alcançada no rastreio pré-natal do 1º trimestre. Aproximadamente 75% dos fetos portadores de T21 têm a medida da TN aumentada e em 60% a 70% desses fetos observa-se ausência do osso nasal<sup>16</sup>.

Na ecografia do 2º trimestre é possível identificar uma série de marcadores “major” e “minor” que pela sua presença podem aumentar a suspeita de gravidez de feto com trissomia 21<sup>5,6</sup>.

As anomalias estruturais “major” mais características são os defeitos cardíacos congénitos e a atresia duodenal, contudo estes são visualizados na ecografia em menos de 20% dos casos. Os defeitos cardíacos congénitos estão presentes em cerca de 40-50% dos casos, mas são pouco detectados devido aos seus achados subtis. Os defeitos mais comuns são a regurgitação aórtica, defeito do septo auricular, defeito do septo ventricular e Tetralogia de Fallot. Atresia duodenal está presente em 40% dos casos de T21, logo é um marcador que apresenta alguma importância<sup>5,6,14</sup>.

A detecção da síndrome depende, também, do reconhecimento de um ou mais dos marcadores “minor” ou “subtis”. Os marcadores subtis constituem achados ecográficos menores, usualmente transitórios, que podem elevar o risco para uma cromossomopatia. No entanto, geralmente, estes achados quando isolados não indicam necessariamente um procedimento invasivo. Um marcador subtil é, portanto, um achado que, apesar de poder estar presente em fetos cromossomicamente normais, eleva o risco para cromossomopatias, mas não a ponto de indicar uma investigação invasiva, quando isolado. Os mais encontrados seriam, então: foco ecogénico intra-cardíaco (em 16% dos casos de T21; sua significância aumenta se múltiplos focos forem detectados), intestino “ecogénico” (em aproximadamente 5% dos casos), úmero e fémur curtos (em 33,4% e 41,4% dos casos, respectivamente) e ectasia piélica ou hidronefrose ligeira (considerada quando ocorre aumento do diâmetro antero-posterior da pelve renal superior a 3-4mm)<sup>5,6</sup>.

#### **4.1.2. Síndrome de Edwards (Trissomia 18):**

A Síndrome de Edwards (Trissomia 18) descrita pela 1ª vez em 1960 por Edwards, resulta da não disjunção meiótica do cromossoma 18. É a 2ª trissomia autossômica mais comum, apresentando uma incidência de 1 em 3.000-6.000 nascimentos e predomínio do sexo feminino (3:1). A incidência é muito maior no 1º trimestre e 85-95% dos fetos afectados abortam espontaneamente entre as dez semanas e o termo da gestação. A sobrevivência pós-natal também é baixa, desde poucos dias até alguns meses, sendo que metade dos recém-nascidos acometidos morre durante a 1ª semana de vida. Atraso mental severo é evidente em todas as crianças com trissomia 18 que sobrevivem até ao 1º ano de vida. Apesar da etiopatogenia ser desconhecida, verifica-se uma nítida associação entre a ocorrência da síndrome e a idade materna avançada. Porém, quanto mais tardia a idade gestacional, menor o risco, devido à maior probabilidade de fetos com anomalias cromossômicas morrerem intra-útero no primeiro trimestre<sup>5,6,14</sup>.

A maioria dos casos apresenta uma trissomia regular (livre), com cariótipo 47,XX + 18 ou 47,XY + 18 (Figura 4). Dentre os restantes, cerca de metade é constituída por casos de mosaicismo, apresentando genótipo 46,XX/47,XX + 18 ou 46,XY/47,XY + 18, sendo que, estes desenvolvem manifestações menos graves, sobrevivem por mais tempo e nascem de mães jovens<sup>11</sup>.

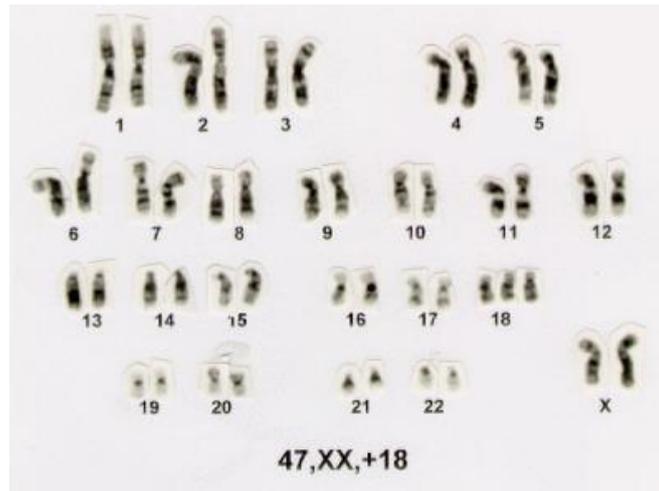


Figura 4: Cariótipo da trissomia 18, mostrando um cromossoma 18 extra (in [www.ufv.br](http://www.ufv.br)).

O padrão de anomalias ecográficas no 1º trimestre é de: restrição de crescimento intra-uterino de início precoce, tendência à bradicardia, onfalocelo em 30% dos casos, ausência de osso nasal em 55% dos casos e artéria umbilical única em 75%. Já na ecografia do 2º trimestre a expressão fenotípica está associada com: ritmo de desenvolvimento abaixo do percentil cinco em cerca de 50% dos casos, cabeça em forma de morango, cistos do plexo coroíde (Figura 5) (não é um achado incomum em fetos normais, portanto apenas requer atenção, constituindo um marcador quando é superior a 10 mm, ou bilateral, ou principalmente quando persiste além da 28ª semana de gestação), ausência do corpo caloso, aumento da cisterna magna, fenda facial, micrognatia, edema da nuca, malformações cardíacas, hérnia diafragmática, atresia esofágica, onfalocelo, defeitos renais, intestino hiperecogénico, mielomeningocelo, membros curtos, aplasia radial, sobreposição de dedos e pé boto congénito<sup>17</sup>.

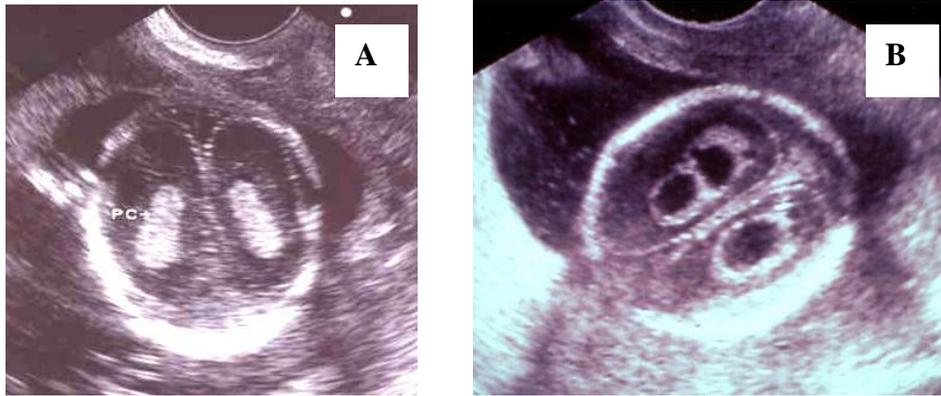


Figura 5: (A) Aspecto normal do plexo coroíde. (B) Presença de múltiplos cistos do plexo coroíde bilaterais (in [www.espanol.geocities.com](http://www.espanol.geocities.com)).

#### **4.1.3. Síndrome de Patau (Trissomia 13):**

A incidência da síndrome de Patau (SP) varia em diferentes estudos, desde 1 para 5.000 até 1 para 20.000 nascimentos, sendo a menos comum das trissomias autossômicas maiores devido à sua alta mortalidade intra-uterina. Assim, como na maioria das outras trissomias, a sua prevalência associa-se à idade materna avançada<sup>6</sup>.

A trissomia 13 corresponde, na maioria dos casos, a uma alteração cromossômica numérica na qual o indivíduo apresenta três cópias do cromossoma 13 autônomas (trissomia livre) ao invés das duas habituais (Figura 6). Em um menor número, aproximadamente 20% dos casos, a alteração cromossômica é de ordem estrutural, sendo resultado de uma translocação para cromossoma acrocêntrico (translocação Robertsoniana – 13q14q)<sup>11</sup>.

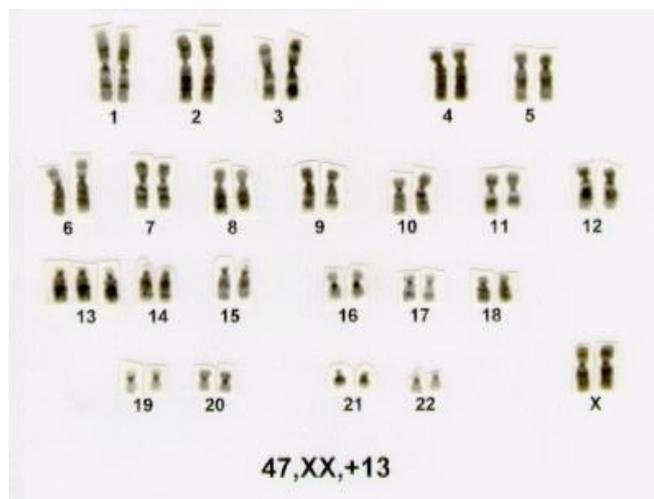


Figura 6: Cariótipo da trissomia 13, mostrando um cromossoma 13 extra (in [www.coladaweb.com](http://www.coladaweb.com)).

Os fetos com Síndrome de Patau (T13) tendem a ter sobretudo defeitos faciais (fenda labiopalatina bilateral e severa), cardíacos (defeitos dos septos interauricular e interventricular e persistência do canal arterial; em 80% casos) e do sistema nervoso central (holoprosencefalia; em 80% casos). Contudo, as malformações que mais chamam a atenção são: fendas lábio-palatinas, anormalidades oculares, polidactilia (presença de um dedo extra), punhos cerrados e plantas dos pés arqueadas. O fenótipo desta síndrome é, portanto, bastante rico, pelo que o diagnóstico ecográfico é muito útil na sua detecção. Contudo, tal como nas outras síndromes cromossómicas, o diagnóstico definitivo é apenas estabelecido pela análise do cariótipo fetal<sup>5,6,14</sup>.

A mortalidade pós-natal associada com a SP é excepcionalmente alta, sendo que 50% das crianças afectadas morrem durante o primeiro mês, 75% morre nos primeiros 6 meses e até aos 3 anos de vida quase nenhuma sobrevive. Portanto, nesta síndrome, o rastreio pré-natal do 1º trimestre é uma ferramenta importante, uma vez que permite uma detecção precoce, tendo os pais a hipótese de abortar um feto que provavelmente não irá sobreviver além dos 3 anos de vida<sup>6</sup>.

#### **4.1.4. Síndrome de Turner ou Monossomia X:**

A Síndrome de Turner (ST) é a anomalia cromossômica mais comum em indivíduos vivos, com uma prevalência de 1/2000 a 1/5000, afectando exclusivamente o sexo feminino<sup>6,12</sup>. É a causa de aproximadamente 25% dos abortos espontâneos nas gravidezes acometidas por aneuploidia. É importante ressaltar que apenas 1% dos fetos com ST conclui uma gestação (provavelmente mosaicos), sendo que a maioria (99%) sofre aborto espontâneo até ao 2º trimestre de gestação<sup>5,14</sup>. A ST é definida pela presença de um cromossoma X e deleção total ou parcial do segundo cromossoma sexual (Figura 7) em indivíduo fenotipicamente feminino, com uma ou mais características clínicas atribuídas à síndrome<sup>6</sup>. Está usualmente ligada à perda do cromossoma X paterno e, conseqüentemente, a frequência da concepção de fetos 45,X, ao contrário das trissomias, é independente da idade materna<sup>5</sup>. Ainda que tradicionalmente se considere o cariótipo 45,X como o mais prevalente, em torno de 50% dos casos, o aumento do número de células contadas em cariótipos ou a avaliação de outros tecidos, demonstra uma frequência maior de indivíduos com mosaicismo. Se houver suspeita clínica e cariótipo 46,XX em sangue periférico deve-se considerar a análise de outros tecidos visando a identificação de mosaicismo<sup>14</sup>.

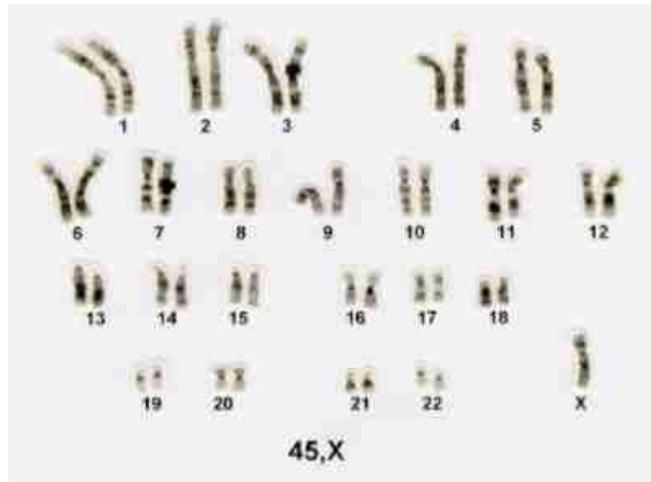


Figura 7: Cariótipo da Síndrome de Turner, demonstrando ausência de um dos cromossomas sexuais “X” (in: [www.ufv.br](http://www.ufv.br)).

A avaliação pré-natal com ecografia fetal e dosagem de marcadores serológicos maternos podem sugerir a presença de ST. Os achados nestas avaliações não são patognomônicos e necessitam de confirmação com cariótipo fetal. Os achados sugestivos na ecografia pré-natal são: aumento da translucência da nuca (TN) no 1º trimestre da gestação, higroma cístico (Figura 8) no 2º trimestre ou hidropsia fetal (edema generalizado do feto), edema subcutâneo, fêmur curto, e anomalias cardíacas e renais (hidronefrose ligeira bilateral é o achado ecográfico com pior prognóstico na suspeita de ST)<sup>5,7</sup>. No rastreio materno tríplice (Teste Triplo), pode-se encontrar redução das dosagens de  $\alpha$ -fetoproteína e estriol não conjugado, e aumento da  $\beta$ -hCG<sup>6</sup>.

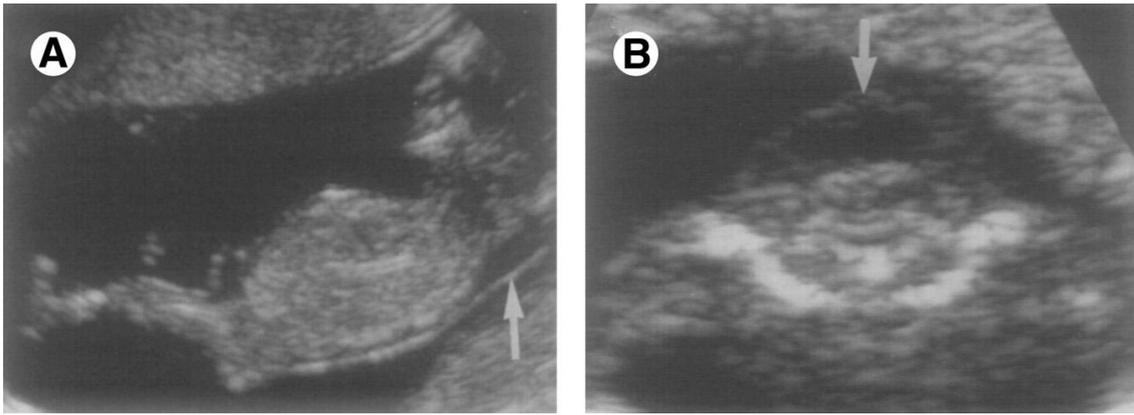


Figura 8: Higroma Cístico. (A) Vista sagital do feto em que a seta aponta para a espessura aumentada da translucência da nuca. (B) Imagem transversa do mesmo feto, com seta demonstrando higroma cístico<sup>18</sup>.

Estudos têm revelado que, depois de realizada a suspeita pré-natal de ST, alguns pais tendem a realizar uma interrupção provocada da gestação. Esta não é uma conduta adequada nesta síndrome por três motivos principais: o achado pré-natal de um cariótipo com linhagem 45,X nem sempre é confirmado no cariótipo pós-natal, as mulheres diagnosticadas incidentalmente em cariótipo pré-natal têm uma maior proporção de mosaicismo, que dilui as características da síndrome, e ainda que com algumas limitações impostas pela ST, os fetos nascidos vivos são, na maioria das vezes, viáveis e sem impedimentos para uma inserção adequada e produtiva na sociedade<sup>11</sup>.

## 4.2. RASTREIO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS

O diagnóstico pré-natal permite a detecção de doenças genéticas, como o Síndrome de Down, ainda durante a gravidez, antecipando aos casais a exclusão de parte das doenças genéticas do feto e permitindo a tomada de opções de conduta numa fase precoce da gestação. Felizmente, o diagnóstico pré-natal proporciona um resultado

normal na grande maioria dos casos, reduzindo a ansiedade dos pais e permitindo uma gravidez tranquila<sup>19</sup>.

O desenvolvimento de métodos de rastreio pré-natal de anomalias cromossómicas teve grande impacto no diagnóstico pré-natal (DPN)<sup>19</sup>. As aberrações cromossómicas são responsáveis por cerca de 50 a 70% das perdas fetais no 1º trimestre da gestação<sup>20</sup> e anomalias congénitas, tanto “major” quanto “minor” estão presentes em aproximadamente 10% dos recém-nascidos, sendo responsáveis por cerca de ¼ das mortes perinatais<sup>6</sup>.

A grande maioria das anomalias cromossómicas aparente ao nascimento têm constituído, até hoje, uma surpresa para a grávida e para o seu médico. Portanto, um dos maiores objectivos da investigação actual é a identificação da susceptibilidade individual da grávida ou da gestação em curso, indicando técnicas de diagnóstico em gestações com curso aparentemente normal.

O rastreio é aconselhado a todas as grávidas, independentemente da idade e da história familiar, e deve ser realizado entre as 10 e as 13 semanas e 6 dias (rastreio do 1º trimestre ou rastreio combinado), entre as 15 e as 22 semanas (rastreio do 2º trimestre), ou no conjunto dos dois períodos (rastreio integrado). A grávida deve ser informada de que o rastreio não é diagnóstico, ou seja, nem um resultado negativo dá garantias absolutas de não existir uma anomalia e nem um resultado positivo corresponde a uma verdadeira anomalia. O rastreio não é obrigatório, e nem um resultado positivo torna obrigatória a realização de um exame de diagnóstico invasivo. Contudo, um teste de rastreio pré-natal positivo acaba por originar, na maioria dos casos, a realização de um teste diagnóstico<sup>17</sup>.

O rastreio pré-natal integrado avalia em conjunto os resultados de duas análises bioquímicas (ao sangue materno), uma entre as 10 e as 14 semanas e outra entre as 15 e as 16 semanas, os dados da ecografia das 11 semanas (principalmente a medição da translucência da nuca) e a idade materna. O risco de aneuploidia fetal é revelado por volta das 16 semanas e se for igual ou superior a 1/250 considera-se o resultado positivo<sup>12</sup>.

É essencial que tais programas de rastreio pré-natal de anomalias fetais sejam conduzidos por equipas qualificadas, adequadamente treinadas e submetidas a controlos periódicos de qualidade, para assegurar a reprodutibilidade dos resultados. Esta abordagem não invasiva tem o grande objectivo de determinar quais as grávidas beneficiarão de um exame invasivo para diagnóstico do cariótipo fetal<sup>14</sup>.

O risco individual de cada grávida ter um feto portador de uma anomalia cromossómica pode ser calculado, mas para isso é necessário levar em consideração o seu risco basal (inicial), o qual depende da idade materna, da idade gestacional e da história prévia de anomalias cromossómicas. Após esta determinação inicial, o risco basal deve ser multiplicado por uma série de factores de correcção, que dependem do resultado dos diferentes testes de rastreio realizados durante a gravidez. Cada vez que um teste de rastreio é realizado, o risco basal é multiplicado pelo factor de correcção desse teste e um novo risco é obtido. Esse então passa a ser o risco basal para o próximo teste<sup>4</sup>. A associação dos testes de triagem pré-natal, expressos em MoM (múltiplos da mediana), o aumento do número de testes específicos e o conhecimento de suas correlações aumentaram a confiabilidade do Teste de Risco Fetal<sup>17,19</sup>.

Um Teste de Rastreio identifica, numa população não seleccionada, os indivíduos com risco aumentado de apresentarem uma determinada doença. Para que um teste de rastreio tenha significado clínico, torna-se necessário que a doença seja suficientemente prevalente na população estudada. A doença que se pretende detectar deve ser responsável por morbilidade e/ou mortalidade significativa e, uma vez detectada, devem existir possibilidades de diagnóstico e de conduta subsequentes. O teste deve ainda ser aceite pela população, ser reprodutível e válido (deve conseguir medir o que se pretende medir) e apresentar uma relação custo/benefício razoável. Os testes de rastreio não proporcionam diagnósticos definitivos, mas identificam grupos de risco aumentado, que têm indicação para realizar testes adicionais<sup>19,21</sup>. Pelos testes de rastreio não é possível identificar todos os casos afectados, isto é, existem sempre falsos negativos. Por outro lado, nem todos os casos com rastreio positivo (risco elevado) têm a doença e, nestas situações, fala-se de falsos positivos<sup>17</sup>.

Um Rastreio Negativo significa que o valor do risco encontrado se situa abaixo de um determinado nível estabelecido (chamado “cut-off”) e que, estatisticamente, não são recomendados testes diagnósticos. Um rastreio negativo não garante que o feto não tem a doença, apenas informa que a probabilidade de a ter é inferior ao “cut-off” estabelecido. Os verdadeiros negativos são as crianças que nascem sem o Síndrome de Down ou outra doença genética e constituem 95% dos fetos sem doença. Os falsos negativos correspondem aos casos que não são detectados, mas que têm a doença, e constituem 40% dos casos de síndrome de Down ou 10% dos casos se a idade materna for superior a 35 anos<sup>17</sup>.

Um Rastreio Positivo significa que existe um risco aumentado para a doença e, por isso, são oferecidos testes diagnósticos que confirmam, ou não, a sua existência. O

conceito de que um teste de rastreio positivo não significa, necessariamente, a presença de doença, deve ser bem frisado aos indivíduos que a eles se submetem, e é de primordial importância no rastreio pré-natal porque a ansiedade que se pode criar na grávida não é de todo vantajosa. As grávidas com rastreio positivo são encaminhadas para a Consulta de Diagnóstico Pré-Natal (DPN), onde é discutido o motivo e o significado dos riscos genéticos fetais, bem como a confiabilidade do exame para a detecção dos problemas; onde são apresentadas as opções de colheita, permitindo ao casal decidir entre a biópsia das vilosidades coriônicas a partir das 11 semanas de gestação ou a amniocentese após as 16 semanas; onde são apresentados os riscos inerentes a cada procedimento invasivo; onde se informa sobre os possíveis resultados, para que o casal saiba como interpretá-los; e onde se explica que nenhum exame pode garantir um feto saudável em todos os aspectos, que os exames são apenas confiáveis para a detecção dos problemas específicos investigados. Após a decisão de realizar um teste invasivo, poderão então ser confirmadas as suspeitas do rastreio positivo para cromossomopatias. Nos verdadeiros positivos confirma-se síndrome de down ou outra cromossomopatia, e constituem 60% dos casos de T21 ou 90% se a idade materna for superior a 35 anos. Estes casais são, então, encaminhados para uma Consulta de Aconselhamento Genético, onde terão que decidir pela interrupção ou continuação da gravidez. Nos falsos positivos não se confirma síndrome de Down ou qualquer outra anomalia cromossômica e constituem 5% dos fetos sem doença ou 25% se a idade materna for superior a 35 anos<sup>17</sup>.

Os valores dos elementos estudados no rastreio pré-natal são expressos em *múltiplos da mediana* (MoM), para gestações normais na mesma semana de gestação, de modo a normalizar os valores do laboratório, uma vez que os valores absolutos não são comparáveis entre laboratórios, devido a diferenças nas técnicas utilizadas e

tratamento dos vários parâmetros. Os MoMs durante a gravidez são variáveis, desenhando uma curva em função da idade gestacional. Por este motivo, é indispensável a datação correcta da gestação. Os valores são ainda corrigidos de acordo com o peso da grávida, raça, gemelaridade, medicação, diabetes insulino-dependente, tabagismo, entre outros<sup>19</sup>.

A aplicação dos protocolos de DPN a grávidas consideradas de alto risco pelos padrões habituais (idade materna superior a 35 anos e/ou história familiar) não detecta os 80% dos recém-nascidos com trissomia 21 que nascem de mulheres com menos de 35 anos a quem a amniocentese não foi oferecida. Além da idade materna de 35 anos ou mais na altura do parto, as grávidas em risco de aneuploidia fetal incluem mulheres com uma gravidez prévia complicada por aneuploidia, feto com um defeito estrutural “major” ou dois ou mais defeitos “minor” identificados por ecografia, rastreio bioquímico positivo, pais com translocação balanceada ou inversões cromossómicas, e pais com aneuploidia. A estas grávidas de alto risco deve ser oferecido aconselhamento genético por um profissional de Medicina Fetal sobre os testes fetais invasivos<sup>7,19</sup>.

Os protocolos de rastreio pré-natal ecográfico/bioquímico (primeiro e segundo trimestres) devem ser oferecidos a todas as grávidas, excepto às que, pela idade avançada ou por outros factores de risco, optem por realizar o teste invasivo independentemente do resultado do rastreio. Quando os testes são considerados negativos/normais deve ser mantida a rotina pré-natal. Quando os resultados forem positivos/anormais as grávidas devem ser enviadas para aconselhamento sobre diagnóstico fetal<sup>19,20</sup>.

O risco de defeitos cromossómicos fetais aumenta com a idade materna, sendo que as mulheres com mais de 35 anos apresentam maior risco<sup>5,22</sup>. Limitar o rastreio a mulheres de idade avançada, como foi inicialmente introduzido nos anos 70, irá detectar Síndrome de Down em apenas 30% dos casos porque as mulheres com 35 anos ou mais, actualmente, perfazem 30% das gravidezes (Figura 9). Portanto, a idade materna como marcador isolado vai falhar na detecção da maioria das gravidezes afectadas<sup>23</sup>. Verificou-se que a idade materna de 35 anos isoladamente apresenta uma baixa sensibilidade diagnóstica (34,8%) associada a alta taxa de resultados falso-positivos (22%)<sup>21</sup>.

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

Figura 9: Percentagens evolutivas do rastreio de anomalias cromossómicas (in [www.eduardonassar.info/conteudo.php?ver=77](http://www.eduardonassar.info/conteudo.php?ver=77)).

Na década de 1980, uma nova abordagem ao rastreio, combinou a idade materna à avaliação de vários produtos fetoplacentários da circulação materna. A combinação dos testes duplo (AFP-alfafetoproteína e  $\beta$ -hCG-gonadotrofina coriónica humana) e triplo (AFP,  $\beta$ -hCG e estriol livre) deram início à utilização destes parâmetros como marcadores de anomalias cromossómicas, através do cálculo do Risco Fetal, no segundo trimestre da gestação. A concentração sérica média materna destes marcadores bioquímicos, em gestações com trissomia 21 e outras cromossomopatias, é significativamente diferente do normal para permitir o seu uso para seleccionar um

grupo de alto risco. Este método de rastreio 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<sup>16,22</sup>.

Nos anos 90, o rastreio da T21 passou do 2º para o 1º trimestre, entre as 11 e as 13 semanas e 6 dias, combinando a idade materna com a medida da translucência da nuca (TN), após a verificação do aumento da sua espessura no 3º mês de gravidez em fetos com T21. Este método mostrou eficácia na identificação de cerca de 75% (70-80%) dos fetos acometidos, para uma taxa de resultado falso positivo de aproximadamente 5%<sup>16</sup>. Subsequentemente, a idade materna e a medida da TN foram associadas a marcadores bioquímicos maternos (fracção livre da  $\beta$ -hCG e PAPP-A) no primeiro trimestre, identificando-se 85% a 90% dos fetos com anomalias. Ademais, o desenvolvimento de novos métodos laboratoriais, que permitem a dosagem destes marcadores no intervalo de 30 minutos a partir da colheita de sangue, tornou possível a introdução clínica do OSCAR (*One-Stop Clinic for Assessment of Risk*). Ou seja, a avaliação do risco para aneuploidias, baseada na idade materna, na medida da TN e nos marcadores bioquímicos, poderia ser feita em uma única visita ao consultório médico<sup>16,22</sup>.

Em 2001, Cícero *et al.*, observaram que, em 60% a 70% dos fetos com T21, o osso nasal não era visível no exame ecográfico entre 11-13+6 semanas da gestação<sup>2</sup>. A associação deste novo marcador ecográfico com a idade materna e a medição da TN fetal no 1º trimestre da gestação, permitiu alcançar taxas de detecção de T21 de 90%, com 2,5% de falsos positivos. Resultados preliminares sugerem que este achado pode aumentar a taxa de detecção da síndrome para mais de 95%, com uma taxa de falsos-

positivos de 5%, quando associado à idade materna, à medida da TN e à dosagem dos marcadores bioquímicos<sup>2,4,16</sup>.

As regras do rastreio de cromossopatias tiveram, assim, de ser redefinidas, modificando o risco basal em função de parâmetros bioquímicos e ecográficos complementares.

### **4.3. RASTREIO COMBINADO DO 1º TRIMESTRE**

Um efectivo rastreio para anomalias cromossómicas pode ser realizado no primeiro trimestre da gestação. O rastreio combinado do 1º trimestre é um exame que tem por objectivo avaliar o grau de risco para a existência de cromossomopatias ou defeitos congénitos no feto. Deve ser efectuado entre a 11ª e 13ª semana + 6 dias de gestação, depois da data da última menstruação, ou quando o Comprimento Crânio-Caudal (CCC) do feto estiver entre 45 e 84 milímetros. Consiste na análise de uma colheita de sangue da mãe a partir da qual se doseiam determinados marcadores bioquímicos e na realização de uma ecografia para datação correcta da gravidez e avaliação de variados marcadores ecográficos, de forma, a se poder, mediante a aplicação de curvas estatísticas, excluir com um elevado grau de certeza a presença de uma T21, T18 ou T13<sup>1,12,24</sup>.

Actualmente, em Portugal, entre as 10-11 semanas, são determinados os níveis de dois constituintes no sangue, a porção livre da Beta-hCG e a Proteína Plasmática A associada à Gravidez (PAPP-A) e entre as 12-13 semanas, por ecografia, é medida a translucência da nuca fetal (TN)<sup>19</sup>.

A elevada eficácia da combinação de tais marcadores bioquímicos e ecográficos advém do facto de serem variáveis independentes, ou seja, não existe correlação significativa entre elas, tanto nos fetos portadores da T21 quanto nos cromossomicamente normais. E, portanto, quando usados em conjunto, representam um método de rastreio mais eficaz do que quando utilizados individualmente<sup>12</sup>.

Hoje em dia, as gravidezes são cada vez mais tardias e, como referido anteriormente, quanto mais avançada for a idade da mãe maior é a probabilidade de surgirem trissomias. Mesmo assim, a prevalência da gravidez depois dos 35 é muito menor do que entre os 20 e os 35 anos. Assim sendo, mais depressa surge um caso de trissomia numa mulher com menos de 35 anos do que numa com mais. Por isso, o rastreio combinado é indicado para todas as grávidas<sup>12</sup>.

Apesar da meta principal do rastreio combinado do 1º trimestre consistir na avaliação do risco fetal para Síndrome de Down, foi observado que este rastreio proporciona aos médicos e grávidas outras informações importantes sobre a gravidez. Permite uma datação mais precisa da gravidez, o diagnóstico precoce de gestações múltiplas, a detecção de diversas anomalias anatómicas fetais (defeitos de fechamento do tubo neural, malformações cardíacas e musculoesqueléticas graves, defeitos da parede abdominal, entre outros), bem como a identificação de fetos que possam estar em risco de evolução adversa. Além disso, anormalidades nos marcadores bioquímicos do 1º trimestre estão associadas a complicações obstétricas e o conhecimento de tais alterações pode ser utilizado para um melhor acompanhamento e gestão da gravidez<sup>25</sup>.

Para que se processe o resultado final do rastreio combinado é necessário um *software* (programa de computador) próprio que é facultado por uma entidade

reguladora, como a *Fetal Medicine Foundation* (Londres). No programa são introduzidos dados como a idade materna, o tempo de gestação, os dados da ecografia e os resultados das análises ao sangue materno, com o objectivo final de calcular o risco de anomalias cromossómicas<sup>12,25</sup>.

O rastreio combinado do 1º trimestre apresenta vantagens evidentes, como sejam, maior taxa de detecção (> 90%) com redução dos falsos-positivos de 5 para 2,5%, e o facto de ser realizado no 1º trimestre da gravidez e não no 2º, permitindo aos casais a tomada de conhecimento do seu caso mais cedo e, no caso de haver algum problema e se o casal optar pela interrupção da gravidez, esta será menos traumática, uma vez que é feita com menos tempo de gravidez<sup>12</sup>.

Contudo, o rastreio combinado do 1º trimestre também apresenta as suas desvantagens. Muitas das gravidezes com problemas acabariam por abortar espontaneamente, o que pode ser menos dramático, do que interromper a gravidez, e nas grávidas com rastreio positivo com resultado após as 11 semanas, deverão aguardar até às 16 semanas para realização de amniocentese ou ser submetidas a biópsia das vilosidades coriónicas (BVC), técnica que pode ser realizada a partir das 11 semanas, mas que exige maior habilidade do profissional que a realiza<sup>12,25</sup>.

Com tantos testes, possibilidades e números, a decisão de fazer ou não o rastreio (e qual fazer) pode ser tortuosa. É importante que os casais se lembrem que a grande maioria dos bebés nasce sem qualquer problema, mas também que nenhum teste lhes garante que o bebé é perfeitamente normal.

Em Portugal, é ainda pouco conhecido, mas o rastreio combinado é, actualmente, a forma mais fiável de detectar, no 1.º trimestre da gestação, eventuais anomalias cromossómicas que podem afectar o feto, entre as quais merece destaque a trissomia 21 (ou síndrome de Down), por ser a mais frequente e por não ser evidente na ecografia. Contudo, nos poucos locais onde foi implementado, o rastreio combinado não é totalmente participado e são ainda escassas as unidades e laboratórios certificados para os realizar. Este rastreio deverá ser generalizado, já que é uma metodologia não invasiva, barata e que não comporta riscos nem para a grávida e nem para o feto.

É importante salientar que o Teste Combinado do 1º Trimestre indicando risco reduzido, não exclui por completo a possibilidade do feto ter T21, T18 ou T13 ou outra anomalia dos cromossomas, nem elimina totalmente a possibilidade de defeitos congénitos, atraso mental ou outras doenças não detectáveis por rastreio pré-natal. Contudo, este teste apresenta uma taxa de segurança de 95-97% que o feto não tem uma trissomia<sup>12</sup>.

#### **4.3.1. Rastreio Bioquímico do Primeiro Trimestre**

A procura de um teste de rastreio de aneuploidias mais precoce levou os pesquisadores a desenvolverem um teste aplicado no 1º trimestre, utilizando substâncias fetais presentes no sangue materno, como a porção livre da  $\beta$ -hCG (Gonadotrofina Coriónica Humana) e a PAPP-A (Proteína Plasmática A associada à gravidez)<sup>1</sup>.

O rastreio bioquímico materno pode ajudar a detectar algumas anomalias congénitas, identificando as grávidas que apresentam risco estatisticamente elevado de

terem um filho com estas doenças<sup>17</sup>. Contudo, é preciso tomar em atenção a correcta interpretação dos seus valores, uma vez que estas dosagens devem ser corrigidas em relação ao tempo gestacional, à idade materna, ao grupo racial, ao peso, a doenças crónicas como a diabetes mellitus, à gestação gemelar, entre outras<sup>1</sup>.

Como método de rastreio, estas dosagens devem ser realizadas entre a 10<sup>a</sup> semana e três dias e a 13<sup>a</sup> semana e seis dias de gravidez, salientando que o tempo óptimo para a  $\beta$ -hCG é a 13<sup>a</sup> semana, enquanto que para a PAPP-A é a 10<sup>a</sup> semana<sup>12</sup>.

Estudos realizados, utilizando as concentrações sanguíneas destas substâncias demonstraram que as dosagens da porção livre da  $\beta$ -hCG encontram-se mais elevadas e que as concentrações da PAPP-A se encontram diminuídas (cerca de 2 e 0.5 MoM, respectivamente) em fetos acometidos pela trissomia 21<sup>1,5</sup> (Figura 10).

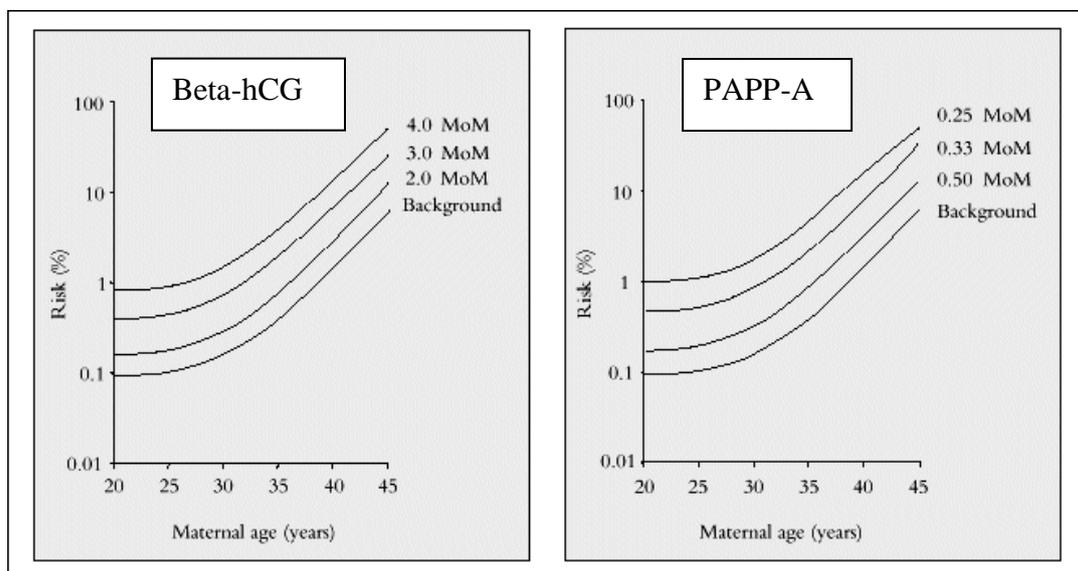


Figura 10: Bioquímica materna (beta-hCG e PAPP-A) do 1<sup>o</sup> trimestre. As concentrações em MoM da beta-hcg aumentam com o aumento do risco de trissomia. As concentrações em MoM da PAPP-A diminuem com o aumento do risco. Relação do risco fetal de síndrome de Down e idade materna avançada (in [www.cremerj.org.br/palestras/302.PDF](http://www.cremerj.org.br/palestras/302.PDF)).

Nas trissomias 18 e 13, tanto as concentrações da  $\beta$ -hCG livre quanto as da PAPP-A encontram-se diminuídas (cerca de 3 MoM)<sup>1</sup>.

A Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) é uma hormona glicoproteica produzida pelas células trofoblásticas da placenta durante a gravidez. A sua função primária é manter o *corpo lúteo*, que por sua vez secreta duas hormonas (Estrogénios e Progesterona) necessárias para dar suporte ao primeiro trimestre da gravidez. A hCG é o mais importante marcador para a gravidez, uma vez que é a única hormona exclusiva da gravidez<sup>26</sup>.

A hCG é estruturada pela combinação não covalente de duas subunidades, alfa ( $\alpha$ -hCG) e beta ( $\beta$ -hCG), sintetizadas separadamente pelo tecido trofoblástico normal. A subunidade beta é a que confere a especificidade biológica e imunológica à molécula de hCG, uma vez que a subunidade alfa é comum a outras hormonas como a LH, a FSH e a TSH<sup>27</sup>.

Na gestação normal as moléculas intactas de hCG começam a ser detectadas no sangue materno 2 a 3 semanas após a concepção. A sua concentração aumenta exponencialmente no 1º trimestre, duplicando a cada dois dias e alcançando concentrações máximas entre a 11ª e a 13ª semanas. No 2º trimestre diminui em 80% até à 20ª semana, e permanece nessa concentração até ao final da gestação. A sua diminuição ao longo do 2º trimestre deve-se ao facto de a placenta estar suficientemente desenvolvida para produzir quantidade suficiente de progesterona, para manter o endométrio e permitir que a gestação continue. Após o parto o nível de hCG declina rapidamente para o normal<sup>27</sup>.

Tanto concentrações elevadas quanto diminuídas de hCG intacta têm sido associadas a alterações maternas ou feto-placentárias, tornando-se, a sua quantificação, método para identificar pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) e

trissomias. Nos casos de trissomia 21, a hCG está particularmente aumentada entre a 11<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas. Ainda que haja elevação dos seus níveis nesta fase, a molécula intacta de hCG não parece ser a melhor alternativa como marcador bioquímico, sendo capaz de identificar apenas 63% dos casos de T21, com uma taxa de falsos-positivos de 5%. As concentrações da porção livre da  $\beta$ -hCG variam em paralelo com as concentrações de hCG no sangue e urina de gestações normais, alcançando um pico ao redor da 10<sup>a</sup> semana. No sangue de grávidas normais as concentrações da porção livre da  $\beta$ -hCG são 200 vezes menores que a concentração do dímero da molécula de hCG, mas na urina é uma das formas predominantes desde o início da gravidez<sup>27</sup>.

Na identificação de trissomias a dosagem da porção livre da  $\beta$ -hCG é importante nos dois trimestres iniciais da gravidez. Na gravidez com síndrome de Down a porção livre da  $\beta$ -hCG pode identificar até 95% dos fetos com a trissomia, com taxa de falsos-positivos fixa em 5%. Nesta trissomia, os seus níveis estão elevados no 1<sup>o</sup> trimestre e assim permanecem no segundo. Na urina de grávidas com feto portador de T21 a porção livre da  $\beta$ -hCG também está elevada em relação às gestações de fetos normais. Nos casos de trissomia 18 os níveis desta subunidade estão baixos no 1<sup>o</sup> trimestre e diminuem de maneira mais acentuada no segundo. Na trissomia 13, os seus níveis estão diminuídos nos dois trimestres iniciais, na mesma dimensão<sup>27</sup>.

A introdução da PAPP-A trouxe novos horizontes ao Teste do Risco Fetal. Na mulher grávida, o principal local de síntese da PAPP-A é a placenta (sinciciotrofoblasto), sendo que durante este período os seus níveis plasmáticos são multiplicados por um factor de 150, em relação ao estado de não grávida. Nas gestações unifetais, a PAPP-A é detectada no sangue materno a partir dos 28 dias pós-concepção, com duplicação do seu valor a cada 3-4 dias durante o 1<sup>o</sup> trimestre, após o qual os seus níveis continuam a aumentar até ao nascimento<sup>28</sup>.

No final dos anos 90, a sua função foi esclarecida. Trata-se de uma metaloproteinase que cliva a Proteína 4 de Ligação ao Factor de Crescimento "Insulin-Like" (IGFBP-4), ocasionando uma redução da afinidade da IGFBP-4 pelo Factor de Crescimento "Insulin-Like" I (IGF-I) e II (IGF-II). Portanto, a PAPP-A funciona como um regulador da biodisponibilidade local do Factor de Crescimento "Insulin-Like" (IGF), em vários sistemas, incluindo a placenta, os folículos ovarianos e os ossos. Desta forma, a PAPP-A foi reconhecida como um importante factor regulador do crescimento fetal<sup>28</sup>.

Após esclarecida a sua função, surgiram vários estudos com o objectivo de avaliar a sua utilidade clínica como indicador de função placentária e de prognóstico fetal. Assim, níveis baixos de PAPP-A foram associados a maior probabilidade de abortamento espontâneo, gravidez ectópica, diabetes gestacional e anomalias cromossómicas. Pelo contrário, foram encontrados valores mais elevados em gestações múltiplas e na pré-eclâmpsia. Níveis significativamente reduzidos de PAPP-A no 1º trimestre têm sido associados à síndrome de Down. Brambati *et al.* (1993) foram os primeiros a demonstrar a associação entre baixos níveis de PAPP-A, no 1º trimestre gestacional e anomalias cromossómicas<sup>28</sup>.

PAPP-A é um marcador eficaz entre as 8 e as 13 semanas de gestação, perdendo a sua eficácia após as 13 semanas, uma vez que a diferença do seu valor em gestações afectadas por anomalias cromossómicas *versus* gestações normais vai decrescendo com o avançar da gravidez. Portanto, é um bom marcador para rastreio da síndrome de Down somente no 1º trimestre, perdendo todo o seu valor no 2º trimestre<sup>28</sup>.

A dosagem de marcadores bioquímicos produzidos pela placenta e pelo feto, como a fração livre da  $\beta$ -hCG e a PAPP-A, no sangue materno, em conjunto com marcadores ecográficos (Translucência da Nuca, Osso Nasal e Ducto Venoso), permite

a obtenção de um cálculo estatístico do Risco Fetal para aberrações cromossómicas, melhorando a sensibilidade do rastreio (de 68% para 80 a 95%) e diminuindo o número de falsos-positivos. Tem sido amplamente discutido e aceite como um teste válido para a identificação das Síndromes de Down, de Edward e de Patau, entre a 11<sup>a</sup> e 13<sup>a</sup> semana mais 6 dias de gestação<sup>20,29</sup>.

#### **4.3.2. Rastreio Ecográfico do 1º trimestre**

A ecografia é uma técnica de exame que utiliza ondas sonoras de alta-frequência que interagem com os diferentes órgãos e tecidos do corpo humano originando diferentes padrões de ecos. Com a captação e transformação desses ecos em imagens que se concretizam num monitor, é possível ter acesso, no caso da ecografia obstétrica, à realidade do universo intra-uterino. A ecografia esclarece a real idade gestacional, o sexo do bebé, a localização do feto, o diagnóstico de gestações múltiplas e a previsão de malformações fetais. Contudo, permite apenas uma avaliação indirecta do bem-estar fetal, não sendo possível obter certezas dos seus resultados<sup>18,30</sup>.

A detecção pré-natal de anomalias congénitas é um dos objectivos mais relevantes da ecografia obstétrica. É, indiscutivelmente, aquela que mais diagnostica, em frequência e em número, tanto doenças genéticas quanto não-genéticas e, por esse motivo, aliado ao seu baixo custo e à sua característica não invasiva, deve ser incentivada e prioritária no diagnóstico pré-natal<sup>20</sup>. Hoje em dia, praticamente nenhuma decisão é tomada, em obstetrícia, sem que primeiro a grávida seja sujeita a um exame ecográfico<sup>17</sup>.

O diagnóstico ecográfico de malformações fetais ou de alterações cromossómicas evoluiu sobremaneira na última década. Esta evolução é fundamentada em vários aspectos, como a melhoria na qualidade da imagem dos equipamentos de ecografia, a utilização de transdutores endocavitários de alta-frequência, a maior compreensão evolutiva da embriogênese e do desenvolvimento da organogênese embrio-fetal, a padronização das técnicas do exame e a maior experiência e formação dos médicos/técnicos na realização do exame<sup>14,18</sup>.

Esta evolução ecográfica permite que as medidas anatómicas fetais sejam determinadas a cada semana de gestação e, conseqüentemente, que se estime a idade fetal e se pesquise a presença de todas as estruturas anatómicas. Qualquer desarmonia do crescimento de órgãos, regiões fetais ou mesmo atraso no seu desenvolvimento, bem como alterações estruturais “major” e “minor” características de determinadas síndromes, são facilmente visualizadas<sup>5,18,20,31</sup>.

Quando se realiza uma ecografia obstétrica para diagnóstico de anomalias estruturais, a questão que se pretende responder não é seguramente quão precocemente se pode diagnosticar uma anomalia fetal, mas sim quando se poderá, de forma segura, excluí-la. Exames ecográficos bem feitos são capazes de diagnosticar grande parte das malformações e, por esse motivo, não é de estranhar que os programas de monitorização de malformações congénitas devam assinalar nos próximos anos decréscimo acentuado de nascimento de fetos com malformações múltiplas<sup>20</sup>.

A ecografia é uma técnica que permite efectuar vários exames com objectivos e indicações diferentes e que dependem, entre outros, da altura da gravidez em que se efectuam. Trata-se de uma técnica que pode ser usada por via vaginal e/ou abdominal

(segundo a época da gestação e as condições) e que permite a visualização do feto, placenta, líquido amniótico, cordão umbilical e estruturas pélvicas maternas. A ecografia transvaginal é ideal até à 10ª semana de gravidez, sendo que a partir daí a transabdominal é mais comumente empregue, inclusive para a ecografia do 1º trimestre<sup>5,18,20,31</sup>.

Se bem que a ecografia permite detectar anomalias morfológicas fetais, a precisão da técnica para essa detecção depende do tipo de anomalias (algumas têm pouca ou nenhuma expressividade ecográfica), das condições da grávida que podem dificultar o exame (obesidade, pouco líquido amniótico) e da própria posição do feto<sup>17</sup>. Contudo, uma grande crítica feita aos métodos ecográficos é que eles são operador-dependentes, sendo necessário elaborar curvas de normalidade para os marcadores por ela avaliados de modo a estandardizar o exame<sup>21</sup>.

A ecografia do 1º trimestre deve ser realizada, idealmente, entre a 11ª e a 13ª semanas e 6 dias, e tem como um dos principais objectivos datar a gravidez, uma vez que toda a vigilância da mesma é feita em função da idade gestacional. Mede-se em semanas contadas a partir do primeiro dia da última menstruação e não da data da fecundação (mais difícil de calcular). Contudo, algumas mulheres desconhecem a data da última menstruação, outras são muito irregulares, outras ainda, tomaram anticoncepcionais orais, o que pode dificultar bastante o seu cálculo. A ecografia do 1º trimestre também permite verificar a viabilidade da gravidez (verificar se o feto está vivo ou não), saber o número de fetos, de sacos gestacionais e de placentas (pretende-se saber se existem gémeos e, nesse caso, que tipo de gravidez gemelar – mono ou dicoriónica – já que cada tipo está associado a diferentes complicações), estudar, de forma básica, a anatomia externa e interna do feto (avaliação do sistema nervoso para

despiste de malformações graves como a anencefalia, avaliação do coração, estômago, bexiga, membros superiores e inferiores, e despiste de defeitos da parede abdominal, entre outros) e realizar o rastreio biofísico de anomalias cromossômicas (como a trissomia 21, 18 e 13 e monossomia X) através da avaliação da TN, do osso nasal, entre outros<sup>17</sup>.

Alguns sinais anatómicos ecográficos são suficientes, inclusive, para suspeitar de determinada síndrome. Exemplos bastante significativos referem-se à síndrome de Turner (monossomia X). Assim, a presença de higroma cístico em feto do sexo feminino torna altamente provável este diagnóstico. Sinais importantes como o lábio-leporino associado à diminuição das órbitas e presença de polidactilia impõe que se levante a hipótese da síndrome de Patau (trissomia 13). Cistos do plexo coroídeo de tamanho volumoso, bilaterais e em número múltiplo levantam suspeita de síndrome de Edwards (trissomia 18). A falta de visualização do osso nasal na 12ª semana de gestação ou um espessamento da pele da nuca (TN), associada ou não a alterações da relação entre diâmetro biparietal e tamanho do fêmur a partir da 15ª semana constitui associação sugestiva de que o feto pode ser possuidor de síndrome de Down (trissomia 21)<sup>5,7,14</sup>.

#### **4.3.2.1. Marcadores Ecográficos do Primeiro Trimestre**

O marcador ecográfico por excelência do 1º trimestre é a medida da translucência da nuca (TN). É o marcador mais sensível e específico para o rastreio das principais trissomias autossômicas (T21, T18 e T13), da monossomia X e de algumas alterações estruturais, fundamentalmente as doenças cardíacas congênitas e displasias esqueléticas. Como marcador isolado identifica cerca de 80% dos casos com 5% de

falsos-positivos. Existe uma correlação positiva entre o valor da TN e a incidência de cromossomopatias: quanto maior a medida da sua espessura, maior a frequência de anomalias cromossômicas. Considera-se que existe um risco aumentado quando a medida da TN se encontra acima de 2,5 a 3mm segundo a idade gestacional (11 e 13 semanas + 6 dias). Na presença de uma medida da TN aumentada em feto cromossomicamente normal, devem ser pesquisadas malformações cardíacas, hérnia diafragmática, onfalocelo, displasias esqueléticas, e outras síndromes genéticas.

Com a introdução mais recente do Doppler na avaliação ecográfica fetal foi possível demonstrar algumas alterações hemodinâmicas associadas a determinadas aneuploidias fetais, particularmente às trissomias autossômicas mais severas (T21, T18 e T13) e ao síndrome de Turner. Estes marcadores ecográficos, designados comumente de marcadores de 2º nível, quando adicionados à medida da TN, aumentam a possibilidade de detectar uma anomalia cromossômica ou estrutural (sobretudo cardiopatias). A Dopplerfluxometria do Ducto Venoso (DV) avalia o fluxo no DV e a ausência de diástole ou a diástole invertida da sua onda é considerado como marcador positivo. A Frequência Cardíaca Fetal, com padrões anormais e o Doppler da Artéria Umbilical, com ausência de diástole acima da 13ª semana, também são considerados marcadores de cromossomopatias. Embora estes marcadores hemodinâmicos apresentem valor inquestionável, sua aplicação na rotina pré-natal para rastreio populacional não parece ter boa aplicabilidade, uma vez que exige mais tempo, conhecimentos e recursos tecnológicos, além de ser uma técnica mais complexa.

A avaliação objectiva da face plana fetal, através do ângulo frontomaxilofacial (FMF), surge como um novo marcador para trissomia 21, contudo em semelhança com os marcadores avaliados por Doppler ainda não integra o rastreio do 1º trimestre.

Finalmente, maior relevância será dada ao osso nasal fetal. A avaliação da presença/ausência do osso nasal fetal é um marcador de extrema importância para o rastreamento de cromossomopatias, estando atualmente em período de validação, de modo a ser integrado no rastreamento combinando do 1º trimestre. A ausência do osso nasal fetal no 1º trimestre, apresenta elevada incidência na trissomia 21.

#### **4.3.2.1.1. Translucência da Nuca (TN)**

A Translucência da Nuca (TN) corresponde ao líquido acumulado no triângulo posterior do pescoço, a nível cervical, entre a pele e o tecido celular subcutâneo do feto (edema subcutâneo) (Figura 11) e que se traduz entre as 10 e as 14 semanas de gestação como uma zona hipocogénica no exame ecográfico<sup>18,21</sup>. Esta zona está intimamente relacionada com o desenvolvimento do sistema linfático fetal que ocorre a partir da oitava semana de gestação e o seu tamanho aumenta com a idade gestacional<sup>4</sup>. Este edema foi designado por translucência da nuca, pela primeira vez em 1992 por Nicolaides *et al.*, que iniciaram a mudança do rastreio da Síndrome de Down do 2º para o 1º trimestre, quando reportaram que a TN medida no 1º trimestre estava aumentada em 35% dos fetos com aneuploidias e em apenas 1% dos cromossomicamente normais<sup>3,12</sup>.



Figura 11: Medição ecográfica da translucência da nuca<sup>18</sup>.

Estudos realizados nos últimos 15 anos estabeleceram que o aumento da medida da TN acima do percentil 95<sup>o</sup> (Figura 12), entre a 10<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas de gestação, apresenta um significado epidemiológico, já que é uma expressão fenotípica frequente de T21 e de outras cromossomopatias, como a trissomia 18 e 13 e a monossomia X. É um método de rastreio efectivo e precoce das anomalias cromossómicas, estando também associado a aumento da mortalidade perinatal, cardiopatias congénitas, outras malformações anatómicas, síndromes genéticas e infecções congénitas<sup>4,10</sup>.

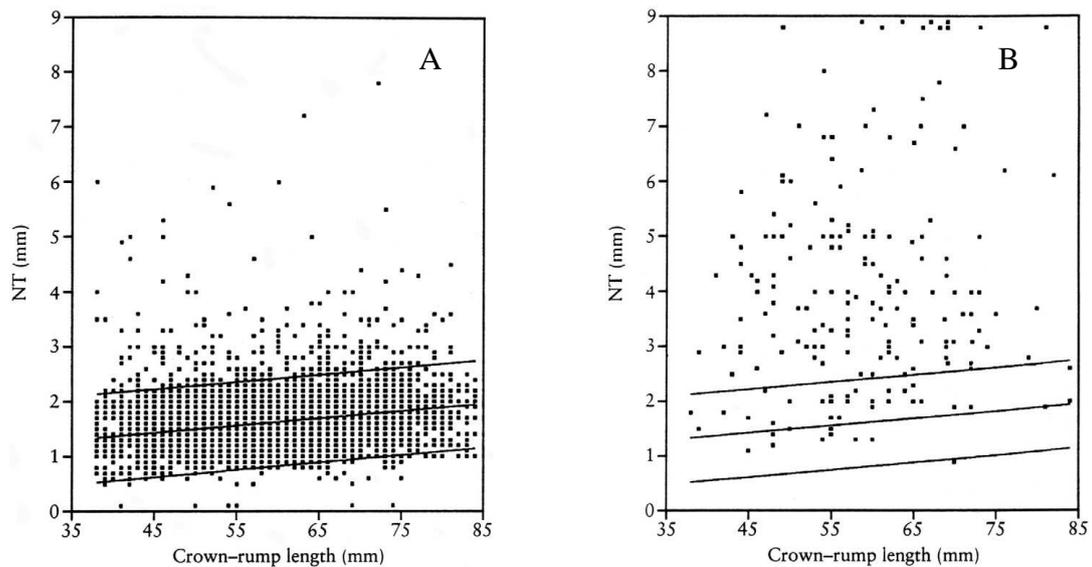


Figura 12: (A) Variação da translucência da nuca (mm) em função do comprimento crâneo-caudal (CCC) (mm) e representação das linhas correspondentes aos percentil 5, 50 e 95. (B) Medição da translucência da nuca em fetos com trissomia 21, em função do comprimento crâneo-caudal (CCC). As linhas representam o percentil 5, 50 e 95<sup>1</sup>.

A TN é um exemplo de um teste de rastreio eficaz, já que é simples, pouco dispendioso, reproduzível, seguro, sensível e tem boa aceitabilidade por parte das grávidas e dos clínicos. Além disso, a medida da TN detecta uma entidade prevalente na população que, depois da suspeição, é passível de ser diagnosticada<sup>21</sup>.

O valor da TN vai aumentando com a idade gestacional e, conseqüentemente, com o comprimento crâneo-caudal (CCC), segundo uma recta definida por um percentil 95 de TN de 2,1 mm aos 45 mm de CCC, aumentado linearmente para 2,7 mm aos 84 mm de CCC. Este critério (percentil 95) foi o que apresentou melhor expressão na discriminação entre fetos normais e anormais<sup>3</sup>. Na população geral, a distribuição da TN é normal, aproximadamente gaussiana quando se expressa a TN como múltiplos da mediana para uma determinada idade gestacional, de tal forma que 96% dos valores de TN se concentram entre 0,5 e 2,0 MoM. O valor do teste, enquanto teste de rastreio de cromossomopatias e cardiopatias fetais, parece irrefutável quando aplicado às

populações de baixo ou de alto risco: às 10-14 semanas, 70% dos fetos com T21 apresenta TN aumentada<sup>19</sup>.

Aneuploidias, particularmente a Síndrome de Down, têm sido associadas a espessamento da TN superior a 3 mm. Segundo alguns estudos, quando a TN é superior ou igual a 4 mm, não parece haver qualquer benefício em esperar os resultados bioquímicos antes de oferecer um exame de diagnóstico invasivo<sup>18</sup>. O consenso actual é de que a medida da TN deve ser comparada a uma curva de normalidade (Tabela 3) que tenha como parâmetro a idade gestacional ou a medida do CCC, diminuindo-se, assim, o número de procedimentos invasivos desnecessários para a investigação do cariótipo fetal<sup>18,19</sup>.

Tabela 3: Valores standardizados da TN em relação ao comprimento crânio-caudal (CCC), nos percentis 5, 50 e 95<sup>18</sup>.

CCC mm	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
45	0,7	1,3	2,0
46	0,7	1,3	2,0
47	0,7	1,4	2,0
48	0,7	1,4	2,0
49	0,8	1,4	2,1
50	0,8	1,5	2,1
51	0,8	1,5	2,1
52	0,9	1,5	2,2
53	0,9	1,5	2,2
54	0,9	1,6	2,2
55	0,9	1,6	2,2
56	1,0	1,6	2,3
57	1,0	1,7	2,3
58	1,0	1,7	2,3
59	1,1	1,7	2,4
60	1,1	1,7	2,4
61	1,1	1,8	2,4
62	1,2	1,8	2,5
63	1,2	1,8	2,5
64	1,2	1,9	2,5
65	1,2	1,9	2,5

CCC mm	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
66	1,3	1,9	2,6
67	1,3	1,9	2,6
68	1,3	2,0	2,6
69	1,4	2,0	2,7
70	1,4	2,0	2,7
71	1,4	2,1	2,7
72	1,4	2,1	2,7
73	1,5	2,1	2,8
74	1,5	2,1	2,8
75	1,5	2,2	2,8
76	1,6	2,2	2,9
77	1,6	2,2	2,9
78	1,6	2,3	2,9
79	1,6	2,3	2,9
80	1,7	2,3	3,0
81	1,7	2,4	3,0
82	1,7	2,4	3,0
83	1,8	2,4	3,1
84	1,8	2,4	3,1

Vários estudos prospectivos avaliando mais de 250.000 gestações, incluindo aproximadamente 1.000 fetos com trissomia 21, demonstraram que a TN é medida com sucesso em mais de 99% dos casos<sup>4</sup>. Observou-se também que o risco das anomalias cromossómicas cresce com o avançar da idade materna e com o aumento da espessura da TN. A TN, quando utilizada como método de rastreio para anomalias cromossómicas, e associada à idade materna, identifica de 75 a 80% dos fetos com trissomia 21 e outras cromossomopatias maiores, com uma taxa de falsos-positivos de 5%<sup>16</sup>. Depreende-se, portanto, que a análise quantitativa da medida da TN é suficiente para categorizar o risco das anomalias cromossómicas no primeiro trimestre. Portanto, ainda que seja necessário treino e habilidade do operador, trata-se de um método factível e de aplicabilidade clínica.

Os achados ecográficos da TN podem ir desde um suave espessamento da pele da nuca (Figura 13) até à presença de Higroma Cístico, restrito ao pescoço ou envolvendo todo o feto<sup>5</sup>.

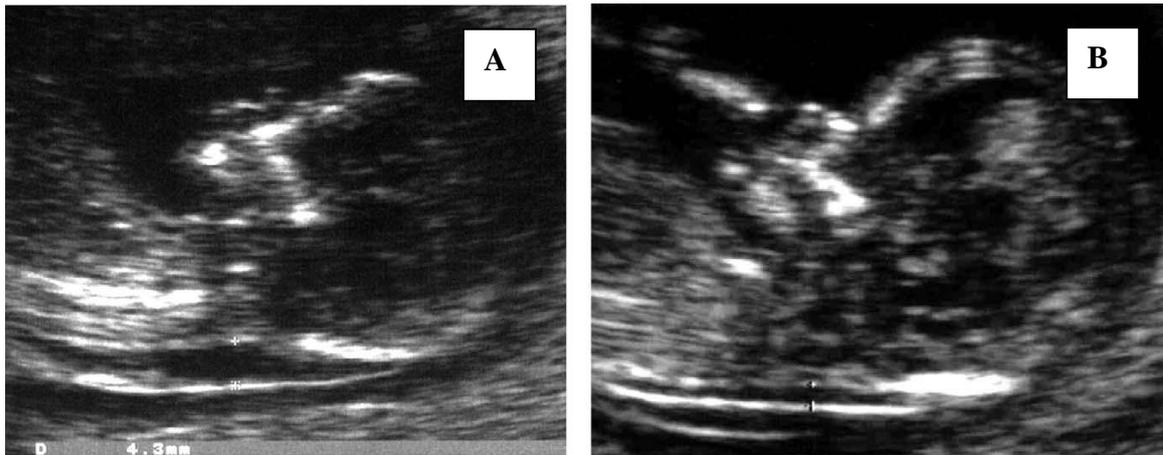


Figura 13: Imagens ecográficas de fetos com 12 semanas de gestação, demonstrando espessura aumentada (A) e normal (B) da TN<sup>5</sup>.

O Higroma Cístico da Nuca é uma malformação congênita do sistema linfático que pode surgir na forma de um ou mais cistos do sistema linfático, com ou sem septações internas. No 1º trimestre, a prevalência global de higromas císticos septados/não septados é de 1 em 100 fetos, enquanto que a prevalência de lesões septadas é de 1/285<sup>32</sup>. Pensa-se que o seu aparecimento resulte de um atraso ou ausência de desenvolvimento dos sacos linfáticos jugulares que drenam as veias jugulares internas. Obstrução completa dessa drenagem pode resultar em hidropsia fetal não imune, situação com desfecho fatal na maioria dos casos<sup>18</sup>. No estudo FASTER, foi possível detectar a presença ecográfica de Higroma Cístico em 1/285 fetos, e que 51% dos fetos com este achado tinham aneuploidia. Desses 51%, 37 % tinham trissomia 21, 28% síndrome de Turner, 19% trissomia 18 e 15% apresentavam outra anomalia cromossômica<sup>12,33</sup>. A presença de higroma cístico no 1º trimestre da gestação é frequentemente associada a trissomias, enquanto que o mesmo achado no 2º trimestre está associado, mais frequentemente, à síndrome de Turner<sup>14</sup>.

Dada a forte associação entre aneuploidia fetal e higroma cístico, qualquer grávida diagnosticada com este achado no 1º trimestre, deve ser conduzida a uma consulta de aconselhamento genético e oferecida avaliação do cariótipo fetal por amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas. Se não for confirmada uma aneuploidia, dada a elevada associação entre higroma cístico e defeitos cardíacos (18%), um ecocardiograma fetal deve ser o passo seguinte, de forma a identificar outras possíveis síndromes genéticas<sup>14</sup>.

Um exame invasivo para determinar o cariótipo fetal deve ser oferecido a qualquer grávida que no 1º trimestre apresente o achado ecográfico de higroma cístico ou aumento significativo da espessura da TN superior ao percentil 95, dado o risco relativamente elevado de aneuploidia fetal<sup>32</sup>.

Em gestações gemelares, o rastreio usando a medida da TN é exequível. Em gémeos dicoriônicos, a performance do rastreio combinado para Síndrome de Down é semelhante à de gestações unifetais. Contudo, gémeos monocoriônicos apresentam uma prevalência superior de espessamento da TN acima do percentil 95 quando comparados com gémeos dicoriônicos. Efeitos hemodinâmicos devido à precocidade do Síndrome de Transfusão Fetal pode ter algum papel nesta discrepância. Adicionalmente, apesar de gémeos monocoriônicos poderem apresentar medições de TN diferentes, o risco para aneuploidia é idêntico. Neste tipo de gémeos quando se calcula o risco de T21, é recomendável obter as medições da TN de ambos os gémeos e a média dos valores encontrados deve ser obtida. Em gestações de gémeos o papel dos marcadores bioquímicos permanece incerto. Poucos estudos existem acerca da combinação da TN com os marcadores bioquímicos neste tipo de gestações, portanto para o cálculo do

risco de aneuploidias apenas são usados os valores da TN e dos outros marcadores ecofráficos<sup>18</sup>.

Aumento da espessura da TN em fetos cromossomicamente normais, faz suspeitar, em primeiro lugar, que o feto pode estar acometido por um defeito cardíaco congénito. O uso da TN é capaz de detectar cerca de 50% das cardiopatias congénitas, podendo desta forma ser usada para tranquilizar casais que já tenham tido uma criança com esta alteração<sup>20</sup>. O risco de doença cardíaca congénita aumenta com o aumento da espessura da TN, contudo não há uma clara diferença na sua distribuição com os diferentes tipos de defeitos cardíacos. Embora um amplo espectro de malformações cardíacas possam estar presentes, os defeitos septais são os mais comuns. A presença concomitante de bradicardia fetal faz suspeitar de doença cardíaca complexa. Um ecocardiograma fetal deve ser realizado entre as 18 e as 20 semanas de gestação, em fetos cromossomicamente normais ou não, com TN alargada. Contudo, alterações do sistema nervoso central, gastrointestinal, genitourinário e esquelético também podem estar presentes, e causar aumento deste marcador ecográfico<sup>18</sup>.

O aumento da TN entre 11 e 13+6 semanas é, portanto, associado principalmente a cromossomopatias, doenças genéticas e malformações cardíacas fetais. Quando nenhuma destas alterações está presente no feto é difícil encontrar uma etiologia para explicar o aumento desta medida.

Sabe-se que o acúmulo de líquido na região da nuca, que ocorre de maneira transitória nesta fase, está associado ao desenvolvimento da drenagem linfática, portanto o atraso ou a alteração deste sistema poderia levar a uma alteração da medida. Contudo, é improvável que um único mecanismo seja responsável por esta anomalia. Possíveis

causas de aumento da TN são: desenvolvimento anormal do sistema linfático, em que as conexões de drenagem estão inacabadas e, por isso, insuficientemente operativas, distúrbios hemodinâmicos secundários a malformações cardíacas, aberrações na composição da matriz extracelular, assim como imaturidade dos rins fetais, que tornam a diurese insuficiente para a drenagem do excesso de líquido, hiperlaxidez da pele do pescoço por falha de maturação de formas mais elásticas de colagénio, congestão venosa na cabeça e no pescoço, causados pela constrição do corpo fetal após ruptura do âmnio, na compressão do mediastino superior encontrada na hérnia diafragmática e no tórax pequeno das displasias esqueléticas<sup>3,29</sup>.

Para normalizar a medida da TN, a “*Fetal Medicine Foundation*”(FMF) estabeleceu critérios que, quando seguidos adequadamente, produzem resultados semelhantes quanto à validade do teste nos vários centros onde a medida é estudada como método de rastreio para cromossomopatias. A medição da TN deve apenas ser realizada por médicos/técnicos treinados e experientes na técnica. O feto deve ter no mínimo 45 mm de CCC e no máximo 84 mm (entre as 11-13+6 semanas). Este limite mínimo foi escolhido para permitir o diagnóstico da maioria das anomalias fetais que, de outra forma, não seriam detectadas. Contudo, as semanas ideais para a medição da TN, relativamente à Síndrome de Down, são a 12<sup>a</sup> e 13<sup>a</sup>. O corte/plano médio-sagital, o mesmo utilizado para a avaliação do comprimento crâneo-caudal (CCC), com a coluna posteriormente localizada, deve ser obtido e a magnificação (ampliação) da imagem deve ser a maior possível, incluindo na imagem apenas a cabeça, o pescoço e a parte superior do tórax fetal, com o pescoço fetal em posição neutra (ausência de hiperextensão ou flexão do pescoço). É importante discriminar a membrana amniótica da pele fetal (Figura 14), devendo-se medir a espessura máxima do espaço hipocogénico, entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical.

A TN deve ser medida no espaço mais amplo e pelo menos três medições devem ser obtidas, usando-se o maior desses valores para o cálculo do risco<sup>3,4</sup>.

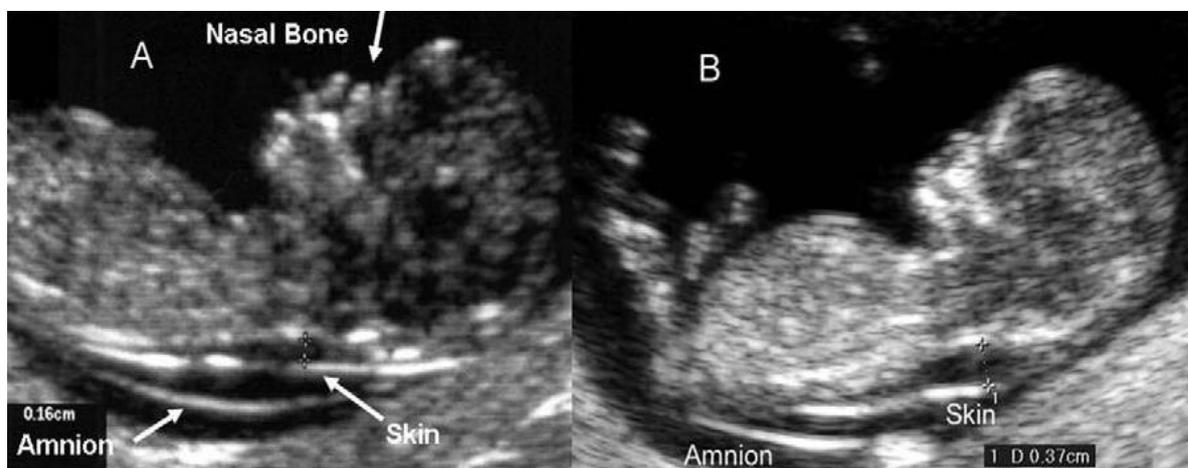


Figura 14: (A) Medida da TN de 1.6 mm às 12 semanas de gestação em feto euploíde. (B) Medida da TN anormal de 3.7 mm<sup>3</sup>.

#### 4.3.2.2. Outros Marcadores Ecográficos do 1º Trimestre

##### 4.3.2.2.1. Fluxo Anormal no Ducto Venoso

A placenta ao exercer as suas funções de suprimento de nutrientes, excreção e trocas gasosas constitui a chave para a sobrevivência do feto. Nesse sentido, o sistema venoso fetal tem um papel fundamental na vida intra-uterina. Os principais vasos de interesse na investigação do retorno venoso ao coração fetal são a veia cava inferior e os vasos da vascularização venosa do fígado fetal - veia umbilical, veias portas, hepáticas e o ducto venoso<sup>34</sup>.

O exame de Doppler permite o estudo do sistema venoso e do fluxo intra-cardíaco fetal, contribuindo, assim, para a compreensão da hemodinâmica fetal. O fluxo

sanguíneo venoso umbilical é o ponto mais importante para a sobrevivência fetal: o ducto venoso (DV) é o único shunt que direcciona sangue oxigenado da placenta para o feto através da veia umbilical e da veia cava inferior, atingindo o coração, preferencialmente, pelo forame oval, da aurícula direita para a esquerda sendo, então distribuído para o cérebro e a circulação periférica<sup>34</sup> (Figura 15).

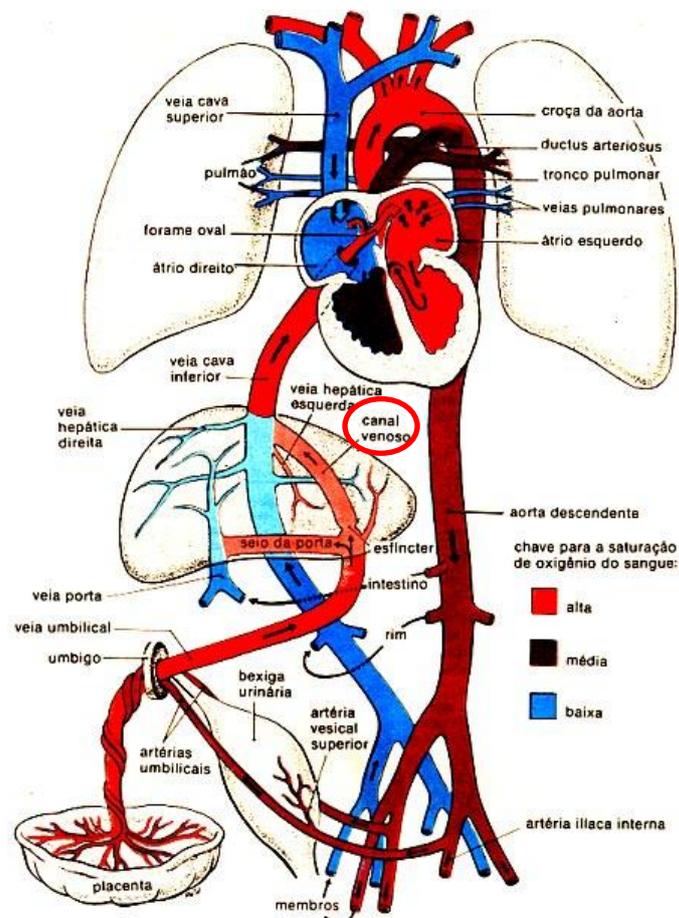


Figura 15: Desenho da circulação fetal (in MOORE & PERSAND, 1994).

O sangue, ao fluir no ducto venoso, produz uma onda característica com alta velocidade durante a sístole ventricular (onda S) e diástole (onda D) enquanto que na contracção auricular ela cai rapidamente (onda A). A forma da onda de velocidade do fluxo no ducto venoso é o reflexo do gradiente de pressão entre a aurícula direita e a veia umbilical. A sua alteração é um sinal indirecto de comprometimento do coração

fetal. O aumento da impedância do fluxo sanguíneo no ducto venoso, entre a 11<sup>a</sup> e 13<sup>a</sup> semanas e seis dias de gestação, é manifestado pela ausência ou onda-A inversa (Figura 16). A presença de fluxo anormal no ducto venoso ocorre em 83,3% dos fetos com trissomia 21, em 74% dos fetos com outras cromossomopatias e em apenas 3 a 5 % dos fetos normais<sup>29</sup>.

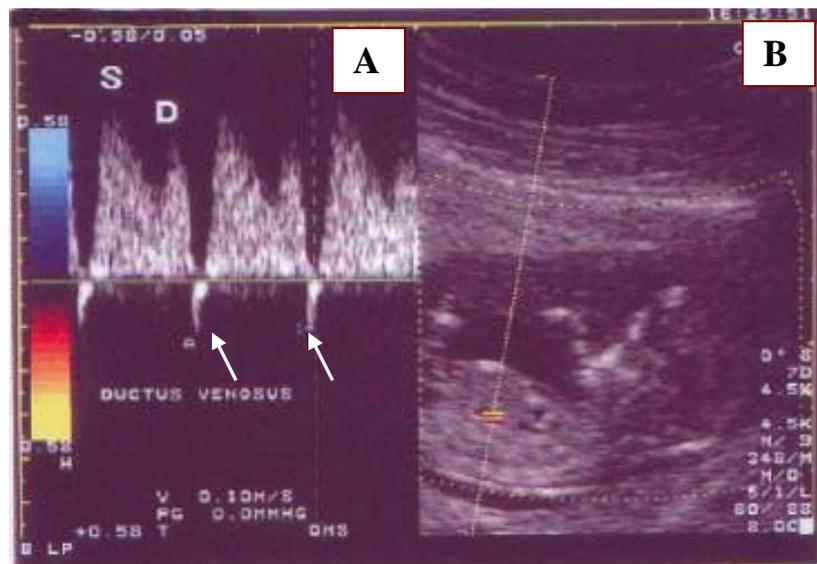


Figura 16: (A) Onda de velocidade do fluxo do ducto venoso evidenciando velocidade inversa (setas) durante a contração auricular em feto com trissomia 21 com 12 semanas de idade gestacional. (B) Mapeamento com doppler a cores do ducto venoso<sup>34</sup>.

As alterações nos fluxos da veia umbilical, do ducto venoso e da veia cava inferior revelam aumento de pressão ventricular durante a fase diastólica final e a contração auricular. A redução da velocidade do fluxo sanguíneo no ducto venoso durante a contração auricular (onda A) está associada a restrição de crescimento intra-uterino, má-formação cardíaca e cromossomopatias<sup>34</sup>.

Para a avaliação do fluxo sanguíneo no ducto venoso, a magnificação da imagem deverá ser suficiente para que apenas o tórax e o abdómen fetal ocupem totalmente o

ecrã, e o exame deverá ser realizado preferencialmente quando o feto estiver imóvel. Um corte médio-sagital e ventral do tórax fetal deve ser obtido, para que por mapeamento com Doppler a cores, se localizem a veia umbilical, o ducto venoso e o coração fetal. A amostra do Doppler pulsado deve ser pequena (0,5 a 1 mm), para evitar a contaminação pelas veias adjacentes. Alterações no estudo Doppler no fluxo sanguíneo do ducto venoso chamariam a atenção para um exame mais detalhado dos outros marcadores ecográficos<sup>35,36</sup>.

Estudos preliminares sugerem que o acesso ao ducto venoso em gestações consideradas de alto risco para defeitos cromossómicos pode resultar em maior redução da necessidade de realizar testes invasivos, com um pequeno decréscimo na sensibilidade. A inversão da onda-A está associada a maior risco de anomalias cromossómicas, defeitos cardíacos e morte fetal. No entanto, em cerca de 80% dos casos com uma onda-A invertida, o resultado é uma gravidez normal<sup>35,36</sup>.

Actualmente os dados sugerem que o exame da onda de fluxo obtida por Doppler pulsátil no ducto venoso poderá ser útil no rastreio de cromossomopatias e defeitos cardíacos entre a 10<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas de gestação. Este exame poderia ser considerado um marcador de 2º nível utilizado na tentativa de reduzir o número de falsos-positivos alcançados pelo rastreio primário (idade materna, TN, níveis de beta-HCG e de PAPP-A no sangue materno), restringindo-se assim as indicações dos testes invasivos. Entretanto, nem sempre é factível de ser conseguido e não é obrigatório na ecografia do 1º trimestre<sup>29</sup>.

#### 4.3.2.2.2. Regurgitação da tricúspide fetal

A associação entre TN aumentada e defeitos cardíacos fez com que a avaliação do coração de fetos com esta alteração fosse realizada mais precocemente em centros especializados. Observou-se que existe uma estreita associação entre a regurgitação da tricúspide (mesmo na ausência de outros achados cardíacos anormais) e o aumento da prevalência de defeitos cromossômicos. A prevalência de regurgitação tricúspide fetal aumenta com a espessura da TN, diminui com o avanço da gravidez e é substancialmente maior naqueles fetos com outros defeitos cardíacos<sup>37</sup>.

Os estudos realizados sobre este tema demonstraram que a ecocardiografia fetal (Figura 17) realizada entre a 11<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> semana e seis dias de gestação diagnosticou a regurgitação da tricúspide em 60 a 70% dos fetos com trissomia 21 e apenas em 2 a 3% dos fetos cromossomicamente normais<sup>37</sup>. No estudo realizado por Falcon *et al.*, regurgitação da tricúspide foi observada em 74% dos fetos com trissomia 21 e em 6.9% dos euploídes<sup>38</sup>. Faiola *et al.*, num estudo semelhante, com o objectivo de observar presença/ausência de regurgitação tricúspide, verificaram que a válvula tricúspide foi examinada com sucesso em 96,8% dos casos e que regurgitação da tricúspide estava presente em 65,1% dos fetos com trissomia 21, em 53,0% dos com trissomia 18 ou 13, em 21,6 % dos fetos com outros defeitos cromossômicos e em 8,5% dos fetos cromossomicamente normais. Nos 8,5% dos fetos euploídes com regurgitação tricúspide ao ecocardiograma, puderam verificar que a sua prevalência foi de 46,9% em fetos com defeitos cardíacos e de 5,6% naqueles sem alterações cardíacas<sup>39</sup>. Pode-se, então, concluir que entre as 11 e as 13+6 semanas de gestação, existe uma alta associação entre regurgitação tricúspide e trissomia 21, bem como outros defeitos cromossômicos e, portanto, a realização de um ecocardiograma em fetos com regurgitação tricúspide é justificável.

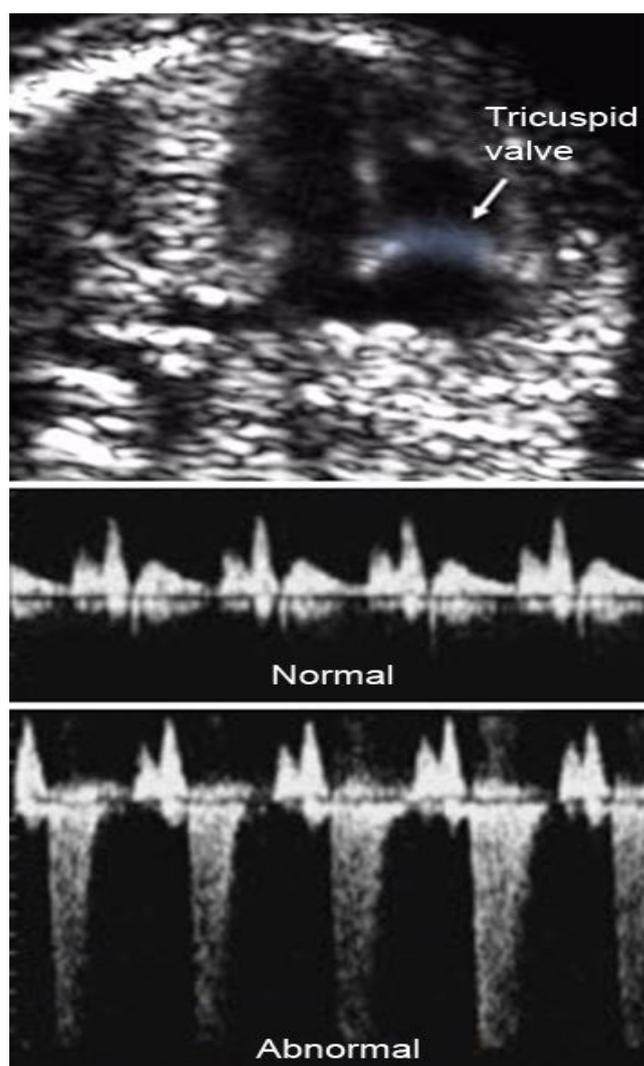


Figura 17: Regurgitação da Tricúspide Fetal (in [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)).

A avaliação do fluxo tricúspide (presença ou ausência de regurgitação) é determinada pelo Doppler pulsado a cores e a imagem ecográfica deve ser magnificada de forma a que só o tórax esteja incluído no monitor. A avaliação da tricúspide começa com a obtenção do corte quatro câmaras, numa visão apical. A regurgitação da tricúspide, no primeiro trimestre, é diagnosticada quando estiver presente em pelo menos metade (50%) da sístole e com velocidade superior a 80 cm/s<sup>29,37</sup>.

Não existe associação significativa entre a presença da regurgitação da tricúspide e alterações nas concentrações maternas da porção livre da  $\beta$ -hCG e da

PAPPA<sup>38,39</sup>. Porém, de forma semelhante à avaliação do osso nasal, o rastreio combinando idade materna, avaliação da TN, concentrações séricas maternas da fracção livre da  $\beta$ -hCG e da PAPP-A e presença/ausência da regurgitação da tricúspide detecta 90% dos fetos portadores da trissomia do 21, com uma simultânea redução da taxa de falsos-positivos de 5% para 2,5%<sup>39</sup>.

Um benefício adicional em incorporar a avaliação da regurgitação da tricúspide no rastreio de rotina para anomalias cromossómicas, no primeiro trimestre, seria a optimização para o diagnóstico precoce das malformações cardíacas, visto que, para a correcta realização do exame, é necessária a adequada visualização das quatro câmaras cardíacas. A própria regurgitação da tricúspide alertaria para possível defeito cardíaco, e consequentemente, para suspeição da Síndrome de Down<sup>39</sup>.

#### **4.3.2.2.3. Frequência Cardíaca Fetal**

A função cardíaca fetal inicia-se por volta da 5<sup>a</sup> semana gestacional, antes mesmo que outras estruturas do feto possam ser reconhecidas pela ecografia, e a frequência cardíaca fetal (FCF) torna-se regular em fase precoce do desenvolvimento. A FCF é inicialmente baixa, em torno dos 82 batimentos por minuto (bpm), uma vez que os ventrículos se desenvolvem antes das aurículas e, portanto, a função de marcapasso é regida por estímulos que se originam nas próprias células ventriculares, cuja frequência de despolarização é menor que a das células auriculares. À medida que ocorre o desenvolvimento das aurículas e do nodo sinusal, o ritmo cardíaco aumenta, atingindo um pico de 180 bpm à 9<sup>a</sup> semana de gestação, para depois manter uma média de 150 bpm<sup>40</sup> (Figura 18).

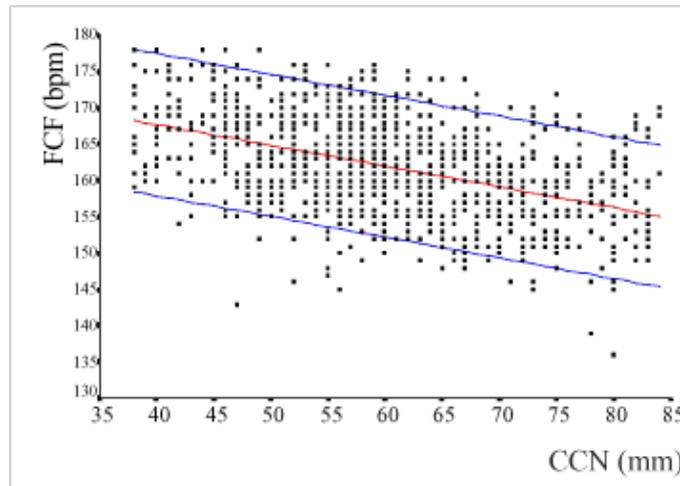


Figura 18: Variação da Frequência Cardíaca Fetal (FCF) em função da medida do comprimento crânio-caudal (CCC). Determinação dos percentis 5, 50 e 95 entre as idades gestacionais de 10 semanas + 3 dias e 13 semanas + 6 dias (CCC variando entre 38 e 84 mm)<sup>40</sup>.

As alterações na FCF no primeiro trimestre têm sido associadas a maior risco de abortamento, alterações cromossômicas e malformações cardíacas. Um prognóstico fetal desfavorável poderá estar associado à demora no surgimento da actividade cardíaca e a arritmias (bradicardia ou taquicardia) no início da gestação. Hyett *et al.* (1996) estudaram 6.903 fetos com cariótipo normal e 58 fetos com aneuploidia. Observaram que a FCF média dos fetos com trissomia 21, trissomia 13 e síndrome de Turner era maior que a FCF média de fetos cromossomicamente normais. Por outro lado, a FCF média dos fetos com trissomia 18 e triploidia era menor que a média dos fetos normais. Portanto, discute-se se a FCF poderia ser um factor adicional no rastreio das cromossomopatias, melhorando a sensibilidade dos testes. Jauniaux *et al.* (1996), estudando 250 fetos (210 com cariótipo normal e 40 com cromossomopatias) entre a 11<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas, também observaram que fetos com trissomia 21 apresentavam uma frequência cardíaca fetal média acima daquela observada para fetos euploides<sup>40</sup>.

A avaliação da FCF no 1º trimestre de gestação é um procedimento simples e que deve ser analisado não só na sua forma qualitativa (batimentos cardíacos fetais rítmicos) mas também na sua forma quantitativa. O estabelecimento de uma curva de normalidade da FCF, entre as 10 semanas e 3 dias e as 13 semanas e 6 dias de gestação, permitirá que este parâmetro possa ser incluído no rastreio combinado do 1º trimestre, contribuindo para uma melhoria da sensibilidade e redução dos falsos-positivos do Teste de Risco Fetal para cromossomopatias e anomalias estruturais, evitando exames invasivos desnecessários. Portanto, Bradicardia e Taquicardia Fetal podem estar associadas a tais anomalias, e a presença dessas alterações no primeiro trimestre da gestação poderá diminuir o número de exames invasivos realizados<sup>40</sup>.

#### **4.3.2.2.4. Doppler da Artéria Umbilical**

A insuficiência placentária grave, diagnosticada pela ocorrência de Diástole Zero (DZ) ou Diástole Reversa (DR), está associada a elevadas taxas de mortalidade e morbidade perinatais. A DZ corresponde à ausência de fluxo diastólico final na artéria umbilical e a DR equivale ao fluxo inverso na diástole, causando elevada incidência de hipoxemia e acidemia fetais<sup>41</sup>. O Doppler das Artérias Umbilicais tem sido amplamente utilizado em obstetrícia para avaliação da função placentária, por meio de estudos da velocidade de fluxo sanguíneo nos vasos do cordão umbilical<sup>42</sup>.

O ecodoppler da artéria umbilical (Figura 19) pode ser obtido em alça livre de cordão, e nos casos em que são observadas velocidades diastólicas reduzidas, procura-se a artéria umbilical na porção mais próxima à inserção placentária. A ausência de fluxo diastólico final próximo à inserção placentária caracteriza o diagnóstico de DZ, e a

ocorrência de fluxo reverso nesse local, durante a diástole, caracteriza a DR. A escolha deste local para confirmar o diagnóstico de DZ ou DR visa minimizar os efeitos da variabilidade do comprimento e espessura do cordão umbilical sobre a resistência vascular<sup>41</sup>.



Figura 19: Doppler a cores da Artéria Umbilical (in [www.ultrasound-images.com/fetus-general.htm](http://www.ultrasound-images.com/fetus-general.htm)).

A associação entre a Diástole Zero (DZ) ou Diástole Reversa (DR) e as malformações e/ou cromossomopatias fetais tem sido descrita por vários autores aparecendo com taxas de 3 a 30%<sup>41</sup>. Contudo, as evidências da possibilidade do Doppler da artéria umbilical detectar trissomia 21 são bastante contraditórias. Apenas o estudo de Martinez *et al.* (1997) mostrou que a associação do Índice de Pulsatilidade (IP) da artéria umbilical com a medida da TN no rastreamento de aneuploidias aumenta consideravelmente a sensibilidade do Risco Fetal, quando comparada apenas com a medida da TN. É importante ressaltar que a combinação dos dois parâmetros aumentou o valor preditivo negativo, assegurando um pequeno risco (0,6%) de doença quando a TN e o IP estão normais. Ao contrário, nos estudos de Jauniaux *et al.* (1996) e Brown *et al.* (1998), o IP da artéria umbilical não contribuiu com a medida da TN no rastreamento de anomalias cromossômicas. Ainda relativo à artéria umbilical, a presença de fluxo reverso no 1º trimestre é um achado eventual que pode indicar presença de anomalia cromossômica e/ou cardiopatia<sup>34</sup>.

Actualmente o uso do doppler da artéria umbilical ainda não apresenta bases científicas. Não se sabe se a inversão do fluxo na artéria umbilical é decorrente de defeitos placentários ou cardíacos, e qual a sua relação com as cromossomopatias<sup>34</sup>.

#### **4.3.2.2.5. Ângulo frontomaxilofacial**

O perfil plano é uma das características dos fetos com síndrome de Down, devido à hipoplasia maxilar e nasal presente em fetos portadores desta síndrome. A avaliação objectiva da face plana fetal, através do ângulo frontomaxilofacial (FMF), por exame ecográfico entre a 11<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> semana e seis dias de gestação demonstrou que o comprimento maxilar é mais curto em fetos com T21<sup>43</sup>.

O ângulo FMF é definido como o ângulo entre a superfície craniana da maxila e o osso frontal durante a aquisição do perfil fetal no plano médio-sagital (Figura 20). Para a aquisição do ângulo FMF, deve-se traçar uma linha sobre a superfície craniana da maxila e uma linha que atravessa a extremidade posterior distal da maxila e se estende até a superfície externa da face. No ponto de intersecção entre as duas linhas, o ângulo é avaliado. Em mais de 60% dos fetos portadores da T21 entre a 11<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> semana e seis dias de gestação, o ângulo FMF encontra-se acima do percentil 95 dos limites normais. O aumento do ângulo FMF parece ser decorrente da posição da maxila em relação à face<sup>10</sup>.

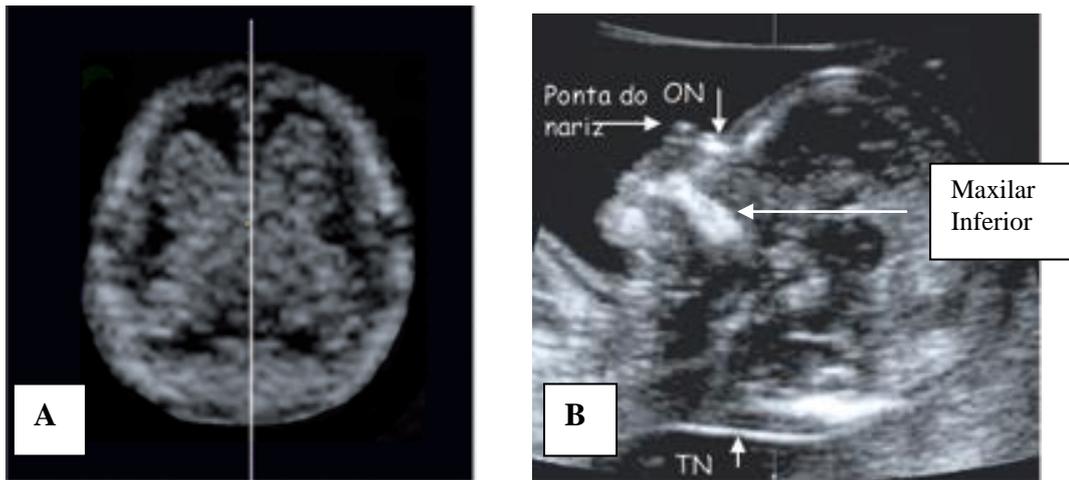


Figura 20: Imagens ecográficas simultaneamente demonstrando o corte transverso (A) e o correspondente corte sagital (B) da cabeça fetal no plano mediano. É possível observar o maxilar inferior de forma rectangular. ON, osso nasal; TN, Translucência nucal<sup>10</sup>.

Não existe associação significativa entre aumento do ângulo FMF e alterações nos outros marcadores, como o aumento da espessura da TN, a presença/ ausência do osso nasal ou alterações nas concentrações sanguíneas maternas da fβ-hCG livre ou PAPP-A, o que significa que pode ser usado como variável independente, aumentando a sensibilidade do rastreio para cromossomopatias. Portanto quando o ângulo FMF se encontra aumentado e são observadas alterações nos marcadores do 1º trimestre, o risco para trissomia 21 aumenta. Embora a medida do ângulo FMF tenha apenas sido realizada por meio da ecografia tridimensional, ela também pode ser realizada pela ecografia bidimensional. Entretanto, é necessário treino específico dos técnicos para que os mesmos possam reconhecer os marcadores ecográficos que definem o plano médio-sagital da face fetal<sup>10</sup>.

### 4.3.2.3. Avaliação do Osso Nasal Fetal:

#### 4.3.2.3.1. Ossos Nasais

Os ossos nasais são dois pequenos ossos oblongos, variando de tamanho e forma consoante o indivíduo. Estão dispostos lado a lado na porção média e superior da face, e formam, através de sua união, a “ponte” do nariz. Iniciam o seu desenvolvimento por volta da 6ª semana de gestação, resultando de colecções de células da crista neural e tornam-se ossificados através do processo de ossificação intramembranosa<sup>44</sup>.

A porção óssea do nariz é composta por dois ossos que se unem na linha média formando uma sinostose. Desenvolvem-se como duas estruturas separadas, a partir de centros de ossificação independentes, com uma fenda/sutura entre eles que se estreita com a progressão da gestação. Os ossos nasais podem ser primeiramente detectados por histologia quando o comprimento crânio-caudal (CCC) do feto atinge 42 mm, ou seja, pela 11ª semana<sup>45</sup>.

O comprimento dos ossos nasais está fortemente correlacionado com todos os parâmetros antropométricos fetais, principalmente com o comprimento crânio-caudal (CCC). Como o crescimento do osso nasal é um fenómeno linear e contínuo com o evoluir da gravidez, logicamente a probabilidade de sua ausência em fetos euplóides é tanto maior quanto mais precoce for a gestação e, conseqüentemente, o risco de haver cromossomopatia na ausência deste osso é maior quanto mais avançada for a gravidez. A ausência dos ossos nasais em fase precoce da gravidez pode dever-se a um atraso (fisiológico) do desenvolvimento e maturação destas estruturas. Por este motivo, numa fase precoce da avaliação ecográfica do 1º trimestre é mais correcto dizer osso nasal fetal não-visualizado do que osso nasal ausente (Figura 21). Pode-se então concluir que ausência do osso nasal em idade gestacional mais avançada apresenta maior associação com cromossomopatias<sup>45,46</sup>.

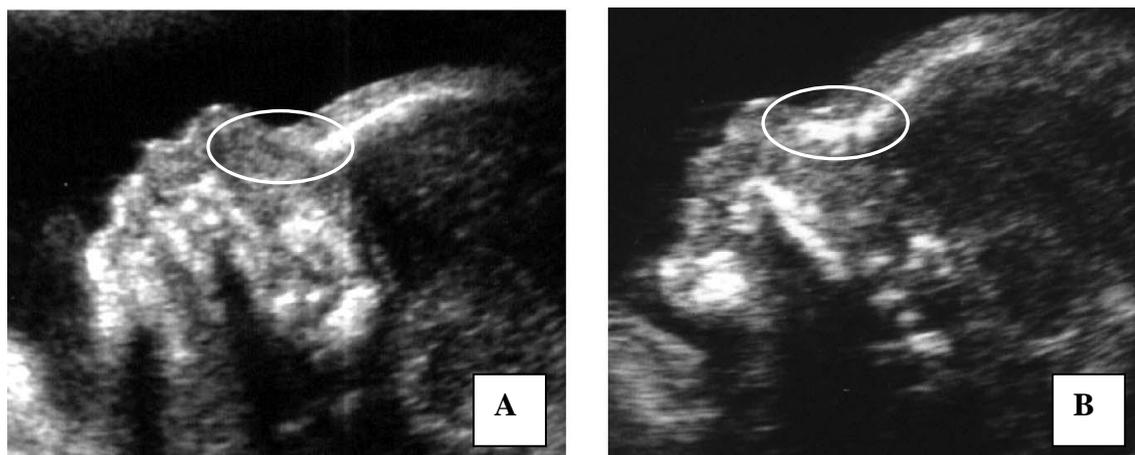


Figura 21: (A) Perfil de feto com Síndrome de Down às 20 semanas de gestação demonstrando ausência dos ossos nasais. (B) Perfil de feto euploíde às 20 semanas de gestação com ossos nasais presentes<sup>5</sup>.

#### 4.3.2.3.2. Osso Nasal e Síndrome de Down

Uma das características mais evidentes na Síndrome de Down é o osso do nariz pequeno, aparentemente achatado, sinal que surge devido a hipoplasia ou ausência deste osso, achado evidente tanto na vida pré quanto na pós-natal. Foi Langdon Down (1866) quem primeiro descreveu os achados em pacientes com esta síndrome, que mais tarde receberia o seu nome (Síndrome de Down), notando que a face plana e o nariz de pequenas dimensões eram características fenotípicas desta aneuploidia, muito antes do conhecimento da origem genética da doença<sup>10,45,47,48</sup>.

Porém, somente um século mais tarde, os pioneiros no estudo do desenvolvimento normal do osso nasal fetal, Sandikcioglu, Moelsted e Kjaer (1994), correlacionaram o seu desenvolvimento com a idade gestacional, baseando-se na análise de fetos abortados, através de dissecação, estudo radiológico e microscópico dos ossos nasais. Constataram crescimento linear do osso nasal paralelamente ao aumento do comprimento crânio-caudal (CCC) do feto. Guis *et al.* (1995) desenvolveram uma curva de normalidade para

o comprimento do osso nasal entre as 14 e as 34 semanas e demonstraram crescimento do osso nasal ao longo da gestação, com relação linear com o comprimento do fêmur e com os diâmetros biparietal e abdominal<sup>49,50</sup>.

Em 4 estudos radiológicos “postmortem” realizados por Keeling *et al.* (1997), Stempfle *et al.* (1999), Tuxen *et al.* (2003) e Larose *et al.* (2003), combinando um total de 116 fetos com Trissomia 21 abortados entre as 12-25 semanas de gestação, houve ausência de ossificação dos ossos nasais em 39 fetos (33,6%). Adicionalmente, o estudo realizado por Keeling *et al.* (1997) reportou hipoplasia dos ossos nasais em 11 (47,8%) de 23 fetos com Trissomia 21, e o estudo realizado por Tuxen *et al.* (2003) demonstrou que em 8 dos 10 fetos com Trissomia 21 havia ausência bilateral dos ossos nasais e que nos restantes 2 fetos a ausência era unilateral<sup>45</sup>. Stempfle *et al.* (1999) demonstraram que os portadores de síndrome de Down podem apresentar ausência total de ossificação do osso nasal durante todo o período gestacional e que em fetos com ossos nasais ossificados, estes tendem a ser menores do que os dos fetos euploídes<sup>50</sup> (Figura 22). Análises semiquantitativas realizadas por estes autores revelaram que fetos com cariótipo normal apresentam volume total de tecido osteocartilaginoso variando entre 35 e 50%, enquanto que os fetos com síndrome de Down apresentam apenas 10 a 20% de tecido ósseo<sup>44,50</sup>.

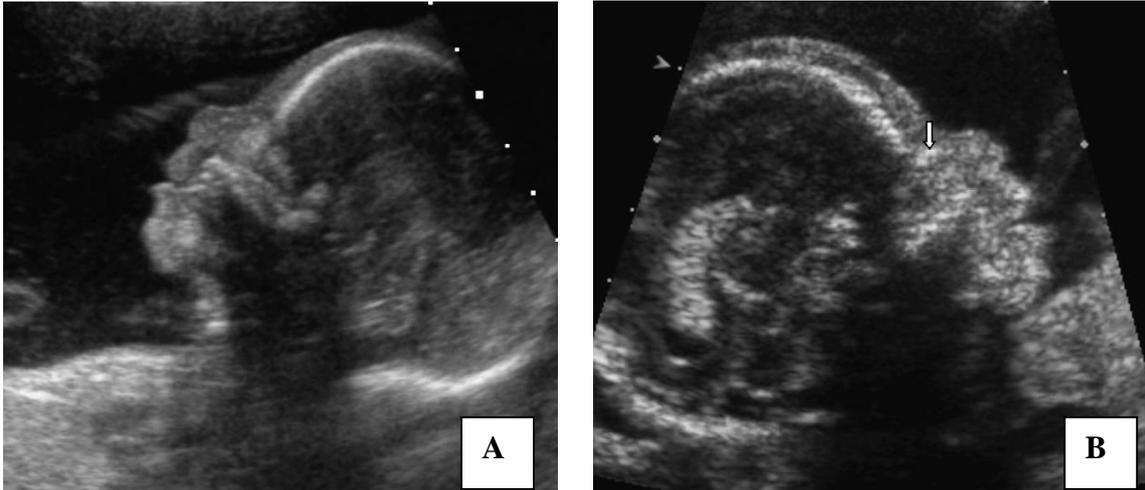


Figura 22: (A) Perfil fetal com ausência dos ossos nasais em feto no 2º trimestre. (B) Perfil fetal com osso nasal hipoplásico (seta) em feto no 2º trimestre<sup>45</sup>.

Desperto o interesse pelo osso nasal, surgiram diversos trabalhos na literatura utilizando a ecografia na avaliação de gestações do primeiro trimestre. Em 2001, Cícero *et al.*, estudando 701 fetos com aumento da espessura da TN (ou seja, fetos com risco aumentado para aneuploidia) entre as 11 e as 14 semanas, identificaram ausência ecográfica do osso nasal em 43 (73%) de 59 casos de T21, ao passo que tal achado só foi notado em três (0,5%) de 603 fetos cromossomicamente normais. Este trabalho sugeriu a possibilidade de se utilizar este parâmetro como marcador pré-natal para cromossomopatias, mais notadamente para a T21, no exame rotineiro do 1º trimestre da gestação, ocasião em que ecograficamente se mede a translucência da nuca e se avalia o ducto venoso. Estes autores estimaram que fetos sem o osso nasal têm uma probabilidade 150 vezes maior de serem portadores de trissomia 21, quando comparados com fetos normais, com perfis normais e que a observação de ausência do osso nasal implicaria uma diminuição de cinco vezes nos índices de perda gestacional por procedimentos invasivos<sup>2</sup>.

Em 2002, Otaño *et al.* acompanhando fetos entre 11 e 14 semanas de gestação antes da realização de biópsia de vilosidades coriônicas comprovaram os dados obtidos por Cícero *et al.* no ano anterior. Detectaram ausência do osso nasal em 60% (3 em 5) dos fetos com síndrome de Down e apenas em 0,6% (1 em 175) dos cromossomicamente normais<sup>51</sup>.

Em 2002, Bromley *et al.* estudando gestações entre as 15 e as 20 semanas (2º trimestre), constataram completa ausência do osso nasal em 6 de 16 fetos (37%) com síndrome de Down, comparado a 0,5% dos fetos cromossomicamente normais. Estes autores demonstraram, ainda, que o comprimento do osso nasal nesta trissomia não cresce linearmente ao habitual aumento do diâmetro biparietal com o evoluir da gestação e que a ausência do osso nasal no 2º trimestre é uma ocorrência bem mais rara que no primeiro e, uma vez identificada, determina risco 83 vezes maior de T21<sup>50,52</sup>.

Em 2003, Cícero *et al.* estudando fetos entre as idades gestacionais de 15 e 22 semanas, detectaram síndrome de Down em 62% dos fetos baseando-se na ausência ecográfica do osso nasal ou na sua hipoplasia, caracterizada neste estudo pela medida do comprimento nasal inferior a 2,5 mm. Concluíram que a hipoplasia do osso nasal no 2º trimestre gestacional determina risco 50 vezes maior de haver trissomia 21, ao passo que sua presença em tamanho normal nesse mesmo período reduz o risco para cerca de metade do habitual<sup>53</sup>.

Noutro estudo realizado no mesmo ano (2003), Cícero *et al.*, avaliando fetos euplóides através da ecografia do 1º trimestre, não visualizaram osso nasal em 3,9 a 4,6% dos fetos euplóides cujos comprimentos crânio-caudal (CCC) variavam entre 45 e 64 mm, ao passo que esta incidência diminuiu para 1,0 a 1,5% com CCC entre 65 e 84 mm. Assim, concluíram que o risco de T21 é 17 vezes maior na ausência do osso nasal

em fetos cujos CCC variavam entre 45 e 64mm, ao passo que o mesmo achado diante de um CCC entre 65 e 84mm teve risco elevado para 44 a 48 vezes<sup>8</sup>.

Ainda nesse ano, os mesmos autores realizando estudo ecográfico da presença/ausência do osso nasal em fetos no 1º trimestre, detectaram ausência em 93 (71%) dentre 131 fetos com trissomia 21 e em 4 (0,5%) de 851 fetos euploídes. Verificaram também que entre os dois grupos de fetos com T21 (presença ou ausência do osso nasal) não havia diferença significativa em relação aos outros marcadores de cromossomopatias utilizados neste período (idade materna, TN, fracção livre da  $\beta$ -hCG e PAPP-A). Portanto, a independência destes marcadores permite, efectivamente, reduzir a taxa de falsos-positivos no rastreio para T21 ao combiná-los para cálculo de risco<sup>54</sup>.

No exame ecográfico do 1º trimestre de gestação, o osso nasal pode não ser visualizado devido a uma hipoplasia ou atraso na sua calcificação. Isto ocorre em 2 a 3% dos fetos cromossomicamente normais e em 60 a 70% dos fetos com trissomia 21<sup>2,10,24,45,53,54</sup>. O predomínio da ausência do osso nasal é determinado pela incidência de síndrome de Down na população em estudo, bem como a idade gestacional em que se examina, uma vez que há crescimento linear do osso nasal ao longo da gestação<sup>46</sup>.

Uma combinação entre a avaliação ecográfica do osso nasal e os outros marcadores do primeiro trimestre (idade materna, TN, PAPP-A e  $\beta$ -hCG) elevaria a taxa de detecção da trissomia 21 para 97% e diminuiria a taxa de falso-positivo para 3%. Contudo, mais estudos multicêntricos precisam ser realizados antes deste novo marcador ser incluído na rotina de pré-natal<sup>2</sup>.

A análise dos estudos sobre a avaliação do osso nasal permite concluir que a principal vantagem deste marcador em relação aos outros utilizados no 1º trimestre é que ele também pode ser avaliado durante o segundo e o terceiro trimestres, visto que se trata de uma malformação estrutural, permanecendo portanto por toda a gestação.

#### **4.3.2.3.3. Osso Nasal e Outras Cromossomopatias**

Apesar de diversos autores associarem a alteração anatômica do osso nasal à síndrome de Down (T21), devido às suas características fenotípicas, ela pode ser encontrada em outras aneuploidias, nomeadamente Síndrome de Edwards (T18), síndrome de Patau (T13) e síndrome de Turner (monossomia X)<sup>8,24,45,48,55</sup>.

Cícero *et al* (2001) utilizando pela primeira vez o osso nasal fetal como marcador ecográfico no 1º trimestre, identificaram ausência ecográfica em 43 dos 59 casos de T21, em 11 dos 20 fetos com T18 e em 2 entre 8 fetos com síndrome de Turner<sup>2</sup>.

Em trabalho publicado pelos mesmos autores em 2003, ao estudarem 3.829 fetos entre 11 e 14 semanas, com sucesso na avaliação do osso nasal em 98,9% dos casos, constataram sua ausência em 66,9% dos fetos com T21, em 57,1% com T18, em 31,8% com T13, em 8,8% com síndrome de Turner e em 8,3% com outros defeitos<sup>8</sup>.

Segundo Nicolaides *et al* (2004) o osso nasal não é visível em 60% a 70% dos fetos com trissomia 21, em cerca de 50% dos fetos com trissomia 18 e em 30% dos fetos com trissomia 13<sup>16</sup>.

Numa série de estudos, realizados acerca do rastreio do 1º trimestre, há ausência do osso nasal em 1-2% dos fetos euploídes, em 60% dos fetos com T21 e em cerca de metade dos fetos com T18 e T13<sup>24,48,55</sup>.

Dados dos diferentes estudos apresentam percentagens variadas quanto à prevalência da ausência do osso nasal em fetos com T18, T13, monossomia X e outras cromossomopatias, contudo é evidente, em maior ou menor grau, ausência do osso nasal relacionada a estas síndromes.

#### **4.3.2.3.4. Técnica de Avaliação do Osso Nasal Fetal**

O estudo ecográfico do osso nasal exige uma técnica bastante rigorosa para que o resultado possa ser confiável, de modo a que este novo marcador ecográfico possa ser incluído no rastreio de cromossomopatias, mais notadamente da síndrome de Down<sup>50</sup>.

Os dados dos estudos realizados até ao ano de 2004 foram postos em causa quando Malone *et al.*, através do estudo FASTER (*The First and Second Trimester Evaluation of Risk*), reportaram avaliação correcta do osso nasal em apenas 75,9% dos casos e osso nasal presente em todos os 9 fetos com Trissomia 21. Este estudo consistiu na avaliação da presença/ausência do osso nasal em 6.316 fetos entre as 10 e as 14 semanas de gestação. A explicação mais provável para estes achados é que a técnica usada para avaliação do osso nasal não era compatível com a utilizada anteriormente. Neste estudo, critérios rigorosos para avaliação do osso nasal foram empregues, o que talvez explique as altas taxas de detecção dos estudos anteriores cujos critérios não eram tão rigorosos<sup>33</sup>.

Para que a avaliação dos ossos nasais fetais seja válida, uma série de regras estritas necessitam ser seguidas:

1. Técnicos experientes na avaliação e medição da TN no 1º trimestre são fundamentais para a correcta visualização da presença/ausência do osso nasal, uma vez que a avaliação deste marcador é mais complexa que a avaliação da TN<sup>48</sup>. Cicero *et al.* (2006) afirmaram que entre os ecografistas experientes há boa concordância na definição de presença e ausência do osso nasal. Ainda segundo estes autores, o número mínimo de exames necessários para que um técnico se torne competente na avaliação do osso nasal é 80 (variando de 40 a 120) e é imperativo que estes recebam formação adequada e certificação das suas competências na avaliação deste marcador<sup>24</sup>. Contudo Senat *et al.* encontraram grande variabilidade intra e inter-operador na avaliação do osso nasal, mesmo quando estes apresentavam experiência certificada<sup>56</sup>. Actualmente, a disponibilidade de técnicos com tal experiência é limitada, pelo que a introdução deste marcador no rastreio combinado do 1º trimestre não estará previsto num futuro próximo<sup>24,48</sup>.
2. Deve ser realizada entre as 11 e as 13 semanas e 6 dias e o CCC deve medir de 45 a 84 mm. Não deve ser realizada antes da 11ª semana de gestação, uma vez que a normal calcificação do osso nasal inicia-se por essa altura<sup>45,50</sup>. Entre 11–13+6 semanas de gestação, o perfil do feto pode ser examinado com sucesso em mais de 95% dos casos<sup>16</sup>. Contudo, a idade gestacional óptima para avaliação do osso nasal parece ser quando CCC está entre 65 mm e 74 mm, ou seja, em torno da 13ª semana<sup>8,46</sup>.

3. A ampliação da imagem deve ser tal que a cabeça e o tórax ocupem toda a imagem (apenas possível entre 11 e 13+6 semanas)<sup>45</sup>. O feto deve estar em posição horizontal no monitor, com a coluna vertebral para baixo e com ligeira flexão do pescoço, sendo que o tórax superior e a cabeça devem ocupar 75% da imagem<sup>29,31</sup> (Figura 23). A magnificação da imagem deve permitir que cada movimento do “caliper” corresponda a uma distância de 0,1 mm, propiciando uma mensuração mais precisa e impedindo que se englobe partes moles ao medir a porção óssea<sup>50</sup>. O ganho da imagem ecográfica deve ser diminuído o máximo possível para permitir a visualização das estruturas ósseas.

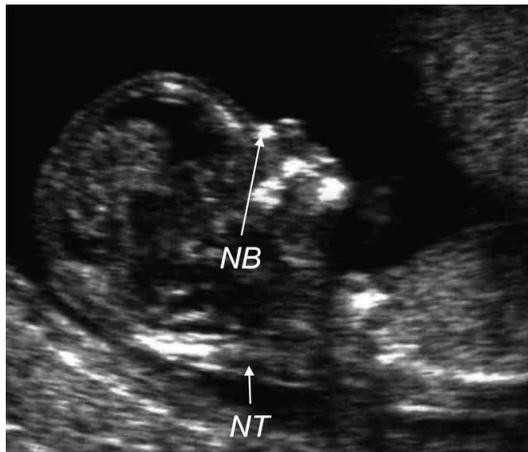


Figura 23: Imagem ecográfica de feto cromossomicamente normal (transluência da nuca dentro dos limites da normalidade e osso nasal presente) com 12 semanas de idade gestacional. NB, osso nasal; NT, transluência da nuca<sup>16</sup>.

4. O corte/plano médio-sagital do feto necessita ser obtido. O plano de aquisição da imagem para observar o osso nasal é o mesmo tecnicamente utilizado na medida da transluência da nuca e do comprimento crânio-caudal. Este plano é definido pela presença da “ponta” ecogénica do nariz e do palato em forma rectangular anteriormente, do diencéfalo translúcente no centro e da membrana da nuca

posteriormente (Figura 24). Uma rotação de 10° do plano mediano (sagital) causa não visualização da “ponta” do nariz e aparecimento do osso zigomático como uma estrutura ecogénica entre o osso nasal (acima) e a parte anterior do maxilar inferior (abaixo). Com uma rotação de cerca de 15° a partir da linha mediana, o osso nasal deixa de ser visualizado e há alargamento do osso zigomático<sup>48</sup> (Figura 25).

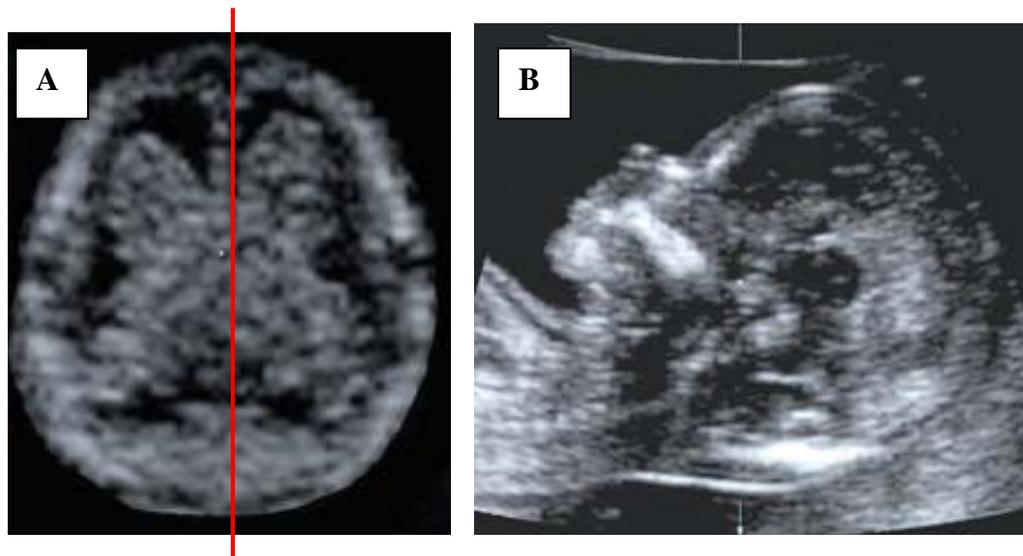


Figura 24: Imagens ecográficas demonstrando o plano transverso (A) e o plano médio-sagital (B) para a correcta avaliação do osso nasal fetal. É possível visualizar a ponta nasal e o palato em forma triangular anteriormente, o diencéfalo translucente no centro e a membrana da nuca posteriormente<sup>10</sup>.

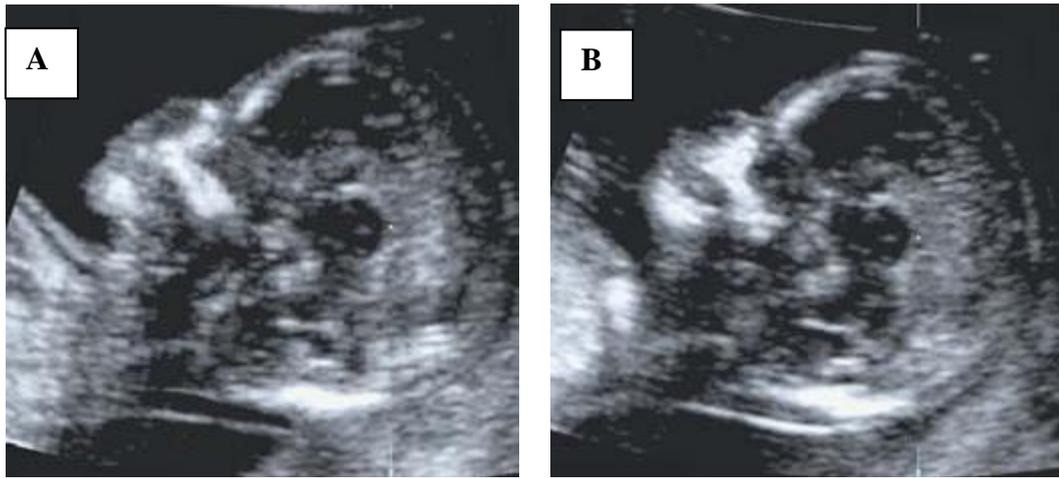


Figura 25: Imagens fetais no corte médio-sagital após rotação de 10° (A) e de 15° (B). Em (A) a ponta do nariz deixa de ser visualizada e surge uma parte do osso zigomático entre o osso nasal e o maxilar inferior. Em (B) o osso nasal fica ausente da imagem e há alargamento do osso zigomático<sup>10</sup>.

A ausência de ecos dos ossos frontais é um critério adicional para determinar de modo preciso esta vista. Estes ecos estão ausentes porque no primeiro trimestre de gestação, os ossos frontais ainda não se fundiram na linha média<sup>45</sup>. Contudo, o plano médio-sagital pode sugerir erroneamente que os ossos nasais estão ausentes quando, na realidade, eles ainda não se fundiram na linha mediana, podendo-se estar na presença de osso nasal hipoplásico ou unilateral, aumentando desta forma os falsos-positivos (ausência dos ossos nasais). Esta informação é de extrema importância uma vez que os resultados falsos-positivos são os responsáveis por procedimentos invasivos desnecessários<sup>57</sup>. Contudo, segundo Sonek *et al.* esta fenda não tem impacto na habilidade em diferenciar a presença ou ausência do osso nasal através da ecografia pré-natal<sup>45</sup>.

5. A face do transdutor deve ser colocada em posição paralela ao eixo longitudinal do osso nasal e da pele sobre a ponte nasal (ângulo de insonação de 90 graus com

o eixo longitudinal do osso nasal) (Figura 26), ou seja, a face do feto deve estar virada para o transdutor ecográfico<sup>45</sup>. Se o osso nasal é visto a um ângulo de 0 ou 180 graus, vai surgir artificialmente ausente (Figura 27). Isto acontece porque a este ângulo, a parte mais estreita do osso nasal (seu bordo interno) está a ser “insonada”. Para medir o osso nasal no segundo trimestre, um ângulo ligeiramente oblíquo (45 graus ou 135 graus) vai ajudar a definir mais acentuadamente as bordas do osso nasal<sup>23,29,45</sup> (Figura 26).

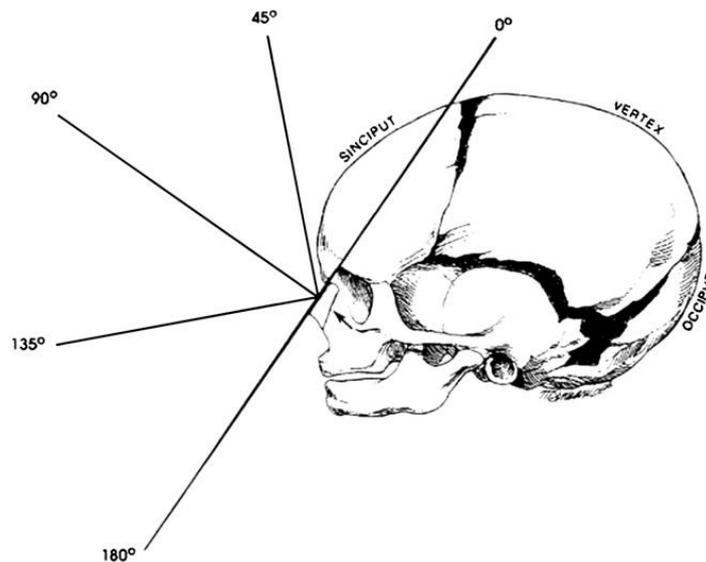


Figura 26: Representação diagramática dos ângulos de insonação com respeito ao eixo longitudinal do osso nasal<sup>45</sup>.

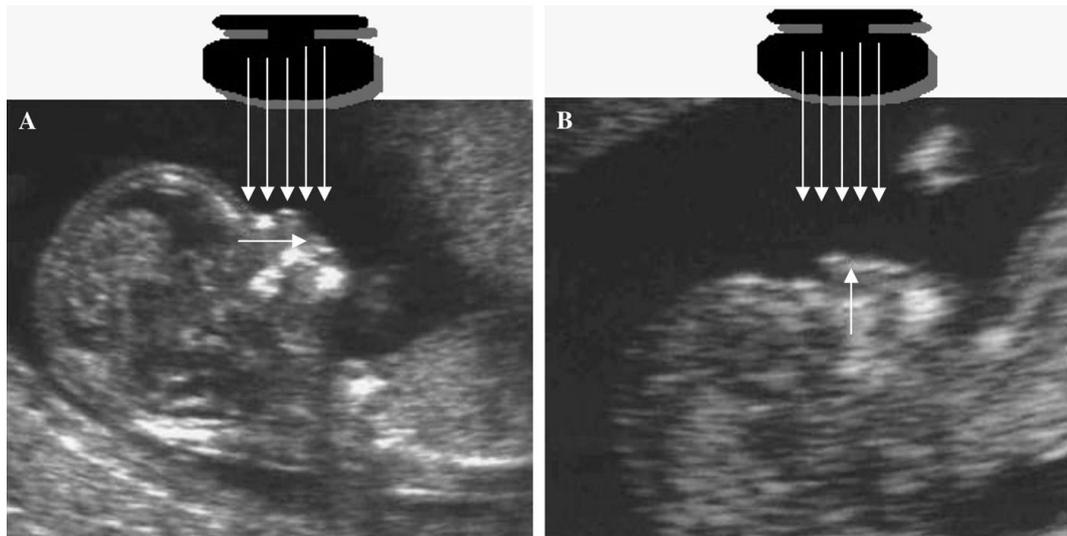


Figura 27: (A) Ângulo de insonação correcto (90 graus) para a detecção do osso nasal. (B) O osso nasal está artificialmente ausente devido a ângulo de insonação incorrecto (180 graus)<sup>45</sup>.

6. O ângulo de reflexão do feixe acústico é o mesmo que o ângulo de incidência. Este conhecimento é essencial para uma adequada avaliação, pois obriga a dispor o osso nasal perpendicular ao feixe sonoro (ou paralelo ao transdutor). Para isto basta que se posicione o plano que passa pela testa e queixo fetais em um ângulo de  $45^\circ$  ou  $135^\circ$  em relação ao feixe acústico<sup>50</sup> (Figura 28 e 29).

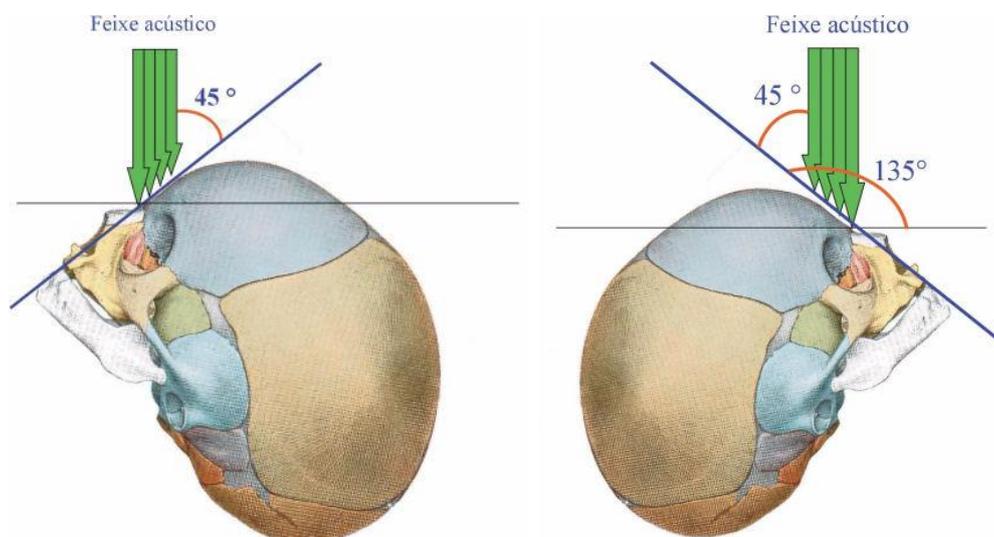


Figura 28: Posição correcta do perfil da face fetal. (Fonte: Modificado de Sobotta e Becher 1977. Atlas de Anatomia Humana).

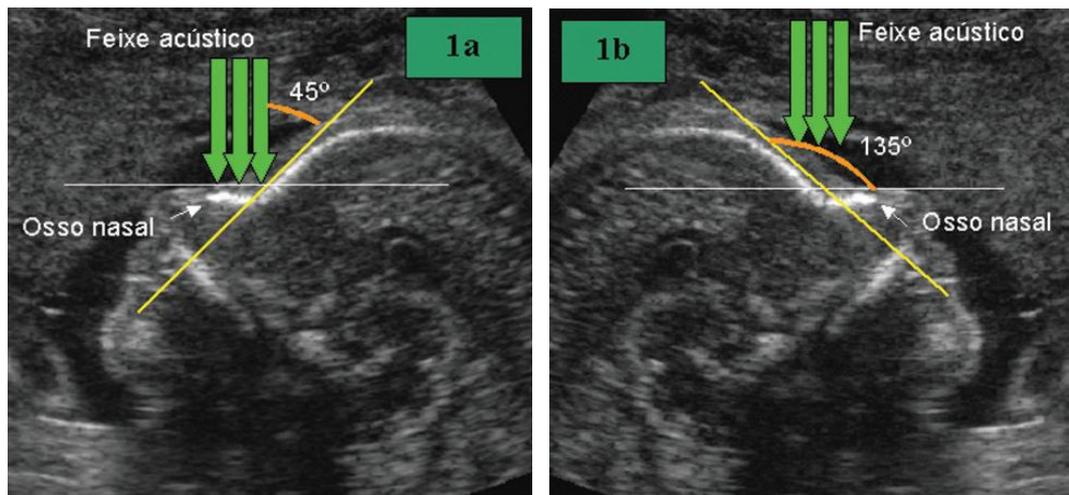


Figura 29: Posição correcta do perfil da face fetal para avaliação do osso nasal. O feixe acústico deve incidir em ângulo de  $45^\circ$  ou de  $135^\circ$  com o plano da face a fim de determinar o ângulo de insonação de  $90^\circ$  com o osso nasal<sup>50</sup>.

7. Três importantes linhas ecogénicas devem ser identificadas na vista médio-sagital: as primeiras duas linhas, próximas à frente fetal, são horizontais e paralelas uma à outra, formam o chamado “sinal de igual” e devem ser vistas para documentar a presença do osso nasal; a linha superior representa a pele sobre o osso nasal e a inferior representa o osso nasal. A terceira linha, quase em continuidade com a pele apenas um pouco superior a esta, representa a pele da ponta do nariz. A linha que representa o osso nasal é mais espessa e ecogénica que a pele, com o centro altamente ecogénico. Estas duas características são indispensáveis, segundo alguns autores, para classificar o osso nasal como presente<sup>10,23,29,45,50</sup> (Figura 30 e 31).



Figura 30: Perfil fetal às 12 semanas de gestação, com osso nasal normal num feto euploide (osso nasal representado pela seta e linhas de pele sobre o osso nasal e sobre a ponta nasal representadas pelas “cabeças de setas”)<sup>45</sup>.

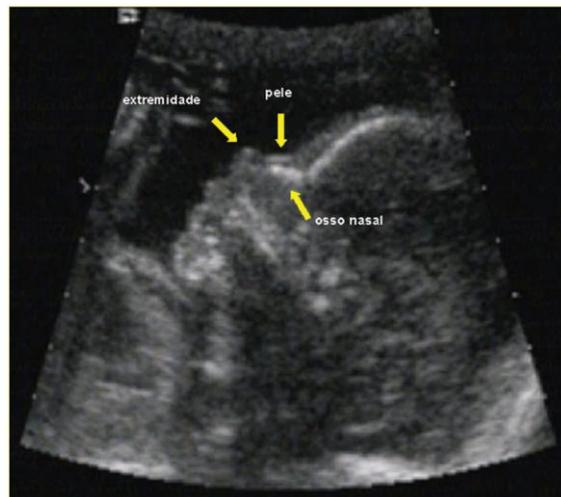


Figura 31: Perfil da face fetal com os três pontos de referência do nariz. Osso nasal representado por linha mais espessa e ecogénica, pele revestindo o osso e cartilagem na extremidade do nariz devem estar presentes diante do correcto posicionamento da face fetal para adequada mensuração<sup>50</sup>.

A identificação destes três marcos é especialmente importante no primeiro trimestre. Para evitar que o osso nasal seja confundido com a pele do nariz, o transdutor ecográfico deve ser movido levemente de um lado para o outro, evitando deste modo interpretações incorrectas<sup>57</sup>. Se a linha debaixo do “sinal de

igual” não for visível, o osso nasal é considerado ausente (Figura 32). Se essa mesma linha for menos ecogénica que a pele ou se apenas um pequeno ponto ecogénico for visível (Figura 33), o osso nasal é também considerado ausente. A única exceção a esta classificação é um estudo recente realizado por Orlandi *et al.* (2003), em que o osso nasal é considerado ausente, apenas se não houver a mínima evidência de linha ecogénica abaixo da pele<sup>58</sup>. Como pode haver significativa diferença na ecogenicidade de ossos nasais de diferentes fetos, deve-se redobrar a atenção na sua identificação, quando a sua aparência é somente uma linha muito fina. Há necessidade de se padronizar se uma imagem menos ecogénica e mais fina que a pele sobrejacente pode ser classificada como osso nasal ausente ou definida como um subtipo de osso presente, criando-se uma nova classificação como, por exemplo, presente e fino<sup>45,58</sup>.

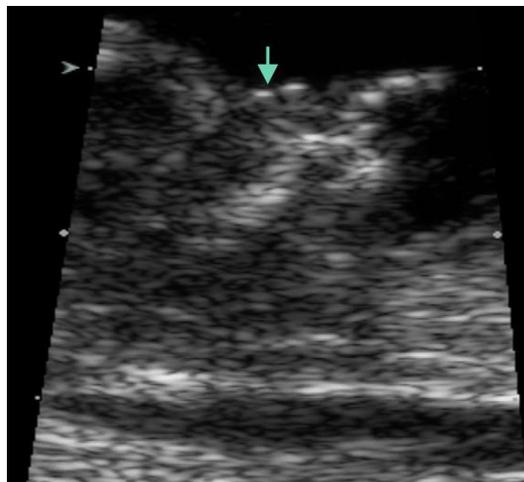


Figura 32: Perfil fetal às 12 semanas de gestação, com ausência de osso nasal em feto com Síndrome de Down. Nota-se a ausência do “sinal de igual”. Apenas a linha de pele ecogénica acima do osso nasal é visível (seta)<sup>45</sup>.

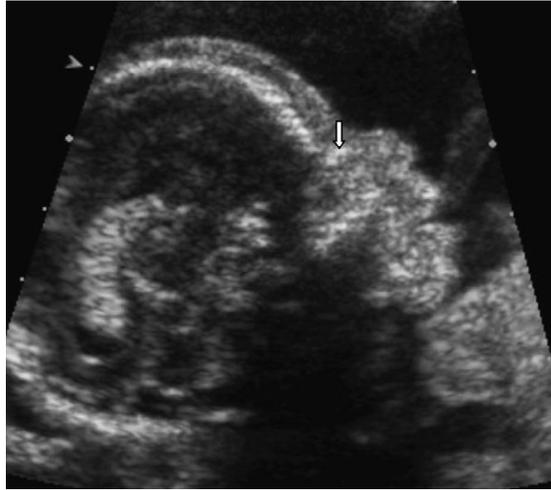


Figura 33: Perfil fetal com osso nasal hipoplásico (seta) em avaliação do 2º trimestre de feto com Trissomia 21<sup>45</sup>.

8. Se o osso nasal for classificado como ausente na ecografia entre a 11<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semanas de gestação, o exame deve ser repetido dentro de 1 semana, uma vez que pode ainda não ter ocorrido a normal ossificação desta estrutura. O resultado da segunda ecografia deve ser o usado para a avaliação do risco de T21. Esta abordagem reduz a taxa de falsos-positivos<sup>45</sup>.
9. As “variáveis de confusão” devem ser atentamente despistadas, sendo que as mais importantes são a presença de outras estruturas cartilaginosas e ósseas na face fetal além do osso nasal, e o facto de a pele sobre a ponte nasal ser bastante ecogénica, especialmente no 1º e início do 2º trimestre. Se o feto estiver com as mãos posicionadas em frente à face, os centros de ossificação das mãos podem causar resultados confusos<sup>45</sup>.
10. No exame ecográfico do 2º trimestre, para a correcta medição do comprimento do osso nasal, as “calipers” (“+”) devem estar colocadas nas extremidades desta estrutura e um

ângulo de insonação ligeiramente oblíquo (45 graus ou 135 graus) pode ajudar a definir mais acentuadamente as bordas do osso nasal<sup>45</sup> (Figura 34 e 35).



Figura 34: Imagem do perfil fetal com a medida do osso nasal através do uso de “calipers” (“+”)<sup>60</sup>.

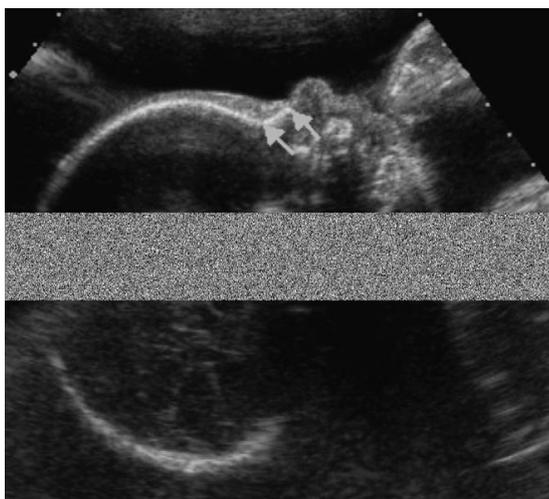


Figura 35: Perfil fetal com osso nasal normal em feto do 2º trimestre. As setas apontam o correcto posicionamento das “calipers” (“+”) na medição do osso nasal<sup>45</sup>.

11. A resolução da imagem ecográfica por via endovaginal é superior à obtida por via abdominal. Porém, como o estudo transvaginal não permite grande amplitude de movimentação do transdutor, fica reservado para as situações em que não se consegue uma imagem de boa qualidade por via abdominal. Portanto,

via de regra a abordagem mais comumente utilizada na avaliação do osso nasal é a abdominal<sup>45</sup>.

Durante a realização do exame, paciência é a palavra-chave, uma vez que somente o perfil facial mediano com ângulo de insonação adequado permite que se utilize a informação obtida para compor a gama de dados necessários para o aconselhamento genético. Se a técnica apropriada não for empregue, índices mais baixos serão encontrados ou um aumento de resultados falso-positivos pode ser observado, causando inevitavelmente aumento do número de procedimentos invasivos.

Em alguns estudos, o factor tempo limitou a avaliação do osso nasal. No estudo realizado por Prefumo *et al.* (2006), os técnicos dispunham de um máximo de 5 minutos para a avaliação do osso nasal, tendo sido este insuficiente para classificar o osso nasal como presente ou ausente em 754 (9,9%) dos 7.626 fetos, com 100% de avaliação correcta da TN<sup>57</sup>.

Não está completamente elucidado se o aspecto ecográfico do osso nasal traduz o que é visto na radiografia ou na avaliação histopatológica. No entanto, como estes dois métodos não podem ser utilizados como rastreio pré-natal, por razões óbvias, a imagem ecográfica torna-se o padrão-ouro<sup>50</sup>.

#### 4.3.2.3.5. Curvas de Normalidade do Osso Nasal Fetal

O diagnóstico de um perfil achatado da face e de osso nasal ausente ou hipoplásico no exame ecográfico possui carácter subjectivo e uma medida objectiva é necessária para validar este marcador. O ponto de partida para a validação de um método diagnóstico é o estabelecimento de uma curva de normalidade (valores de referência do normal) para a população estudada. No caso das avaliações ecográficas fetais, uma vez construídas as curvas de normalidade, torna-se necessário avaliar a sua sensibilidade e especificidade no rastreio das patologias em foco. Ao se estabelecerem faixas de referência do tamanho de estruturas fetais, deve-se ter o cuidado de excluir fetos de grávidas com doenças que interferem no crescimento fetal, nomeadamente doença hipertensiva e diabetes<sup>50</sup>.

Mais recentemente tem-se estudado o tamanho do osso nasal, na finalidade de graduar os tipos de hipoplasia, contudo a mensuração deste osso ainda não foi confirmado definitivamente como preditor de anomalias ou que possa especificamente ser utilizado no rastreio de anomalias fetais.

A conjugação de recursos para a avaliação dos riscos das grávidas no 1º trimestre, não só para trissomia 21 como para outras cromossomopatias, apresenta boa relação custo-efectividade. A utilização de curvas de normalidade poderia levar não só à redução da taxa de falsos-positivos, como também ao aumento do valor preditivo. Esta abordagem poderia garantir respeito e autonomia à gestante, evitando-se testes invasivos desnecessários<sup>24,46</sup>.

As curvas elaboradas por Orlandi *et al.*, Mooni *et al.* e Cossi *et al.* enfocaram o primeiro trimestre, Bromley *et al.* e Bunduki *et al.* restringiram-se ao segundo trimestre

de gravidez, e Sonek *et al.* e Mazzoni Júnior *et al.* realizaram estudo englobando desde o primeiro trimestre até ao termo.

Como já havia sido referido anteriormente, o comprimento do osso nasal foi fortemente correlacionado com todos os parâmetros antropométricos fetais, principalmente com o CCC. Os nomogramas do comprimento do osso nasal entre 11 e 14 semanas de gestação publicados até ao momento também mostram essa forte correlação. Este achado, segundo os autores, comprova ser o comprimento do osso nasal um parâmetro de avaliação do crescimento fetal<sup>46</sup>.

O estudo conduzido por Orlandi *et al.* (2003) compreendeu a avaliação do comprimento do osso nasal, num total de 1.089 fetos entre as 11 e as 14 semanas de gestação. A curva de normalidade do osso nasal foi construída em fetos com CCC entre 45 e 84 mm. O critério de inclusão utilizado pelos autores na elaboração da curva foi a presença de cariótipo por biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese ou no período pós-natal. Obtiveram sucesso na avaliação em 1.027 dos 1.089 casos (94,3%). O aumento do tamanho do osso nasal foi de 25,8% (de 2,48mm para 3,12mm), comparando-se ao CCC de 45 para 84 mm (entre as 11 e as 14 semanas). Neste grupo de 1.027 casos, o osso nasal esteve ausente em 10 de 1000 (1%) fetos normais e em 10 dos 15 (66,7%) fetos com T21. Nos cinco casos de T21, em que o osso nasal esteve presente, este encontrou-se abaixo do percentil 50<sup>58</sup>.

Moon *et al.* (2006) estudando a população coreana, obtiveram variação média de 1,5 mm a 2,1 mm no comprimento do osso nasal entre 11 e 14 semanas de gestação. Puderam verificar que o osso nasal normal em populações asiáticas é menor do que em caucasianos. Contudo o crescimento do osso nasal foi linear ao longo destas semanas<sup>59</sup>.

No estudo de Cossi *et al.* (2008) foram avaliadas 171 grávidas que apresentavam exame de rastreio ecográfico de cromossomopatias do 1º trimestre de gestação considerado de baixo risco (1/300 ou menos), com o objectivo de avaliar a medida do osso nasal entre 11 e 15 semanas de gestação. Observaram que a média do comprimento do osso nasal aumentou em função da idade gestacional (Figura 36), variando de 1,69 mm a 2,94 mm<sup>60</sup>.

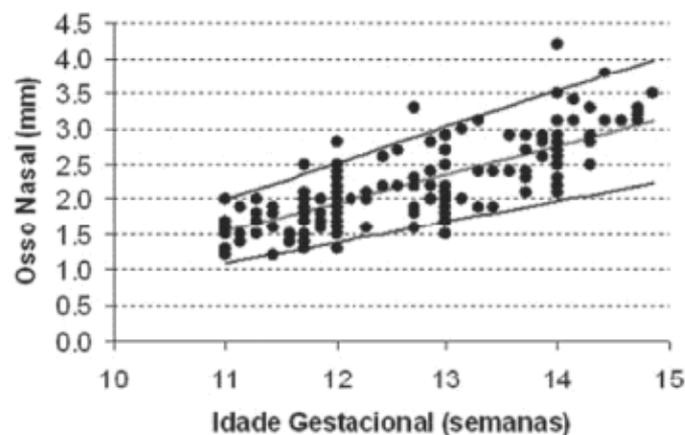


Figura 36: Medidas do osso nasal de acordo com as curvas de percentis estimadas (linhas representando os percentis 5, 50 e 95)<sup>60</sup>.

O avanço da idade gestacional implica aumento da medida do osso nasal fetal e segundo estes estudos pode-se confirmar que ao longo do 1º trimestre o crescimento deste osso foi linear. Também concluíram que factores étnicos e raciais são muito importantes na avaliação do osso nasal, de modo que há a necessidade de serem controlados se o objectivo for a inclusão da avaliação do osso nasal no rastreio de trissomia 21 no primeiro trimestre de gestação<sup>58,59,60</sup>.

Bromley *et al.* (2002) avaliaram um total de 239 grávidas entre as 15 e as 20 semanas de gestação, referenciadas para realização de amniocentese por risco aumentado de aneuploidia (população de alto risco). No total de fetos avaliados, 16 (7%) tinham síndrome de Down sendo os restantes (223) cromossomicamente normais. Dos fetos com T21, 6 (37%) apresentaram ausência do osso nasal, em comparação com 1 (0,5%) dos 223 fetos euploídes. Este valor (37%) é inferior ao valor de 73% dos fetos com T21 com osso nasal ausente entre as 11 e as 14 semanas sugerido por estudos do 1º trimestre, demonstrando que a prevalência da ausência do osso nasal diminui do 1º para o 2º trimestre. Ossos nasais detectáveis estiveram presentes em 10 dos 16 fetos com T21 e em 222 dos 223 dos normais. A curva da razão diâmetro biparietal/comprimento do osso nasal demonstrou que um valor  $\geq 9$  detecta 100% dos casos de síndrome de Down com 22% de falsos-positivos, razão  $\geq 10$  detecta 81% dos fetos com T21 com 11% de falsos-positivos e razão  $\geq 11$  detecta 69 % com uma taxa de falsos-positivos significativamente inferior (5%). Verificaram que o comprimento do osso nasal nos fetos com T21 não apresentou crescimento linear em relação com o diâmetro biparietal, demonstrado atraso de desenvolvimento desta estrutura em feto aneuploídes. Estes autores concluíram que entre o 1º e o 2º trimestre de gestação o número de fetos com ausência do osso nasal diminuiu drasticamente, sendo talvez o resultado dos abortos espontâneos que ocorrem naturalmente entre os dois primeiros trimestres, e contando que os fetos com anomalias cromossómicas ainda apresentam maior taxa de abortamento, e pode também significar que os fetos primeiramente com ausência do osso nasal no 1º trimestre podem-se apresentar no 2º trimestre com osso nasal hipoplásico que seria classificado como presente e não como ausente. Também concluíram que a ausência do osso nasal é um poderoso marcador para T21 no 2º trimestre e que a hipoplasia do osso nasal está associada a risco aumentado desta síndrome apenas em populações de alto risco<sup>52</sup>.

Em 2003, Bunduki *et al.*, a partir da elaboração de uma curva de normalidade do comprimento do osso nasal para o 2º trimestre gestacional (entre as 16 e as 24 semanas), definiram uma razão de probabilidade para trissomia 21 de 11,6 quando a medida nasal se situava abaixo do percentil 5. Concluíram que esta abordagem quando utilizada isoladamente comportava sensibilidade de 59,1% para uma taxa de falsos-positivos de 5%, compreendendo valores similares aos de outros métodos de rastreio já bem estabelecidos, como o triplo teste bioquímico materno. Portanto, segundo estes autores firmou-se novamente a importância do osso nasal como marcador de T21 no 2º trimestre<sup>61</sup>.

A curva de normalidade de Sonek *et al.* (2003) foi construída a partir de uma amostra de 3.537 grávidas de diferentes grupos raciais, entre as 11 e as 40 semanas de gestação. O comprimento do osso nasal variou de 1,3 mm (percentil 2,5%) a 5,7 mm (percentil 97,5%) entre as 11 e as 14 semanas. Estes autores verificaram que a taxa de crescimento do comprimento do osso desacelerou com o evoluir da gestação e que inversamente, a diferença entre os percentis 2,5 e 97,5 aumentou com o avançar da gestação<sup>9</sup> (Tabela 4).

Tabela 4: Valores de normalidade do comprimento do osso nasal fetal (em mm)<sup>3</sup>.

Idade Gestacional (semanas)	Índividuos (N)	2.5%	5%	50%	95%	97.5%
11	16	<b>1.3</b>	1.4	2.3	3.3	3.4
12	54	1.7	1.8	2.8	4.2	4.3
13	59	2.2	2.3	3.1	4.6	4.8
14	82	2.2	2.5	3.8	5.3	<b>5.7</b>
15	103	2.8	3.0	4.3	5.7	6.0
16	134	3.2	3.4	4.7	6.2	6.2
17	203	3.7	4.0	5.3	6.6	6.9
18	252	4.0	4.3	5.7	7.0	7.3
19	388	4.6	5.0	6.3	7.9	8.2
20	440	5.0	5.2	6.7	8.3	8.6
21	322	5.1	5.6	7.1	9.0	9.3
22	208	5.6	5.8	7.5	9.3	10.2
23	157	6.0	6.4	7.9	9.6	9.9
24	121	6.6	6.8	8.3	10.0	10.3
25	123	6.3	6.5	8.5	10.7	10.8
26	96	6.8	7.4	8.9	10.9	11.3
27	80	7.0	7.5	9.2	11.3	11.6
28	103	7.2	7.6	9.8	12.1	13.4
29	95	7.2	7.7	9.8	11.8	12.3
30	104	7.3	7.9	10.0	12.6	13.2
31	92	7.9	8.2	10.4	12.6	13.2
32	66	8.1	8.6	10.5	13.6	13.7
33	54	8.6	8.7	10.8	12.8	13.0
34	41	9.0	9.1	10.9	12.8	13.5
35	37	7.5	8.5	11.0	14.1	15.0
36	40	7.3	7.8	10.8	12.8	13.6
37	36	8.4	8.7	11.4	14.5	15.0
38	13	9.2	9.3	11.7	15.7	16.6
39	12	9.1	9.2	10.9	14.0	14.8
40	6	10.3	10.4	12.1	14.5	14.7

Mazzoni Júnior *et al.* (2006), avaliando o osso nasal de 902 fetos entre a 10<sup>a</sup> e a 39<sup>a</sup> semana, na população brasileira com grande miscigenação étnica, verificaram que o valor médio encontrado foi de 2,0 mm à 12<sup>a</sup> semana (variação de 1,4-2,6 mm) e para as idades gestacionais entre a 20<sup>a</sup> e a 32<sup>a</sup> semana esses valores aumentaram para 5,7 mm (variação de 4,7-6,7 mm) e 9,5 mm (variação de 7,9-11,1 mm), respectivamente (Figura 37). Pelo gráfico é possível concluir que além de aumento linear do osso nasal ao longo da gestação, houve também aumento da variabilidade das medidas com o decorrer da gravidez. Este trabalho permite adotar a avaliação ecográfica do osso nasal fetal como

marcador de cromossomopatias, ao estabelecer os valores de referência de sua medida ao longo da gestação, na população brasileira<sup>50</sup>.

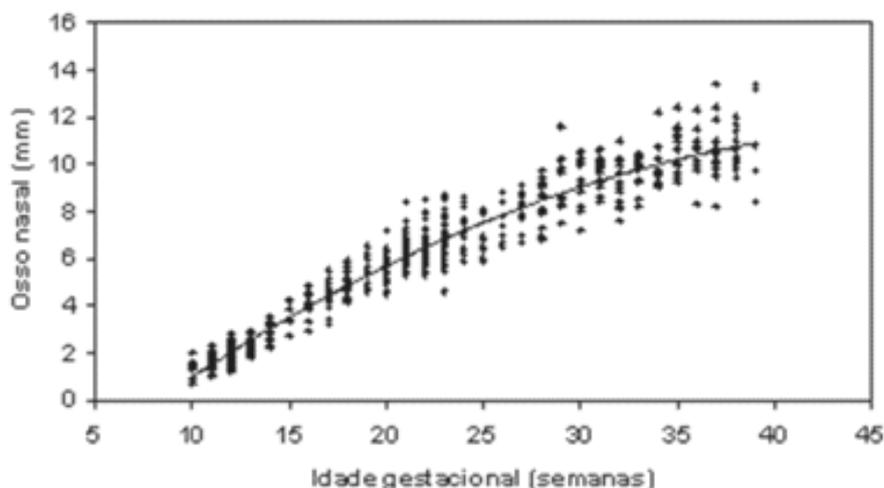


Figura 37: Curva ajustada para a média do comprimento do osso nasal elaborada a partir das medidas obtidas dos 625 fetos incluídos no estudo<sup>50</sup>.

Os estudos realizados por Sonek *et al.* e por Mazzoni Júnior *et al.* compreenderam faixa de idade gestacional mais ampla e pode-se concluir que a variabilidade do comprimento do osso nasal foi maior quanto mais avançada a idade gestacional. Ambos os autores relataram diferença do tamanho do osso nasal cada vez menor entre duas semanas sucessivas, com o avançar da idade gestacional<sup>9,50</sup>. Os trabalhos desenvolvidos especificamente no primeiro ou segundo trimestre demonstraram variabilidade mais estável<sup>52,58</sup>.

Todas as curvas de normalidade elaboradas demonstraram que o osso nasal é maior quanto maior for a idade gestacional (crescimento linear). Os diversos estudos acerca do comprimento do osso nasal no 1º trimestre apresentam grande divergência de valores. A mais provável explicação para este facto é que a técnica utilizada em cada

estudo tenha sido diferente. Talvez a divergência advinha do facto de que em certos estudos tanto a parte central hiperecogénica do osso nasal quanto as extremidades ecogénicas eram medidas, enquanto que noutros apenas a parte central hiperecogénica era medida<sup>45</sup>.

A medição do comprimento do osso nasal como teste de rastreio do 1º trimestre, não se mostrou benéfica até ao momento. Cícero *et al.* (2002) examinaram 25 fetos com trissomia 21 que apresentaram osso nasal identificável entre as 11 e 13+6 semanas de gestação e concluíram que apesar do comprimento do osso nasal desses fetos ser inferior ao de fetos euploídes, essa diferença não era significativa a ponto de justificar a sua medição como parte do rastreio do 1º trimestre<sup>45</sup>. Já Orlandi *et al.* (2003) verificaram que o comprimento do osso nasal dos 5 fetos com trissomia 21 se encontrou abaixo do percentil 50 da faixa normal. Contudo, o grau de desvio do valor normal também não é significativo para que esta medição seja útil no rastreio do 1º trimestre<sup>58</sup>.

Diversos estudos sobre o comprimento do osso nasal em fetos entre as 14-25 semanas concluíram que este apresentava comprimento inferior ao normal em 40 (48.2%) dos 83 fetos com T21 e em 136 (2.4%) de 5643 fetos euploídes. A prevalência combinada da ausência ou hipoplasia dos ossos nasais entre 14-25 semanas é de 60% em fetos com T21 e de 1,4% em fetos com cariótipo normal<sup>45</sup>.

Pode-se concluir portanto que as mensurações do comprimento do osso nasal poderão ter aplicabilidade num futuro próximo apenas no 2º trimestre, apesar de não haver consenso entre os pesquisadores de seus valores de reprodutibilidade no rastreio de anomalias cromossómicas. No 1º trimestre, a melhor maneira de introduzir o osso nasal como marcador ecográfico de cromossomopatias é através de sua classificação

subjectiva em osso nasal presente, ausente ou hipoplásico, não havendo dados na literatura actual que comportem a utilidade da sua mensuração neste período da gravidez.

#### **4.3.2.3.6. Factores de Ajuste na Avaliação do Osso Nasal**

Uma série de factores podem interferir na correcta detecção ou medição do osso nasal. Entre eles, a definição de ausência e hipoplasia do osso nasal, as características raciais e étnicas da população rastreada, o tipo de população rastreada (geral *versus* de risco), o tipo de abordagem ecográfica (ecografia 2D *versus* ecografia 3D), o trimestre em que é realizado o exame, a experiência do técnico, o índice de massa corporal materno ( $\text{kg/m}^2$ ), entre outros<sup>23</sup>.

##### **4.3.2.3.6.1. Definição de Ausência e Hipoplasia dos Ossos Nasais Fetais**

A definição de ausência e hipoplasia dos ossos nasais fetais varia entre investigadores, não havendo actualmente uma definição creditada, sabendo-se, de antemão, que estão sendo comparadas metodologias distintas nos vários estudos realizados sobre o tema. Em tais estudos, as diferenças encontradas devem-se, provavelmente, ao facto de que o osso nasal hipoplásico em alguns foi classificado como “presente” e noutros como “ausente”<sup>62</sup>.

No 1º trimestre gestacional, os ossos nasais são muito pequenos, normalmente medindo entre 2.3 a 3.8 mm entre as 11 e as 14 semanas. Ossos nasais com comprimento

entre 1.4 e 1.8 mm entre as 11 e as 12 semanas apresentam-se ainda dentro dos limites da normalidade, contudo a sua visualização é dificultada por uma série de factores intrínsecos e extrínsecos ao feto, podendo ser classificados erroneamente como ausentes<sup>1</sup>.

Os ossos nasais também podem apresentar ausência unilateral. Tuxen *et al.* (2003) avaliando 22 fetos com trissomia 21 abortados entre as 14 e as 25 semanas, verificaram que apenas 1 dos 2 ossos nasais estava ausente em dois dos fetos. Ausência unilateral de um dos ossos nasais pode ser classificada como osso nasal presente ou ausente conforme o lado do perfil fetal analisado<sup>63</sup>.

A forma dos ossos nasais também pode interferir na sua correcta avaliação. A sua forma normal é trapezóide, com o bordo interno mais curto do que o externo. A visualização do seu bordo interno pode induzir a que seja classificado como ausente. Adicionalmente, a sinostose entre os dois ossos nasais surge como uma imagem hiperecogénica, que pode ser confundida com os próprios ossos nasais por um operador inexperiente<sup>1</sup>.

Determinar ausência de estruturas tão pequenas como são os ossos nasais fetais, tem demonstrado ser mais difícil do que detectar a sua presença, uma vez que pode permanecer a dúvida se os ossos nasais estão realmente ausentes ou se a sua não visualização resulta de uma fraca imagem ecográfica. Esta fraca imagem ecográfica pode dever-se a uma série de factores, como sejam: idade gestacional precoce, posição fetal inadequada, elevado índice de massa corporal materno, inadequada avaliação ecográfica da TN e uso da abordagem ecográfica transvaginal<sup>1,14</sup>.

Além da ausência ecográfica dos ossos nasais, a sua hipoplasia também apresenta associação com a trissomia 21, apesar desta associação estar principalmente relacionada a populações seleccionadas e de alto risco para aneuloidias. Porém não há clara definição do que seja o diagnóstico de hipoplasia do osso nasal. Existe a necessidade de melhorar a padronização da metodologia para a avaliação ecográfica do osso nasal, a fim de se determinar se a imagem menos ecogénica e mais fina que a pele deve ser classificada como osso nasal ausente, osso nasal hipoplásico ou definida como um subtipo de osso presente, como por exemplo, presente e fino durante o 1º trimestre<sup>55</sup>.

A má definição entre ausência e hipoplasia do osso nasal é responsável pela grande discrepância nos achados dos diversos estudos. Os critérios da *Fetal Medicine Foundation* (FMF) para avaliação do osso nasal, classifica o osso nasal hipoplásico (menos ecogénico que a pele subjacente) como ausente, causando inevitavelmente aumento dos falsos-positivos e aumento do número dos exames invasivos realizados. Cícero *et al.* no seu estudo de 2001, classificaram a ausência do osso nasal de maneira idêntica: quando a linha ecogénica que o representa estava totalmente ausente ou se apresentava como uma linha mais fina, menos ecogénica que a pele subjacente<sup>2</sup>. Kagan *et al.* avaliaram o osso nasal e classificaram-no de igual modo<sup>48</sup>. Para estes autores, o osso nasal é classificado como presente se a linha ecográfica que o representa é mais espessa e ecogénica que a pele subjacente (linha superior), e como ausente se a linha não é visível ou se apresenta ecogenicidade igual ou menor do que a pele. Nestes estudos e segundo a *FMF* o osso nasal é classificado como presente ou ausente, não tendo sido feita qualquer referência à hipoplasia do osso nasal<sup>2,48</sup>. Pelo contrário Prefumo *et al.* (2006), no seu estudo, consideraram o osso nasal ausente apenas quando era impossível de visualizar qualquer ponto ecogénico. Concluíram que a espessura do osso nasal hipoplásico pode variar significativamente consoante as diferentes definições do monitor

ecográfico, bem como com a luz ambiente e que a reprodutibilidade da medição do comprimento do osso nasal no 1º trimestre é pobre<sup>57</sup>.

No estudo realizado por Viora *et al.* (2003) o osso nasal estava presente em 1.709 (98,6%) dos 1.733 fetos com cariótipo normal e ausente em 24 (1,4%). Nos fetos com aneuploidia, ele foi hipoplásico (abaixo do percentil 10) ou ausente em 12/19 (63%); em 10 ocorrências de síndrome de Down houve hipoplasia em dois e ausência em seis. A ausência permitiu a detecção de 60% dos casos de síndrome de Down para uma taxa de falsos-positivo de 1,4%. Quando se incluiu a hipoplasia como critério diagnóstico, a taxa de detecção subiu para 80% com uma taxa de falsos-positivos de 3,7%. Apesar da elevação dos falsos-positivos, a mensuração do osso nasal no 1º trimestre melhorou a eficácia do teste diagnóstico para síndrome de Down<sup>62</sup>.

Segundo Gonçalves *et al.* (2004), hipoplasia óssea nasal em fetos com T21 é caracterizada pela distribuição assimétrica da ossificação (um dos ossos nasais pode ter uma proporção de tecido ósseo maior que o outro) ou ausência unilateral de tecido ósseo. Além disso, os achados destes autores sugerem que os ossos nasais hipoplásicos não se fundem na linha média. Neste estudo, hipoplasia dos ossos nasais foi observada em 43,2% dos fetos com trissomia 21 e em 22,2% dos fetos sem anomalias, portanto este padrão de ossificação não foi útil na identificação de fetos com risco de síndrome de Down. Este facto pode advir da diferente classificação de hipoplasia do osso nasal feita neste estudo: osso nasal foi classificado como hipoplásico se distribuição assimétrica da ossificação ou ausência unilateral eram visualizados num corte antero-posterior (coronal) por ecografia a três dimensões. Com os resultados adquiridos neste estudo, puderam concluir que ausência do osso nasal está associada a risco elevada para T21, que atraso na ossificação dos ossos nasais (hipoplasia) está associado a risco

menor para T21 do que a ausência e que estes padrões de ossificação podem ser indistinguíveis por ecografia bidimensional<sup>44</sup>.

Segundo Orlandi *et al.* (2005), o osso nasal foi classificado como ausente quando nenhuma linha ecogénica era visualizada e hipoplásico quando a sua medida se encontrava abaixo do percentil 10 da curva de normalidade. Estes autores consideram que o uso de critérios estritos para classificar o osso nasal fetal (presente, ausente ou hipoplásico) é fundamental se o objectivo é a inclusão deste marcador no rastreio combinado do 1º trimestre<sup>55</sup>.

Uma série de autores definiu hipoplasia quando a medida do osso nasal se encontrava abaixo de um determinado valor ou percentil. Cícero *et al.* (2003) consideraram o osso nasal ausente quando o seu comprimento fosse inferior a 2.5 mm no 1º trimestre<sup>8</sup>. Já Sonek *et al.* (2006) acharam razoável definir hipoplasia nasal quando o comprimento do osso nasal fosse inferior a 3 mm às 16 semanas de gestação e inferior a 4,5 mm às 20 semanas<sup>45</sup>. Segundo Odibo *et al.* (2006) a melhor definição de hipoplasia do osso nasal é a razão diâmetro biparietal/comprimento do osso nasal de 11 ou mais<sup>64</sup>. Viora *et al.* (2003) e Orlandi *et al.* (2005) classificaram o osso nasal hipoplásico quando este se encontrava abaixo do percentil 10 da curva de normalidade<sup>55,62</sup>.

Devido à actual subjectividade na avaliação do osso nasal hipoplásico, que varia grandemente entre técnicos, talvez seja mais prudente considerar o diagnóstico de osso nasal ausente apenas diante da completa ausência de sua imagem ecográfica<sup>55</sup>. No 1º trimestre de gestação permanece a grande dificuldade em diferenciar ecograficamente entre a cartilagem e a presença de algum grau de ossificação, portanto torna-se complicado avaliar a hipoplasia no 1º trimestre da gestação.

É possível verificar que actualmente não há consenso entre os investigadores da área quanto à definição de hipoplasia dos ossos nasais. Torna-se, portanto, complicado introduzir a sua medição na prática clínica obstétrica. Mais estudos e observações necessitarão ser realizadas até que o parâmetro hipoplasia do osso nasal seja comumente aplicado. Já a classificação de osso nasal presente ou ausente apresenta reprodutibilidade no rastreio do 1º trimestre e muitos estudos já comprovaram a sua elevada sensibilidade na detecção de cromossomopatias, em especial a trissomia 21.

Contudo, antes que a definição de hipoplasia do osso nasal seja firmada, é imprescindível encontrar e padronizar os valores de normalidade nas várias populações-alvo, ajustando as características raciais e étnicas, através da formulação de curvas de normalidade para o osso nasal fetal normal.

#### **4.3.2.3.6.2. Características Raciais e Étnicas da População Rastreada**

Na pesquisa da incidência de ausência do osso nasal fetal devem ser observadas as características raciais. Actualmente é sabido que a ausência do osso nasal fetal é mais comum em mulheres de raça não caucasiana, com a consequente redução do risco relativo para Síndrome de Down<sup>43</sup>.

Em estudos realizados em gestações do 1º trimestre, notou-se frequência aumentada de ausência do osso nasal em fetos cromossomicamente normais cuja origem étnica materna era afro-caribenha ou asiática, quando comparados aos de origem caucasiana. Caso se confirme esta observação, ajustes na origem étnica materna devem

ser feitos quando o osso não for visualizado no 1º trimestre para assegurar a equidade do rastreamento do osso nasal fetal em populações multirraciais<sup>8,43,65</sup>.

Avaliando fetos euplóides através da ecografia do primeiro trimestre, Cicero *et al.* (2003) identificaram maior frequência do osso nasal ausente em fetos cuja origem étnica materna era afro-caribenha (10,4%) quando comparado com fetos cujas mães tinham origem caucasiana (2,8%)<sup>8</sup>. Semelhante resultado foi obtido por Prefumo *et al.* (2004) que relataram probabilidade 2,33 maior de haver ausência do osso nasal nesse período gestacional em fetos de africanas do que de caucasianas. Ao examinarem prospectivamente 3.992 fetos, relataram que a prevalência da ausência do osso nasal em fetos de mães com origem Africana foi de 5,8%, com origem Asiática foi de 3,4% e com origem Caucasiana foi de 2,6%. Segundo estes autores, poderão também haver diferenças entre as mulheres de raça caucasiana: talvez as descendentes do Sul da Europa apresentem taxas mais baixas de osso nasal ausente do que as de descendência inglesa<sup>65</sup>. Entretanto, deve ser salientado que a origem étnica definida por Cicero *et al.* e Prefumo *et al.* baseou-se apenas na origem materna, desconsiderando a ascendência paterna.

Nicolaides *et al.* (2004) verificaram que 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<sup>16</sup>.

Todavia, Sonek *et al.* (2003) não encontraram diferença no comprimento do osso nasal entre os subgrupos compostos por mulheres de origem afro-caribenha e caucasiana, em gestações de 11 a 40 semanas. Estes autores verificaram que em 3.537 grávidas de diferentes grupos raciais, o comprimento do osso nasal variou de 1,3 mm (percentil 2,5%)

a 5,7 mm (percentil 97,5%) no mesmo período gestacional, demonstrando grande variabilidade da sua medida, talvez devido à grande miscigenação racial<sup>9</sup>.

As alterações encontradas nas diferentes raças e etnias poderá explicar os resultados dispare dos diversos estudos acerca da inclusão do osso nasal no rastreio pré-natal de aneuploidias, assim como poderão ser responsáveis pelas elevadas taxas de falsos-positivos para síndrome de Down nas mulheres de raça não caucasiana<sup>1</sup>.

Estes resultados levam à conclusão de que os factores étnicos e raciais são muito importantes na avaliação do osso nasal, de modo que há a necessidade de serem controlados aquando da inclusão da avaliação do osso nasal no rastreio de trissomia 21 no 1º trimestre de gestação.

#### **4.3.2.3.6.3. Tipo de População Rastreada (de Baixo Risco *versus* de Alto Risco)**

Alguns autores sugerem que a avaliação do osso nasal, em associação com os métodos de rastreio do 1º trimestre actualmente disponíveis, é susceptível de resultar no aumento da sensibilidade do rastreio e na redução da taxa de falsos-positivos. Contudo, a maioria dos estudos que relata forte associação entre a não visualização do osso nasal e a Síndrome de Down, baseiam-se em casos de alto risco (como seja idade materna  $\geq 35$  anos ou fetos com aumento da espessura da TN) referenciados para centros especializados<sup>2,8,33,37,43,51,58,62</sup>.

Foi observado desempenho diferente na avaliação do osso nasal fetal no rastreio da T21 em populações de alto e baixo risco. Malone *et al.* (2004) não associaram a ausência do osso nasal no primeiro trimestre à T21. Segundo estes autores, quase todos os estudos que demonstraram a utilidade da avaliação do osso nasal no rastreio do 1º trimestre foram feitos em gestações com risco aumentado para aneuploidias em centros de referência, o que poderia falsear a sua utilidade no rastreio de tais anomalias numa população não seleccionada (de baixo risco). Conseguiram medir o osso nasal em apenas 76% dos 6.324 fetos que se submeteram ao exame ecográfico entre 10 e 13 semanas. O osso foi descrito como presente em nove dos onze (82%) fetos acometidos pela T21 e em um dos dois casos de T18. Os resultados indicaram que esta medida não melhora a taxa de detecção para aneuploidias em populações não seleccionadas<sup>33</sup>. Contudo, estudos mais recentes criticam os resultados de Malone *et al.* (2004), pois consideram que as técnicas para a obtenção das medidas do osso nasal eram inapropriadas.

Prefumo *et al.* (2006) estudando 7.626 gestações unifetais entre as 11 e as 14 semanas, também obtiveram desempenho diferente na avaliação do osso nasal fetal em populações de alto (risco maior ou igual 1/300) e baixo risco. O osso nasal foi avaliado concomitantemente com a medida da TN em gestações de baixo risco (n=7116 e 12 casos de T21) e em gestantes de alto risco (n= 510 e 23 casos de T21). Estes autores confirmaram a importância da avaliação do osso nasal no rastreio de aneuploidias em gestações de alto risco. Porém, o achado paradoxal foi a fraca performance na população de baixo risco, sugerindo considerável dificuldade na introdução efectiva da avaliação do osso nasal no rastreio de cromossomopatias no primeiro trimestre. Na população não seleccionada (de baixo risco), a sensibilidade da avaliação do osso nasal como marcador da trissomia 21, foi 3 vezes menor (17%) do que na população de risco (48%). Esta

diferença na sensibilidade apresenta múltiplas causas: diferentes classificações de osso nasal hipoplásico, treino inadequado dos técnicos e tempo limitado de 5 minutos para a avaliação. Também concluíram que a ausência do osso nasal foi um marcador independente e estatisticamente relevante na população de risco, contrariamente à população não seleccionada (de baixo risco)<sup>57</sup>. Contudo, Malone *et al.* (2004), no estudo *FASTER* reportaram resultados idênticos em população não seleccionada, apesar de os técnicos serem experientes na avaliação do osso nasal e de não possuírem tempo limite para a avaliação<sup>33</sup>. No entanto, em ambos os estudos, os técnicos estavam cientes de que a informação sobre o osso nasal não estava a ser tida em conta para a avaliação do risco de Trissomia 21, portanto podem ter sido inconscientemente menos precisos ou rigorosos com o exame<sup>33,57</sup>. Importante referir que tais comparações foram realizadas entre mulheres com as mesmas idades gestacionais (para não falsear os resultados).

Cícero *et al.*, (2006) num estudo prospectivo envolvendo 21.074 gravidezes simples de mulheres com idades  $\geq 35$  anos (população de alto risco), verificaram que a avaliação do osso nasal juntamente com a avaliação da TN e dos marcadores bioquímicos maternos permitiu detecção de 93.6% dos casos de síndrome de Down com taxa de falsos-positivos de 5%<sup>24</sup>.

Quanto ao tipo de população rastreada, o osso nasal parece ser um marcador independente de Trissomia 21 na população de alto risco, estando actualmente bem estabelecida a associação da ausência do osso nasal e aneuploidias neste tipo de população, mas não na população geral/não seleccionada<sup>23</sup>. Os achados de uma performance significativamente fraca na avaliação do osso nasal em populações não seleccionadas (de baixo risco), pode dificultar a introdução deste marcador na rotina do rastreio do 1º trimestre para aneuploidias<sup>2,8,51,57,58,62</sup>.

O cálculo do valor preditivo positivo de qualquer método propedêutico depende da prevalência da patologia estudada. Por isso, o osso nasal ausente ou hipoplásico implica maior probabilidade de ocorrer uma gestação com trissomia 21 se a gravidez for de risco para cromossomopatia. Numa população de baixo risco, ainda é um desafio definir o papel do estudo do osso nasal, tanto qualitativo quanto quantitativo, quando ele apresentar alteração como achado isolado. Para isso, há necessidade de realizar mais trabalhos propiciando um universo amostral mais amplo, de modo a verificar se a avaliação do osso nasal apresenta justificação de ser realizada na população geral (de baixo risco/não selecionada)<sup>52</sup>.

#### **4.3.2.3.6.4. Tipo de Abordagem Ecográfica (Ecografia 2D versus 3D)**

O avanço tecnológico permite a utilização de novas ferramentas na investigação de fetos sob risco de aneuploidias, havendo interessantes controvérsias em relação ao valor da ecografia tridimensional (3D) versus bidimensional (2D) para a investigação do osso nasal<sup>23</sup>.

Na actualidade, vive-se um momento de amadurecimento da técnica de avaliação ecográfica do osso nasal fetal, não só procurando a padronização para melhorar a sua reprodutibilidade, como para descobrir se informações obtidas com a ecografia tridimensional (Figura 38) determinarão novos pontos de referência anatómica na avaliação deste osso fetal. Além disso, questiona-se se a adopção de imagem 3D realmente modifica o desempenho da técnica bidimensional (2D) no rastreio das cromossomopatias, mais notadamente da síndrome de Down<sup>23,50</sup>.

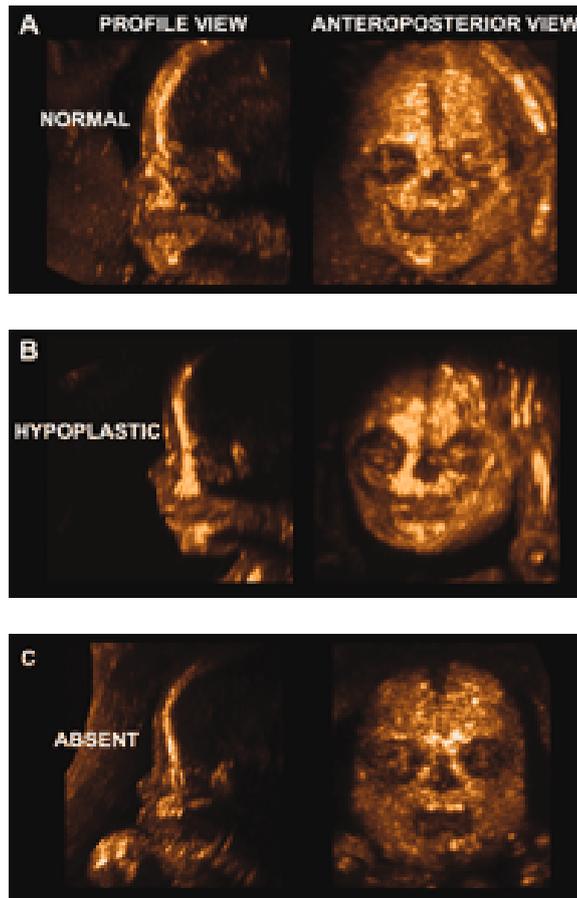


Figura 38: Resumo dos padrões de ossificação dos ossos nasais observados em reconstrução tridimensional (3D) do crânio fetal. (A) Osso nasal Normal. (B) Osso nasal hipoplásico ou atraso na ossificação. (C) Ossos nasais ausentes<sup>44</sup>.

Segundo Benoit and Chaoui (2005), através da ecografia a três dimensões é possível diferenciar entre ausência bilateral, ausência unilateral, hipoplasia ou presença dos ossos nasais em fetos com trissomia 21, o que representa uma vantagem em relação à ecografia a duas dimensões que apenas classifica o osso nasal como presente ou ausente. Três padrões de ossificação são identificados pela ecografia 3D: desenvolvimento normal (osso nasal presente), atraso na ossificação (osso nasal hipoplásico) e ausência do osso nasal (uni ou bilateral)<sup>66</sup>.

O estudo ecográfico 3D da face fetal permite também identificar a presença de um afastamento entre os dois ossos nasais que se mostra geralmente mais amplo na presença de hipoplasia. A avaliação padrão da face fetal no plano médio-sagital pode aumentar a taxa de falsos-positivos ao não possibilitar a visualização da imagem do osso nasal neste corte. Além disso, o diagnóstico de ausência unilateral do osso nasal, observada em cerca de 10% dos fetos com trissomia 21, capaz de ser identificada apenas com a ecografia 3D, poderia ser interpretado como osso nasal presente e normal à ecografia 2D, reduzindo a taxa de detecção. Contudo, apesar destas observações, não se demonstrou diferença na avaliação do osso nasal utilizando os dois tipos de estudo ecográfico (3D vs 2D). Tais observações podem ser o resultado da orientação dada aos operadores de que sempre que se posicione o feixe acústico na linha mediana da face fetal devem ser realizados movimentos de bascula no sentido látero-lateral, para certificar o adequado posicionamento. Isto permite, por exemplo, visualizar ossos nasais, mesmo que afastados entre si na linha mediana<sup>44</sup>.

Gonçalves *et al.*, no seu estudo de 2004, avaliando as características fenotípicas de ausência ou hipoplasia do osso nasal por abordagem ecográfica tridimensional, verificaram que o osso nasal presente ou hipoplásico surgiu no corte de perfil como uma linha ecogénica e que apenas o corte antero-posterior (coronal) permitiu distinguir estes dois padrões de ossificação (osso nasal normal/presente *versus* hipoplásico). Ausência completa dos ossos nasais foi melhor observada no corte médio-sagital (perfil)<sup>44</sup>.

Peralta *et al.* (2005) realizaram um estudo em que avaliaram o perfil de 450 fetos através de ecográfica tridimensional. O objectivo inicial do trabalho foi detectar, com a utilização do modo multiplanar da ecografia tridimensional, a presença de sinostose não calcificada, e verificar se este achado poderia levar ao diagnóstico erróneo de ausência

do osso nasal (Figura 39). Observou-se que em 421 (93.6%) dos 450 casos os ossos nasais foram considerados presentes durante a avaliação ecográfica convencional. Usando o modo multiplanar da ecografia tridimensional, em 83 (19.7%) destes 421 fetos foi detectado um espaço não calcificado correspondente à sinostose nasal e em 36 (43.4%) destes casos foi possível demonstrar ausência do osso nasal num plano sagital estrito da face, passando pela sinostose. Em 29 (6.4%) dos 450 casos, os ossos nasais estavam ausentes durante avaliação ecográfica bidimensional. Dentre estes, a avaliação tridimensional possibilitou verificar que, na verdade, havia ausência de ambos os ossos nasais em 25 (86.2%) casos e ausência de somente um dos ossos nasais (ausência unilateral) em quatro (13.8%). Demonstrando estes resultados a importância da ecografia 3D na avaliação de ausência unilateral do osso nasal. Todos os casos do estudo foram submetidos a exame invasivo para determinação do cariótipo fetal, sendo que 404 fetos tinham cariótipos normais e 46 apresentaram aberrações cromossômicas, as quais incluíram 31 casos de trissomia 21. Dentre os fetos com cariótipos normais, três (0.7%) tiveram ausência uni ou bilateral dos ossos nasais. Em contrapartida, ausência uni ou bilateral dos ossos nasais foi observada em 19 (61.3%) dos fetos com T21 e em 7 (46.7%) dos fetos com outras anomalias cromossômicas. A importância deste estudo reside no facto de que a presença de espaço não calcificado na sinostose nasal durante o exame morfológico do primeiro trimestre pode ser encontrada em aproximadamente 20% dos fetos e em 40% destes uma imagem sagital estrita da face pode levar a falsa impressão de osso nasal ausente. No entanto, devido às dimensões reduzidas deste espaço, qualquer movimento látero-lateral durante a avaliação ecográfica convencional permite a identificação do osso nasal, evitando-se diagnósticos falsos-positivos<sup>67</sup>.

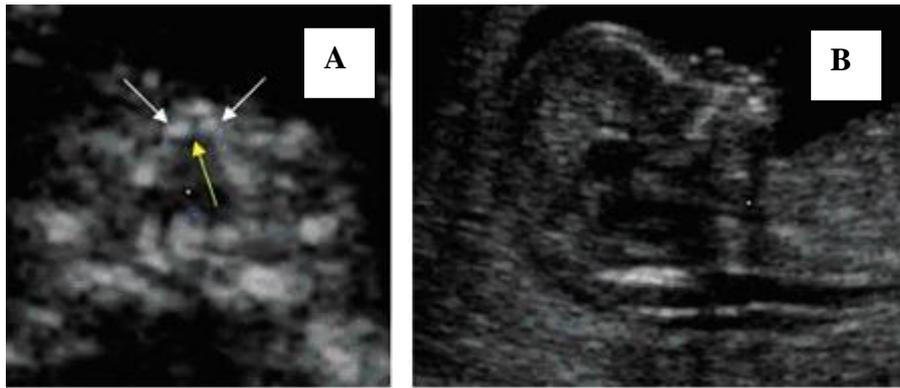


Figura 39: Imagens transversal (A) e médio-sagital (B) da face fetal com o modo multiplanar da ecografia tridimensional. As setas brancas indicam os ossos nasais e a seta amarela o espaço entre eles<sup>67</sup>.

Através dos diversos estudos realizados sobre ecografia 2D versus 3D na avaliação do perfil fetal, não se pode afirmar que a abordagem tridimensional supere a bidimensional. Resultados semelhantes quando à reprodutibilidade das duas técnicas têm sido encontrados. Contudo, é evidente a vantagem da ecografia 3D na detecção de ausência unilateral do osso nasal.

#### 4.3.2.3.7. Osso nasal no rastreio pré-natal de aneuploidias

A avaliação do osso nasal no 1º trimestre da gestação envolve a determinação ecográfica de sua presença *versus* sua ausência. No 2º trimestre envolve a medição do comprimento do osso nasal, onde a hipoplasia apresenta relação com a síndrome de Down. Contudo, a avaliação deste marcador no 2º trimestre é problemática uma vez que a definição de hipoplasia do osso nasal pode encaixar em 3 categorias: osso nasal ajustado à idade gestacional pelo uso da razão diâmetro biparietal/medida do osso nasal; simples medição do osso nasal baseado num “cut-off” pré-estabelecido; e definição de

hipoplasia do osso nasal baseada em curvas de normalidade estabelecidas a partir de fetos normais<sup>18,45</sup>.

#### **4.3.2.3.7.1. Osso nasal no rastreio combinado do 1º trimestre**

O objectivo do rastreio dos defeitos cromossómicos no primeiro trimestre da gestação é identificar os fetos de alto risco para estas anomalias, realizando o diagnóstico invasivo principalmente neste grupo, uma vez que estas técnicas implicam uma taxa relativa de abortamento<sup>10</sup>.

A grande maioria das grávidas prefere que o cálculo do risco para aneuploidia seja realizado no 1º trimestre em vez de no 2º. Esta preferência mantém-se mesmo quando são informadas de que a maior parte dos fetos com anomalias detectados no 1º trimestre irão abortar antes do 2º trimestre. Está provado que as mulheres preferem saber se o feto era acometido por síndrome de Down ou outra cromossomopatia independentemente da evolução da gravidez e ainda por cima valorizam o conhecimento de uma alteração/anomalia fetal se a gestação evoluir para abortamento<sup>4</sup>.

A alteração do osso nasal vista nos fetos aneuplóides provavelmente é controlada por mecanismos que diferem das alterações associadas a outros marcadores (TN,  $\beta$ -hCG e PAPP-A), permitindo que sejam validados como variáveis independentes. Esta diversidade fisiopatológica na origem das alterações dos marcadores permite oferecer melhora da sensibilidade do rastreio de cromossomopatias ou baixar a taxa de falsos-positivos, o que reduz diversas perdas gestacionais secundárias aos procedimentos invasivos, calculadas em torno de 1%<sup>2,6</sup>.

O rastreio da Síndrome de Down e dos defeitos cromossómicos maiores pode ser realizado entre a 11<sup>a</sup> e a 13<sup>a</sup> semana e seis dias de gestação, combinando idade materna, espessura da TN e as concentrações sanguíneas maternas da porção livre da  $\beta$ -hCG e PAPP-A. Com esta associação, cerca de 5% da população será submetida a um exame invasivo para diagnóstico definitivo e 90% dos fetos portadores de trissomia 21 serão identificados<sup>1,4,10,24,37</sup>. Com a adição do osso nasal ao rastreio combinado do 1<sup>o</sup> trimestre, os índices de detecção podem ultrapassar os 95% com semelhante taxa de falsos-positivos (5%) ou, alternativamente, podem ser de 90%, com a redução pela metade da taxa de falsos-positivos (2,5%) e, conseqüentemente, do número de testes invasivos<sup>2,3,10,23,24,33,55,57</sup>.

Actualmente, o osso nasal pode ser incorporado no rastreio combinado do 1<sup>o</sup> trimestre através de duas abordagens diferentes. Na primeira, o osso nasal é avaliado em todas as grávidas submetidas ao rastreio, e o risco equivalente à sua presença ou ausência ecográfica é multiplicado ao risco fetal estimado pela idade materna, medida da TN e concentrações sanguíneas da porção livre da  $\beta$ -hCG e da PAPP-A. Alternativamente, visto que o tempo de treino necessário para se tornar competente na avaliação deste novo marcador é maior do que o tempo de treino para a realização do rastreio utilizando a TN, a segunda abordagem é de um manejo em dois estágios, definindo o risco individual de estar grávida de um feto portador de uma anomalia cromossómica, sendo o osso nasal utilizado como marcador secundário<sup>4,10,24,37</sup>.

A primeira fase do rastreio envolveria a avaliação da TN e das concentrações sanguíneas maternas da  $\beta$ -hCG e da PAPP-A. As grávidas seriam, então, divididas em três grupos de risco fetal para aneuploidias, de acordo com os resultados deste rastreio no 1<sup>o</sup> trimestre: grupo de alto risco (risco de 1/100 ou maior), grupo de risco intermédio

(1/101-1.000) e grupo de baixo risco (1/1.001 ou menor). Ao grupo de alto risco seria proposto/oferecido um exame invasivo (biópsia das vilosidades coriônicas ou amniocentese) para confirmação do cariótipo fetal e ao grupo de baixo risco seria indicado reavaliação do risco por meio da ecografia no 2º trimestre. Para a grávida que se encontrasse localizada no grupo de risco intermédio, seria proposto um exame adicional, utilizando-se este novo marcador ecográfico (osso nasal). Caso este parâmetro se encontrasse alterado (ausente ou hipoplásico), seria oferecido à grávida o diagnóstico invasivo no primeiro trimestre. Caso estivesse dentro dos limites da normalidade, a grávida seria encaminhada para o grupo de baixo risco. Com esta avaliação adicional, os índices de detecção podem ultrapassar os 95%<sup>4,10,24,37</sup>.

Portanto, o estudo do osso nasal possibilita aumentar a confiança no rastreio, seja para elevar ou reduzir a suspeita de aneuploidias. Este facto foi ressaltado quando se estimou aumento de 90 para 97% da sensibilidade do rastreio para trissomia 21 ou redução de 5 para 2,5% de falsos-positivos ao associar o estudo da presença ou ausência desta estrutura fetal ao rastreio combinado do 1º trimestre<sup>6,50</sup>.

Na avaliação da possibilidade de inclusão do osso nasal no rastreio combinado do 1º trimestre, os diversos autores demonstraram resultados similares, o que aumenta a confiabilidade dos resultados. O osso nasal é um marcador não-invasivo, fácil de avaliar desde que realizado por operadores experientes e altamente sensível para cromossomopatias, principalmente para síndrome de Down. Portanto, sua avaliação no 1º trimestre é de extrema importância uma vez que pode diminuir para metade o número de exames invasivos realizados, diminuindo consequentemente o número de abortamentos iatrogénicos.

#### 4.3.2.3.7.2. Osso Nasal no 2º Trimestre

A avaliação do risco de aneuploidia no 2º trimestre é, usualmente, realizada entre as 15 e as 22 semanas de gestação. É feita uma colheita de sangue da grávida para pesquisa de determinados marcadores bioquímicos (alfafetoproteína, Estriol livre,  $\beta$ -Hcg e Inibina A) e realiza-se um exame ecográfico, conhecido por Ecografia Morfológica. Deve ser feita uma correcta datação da gravidez através de estudo ecográfico, uma vez que o valor dessas substâncias varia com a idade gestacional. Detecta risco aumentado para T21, assim como para outras anomalias cromossómicas<sup>12,19</sup>.

No momento da realização dos testes de rastreio do 2º trimestre, é fundamental levar em consideração os resultados dos exames de rastreio realizados anteriormente. Ou seja, o risco final corrigido em função dos marcadores ecográficos e das dosagens bioquímicas maternas, realizadas no 1º trimestre da gestação, passa a ser considerado o risco inicial para os testes realizados nesta fase.

No 2º trimestre de gestação há evidências de que o estudo do osso nasal poderá ser o marcador isolado com maior força. Segundo Bromley *et al.* (2002), estudando uma população de alto risco para aneuploidia referenciada para realização de amniocentese, a ausência do osso nasal fetal em fetos cromossomicamente normais no 2º trimestre ocorreu apenas em um único feto que apresentava múltiplas alterações estruturais no exame ecográfico. Nos fetos acometidos pela T21 apenas 37% apresentaram ausência ecográfica do osso nasal, revelando que provavelmente os restantes 63% apresentariam diferentes graus de hipoplasia do tecido ósseo nasal, tendo sido classificado neste estudo como presente (Figura 40 e 41). Estes resultados demonstram que ausência do osso

nasal entre as 15 e as 22 semanas pode ser uma observação muito preocupante e altamente sugestiva de síndrome de Down. Nesta população de alto risco, um osso nasal pequeno ou ausente foi claramente associada a um elevado risco de síndrome de Down. Contudo, estes resultados podem não ter o mesmo significado numa população de baixo risco<sup>52</sup>.



Figura 40: Vista médio-sagital do perfil fetal em feto euploíde com 20 semanas de gestação<sup>52</sup>.

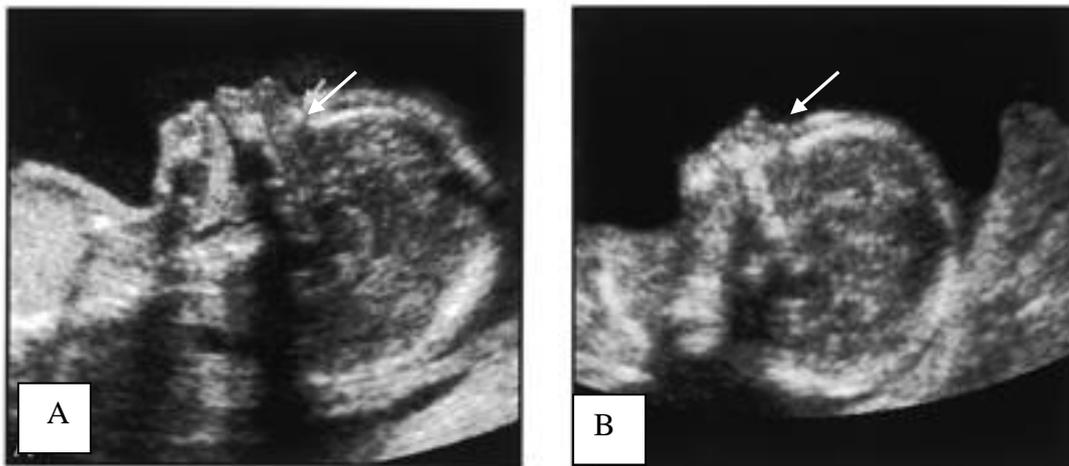


Figura 41: (A) Plano médio sagital de feto de 19 semanas de gestação com Síndrome de Down mostrando osso nasal de pequenas dimensões (seta). (B) Perfil sagital de feto com 16 semanas com ausência do osso nasal (seta)<sup>52</sup>.

Bunduki *et al.*, medindo o comprimento do osso nasal de 1923 fetos no 2º trimestre, identificou 59% dos fetos com síndrome de Down com 5.1% de falsos-positivos, classificando os ossos nasais como hipoplásicos se abaixo do percentil 5 da curva de normalidade<sup>61</sup>. Se abordagem semelhante poderá ser aplicada no 1º trimestre, permanece actualmente a dúvida.

Prefumo *et al.*, no seu estudo de 2006, verificaram que apenas 1/3 a 1/4 dos fetos com trissomia 21 exibem ausência completa do osso nasal no 2º trimestre, o que poderá significar que os restantes fetos com esta trissomia possuem diferentes graus de hipoplasia do osso nasal classificados nesta fase da gestação como ossos nasais presentes<sup>57</sup>.

Os resultados dos estudos realizados em gravidezes do 2º trimestre demonstram que a medição do osso nasal e sua comparação com curvas de normalidade estabelecidas para a população em estudo, poderá ser incluído como factor de ajuste do risco fetal para aneuploidias num futuro próximo.

#### **4.3.2.3.8. Avaliação do Osso Nasal em Gestações Gemelares**

A incidência de gestações gemelares tem aumentado nos últimos anos devido aos problemas cada vez mais frequentes de infertilidade, levando os casais a recorrer à reprodução medicamente assistida<sup>68</sup>.

Tanto a idade materna avançada quanto as gestações múltiplas estão associadas a taxas mais elevadas de anomalias cromossômicas<sup>69</sup>.

O rastreio pré-natal do 1º trimestre combinando a idade materna, a medida ecográfica da TN e as concentrações sanguíneas maternas da  $\beta$ -hCG e da PAPP-A, oferece uma avaliação efectiva das anomalias cromossômicas em grávidas de gémeos, apresentando taxa de detecção de 72% com 5% de falsos-positivos<sup>68</sup>. No estudo realizado por Cleary-Goldman *et al.* (2008), analisando 4188 fetos de gravidezes gemelares, verificaram que a inclusão da avaliação do osso nasal nestes fetos, aumentou a taxa de detecção de cromossomopatias para 89% com uma taxa de falsos-positivos idêntica (5%)<sup>69</sup>.

Na avaliação das gestações gemelares monocoriônicas é importante salientar que apesar de apresentarem maior risco de malformações estruturais por erros de divisão do embrião, a avaliação de presença/ausência dos ossos nasais neste tipo de gestação gemelar necessita ser realizada apenas num dos fetos, uma vez que são geneticamente idênticos, e portanto apresentam risco semelhante para aneuploidias.

Não há consenso quanto à utilização de gestações gemelares para a construção de curvas de percentis. Há tendência em não considerá-las, pois o crescimento fetal pode ser menor que em gestações simples, embora alguns autores as tenham utilizado em seu estudo<sup>50</sup>. Em alguns estudos, fetos de gestações múltiplas foram incluídos após o estudo estatístico demonstrar que não havia diferença significativa entre suas medidas e as dos fetos de gestações simples. Esta é uma interessante contribuição, na medida em que demonstra que esta curva pode ser empregue em gestações múltiplas<sup>69</sup>.

A inclusão do osso nasal como marcador de rastreio pré-natal assume extrema importância neste tipo de gestações, uma vez que actualmente a maioria das gravidezes gemelares são resultado de reprodução medicamente assistida. Estas grávidas/casais evitarão a todo o custo submeter-se a um exame invasivo, contudo primam por uma gravidez tranquila o que depende do conhecimento de que os bebés terão baixo risco de cromossomopatias, principalmente síndrome de Down.

## **5. CONCLUSÃO**

O Rastreio Combinado do 1º Trimestre é, actualmente, a abordagem mais efectiva na detecção pré-natal de cromossomopatias, principalmente da Síndrome de Down. Combinando idade materna, marcadores ecográficos (translucência da nuca, osso nasal, ducto venoso, entre outros) e marcadores serológicos ( $\beta$ -hCG e PAPP-A) é possível despistar aneuploidias fetais com a maior taxa de sensibilidade e a menor taxa de falsos-positivos.

O principal objectivo do Rastreio Pré-Natal é limitar ao máximo o número de mulheres submetidas a técnicas invasivas, nomeadamente amniocentese (a partir da 16ª semana de gestação) ou biópsia das vilosidades coriónicas (a partir da 11ª semana), dado a seu risco de abortamento (0,5 a 1%), através de um refinamento na técnica de selecção das grávidas de alto risco.

Limitar a realização dos exames invasivos às mulheres de idade avançada ( $\geq 35$  anos), como ainda se faz actualmente em Portugal, não detecta os 80% das gravidezes

com síndrome de Down, uma vez que as mulheres entre os 20 e os 35 anos são, apesar de tudo, as que mais engravidam.

O rastreio combinado do 1º trimestre tem, portanto, a finalidade de determinar o risco individual de uma mulher ter um feto com aneuploidia, independentemente da sua idade. O Risco Fetal é calculado após a introdução de uma série de dados, como sejam a idade materna, a idade gestacional, o resultado da ecografia (medida da TN) e da serologia materna ( $\beta$ -hCG e PAPP-A), num “software” (programa de computador) que automaticamente calcula o Risco Fetal para Aneuploidias. Dependendo então do resultado ser acima ou abaixo de um determinado “cut-off”, a mulher é encaminhada ou não a uma consulta de Diagnóstico Pré-Natal onde um exame invasivo é oferecido. Deste modo, um rastreio mais justo é realizado, nem as mulheres acima dos 35 anos serão submetidas a exames invasivos diagnósticos desnecessários, nem as mulheres de idades inferiores serão confrontadas com o nascimento de um bebé com cromossomopatias se essa não for a sua vontade. É importante ressaltar que este “software” deve ser cedido por uma entidade reguladora, como a *Fetal Medicine Foundation* e que sem ele o cálculo do Risco Fetal para Aneuploidias não pode ser calculado.

Em Portugal, actualmente, nem todos os serviços dispõem de algum tipo de “software” de cálculo de risco e, portanto, só numa minoria de locais é possível obter o Risco Fetal para Aneuploidias através do rastreio combinado. Na maioria dos serviços, o rastreio pré-natal é realizado utilizando-se principalmente a idade materna  $\geq 35$  anos, sendo oferecido um teste diagnóstico a todas as mulheres acima desta faixa etária. Contudo, outros factores contribuem também para classificar a mulher em risco aumentado de cromossomopatia fetal, como seja: história familiar de aneuploidias,

gravidez anterior afectada por uma cromossomopatia, alterações ecográficas sugestivas de cromossomopatias, nomeadamente aumento da translucência da nuca, pais com cromossomopatias ou com defeitos genéticas (translocações), entre outros.

Na medicina actual, tem-se percebido a dificuldade em identificar um marcador que se associe isoladamente a uma determinada doença. Portanto, ao rastreio pré-natal do 1º trimestre têm sido adicionados uma série de novos marcadores (osso nasal, ducto venoso, regurgitação tricúspide, frequência cardíaca fetal, ângulo frontomaxilofacial), com o intuito de atingir 100% de sensibilidade.

O osso nasal é visto nos dias de hoje como um marcador muito promissor, podendo ser incorporado no rastreio combinado do 1º trimestre, através da avaliação da sua presença/ausência, dada a sua alta sensibilidade para discriminar entre fetos com cromossomopatias, principalmente trissomia 21, 18 e 13 e monossomia X, e fetos cromossomicamente normais.

Como o crescimento do osso nasal é um fenómeno linear e contínuo com o evoluir da gravidez, apresentando relação linear com o comprimento do fémur e dos diâmetros biparietal e abdominal, logicamente a probabilidade de sua ausência em fetos euplóides é tanto maior quanto mais precoce for a gestação e, conseqüentemente, o risco de haver cromossomopatia na ausência deste osso é maior quanto mais avançada for a gravidez.

A avaliação da ausência ecográfica do osso nasal é considerada mais difícil do que o estudo da translucência da nuca e ainda não está totalmente incorporada ao rastreio das cromossomopatias. Deve ser realizada por técnicos experientes e certificados na

avaliação da translucência da nuca e regras estritas devem ser seguidas para discriminar entre ossos nasais presentes ou ausentes. Com isto, torna-se imperativo que os operadores que se propõem a examinar o perfil fetal recebam treino apropriado e certificação de sua competência na realização do procedimento.

Há a necessidade de se difundir a padronização do estudo ecográfico do osso nasal para que os resultados das diversas pesquisas sejam comparáveis e haja segurança em utilizá-lo como método de rastreio. Contudo, não se encontrou, até ao momento, trabalho na literatura que tenha confrontado a avaliação qualitativa do osso nasal (presente/ ausente) com a avaliação quantitativa (curva de normalidade). Sendo assim, neste momento, a utilização do critério presente/ausente do osso nasal, de mais fácil realização técnica, seria mais vantajosa do que a utilização de curva de normalidade.

No 1º trimestre, a avaliação da presença/ausência ecográfica dos ossos nasais fetais e sua combinação com os restantes marcadores já em uso nesta época da gestação tem demonstrado ter relevância na determinação do risco fetal, já que é considerado um marcador de risco independente. Além disso, é um marcador não invasivo, fácil de ser visualizado quando avaliado por operadores experientes e com boa aceitabilidade pelas grávidas e médicos. Como pode haver significativa diferença na ecogenicidade entre os ossos nasais de diferentes fetos, deve-se redobrar a atenção na sua identificação, quando sua aparência é somente uma linha muito fina. Há também a necessidade de se padronizar se uma imagem menos ecogénica e mais fina que a pele deve ser classificada com osso nasal presente, ausente ou hipolásico, e neste caso se a medida do seu comprimento deve ser realizada. Estudos prospectivos e randomizados, em populações de baixo risco, se tornam necessários para avaliar se a mensuração do comprimento do

osso nasal no primeiro trimestre oferece benefício adicional além da avaliação qualitativa de sua presença ou ausência.

No rastreio do 2º trimestre, o objectivo actual é introduzir a sua mensuração, uma vez que está provado que o osso nasal hipoplásico (atraso na ossificação normal dos ossos nasais) também apresenta associação com T21, T18, T13 e monossomia X. Valores discordantes das mensurações do osso nasal entre as curvas de normalidade publicadas indicam que estabelecer o percentil que será o ponto de corte para o diagnóstico de hipoplasia do osso nasal fetal, ao longo da gestação, talvez seja o próximo passo, permitindo associar esta alteração aos demais marcadores pré-natais das aneuploidias.

A visualização e/ou a medida do comprimento do osso nasal no 1º e 2º trimestres da gestação sofre influência da origem étnica e racial. Verificou-se que mulheres de raça não caucasiana apresentam maior probabilidade de ausência do osso nasal na ecografia do 1º trimestre. Portanto, as características raciais e étnicas devem ser ajustadas para a correcta utilização deste marcador na pesquisa de trissomia 21 no rastreio pré-natal para cromossomopatias. Desafiante, também, será a elaboração de curvas de normalidade do tamanho do osso nasal fetal específicas para cada grupo étnico, mais notadamente caucasiano, africano e oriental.

Devido aos resultados da fraca associação entre ausência do osso nasal e aneuploidias em populações de baixo risco (população geral/não seleccionada), a avaliação do osso nasal no 1º trimestre parece ser mais útil se usado como marcador secundário na abordagem em 2 passos (modelo contingente) em mulheres com risco intermédio, ou seja, quando o risco materno não é elevado o suficiente que justifique a

realização de um exame invasivo, nem baixo o suficiente para tranquilizar a grávida/casal.

Na actualidade, vive-se um momento de amadurecimento da técnica de avaliação ecográfica do osso nasal fetal, não só procurando a padronização para melhorar a sua reprodutibilidade, como para descobrir se informações obtidas com a ecografia tridimensional (3D) determinarão novos pontos de referência anatómica na avaliação desta estrutura. Em alguns estudos, a ecografia 3D permitiu detectar ausência unilateral de um dos ossos nasais, característica não distinguível por ecografia 2D, e também associada a maior probabilidade de cromossomopatias. Contudo, o desempenho global de ambas as abordagens na detecção do osso nasal foi semelhante na maioria dos estudos.

Os resultados obtidos nos vários estudos deverão ser reavaliados e revalidados e ainda demorará até à mobilização dos médicos clínicos e dos técnicos/operadores para a visualização do osso nasal fetal e sua inclusão no rastreio combinado do 1º trimestre ou como marcador secundário num grupo estrito de mulheres com risco. Um problema importante e que não deve ser esquecido é que um número significativo de grávidas não inicia o rastreio pré-natal no primeiro trimestre.

Actualmente, por incrível que pareça muitos obstetras que fazem Medicina Fetal não entendem o Cálculo de Risco e continuam a achar que o risco pela idade materna é fixo. As mulheres com mais de 35 anos e com marcadores ecográficos (TN, osso nasal, entre outros) e bioquímicos ( $\beta$ -hCG e PAPP-A) dentro dos valores da normalidade, continuam a ser encaminhadas para a realização de um exame invasivo, apesar de o risco de conceberem um feto com cromossomopatias ser baixo. Contudo, mesmo os

médicos a par desta nova realidade, pouco ou nada podem fazer por estas mulheres até que o “software” para cálculo do risco fetal seja introduzido como método de rastreio.

## **6. BIBLIOGRAFIA**

1. Wenstron KD. First trimester Down syndrome screening: component analytes and timing for optimal performance. *Sem Perinatol* 2005; 29: 195-202.
2. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001 358: 1665-7.
3. Rosen T, D'Alton ME. Down syndrome screening in the first and second trimesters: what do the data show? *Semin Perinatol* 2005; 29: 367-75.
4. Nicolaides K.H. First trimester screening for chromosomal abnormalities. *Sem Perinatol* 2005; 29: 190-194.
5. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic Markers of Fetal Aneuploidy—A Review. *Placenta*. 2003; 24: S88–S98.
6. Estroff JA. Prenatal Diagnosis and Imaging of Genetic Syndromes. *Seminars in Roentgenology* 2004; 39: 323-35.

7. Budorick NE, O'Boyle MK. Prenatal diagnosis for detection of aneuploidy: the options. *Radiol Clin N Am* 2003; 41: 695-708.
8. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003c; 22:31-5.
9. Sonek JD, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal Bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 152-5.
10. Nicolaides KH, Duarte LB, Marcolim AC, Duarte G. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(12):647-53.
11. Regateiro, F. J. *Manual de Genética Médica*, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra 2003.
12. Reddy UM, Wapner RJ. Comparison of first and second trimester aneuploidy risk assessment. *Clinical Obstetric* 2007; 50: 442-53.
13. Silva MFMC, Kleinhans ACS. Cognitive processes and brain plasticity in Down Syndrome. *Rev. Bras.* 2006; 12: 123-138.
14. Holmgren C, Lacoursiere DY. The Use of Prenatal Ultrasound for the Detection of Fetal Aneuploidy. *Lippincott Williams Wilkins* 2007; 50: 442-53.

15. Grant SG. Options for Down Syndrome Screening: What Will Women Choose? *J Midwifery Women`s Health* 2005; 50: 211-18.
16. Nicolaides KH, Figueiredo DB. O exame ultra-sonográfico entre 11–13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres 2004.
17. <http://www.apdpn.org.pt/>
18. Dulay AT, Copel JA. First-Trimester Ultrasound: Current Uses and Applications. *Semin Ultrasound CT MRI* 2008; 29:121-131.
19. Ferreira M. Rastreo pré-natal. *Rev Port Clin Geral* 2003;19:443-6.
20. Pinto Júnior W. Prenatal diagnosis. *Ciênc. saúde coletiva* 2002; 7(1): 139-157.
21. Murta CGV, França LC. Nuchal Translucency Measurement in the Screening of Chromosomal Abnormalities. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24: 167-73.
22. Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192, 1761–7.
23. Stevenson S. Nasal Bone Measurement to Diagnose Down Syndrome. *Baylor University* 2008; 8: e7-e10.

24. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaidis KH. Nasal bone in first trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 109–14.
25. D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Additional Benefits of First Trimester Screening. *Semin Perinatol* 2005; 29:405-411.
26. Fidalgo TRF, Gonçalves RAB, Bandoni RCPS. BETA HCG: Estudo Comparativo dos Testes Imunocromatográficos e de Quimioluminescência. *NewsLab* 2004; 102-3.
27. Medeiros SF, Norman RJ. Molecular forms of human chorionic gonadotropin: characteristics, assays and clinical use *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(4): 251-63.
28. Cerveira I, Brito M, Loureiro J, Portugal A, Santos L, Ribeiro J, et al. PAPP-A in first trimester as predictive factor of perinatal prognosis. *Edit med* 2009; 26: 61-4.
29. Valença FMAP, Martins WP, Mauad Filho F. Aneuploidy: first trimester sonographic markers. *EURP* 2009; 1(1): 37-39.
30. Gomes AG, Cesar Augusto Piccinini CA. Obstetric ultrasound and mother-fetus relationship in normal and abnormal diagnoses. *Estudos de Psicologia* 2005; 22(4): 381-393.
31. Malone FD, D'Alton ME. First-Trimester Sonographic Screening for Down Syndrome. *Am College Obstet Gynecol* 2003; 102: 1066-79.

32. Podobnik M, Singer Z, Podobnik-Sarkanji S, Bulic M. First trimester diagnosis of cystic hygromata using transvaginal ultrasound and cytogenetic evaluation. *J Perinat Med* 1995; 23:283-91.
  
33. Malone FD, Ball RB, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL et al. First-trimester Nasal Bone Evaluation for Aneuploidy in the General Population: Results from FASTER trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1222-8.
  
34. Murta CGV, Moron AF, Avila MAP. Doppler Velocimetry in Screening of Aneuploidy in the First Trimester of Gestation. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23:291-8.
  
35. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23(4): 341-5.
  
36. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005; 25(10): 901-5.
  
37. Nicolaides K.H, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and

estimation of the potential impact of individual risk orientated two stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-6.

38. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(2): 151-5.
39. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetus with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26(1): 22-7.
40. Pettersen H, Sakurai E, Lima RB, Faria M. Fetal Heart Rate in the First Trimester of Pregnancy. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2001; 23: 567-71.
41. Francisco RPV, Nomura RMY, Miyadahira S, Zugaib M. Diástole Zero ou Reversa à Dopplervelocimetria das Artérias Umbilicais. *Rev Ass Med Brasil* 2001; 47(1): 30-6.
42. Nomura RMY, Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Cardiotocografia em Gestações com Diástole Zero ou Reversa nas Artéria Umbilicais: Análise dos Resultados Perinatais. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(1): 79-85
43. 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 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 218-23.

44. Goncalves LF, Espinoza J, Lee W, Schoen ML, Devers P, Mazor M, et al. Phenotypic characteristics of absent and hypoplastic nasal bones in fetuses with Down syndrome: description by 3-dimensional ultrasonography and clinical significance. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1619-1627.
45. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195: 1219–30.
46. Ville Y. What is the role of fetal nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1-3.
47. Lopes ACV, Santos KP, Toralles MBP, Almeida AM, Lopes LV, Matos EC et al. Estudo da translucência nugal, ducto venoso, osso nasal e idade materna na detecção de cromossomopatia fetal em uma população de alto risco. *Radiologia Brasileira* 2008; 41:93-7.
48. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 259–264.
49. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5): 304-7.

50. Mazzoni Júnior GT, Faria M, Castro MJBV, Chaves AS, Teixeira LS, Correa Júnior MD, Pettersen H. Ultrasonographic assessment of fetal nasal bone: normal ranges throughout gestation. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(3): 151-7.
51. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC.. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:930-2.
52. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1387-94.
53. 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(1):15-8.
54. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003a; 23: 306-10.
55. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, Krantz DA. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 1107–1111.

56. Senat MV, Bernard JP, Boulvaion M, et al. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 138-41.
57. Prefumo F, Saira S, Bhide A, Thilaganathan B. First trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 828-833.
58. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 36-9.
59. Cossi PS, Araujo Júnior E, Bussamra LCS, Guimarães Filho HA, Nardoza LMM, Moron AF. Measurement of fetal nasal bone length in the period between 11 and 15 gestational weeks in a Brazilian population: a preliminary study. *Radiol Bras.* 2008; 41(3):155–158.
60. Moon MH, Cho JY, Lee YM, et al. Nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy in the Korean population. *Prenat Diagn.* 2006;26:524-7.
61. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21(2):156-60.

62. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat. Diagn* 2003; 23: 784-7.
63. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I et al. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 22: 22-6.
64. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Cahill A, Dunn L, Macones GA. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:361.e1-361.e4.
65. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG* 2004;111:109-12.
66. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional Ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bone in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 19-24.
67. Peralta CFA, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11-13+6 weeks of gestation by 3D ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:464-7.

68. Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 588-92.
69. Cleary-Goldman J, Rebarber A, Krantz D, Hallahan T, Saltzman D. First-trimester screening with nasal bone in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 283.e1-283.e3.