

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Julia Barbi Melim

**Indicação de avaliação
cromossômica em gestantes
encaminhadas a um centro de
referência em Medicina Fetal
no Sul do Brasil**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2016**

Julia Barbi Melim

**Indicação de avaliação
cromossômica em gestantes
encaminhadas a um centro de
referência em Medicina Fetal
no Sul do Brasil**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen
Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

**Porto Alegre
2016**

Catálogo na Publicação

Melim, Julia Barbi

Indicação de avaliação cromossômica em gestantes encaminhadas a um centro de referência em Medicina Fetal no Sul do Brasil / Julia Barbi Melim. -- 2016.

64 f. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2016.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen ;
coorientador(a): Rafael Fabiano Machado Rosa.

1. anormalidades cromossômicas. 2. indicação de cariótipo fetal. 3. procedimento invasivo. 4. malformações fetais. I. Título.

Agradecimentos

“Pois Tu formaste o meu interior, Tu me teceste no seio de minha mãe. Graças Te dou, visto que por modo assombrosamente maravilhoso me formaste; as Tuas obras são admiráveis, e a minha alma o sabe muito bem; os meus ossos não Te foram encobertos, quando no oculto fui formado e entretecido como nas profundezas da terra. Os Teus olhos me viram a substância ainda informe, e no Teu livro foram escritos todos os meus dias, cada um deles escrito e determinado, quando nem um deles havia ainda.”
(Salmo 139: 13-16)

Agradeço aos meus amados pais, Neusa e Ilmen, que desde a mais tenra idade se esmeraram em me ensinar a amar os livros e a voar mais alto, sempre.

Agradeço ao meu tio, Prof. Ivo Barbi, cujo brilhantismo acadêmico almejo um dia alcançar.

Agradeço aos meus orientadores: Prof. Paulo Zen e Prof. Rafael Rosa, pela oportunidade de trabalharmos juntos e pela dedicação e paciência da concepção ao término deste projeto.

Agradeço ao Dr. Jorge Telles, por compartilhar seu enorme conhecimento e por me ensinar a amar a Medicina Fetal.

Agradeço ao saudoso Dr. Andres Mejides, que acreditou em mim desde a primeira vez que me viu.

Agradeço às minhas colegas Priscila Ulmi, Victória Guimarães, Isadora Biondo e Marcela Lopes, pelo valioso auxílio na revisão dos prontuários.

Agradeço a toda a equipe do Serviço de Medicina Fetal do HMIPV, em especial ao Dr. André Cunha, à Dra. Rosilene Betat, ao Dr. Luciano Targa, à Dra. Luciane Vieira, ao Dr. Paulo Fell, à Dra. Cristine Dietrich e à Enf. Marli Correa pelo fundamental apoio a este projeto.

Agradeço aos demais funcionários do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, em especial à Sra. Eliana e ao Sr. Carlos Emerson, que com muita paciência sempre atenderam minhas incontáveis solicitações no Arquivo Médico.

Agradeço a todos os pacientes e suas famílias, que disponibilizaram seus dados para que pudéssemos aprofundar nosso conhecimento científico e quiçá auxiliar ainda mais as próximas mães e seus bebês.

Sumário

1. Introdução	8
1.1 Alterações cromossômicas numéricas	10
1.1.1 Aneuploidias	10
1.2 Alterações cromossômicas estruturais	12
1.3 Diagnóstico pré-natal	14
1.4 Testes pré-natais invasivos	15
1.5 Testes pré-natais não invasivos	17
1.6 Ultrassom: a morfologia fetal	19
1.7 O ultrassom de primeiro trimestre	21
1.8 O ultrassom de segundo trimestre	22
1.9 Marcadores maiores e menores	26
1.10 Ecocardiografia fetal	28
1.11 Ressonância magnética fetal	29
1.12 Indicações de cariotipagem fetal	31
1.12.1 Grupo de alto risco	31
1.12.2 Grupo de baixo risco	33
1.13 A importância da avaliação genética	34
1.14 Referências bibliográficas	35
2. Objetivos	38
2.1 Objetivos específicos	38
3. Artigo científico redigido em inglês	39
4. Considerações finais	58
5. Anexos	59
5.1 Protocolo de pesquisa	59
5.2 Parecer substanciado do CEP	63

Resumo da Dissertação

Introdução: a análise citogenética pré-natal permite o estudo intraútero dos cromossomos, fornecendo assim informações importantes para o manejo correto dos pacientes. No entanto, ainda não há um consenso em relação a algumas indicações, especialmente relacionadas a determinados tipos de anomalias congênitas.

Objetivo: Traçar o perfil das gestantes atendidas em um serviço de referência em Medicina Fetal do Sul do Brasil submetidas ao estudo do cariótipo fetal, avaliando especialmente as suas indicações e sugerir abordagens que possam ajudar na decisão de indicar ou não o exame.

Métodos: Os dados foram coletados dos prontuários das gestantes atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Rio Grande do Sul, Brasil, durante 8 anos. As informações coletadas incluíram dados gerais das pacientes; história obstétrica e familiar; resultado do cariótipo fetal e dos demais exames pré-natais.

Resultados: A amostra foi composta por 155 gestantes. A principal indicação para cariotipagem fetal foi a presença de malformação fetal (73,5%). Anormalidades cromossômicas foram identificadas em 38 casos (24,5%). Apenas 78 pacientes (50,3%) haviam sido submetidas ao rastreamento ultrassonográfico de primeiro trimestre, e 44 (56,4%) foram considerados alterados. A ecocardiografia, bem como a ressonância magnética (RM), foram importantes exames complementares, mostrando que a acurácia do ultrassom morfológico para a detecção de defeitos cardíacos foi baixa (22,6%). A presença de defeitos múltiplos foi considerado uma abordagem satisfatória para a

indicação de procedimento invasivo para cariotipagem fetal (área sob a curva ROC: 0,624).

Conclusões: a ecocardiografia fetal e a ressonância magnética podem ser úteis para classificar os defeitos em múltiplos ou isolados, contribuindo assim para a melhor indicação do procedimento invasivo. O planejamento da gravidez, aliado ao maior acesso aos serviços de saúde e à melhor qualificação dos médicos ultrassonografistas, também poderia auxiliar na maior detecção de malformações e, conseqüentemente, de anomalias cromossômicas.

Palavras-chave: procedimento invasivo, indicação de cariótipo fetal, anormalidades cromossômicas, rastreamento ultrassonográfico de primeiro trimestre, ecocardiografia fetal, ressonância magnética fetal, malformações, defeitos múltiplos.

1. Introdução

O campo da Genética tem presenciado grande expansão e impressionantes descobertas desde o trabalho de Gregor Johann Mendel em 1865. Nas últimas décadas, enormes progressos têm sido alcançados, especialmente no domínio da genética molecular humana. Esses avanços, juntamente com o sucesso do projeto genoma humano, permitiram a clonagem e a caracterização de muitos genes. Além disso, essas iniciativas têm ajudado a compreender os mecanismos moleculares subjacentes a muitas doenças genéticas. Como resultado dessa maior compreensão, a Genética está rapidamente se tornando uma parte integrante de todos os ramos da Medicina (Tantravahi e Wheeler, 2003).

As décadas de 1950 e 1960 reuniram importantes avanços no conhecimento da Genética, com a descrição da estrutura em dupla-hélice da molécula de DNA por Watson e Crick em 1953 e a determinação correta do número de cromossomos humanos nas células somáticas, que é de 46, por Tjio e Levan, em 1956. Em 1959, realizou-se a primeira descrição de uma alteração cromossômica por Lejeune e cols., que evidenciaram a primeira trissomia de cromossomos autossômicos, causadora da síndrome de Down. Em 1960, publicou-se a descrição da trissomia do cromossomo 18, que caracteriza a síndrome de Edwards.

Em 1966, Steele e Breg relataram que células cultivadas a partir do líquido amniótico poderiam ser utilizadas para determinar a constituição cromossômica do feto. Esta é atualmente a técnica mais amplamente utilizada em estudos dos cromossomos no período pré-natal. Baseado no sucesso do

cultivo de vários tipos de células, muitos estudos foram conduzidos para estabelecer também a constituição cromossômica de abortamentos humanos e de natimortos (Smeets, 2004). Assim, em 1969 houve a introdução do diagnóstico pré-natal de alterações cromossômicas através da amniocentese. Esta foi criada principalmente para excluir anormalidades, como a síndrome de Down, em mulheres de mais idade e naquelas que tiveram uma criança anterior também afetada (Ferguson-Smith, 2008).

Atualmente, sabe-se que pelo menos um em cada 120 recém-nascidos apresenta uma alteração cromossômica, sendo que cerca de metade deles possui manifestações fenotípicas como resultado desta anormalidade (Stumm e cols., 1999). Estas alterações têm sido encontradas em diversas situações clínicas, tais como no déficit de aprendizagem e nos defeitos congênitos. As anomalias congênitas são responsáveis por cerca de 21% das mortes perinatais e infantis e representam uma importante causa de morbidade, tanto na infância como na vida adulta (Collins e Impey, 2012). Atualmente, sabe-se que a frequência ao nascimento de anomalias cromossômicas na população geral é estimada em cerca de 0,5% (Kessler e cols., 2008). Portanto, a análise citogenética pré-natal tem possibilitado o estudo dos cromossomos ainda intraútero, fornecendo assim importantes informações para o adequado manejo dos pacientes e aconselhamento genético das famílias.

O estudo dos cromossomos – referido como citogenética – pode ser realizado a partir de qualquer tecido com células nucleadas com capacidade de divisão, tais como linfócitos do sangue periférico; fibroblastos da pele; células da medula óssea, das vilosidades coriônicas, do líquido amniótico ou ainda de tecidos sólidos, como as gônadas e as neoplasias. Os cromossomos, após

análise em microscópio óptico, são fotografados e organizados de acordo com o tamanho, a posição do centrômero e o padrão de bandamento. A essa classificação e organização dos cromossomos é dado o nome de cariótipo. Atualmente, existem analisadores de imagem computadorizados utilizados em citogenética que auxiliam na classificação dos cromossomos (Schor e cols., 2003).

Para se descrever cariótipos alterados, indica-se o número total de cromossomos, seguido pelos cromossomos sexuais e pela anormalidade, seja ela um cromossomo adicional ou em falta, ou um cromossomo estruturalmente alterado. Como exemplos de cariótipos alterados temos: 47,XY,+21 (trissomia livre do cromossomo 21), 45,X (monossomia do cromossomo X) e 45,X/46,XX (monossomia do cromossomo X em mosaico) (Schor e cols., 2003).

1.1 Alterações Cromossômicas Numéricas

As alterações cromossômicas numéricas podem ser classificadas em aneuploidias e poliploidias, dependendo da quantidade de cromossomos envolvidos no desequilíbrio.

1.1.1 Aneuploidias

A aneuploidia é o tipo mais comum de alteração cromossômica, ocorrendo em aproximadamente 4% das gestações. As aneuploidias constituem um tipo de alteração numérica na qual as células não contêm um múltiplo de 23 cromossomos. Podem ocorrer monossomias (presença de

apenas um representante de um dado cromossomo), trissomias (presença de três cromossomos em vez do par normal) e, mais raramente, tetrassomias e pentassomias (Schor e cols., 2003).

As aneuploidias são letais para a maioria dos cromossomos. A monossomia está praticamente restrita à monossomia do cromossomo X, à qual resulta na síndrome de Turner. As monossomias autossômicas são, em geral, incompatíveis com a sobrevivência a termo, enquanto que as trissomias de alguns cromossomos são vistas com certa frequência entre nativos. As trissomias completas mais frequentes de cromossomos autossomos são as do 21, 18 e 13, as quais resultam, respectivamente, nas síndromes de Down, Edwards e Patau. As trissomias envolvendo os cromossomos sexuais podem resultar nas constituições 47,XXY, 47,XXX e 47,XYY, ou seja, nas síndromes de Klinefelter, triplo X e duplo Y, respectivamente. Os raros casos de tetrassomia e pentassomia estão restritos aos cromossomos sexuais. As aneuploidias envolvendo os cromossomos sexuais, em geral, resultam em alterações fenotípicas mais brandas do que aquelas envolvendo os autossomos (Schor e cols., 2003).

A incidência das aneuploidias fetais não envolvendo cromossomos sexuais relaciona-se diretamente com a idade materna. As aneuploidias, em geral, têm uma prevalência curiosamente fixa em relação à idade materna e à idade gestacional; podemos dizer, de uma forma geral, que as frequências são de 0,5% nos fetos de gestantes com 35 anos, 1,2% naquelas com 37 anos, 6% nas com 43 anos e 15% nas grávidas com 45 anos (Bunduki e Zugaib, 2000).

1.2 Alterações Cromossômicas Estruturais

As alterações cromossômicas estruturais são menos frequentes que as numéricas. Elas podem envolver um ou mais cromossomos autossômicos, sexuais, ou ambos. Essas alterações resultam de quebras nos cromossomos e subsequente reunião das extremidades rompidas em uma configuração anormal. As quebras cromossômicas podem ser espontâneas ou causadas por agentes clastogênicos, como a radiação ionizante e algumas substâncias químicas. Os rearranjos cromossômicos resultantes podem ser equilibrados ou não-equilibrados com relação à quantidade de material genético por célula. Nos rearranjos equilibrados, não há perda, nem ganho de material genético. Desta forma, as alterações equilibradas não acarretam, como regra geral, efeitos no fenótipo do indivíduo, apesar destes estarem sujeitos a riscos elevados de produzir uma prole com desequilíbrios cromossômicos. No grupo de rearranjos equilibrados, estão incluídas as translocações e as inversões equilibradas (Schor e cols., 2003).

Os rearranjos cromossômicos não-equilibrados são aqueles que apresentam material cromossômico em falta (deleção) ou em excesso (duplicação), resultando em monossomias ou trissomias, respectivamente. Em contraste com as alterações numéricas, cujas aneuploidias estão restritas a poucos autossomos, a variedade de alterações estruturais é enorme, pois as quebras cromossômicas podem ocorrer em diferentes pontos e envolver diferentes cromossomos ou combinações cromossômicas (Schor e cols., 2003).

Durante a divisão celular, os cromossomos são distribuídos equitativamente nas células-filhas. Uma distribuição anormal dos mesmos pode resultar em alterações cromossômicas numéricas. Por outro lado, quebras durante a divisão celular podem resultar em alterações cromossômicas estruturais. Na maioria das vezes, o erro ocorre durante a meiose, resultando em gametas e, portanto, em zigotos, com desequilíbrio cromossômico. Em alguns casos, o erro pode ocorrer após a formação do zigoto, nas divisões mitóticas, levando ao mosaicismo, isto é, a presença num indivíduo de duas ou mais linhagens celulares geneticamente distintas, porém originadas de um mesmo zigoto. O mosaicismo é mais frequentemente observado em alterações envolvendo os cromossomos sexuais. Nestes casos, o fenótipo tende a ser mais leve, dependendo do grau de mosaicismo (Schor e cols., 2003).

Alterações cromossômicas dos autossomos ou dos cromossomos sexuais (tanto numéricas como estruturais) podem ser verificadas em síndromes malformativas, em indivíduos com deficiência mental e hipogonadismo, e em distúrbios da diferenciação sexual. A maioria das alterações cromossômicas não é viável, sendo estas responsáveis por mais de 50% dos abortos espontâneos de primeiro trimestre. Estima-se que a incidência de alterações cromossômicas em recém nascidos seja em torno de 0,7% (Schor e cols., 2003).

Na genética da reprodução, o estudo citogenético está recomendado, tanto em casos de infertilidade e abortamentos espontâneos de causa não conhecida como naqueles de diagnóstico pré-natal e, mais atualmente, pré-implantacional (Schor e cols., 2003).

1.3 Diagnóstico Pré-Natal

Com os recentes avanços em imagem, nas técnicas invasivas, na segurança para a mãe e para o bebê e na melhoria na interpretação de tais testes, a subespecialidade da Medicina Materno-Fetal evoluiu rapidamente. O diagnóstico pré-natal é precedido pelo aconselhamento pré-natal, o qual pode ser um desafio para o obstetra. Este processo envolve a realização de avaliação de risco e implica que o obstetra esteja ciente de todos os testes disponíveis para aconselhar os pais de forma adequada, para que possam tomar decisões informadas sobre o exame pré-natal, as intervenções prováveis e os possíveis resultados (Titus e Moodley, 2012).

Embora as novas tecnologias possam mudar a maneira de obtenção e testagem das amostras para o diagnóstico pré-natal, o princípio subjacente do consentimento informado permanece inalterado. Diretrizes europeias publicadas em 2013 reforçam sobre a necessidade de aconselhamento pré e pós-teste, realizado por um profissional de saúde treinado para garantir que a mulher (e seu parceiro, se for o caso) seja capaz de acessar as informações necessárias para capacitá-la a tomar uma decisão autônoma e usar os resultados como ela deseja, no âmbito das orientações éticas e legais locais (Skirton e cols., 2013).

Na década de 1970, o principal método de triagem das aneuploidias era a idade materna. Por sua vez, na década de 1980, surgiram a bioquímica sérica materna e o exame ultrassonográfico fetal detalhado de segundo trimestre de gravidez. Na década de 1990, a ênfase voltou-se para o primeiro trimestre, quando se percebeu que a grande maioria dos fetos com

aneuploidias poderia ser identificada por uma combinação de idade materna, medida da translucência nuchal (TN) e marcadores séricos maternos (Nicolaides, 2011). A última década vem assistindo o isolamento e a análise do DNA fetal livre ou de células fetais no sangue materno como outro método de teste durante a gravidez (Titus e Moodley, 2012).

O advento da ultrassonografia, da amniocentese, da biópsia de vilos corial e dos marcadores séricos maternos permitiu aos profissionais da saúde oferecer várias fontes de informação potencialmente significativas sobre a saúde do feto, sendo que isso mudou a experiência e as expectativas das mulheres. No entanto, estas tecnologias têm limitações sobre as quais o profissional de saúde e, principalmente, suas pacientes, devem estar cientes. O ultrassom, que é o teste de triagem e de diagnóstico mais facilmente acessível, pode detectar apenas anormalidades físicas. Por outro lado, o rastreio do soro materno fornece apenas uma probabilidade de danos, o que pode ser difícil de interpretar e mensurar (Titus e Moodley, 2012).

Os testes pré-natais podem ser divididos em testes invasivos e não-invasivos.

1.4 Testes Pré-natais Invasivos

Testes pré-natais invasivos necessitam de amostragem de células fetais, um procedimento com desvantagens inerentes. Isto levanta preocupações éticas, pois há possíveis complicações, como perda fetal, corioamnionite na mãe e angústia respiratória e deformidades posturais no recém-nascido. Erros de diagnóstico causados por mosaicismos cromossômicos e contaminação com

células maternas já foram relatados e podem ocorrer na prática. Mulheres em países com recursos limitados muitas vezes iniciam tardiamente o pré-natal e isso prejudicaria a utilidade desses testes, tendo em vista que são viáveis principalmente na primeira metade da gravidez (Titus e Moodley, 2012).

A biópsia de vilosidade coriônica (BVC) consiste na obtenção de amostras de vilo corial no nível do córion frondoso. As principais indicações são a realização de citogenética fetal (usualmente o cariótipo) e pesquisa de doenças gênicas através de técnicas de biologia molecular. O período ideal para a sua realização é da 10^a à 14^a semana de gestação. O risco de perda do produto da concepção é de aproximadamente 1% (além do risco natural de perda constatado nos grupos controles) (Bunduki e Zugaib, 2000). A BVC não deve ser realizada antes das 10 semanas de gestação, pois foi associada com anormalidades de membros no feto. Além disso, o procedimento parece ser mais seguro quando realizado por via transabdominal do que transcervical (Collins e Impey, 2012).

Por sua vez, a amniocentese consiste na retirada de líquido amniótico para diagnóstico citogenético, infeccioso ou de doenças metabólicas fetais, além da indicação terapêutica, como nos casos de polidramnia. As principais indicações da amniocentese diagnóstica são: estudo citogenético e gênico, avaliação do metabolismo e da maturidade fetal, investigação de infecções virais e parasitárias. O risco de perda fetal varia de 0,5 a 1% (além do risco natural de perda observado em grupos controles) (Bunduki e Zugaib, 2000). A amniocentese não deve ser realizada com menos de 15 semanas de gestação, pois há maior risco de perda fetal e de desenvolvimento de pé torto no feto (Collins e Impey, 2012).

A cordocentese ou punção do sangue fetal significa a coleta de sangue a partir dos vasos do cordão umbilical, guiada por ultrassonografia. A coleta do sangue é realizada para estudo citogenético, em especial, diante de achado ultrasonográfico tardio de malformação fetal ou para pesquisa de doenças hereditárias ou, ainda, para controle de eventuais mosaicos em células obtidos por amniocentese. O risco aproximado de perda fetal é de 2% (Bunduki e Zugaib, 2000).

No entanto, os dados indicam que as taxas de aborto associados à amniocentese e à biópsia de vilo corial foram diminuindo ao longo do tempo. Portanto, a melhor estimativa atual da perda gestacional atribuível aos procedimentos diagnósticos invasivos em mãos experientes é de 0,1% para a amniocentese e de 0,2% para o BVC (Norton e Rink, 2015).

Adicionalmente, quando o líquido amniótico ou o sangue fetal são difíceis ou impossíveis de se obter, como, por exemplo, nos casos de hidropsia fetal ou oligodrâmnio, sítios alternativos de punção – como o higroma cístico e a bexiga fetal – podem ser relevantes para a obtenção de material para a análise cariotípica (Ville e cols., 1992; Teoh e cols., 1996; Haeri e cols., 2013).

1.5 Testes Pré-natais Não Invasivos

Testes pré-natais não invasivos podem alterar significativamente a forma de triagem durante a gravidez, especialmente em países com recursos limitados. Com testes pré-natais não invasivos, o objetivo é fornecer informações moleculares ou cromossômicas sobre a saúde do feto sem representar risco significativo para o mesmo (Titus e Moodley, 2012).

Em vários países, a β -gonadotrofina coriônica humana livre no soro materno (β -hCG), a proteína-A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) e outros marcadores sorológicos maternos são utilizados como testes pré-natais não invasivos. Contudo, eles ainda não são utilizados no sistema público de saúde brasileiro devido ao seu alto custo (Benn e cols., 2013).

No Brasil, o exame não invasivo mais utilizado é o ultrassom obstétrico. Nos últimos 10 anos, vários marcadores ecográficos adicionais de primeiro trimestre foram descritos, os quais melhoraram a taxa de detecção de aneuploidias e reduziram a taxa de falsos positivos (Nicolaidis, 2011).

É importante notar que a ultrassonografia obstétrica, iniciada por Ian Donald, em Glasgow, foi utilizada pela primeira vez dentro da genética médica para guiar a agulha da amniocentese e excluir a presença de gemelaridade (Ferguson-Smith, 2008).

Quando analisados criteriosamente e sempre à luz do risco inicial dado pela idade materna, os sinais ultrassonográficos de alterações cromossômicas fetais podem ser utilizados em programas assistenciais para todas as mulheres, antes de decidirem submeter-se a uma técnica diagnóstica invasiva (Bunduki e Zugaib, 2000). Durante o exame ultrassonográfico, alguns fatores podem prejudicar a visualização, tais como a oligodramnia, a posição fetal, as sombras provocadas pelos ossos maternos ou fetais, e a resolução da imagem. Esses fatores podem resultar em diagnósticos inconclusivos, atraso no plano terapêutico e dificuldade na predição do desfecho neonatal. Além das dificuldades devido à técnica, a ultrassonografia algumas vezes pode necessitar da complementação com outros métodos de imagem, como a

ressonância magnética (RM), para maior detalhamento da malformação e adequado aconselhamento (Prayer e cols., 2004; Brugger e Prayer, 2006).

A RM é um método não invasivo que tem sido utilizado em obstetrícia desde 1980. Ela oferece imagens fetais de alta resolução com excelente contraste, que permitem a visualização dos tecidos internos (Smith e cols., 1983). Quando a ultrassonografia produz resultados duvidosos, a RM é geralmente utilizada, uma vez que pode fornecer informações adicionais sobre diversas anormalidades fetais (Prayer e cols., 2004; Brugger e Prayer, 2006).

A descoberta de DNA fetal livre na circulação materna, associada à enorme sensibilidade das técnicas de biologia molecular que permitem detectar quantidades muito pequenas de ácidos nucleicos, possibilitou o desenvolvimento de novos testes de diagnóstico pré-natal não invasivo. (Romão e cols., 2012) Estas novas técnicas podem ser utilizadas para a detecção de aneuploidias, o diagnóstico de doenças monogênicas e a determinação do sexo fetal, que é clinicamente aplicável na investigação de doenças genéticas ligadas ao X.

No Brasil, a utilização do DNA fetal livre ainda tem uso restrito pelo seu alto custo, sabe-se, entretanto, que pode ser uma ferramenta diagnóstica importante, principalmente pelo fato de ser um método não-invasivo.

1.6 Ultrassom: A Morfologia Fetal

O ultrassom morfológico compreende o estudo sistemático e ordenado de cada segmento do feto com o objetivo de efetuar uma descrição detalhada de grande parte da anatomia fetal e dos anexos (líquido amniótico, cordão

umbilical e placenta). A ultrassonografia morfológica fetal deve ser realizada de maneira sistemática, como se fosse uma perícia anatômica do concepto, com o intuito de afirmar a sua normalidade estrutural ou de diagnosticar malformações. A detecção de anomalias fetais permite estabelecer uma conduta em relação ao prosseguimento da gestação; indica um eventual tratamento intraútero; ajuda a escolher o local, a época e a via de parto; prepara a estratégia de tratamento pós-natal e orienta os pais em relação ao prognóstico e ao risco de recorrência para a anormalidade observada no feto.

Para uma detecção eficaz das malformações fetais, existe benefício em se realizar a ultrassonografia morfológica para todas as gestantes. Sabemos que selecionar somente as pacientes com risco reconhecido para malformações nos permite uma taxa de detecção de anomalias fetais de apenas 10 a 15%. Isto porque 85 a 90% das malformações fetais ocorrem em gestantes sem fator de risco identificável. Quando há suspeita de anormalidade no feto ou há maior risco de sua ocorrência, impõe-se o encaminhamento para centros terciários com serviço de Medicina Fetal (Bunduki e Zugaib, 2000).

A sensibilidade da ultrassonografia na detecção de anomalias fetais é dependente da prevalência das anomalias da população em estudo, da experiência do examinador, da idade gestacional no momento do exame, da definição de anomalia maior e menor, e da apuração pós-natal das anomalias (Lee e cols., 1998).

1.7 O Ultrassom de Primeiro Trimestre

No primeiro trimestre, o rastreamento de cromossomopatias fetais pode ser realizado através da medida da translucência nucal (TN). Extensas pesquisas nos últimos 20 anos estabeleceram que a medida da TN fetal fornece informações para um rastreio eficaz e precoce para a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) e outras aneuploidias. A idade gestacional ideal para a medida da TN é entre 11 e 13 semanas e 6 dias. O mínimo comprimento cabeça-nádega (CCN) fetal deve ser de 45 mm e o máximo de 84 mm (Nicolaidis, 2011).

Vários estudos prospectivos realizados em centenas de milhares de gravidezes têm demonstrado que, em primeiro lugar, a TN fetal é medida com sucesso em mais de 99% dos casos. Segundo, que o risco de anormalidades cromossômicas aumenta com a idade materna e com a medida da TN fetal. E, em terceiro lugar, que em gestações com medida da TN baixa, o risco fetal relacionado com a idade materna é diminuído. Para uma taxa de falso-positivo de 5%, a triagem utilizando-se da medida da TN fetal identifica 75 a 80% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e outras aneuploidias (Nicolaidis, 2004).

Outros marcadores ultrassonográficos de primeiro trimestre altamente sensíveis e específicos para a trissomia do cromossomo 21 incluem a ausência do osso nasal, o aumento da impedância ao fluxo no ducto venoso e a regurgitação tricúspide. A ausência do osso nasal, a onda A reversa no ducto venoso e a regurgitação tricúspide são observadas em cerca de 60, 66 e 55% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e em 2,5, 3 e 1% dos fetos

euploides, respectivamente. Estas alterações também são observadas em cerca de 50, 55 e 30% dos fetos com trissomias dos cromossomos 13 e 18 (Nicolaidis, 2011).

Além da medição da TN, o ultrassom com 11 a 13 semanas pode identificar muitos defeitos maiores e graves, tais como a holoprosencefalia, a onfalocele e a megabexiga. Estes são encontrados em cerca de 1 em 1300, 1 em 400 e 1 em 1600 fetos, respectivamente. As aneuploidias, em especial as trissomias dos cromossomos 13 e 18, são observadas em cerca de 65% dos fetos com holoprosencefalia, 55% daqueles com onfalocele e 30% com megabexiga (Kagan e cols., 2010).

1.8 O Ultrassom de Segundo Trimestre

Vários estudos têm relatado que certas características detectadas durante o exame de ultrassom são marcadores potenciais para trissomias cromossômicas fetais. A Tabela 1 mostra taxas estimadas de detecção no segundo trimestre de anormalidades estruturais maiores. A avaliação de risco para trissomias baseada em cada um destes marcadores exige conhecimento da sua prevalência em fetos euploides e aneuploides (Agathokleous e cols., 2013).

No ultrassom de segundo trimestre, cada alteração cromossômica tem seu próprio padrão sindrômico de anormalidades detectáveis. Por exemplo, a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) está associada com defeitos cardíacos, atresia duodenal, hipoplasia nasal, aumento da espessura da prega nuchal e prenasal, foco ecogênico intracardíaco, intestino hiperecogênico,

hidronefrose leve, encurtamento do fêmur e do úmero, afastamento do hálux e hipoplasia da falange média do quinto dedo. (Estroff, 2012) Na trissomia do cromossomo 18, os achados mais comuns incluem a cabeça em forma de morango, cisto de plexo coróide, corpo caloso ausente, cisterna magna aumentada, fenda facial, micrognatia, edema nuchal, malformações cardíacas, hérnia diafragmática, atresia de esôfago, onfalocele, artéria umbilical única, anomalias renais, intestino hiperecogênico, mielomeningocele, restrição de crescimento, encurtamento dos membros, aplasia radial, sobreposição de dedos e pé torto congênito (Estroff, 2012).

Tabela 1. Taxas estimadas de detecção no segundo trimestre de anormalidades estruturais maiores (Retirado de Collins e Impey, 2012).

Anomalia congênita	Prevalência em 1000	Taxa de detecção
Anencefalia	0,52	98%
Encefalocele	0,15	91%
Agenesia renal bilateral	0,37	90%
Defeitos de parede abdominal anterior	0,33	90%
Displasia renal unilateral	0,49	87%
Holoprosencefalia	0,14	73%
Hidrocefalia	0,49	69%
Espinha bífida	0,47	66%
Hérnia diafragmática congênita	0,15	48%
Pé torto congênito	0,27	20%
Fenda facial	0,20	14%
Defeito septo atrioventricular	0,09	13%
Atresia traqueoesofágica	0,03	7%

A trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau) está associada à holoprosencefalia, à microcefalia, a anomalias faciais e cardíacas, a rins aumentados de tamanho e ecogênicos, à onfalocele e à polidactilia pós-axial.

Se o exame do segundo trimestre demonstrar anormalidades maiores, é aconselhável oferecer cariótipo fetal, mesmo se essas anormalidades forem aparentemente isoladas (Estroff, 2012).

A prevalência dessas anormalidades é baixa e, portanto, as implicações de custo são pequenas. Se as anomalias são letais ou estão associadas a uma deficiência grave, como o caso da holoprosencefalia, a cariotipagem fetal constitui uma das investigações essenciais para determinar a causa provável, bem como o risco de recorrência. Se a anormalidade é potencialmente corrigível por cirurgia intrauterina ou pós-natal, como a hérnia diafragmática, é fundamental poder excluir um defeito cromossômico subjacente, pois pode haver associação, por exemplo, com as trissomias dos cromossomos 13 e 18. Anomalias fetais ou marcadores menores são comuns e não estão normalmente associados com qualquer deficiência, a menos que haja um defeito cromossômico subjacente. O cariótipo de rotina em todas as gestações com estes marcadores teria implicações importantes, tanto em termos de perda fetal com nos custos econômicos. É melhor fundamentar o aconselhamento no risco individual estimado para um defeito cromossômico, ao invés de um conselho arbitrário de que o teste invasivo é recomendado, pois o risco é "elevado". O risco individual pode ser obtido multiplicando o risco prévio (com base nos resultados de rastreio anterior, com a medida da translucência nucal e/ou bioquímica na gravidez atual) pela razão de probabilidade de uma anormalidade ou marcador específico (Nicolaidis, 2011).

Em uma meta-análise, Agathokleous identificou 12 estudos que examinaram a presença de marcadores ecográficos múltiplos e informaram sobre a incidência de nenhum marcador em fetos com trissomia do

cromossomo 21 e euploides. Na ausência de marcadores ecográficos, as incidências reunidas de trissomia do cromossomo 21 e de fetos euploides foram de 30,9% (IC 95%, 23,1-39,9%) e 88,1% (IC 95%, 85,3-90,4%), respectivamente. A probabilidade de chance para trissomia do cromossomo 21 na ausência de marcadores ecográficos foi de 0,37 (IC de 95% 0,29-0,47). Por conseguinte, na ausência de todos os marcadores, o risco para a trissomia do cromossomo 21 foi reduzido em 2,7 vezes (Agathokleous e cols., 2013).

Vários estudos têm relatado o uso da ultrassonografia para modificar o risco de aneuploidia em gestações com idade materna avançada ou com bioquímica sérica anormal. Posteriormente, sugeriu-se que, na estimativa das probabilidades pós-teste para a trissomia do cromossomo 21 com base em resultados de ultrassom durante o segundo trimestre de gravidez, as probabilidades do pré-teste, derivadas da idade materna, testes bioquímicos do soro no segundo trimestre ou teste combinado do primeiro trimestre, podem ser multiplicados pela probabilidade positiva de risco de cada marcador presente e pela probabilidade negativa de risco de cada marcador procurado, mas não encontrado (Agathokleous e cols., 2013).

As implicações clínicas destas conclusões são que, em primeiro lugar, se um exame de ultrassom sistemático do segundo trimestre demonstra a ausência de todos os principais defeitos e marcadores, existe uma redução de 7,7 vezes no risco de trissomia do cromossomo 21. Em segundo lugar, a detecção de qualquer um dos marcadores durante a verificação deve estimular o ultrassonografista a procurar todos os outros marcadores ou defeitos. Em terceiro lugar, a probabilidade pós-teste para a trissomia do cromossomo 21 é obtida multiplicando-se as probabilidades pré-teste pela probabilidade positiva

de risco para cada marcador detectado e pela probabilidade negativa de risco para cada marcador cuja ausência foi demonstrada. Em quarto lugar, no caso dos marcadores isolados mais comuns, como foco ecogênico intracardíaco, intestino ecogênico, hidronefrose leve e fêmur curto, existe apenas um pequeno efeito que modifica as probabilidades pré-teste (Agathokleous e cols., 2013).

1.9 Marcadores maiores e menores

A ultrassonografia no segundo trimestre geralmente é realizada entre 18 e 22 semanas de gestação. Dois tipos de marcadores ecográficos sugestivos de aneuploidia podem ser observados no segundo trimestre. As anormalidades estruturais maiores fetais compreendem o primeiro tipo. Há muitas outras características, menos definidas, chamadas de "marcadores menores". Embora não considerados patológicos como achados isolados, estes marcadores são utilizados para pesquisar ou ajustar o risco de síndrome de Down e de outras aneuploidias. Marcadores menores podem ser vistos no feto normal, mas têm uma maior incidência naqueles com anormalidades cromossômicas. Estes marcadores são inespecíficos, frequentemente transitórios, e podem ser facilmente detectados durante o ultrassom de segundo trimestre. Assim, a ultrassonografia pré-natal durante o segundo trimestre fornece uma espécie de "sonograma genético", que é usado para identificar as características morfológicas da síndrome de Down e de outras síndromes (Raniga e cols., 2006) (Tabela 2).

Nos últimos anos, há debates entre os ultrassonografistas sobre uma questão controversa relacionada aos marcadores menores de aneuploidia. Marcadores maiores são observados na maioria dos estudos em menos do que 25% dos fetos afetados, enquanto que um ou mais marcadores menores podem ser observados em pelo menos 50% dos casos. O ultrassom pré-natal tenta detectar os marcadores menores; ultrassom no segundo trimestre atualmente diagnostica 50 a 70% dos casos de síndrome de Down, 70 a 100% de trissomia do cromossomo 18, e 90 a 100% de trissomia do cromossomo 13 (Raniga e cols., 2006).

Os marcadores menores mais estudados em aneuploidia incluem: espessamento da prega nuchal, encurtamento rizomélico de membros, pielectasia leve, intestino ecogênico, foco ecogênico intracardíaco e cisto do plexo coroide. Existe um grande interesse na detecção ultrassonográfica de aneuploidias, conforme evidenciado pelo grande número de publicações na literatura sobre este assunto. Infelizmente, os estudos que avaliam a importância dos marcadores menores de aneuploidia variam muito e mostram resultados contraditórios (Raniga e cols., 2006). A presença de qualquer um destes marcadores ultrassonográficos, orienta o ultrassonografista a procurar outras malformações maiores ou menores (Sharda e Phadke, 2007).

Kurjak e cols. (1999) analisaram 1055 pacientes submetidos a estudo do cariótipo fetal. Sessenta procedimentos para cariotipagem (27,1%; 60/222) foram realizados devido à descoberta de um único marcador ultrassonográfico. Dentro deste grupo, 11,6% (7/60) dos cariótipos foram anormais. Múltiplos marcadores de anormalidades cromossômicas foram detectadas em 162 fetos, sendo seguido por procedimento para cariótipo (72,9%; 162/222). Neste grupo,

14,2% (23/162) dos cariótipos eram anormais. Aproximadamente 20% dos cariótipos anormais (23,3%; 7/30) foram detectados devido a um marcador ultrassonográfico isolado. Os restantes (76,3%; 23/30) foram detectados devido a múltiplos marcadores ecográficos (Kurjak e cols., 1999).

Tabela 2. Marcadores ultrassonográficos maiores e menores (modificado de Raniga e cols., 2006).

Sistema	Maior	Menor
Sistema nervoso central	Ventriculomegalia, holoprosencefalia, disgenesia de corpo caloso, fossa posterior anormal – malformação de Dandy Walker	Cisto de plexo coroide
Musculoesquelético	Anomalias de mãos e pés – sindactilia, clinodactilia, punho cerrado, aplasia radial, pé torto congênito e pé em mata-borrão	Ossos longos curtos
Face	Fenda labial e palatina, micrognatia, macroglossia, hipo e hipertelorismo ocular, orelhas baixo implantadas, microtia	-
Pescoço	Higroma cístico	Espessamento da prega nual
Cardíaco	Defeito de canal atrioventricular, defeito de septo ventricular, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, tetralogia de Fallot e outras anomalias cardíacas complexas	Foco ecogênico no coração
Trato gastrointestinal	Atresia de esôfago e duodeno, obstrução de intestino delgado, hérnia diafragmática e onfalocele	Intestino ecogênico
Trato geniturinário	Hidronefrose moderada a grave, doença renal displásica e agenesia renal	Pielloectasia leve
Outro	Crescimento intrauterino restrito, hidropsia	Artéria umbilical única

1.10 Ecocardiografia Fetal

As cardiopatias congênitas são a terceira causa de morte no período neonatal e a terceira causa específica de mortalidade infantil no Rio Grande do Sul (Bacaltchuk e cols., 2001). Contudo, estas mesmas anomalias cardíacas estão entre as lesões que nem sempre são vistas em ultrassonografias fetais,

mesmo nas morfológicas. Quando não é realizado um rastreamento criterioso durante a gestação, a maior parte das cardiopatias congênitas não serão identificadas antes do nascimento. Doenças congênitas do coração são responsáveis por 20 a 32% das mortes perinatais, entretanto, se considerarmos o fato de que cardiopatias congênitas são responsáveis por número expressivo de mortes fetais, este percentual se torna ainda mais expressivo. (Bacaltchuk e cols., 2001)

Tem sido relatado que uma maior precisão do diagnóstico de cardiopatias congênitas podem ser obtida quando a ecocardiografia fetal é realizado (Carvalho e cols., 2006). Além disso, uma revisão sistemática publicada em 2005 (Randall e cols., 2005), abrangendo 60,901 pacientes, concluiu que a ecocardiografia fetal ajudou a diagnosticar corretamente fetos normais entre populações não selecionadas e de risco baixo.

O diagnóstico pré-natal das cardiopatias congênitas é de fundamental importância na possibilidade de sucesso do tratamento cardiológico dos recém-nascidos portadores da doença. Portanto, a demonstração da subutilização da ultrassonografia obstétrica no rastreamento pré-natal de anormalidades cardíacas enfatiza a necessidade adequado treinamento de ultrassonografistas para incluir a análise das estruturas cardíacas durante a ultrassonografia obstétrica de rotina. (Bacaltchuk e cols., 2001)

1.11 Ressonância Magnética Fetal

O uso da RM deve ser evitado no primeiro trimestre da gestação, pois não se sabe ao certo os seus efeitos sobre a organogênese. Geralmente, a

mesma é realizada no segundo ou terceiro trimestre da gestação, e quando a suspeita de malformação não pôde ser adequadamente avaliada somente através da ultrassonografia (Daltro e Werner, 2008).

Os desenvolvimentos técnicos na área da RM, especialmente com a possibilidade de obtenção de sequências ultra-rápidas, fizeram com que o estudo da anatomia normal e de diferentes doenças fosse melhor descrito (Sonigo e cols., 1998; Levine e cols., 1999; Wagenvoort e cols., 2000; Simon e cols., 2000; Girard e cols., 2001). A maioria desses trabalhos afirma que a RM oferece uma nova capacidade de diagnóstico, além da resolução do ultrassom, e, por isso, é mais precisa na avaliação de anomalias especialmente do sistema nervoso central (SNC).

O SNC é o componente fetal mais amplamente estudado por esta técnica de imagem, sendo que a suspeita de anomalias deste sistema representa a indicação mais comum de RM fetal (Prayer e cols., 2006). A RM fetal pode ser útil também no diagnóstico de massas mediastinais e torácicas, bem como de lesões pulmonares (Kasprian e cols., 2006), especialmente em fetos com hérnia diafragmática, pois ela fornece uma medição precisa e facilita a padronização dos volumes pulmonares quando comparada à ultrassonografia. Adicionalmente, ela auxilia no estudo do trato gastrointestinal e da parede abdominal (Brugger e cols., 2006). Os problemas estruturais do trato urinário fetal são geralmente bem visualizados da mesma forma pela ultrassonografia e pela RM, exceto quando existe oligodrâmnio ou adramnia (Poutamo e cols., 2000; Cassart e cols., 2004).

Está claro que a RM tem um papel importante na medicina fetal. Ela vem se mostrando superior para indicações clínicas selecionadas, como a avaliação

estrutural do cérebro e do pulmão. Contudo, a RM fetal não compete com o ultrassom, que continuará a ser a modalidade de triagem com baixo custo e de execução rápida, realizada em tempo real.

1.12 Indicações de Cariotipagem Fetal

As aneuploidias estão entre as principais causas de morte perinatal. Por conseguinte, a detecção de doenças cromossômicas constitui a indicação mais frequente de diagnóstico pré-natal invasivo. No entanto, testes invasivos, pela amniocentese ou pela biópsia de vilo corial, estão associados a um risco de perda gestacional e, portanto, são realizados somente em gestações consideradas de alto risco para aneuploidias (Nicolaidis, 2011). A população de gestantes pode ser dividida em *alto risco* e *baixo risco* para cromossomopatias, quando o parâmetro utilizado para separá-la é a probabilidade de gerar fetos com alterações no cariótipo.

1.12.1 Grupo de Alto Risco

O grupo de *alto risco* para anormalidades cromossômicas do concepto é caracterizado por gestantes que possuem um ou mais dos seguintes fatores:

- Idade avançada (≥ 35 anos);
- História pregressa positiva para cromossomopatias;
- História familiar positiva para alterações cariotípicas;
- Gestante ou marido portadores de translocação balanceada;
- Malformações fetais rastreadas pelo ultrassom;

- Feto mostrando crescimento intrauterino restrito grave e precoce;
- Feto apresentando hidropsia não-imune.

Por apresentarem risco aumentado para doença cromossômica, às grávidas que se enquadram neste grupo deve ser oferecido, como rotina, o estudo citogenético de células fetais obtidas por procedimentos invasivos, como a biópsia de vilo corial, a amniocentese ou a cordocentese (Norton e Rink, 2015).

Existem vários tipos de indicação de procedimentos invasivos para cariotipagem, no entanto, a frequência de cada uma delas tem mudado ao longo dos anos. Idade materna avançada é comumente considerada a principal razão para indicar a cariotipagem fetal (Chang e cols., 2012; Comas e cols., 2014; Ocak e cols., 2014; Krapp e cols., 2015). No entanto, mais recentemente, com os avanços na ultrassonografia, esta ferramenta de diagnóstico tem crescido em importância no momento de indicar procedimentos invasivos.

Em um estudo conduzido em Taiwan, analisou-se 16.749 gestantes submetidas a cariotipagem fetal. Destas, 10.970 (65.5%) tiveram indicação pela idade materna avançada. No entanto, neste grupo, a frequência de anormalidades cromossômicas encontrada foi de 2.47% (Chang e cols., 2012).

Um estudo realizado em São Paulo, analisando 713 mulheres grávidas que foram submetidos a procedimentos invasivos para cariótipo fetal, descreveu que a principal indicação para a realização de procedimentos invasivos foi a presença de alterações estruturais em fetos (69,8%). A idade materna avançada foi relatada em 10,2% dos casos (Kohatsu e cols., 2012).

Em um estudo realizado em Porto Alegre (Kessler e cols., 2008), a principal indicação para cariótipo fetal foi idade materna avançada (25.9%), seguida de malformação fetal detectada no ultrassom (19.5%).

1.12.2 Grupo de Baixo Risco

No grupo de baixo risco encontram-se as grávidas que, por não apresentarem um ou mais dos fatores listados, não mostram risco aumentado para uma anormalidade cariotípica fetal. Pela baixa incidência de doenças cromossômicas do feto, elas não necessitam se submeter, de rotina, a procedimentos invasivos, onerosos e não isentos de riscos, para a investigação genética pré-natal. Este grupo, contudo, não pode ser esquecido já que, embora mostre baixa incidência de anormalidades cromossômicas, é significativamente mais populoso que o grupo de alto risco, gerando maior número de fetos com cariótipos anormais quando comparado ao grupo de alto risco. No grupo de baixo risco é proposto, como rotina, o rastreamento dos defeitos dos cromossomos do conceito pelos marcadores não-invasivos da doença, biofísicos e/ou bioquímicos, solicitados entre 10 e 20 semanas de gravidez. É importante salientar que os marcadores não-invasivos, por apresentarem resultados falso-positivos, não asseguram a anormalidade genética do feto, se prestando para identificar na população de baixo risco aquelas grávidas que merecem ser submetidas a procedimentos invasivos (Norton e Rink, 2015).

1.13 A Importância da Avaliação Genética

As doenças genéticas, nos quais se incluem as alterações cromossômicas, representam hoje um importante problema de saúde pública, pois além de provocarem uma enorme proporção de mortes, são responsáveis por grande parte das hospitalizações em hospitais pediátricos. Desta forma, o estudo e descrição de experiências clínicas apresentadas por centros de Medicina Fetal e de Genética Clínica presentes não só no Brasil como no mundo são fundamentais, tanto para o melhor manejo e tratamento destes pacientes como para a possível identificação de fatores etiológicos e prognósticos.

O presente estudo propõe-se a analisar gestantes com indicação de avaliação cromossômica atendidas em um centro de referência de Medicina Fetal do Sul do país. A comparação de dados como, por exemplo, da avaliação ultrassonográfica antes e depois da realização do cariótipo, poderá nos fornecer informações bastante úteis, que auxiliarão no acompanhamento da gestante, possibilitando o correto diagnóstico e planejamento da conduta obstétrica e fetal.

1.14 Referências Bibliográficas

- Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Mar; 41(3):247-61.
- Bacaltchuk T, Antunes P, Zielinsky P. Rastreamento pré-natal de anormalidades cardíacas: Papel da ultra-sonografia obstétrica de rotina. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2001; 23(9):553-58.
- Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul; 42(1):15-33.
- Brugger PC, Prayer D. Fetal abdominal magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2006 Feb; 57(2):278-93.
- Brugger PC, Stuhr F, Lindner C, Prayer D. Methods of fetal MR: beyond T2-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2006 Feb; 57(2):172-81.
- Bunduki V, Zugaib M. Atlas de Ultra-Som Fetal Normal e Alterações. São Paulo: Atheneu, 2000.
- Carvalho SRM, Mendes MC, Cavalli RC, Machado JC, Duarte G, Berezowski AT. Rastreamento e diagnóstico ecocardiográfico das arritmias e cardiopatias congênitas fetais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(5):304-9.
- Cassart M, Massez A, Metens T, Rypens F, Lambot MA, Hall M, Avni FE. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Mar; 182(3):689-95.
- Chang YW, Chang CM, Sung PL, Yang MJ, Li WH, Li HY, Chen LC, Cheng LY, Lai YL, Cheng YY, Chang WH, Chao KC, Wang PH. An overview of a 30-year experience with amniocentesis in a single tertiary medical center in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Jun; 51(2):206-11.
- Collins SL, Impey L. Prenatal diagnosis: types and techniques. *Early Hum Dev*. 2012 Jan; 88(1):3-8.
- Comas C, Echevarria M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Aug; 27(12):1209-12.
- Cuckle HS, Malone FD, Wright D, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Ferreira JC, Dugoff L, Craigo SD, Timor IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2008 Feb; 28(2):89-94.
- Daltro P, Werner H. *Pediatric Chest Imaging*. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
- Estroff JA. Imaging clues in the prenatal diagnosis of syndromes and aneuploidy. *Pediatr Radiol*. 2012 Jan; 42 Suppl 1:S5-23.
- Ferguson-Smith MA. Cytogenetics and the evolution of medical genetics. *Genet Med*. 2008 Aug; 10(8):553-9.
- Girard N, Raybaud C, Gambarelli D, Figarella-Branger D. Fetal brain MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001 Feb; 9(1):19-56, vii.

Haeri S, Ruano SH, Farah LM, Joffe R, Ruano R. Prenatal cytogenetic diagnosis from fetal urine in lower urinary tract obstruction. *Congenit Anom*. 2013 Jun; 53(2):89-91.

Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jul; 36(1):10-4.

Kasprian G, Balassy C, Brugger PC, Prayer D. MRI of normal and pathological fetal lung development. *Eur J Radiol*. 2006 Feb; 57(2):261-70.

Kessler RG, Sanseverino MTV, Leistner-Segal S, Magalhães JAA, Giugliani R. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities: Report of an 18-year experience in a Brazilian public hospital. *Genet Mol Biol*. 2008; 31:829-33.

Kohatsu M, Carvalho MH, Vieira Francisco RP, Amorim Filho AG, Zugaib M. Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 Nov-Dec; 58(6):703-8.

Krapp M, Thomsen Y, Ludwig A, Enzensberger C, Kreiselmaier P. Indications for fetal invasive procedures at the end of an era. *Ultraschall Med*. 2015 Apr 1.

Kurjak A, Kos M, Stipoljev F, Latin V, Funduk-Kurjak B, Kos M, Miskovic B. Ultrasonic markers of fetal chromosomal abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Jul; 85(1):105-8.

Lee K, Kim SY, Choi SM, Kim JS, Lee BS, Seo K, Lee YH, Kim DK. Effectiveness of prenatal ultrasonography in detecting fetal anomalies and perinatal outcome of anomalous fetuses. *Yonsei Med J*. 1998 Aug; 39(4):372-82.

Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol*. 1999 Dec; 94(6):1011-9.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul; 191(1):45-67.

Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011 Jan; 31(1):7-15.

Norton ME, Rink BD. Changing indications for invasive testing in an era of improved screening. *Semin Perinatol*. 2015 Dec 24. S0146-0005(15):162-7.

Ocak Z, Özlü T, Yazıcıoğlu HF, Özyurt O, Aygün M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: report of 6124 cases. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jan; 40(1):139-46.

Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Kirkinen P. Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Jan; 79(1):65-71.

Prayer D, Brugger PC, Kasprian G, Witzani L, Helmer H, Dietrich W, Eppel W, Langer M. MRI of fetal acquired brain lesions. *Eur J Radiol*. 2006 Feb; 57(2):233-49.

Prayer D, Brugger PC, Prayer L. Fetal MRI: techniques and protocols. *Pediatr Radiol*. 2004 Sep; 34(9):685-93.

Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *BJOG*. 2005 Jan; 112(1):24-30.

Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *MedGenMed*. 2006 Jan 11; 8(1):9.

Romão RM, Levi JE, Carvalho HB, Francisco RP, Amorim Filho AG, Zugaib M. Use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for prenatal diagnosis: the reality of this scenario in Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 Sep-Oct; 58(5):615-9.

Schor N, Boim MA, Santos OFP, Silva IDC, Bacarat EC. Clínica médica: Medicina celular e molecular; Volume II. Bases moleculares da ginecologia. São Paulo: Ateneu, 2003.

Sharda S, Phadke SR. Uptake of invasive prenatal diagnostic tests in women after detection of soft markers for chromosomal abnormality on ultrasonographic evaluation. *J Perinatol*. 2007 Sep; 27(9):550-5.

Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV, Filly RA, Broderick KC, Musci TJ, Barkovich AJ. Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Oct; 21(9):1688-98.

Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet*. 2014 May; 22(5):580-6.

Smeets DF. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. *Clin Biochem*. 2004 Jun; 37(6):439-46.

Smith FW, Adam AH, Phillips WD. NMR imaging in pregnancy. *Lancet*. 1983 Jan; 1(8314-5): 61-2.

Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL, Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol*. 1998 Apr; 28(4):212-22.

Stumm M, Tönnies H, Wieacker PF. Molecular cytogenetic techniques for the diagnosis of chromosomal abnormalities in childhood disease. *Eur J Pediatr*. 1999 Jul; 158(7):531-6.

Tantravahi U, Wheeler P. Molecular genetic testing for prenatal diagnosis. *Clin Lab Med*. 2003 Jun; 23(2):481-502.

Teoh TG, Ryan G, Johnson J, Winsor EJ. The role of fetal karyotyping from unconventional sources. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Oct; 175(4 Pt 1):873-7.

Titus MJ, Moodley J. Advances in fetal genetic diagnosis and therapy: ethical issues and appropriate technology in cost-restrained countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Oct; 26(5):531-40.

Ville Y, Borghi E, Pons JC, Lelorc'h M. Fetal karyotype from cystic hygroma fluid. *Prenat Diagn*. 1992 Feb; 12(2):139-43.

Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT, Vandenbussche FP, van Buchem MA, Valk J, van Vugt JM. Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther*. 2000 Nov-Dec; 15(6):364-72.

2. Objetivos

Descrever as características clínicas, laboratoriais, radiológicas e prognósticas de gestações submetidas à avaliação através do exame de cariótipo fetal no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV).

2.1 Objetivos específicos

- Verificar os achados clínicos de gestantes submetidas à cariotipagem fetal;
- Analisar as indicações, os tipos de procedimentos realizados e os resultados obtidos através da cariotipagem fetal;
- Comparar os achados fetais obtidos através das avaliações complementares (que incluem ultrassom, ressonância magnética e ecocardiografia) realizadas nos períodos pré-natal (antes e após a punção para realização da cariotipagem fetal) e pós-natal;

3. Artigo científico redigido em inglês

Experience of a reference Fetal Medicine Service from Southern Brazil: are we properly indicating fetal karyotyping?

Julia Barbi Melim

Priscila Ulmi da Silva

Victória Bernardes Guimarães

Marcela Moraes de Oliveira Lopes

Isadora Bastiani Biondo

Jorge Alberto Bianchi Telles

André Campos da Cunha

Rosilene da Silveira Betat

Luciane Ramos Vieira

Luciano Vieira Targa

Rafael Fabiano Machado Rosa

Paulo Ricardo Gazzola Zen

Enviado para publicação na Revista

“The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine”

Keywords: invasive procedure, fetal karyotype indication, chromosomal abnormalities, first trimester ultrasound screening, echocardiography, magnetic resonance imaging, malformations, multiple defects.

Abstract

Objectives: To outline the profile of pregnant women attending a Fetal Medicine reference service in Southern Brazil who underwent fetal karyotyping.

Methods: Data were collected from medical records of pregnant women attending the Fetal Medicine Service of Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Rio Grande do Sul, Brazil, during 8 years.

Results: Our sample consisted of 155 pregnant women. The main indication for fetal karyotyping was the presence of a fetal malformation (73.5%). Chromosomal abnormalities were identified in 38 cases (24.5%). Only 78 patients (50.3%) had undergone first trimester ultrasound screening and 44 (56.4%) were considered altered. Echocardiography, as well as magnetic resonance imaging (MRI), were important complementary exams, showing that the morphological ultrasound accuracy for the detection of congenital heart defects was low (22.6%). The presence of multiple defects was considered a satisfactory approach for invasive karyotyping (area under ROC curve 0.624).

Conclusions: Fetal echocardiography and MRI could be useful in order to classify in multiple or isolated defects, thus better indicating the invasive procedure. Pregnancy planning allied to a greater access to health care and a better qualification of the ultrasound performing physicians would also help to increase this prenatal detection of malformations and hence chromosomal abnormalities.

Introduction

Congenital abnormalities are observed in 3-5% of births [1] and are responsible for around 21% of perinatal and infant deaths [2]. They also represent a significant cause of disability and morbidity later in life [2]. Congenital anomalies are close related to chromosomal abnormalities, whose frequency at birth is estimated to be 0.5% [3]. When indicated, prenatal cytogenetic analysis has allowed the intrauterine study of chromosomes, thus providing important information for proper patient management and genetic counseling of families [4].

In Brazil, the most widely used non-invasive test for the detection of malformations and suspected chromosomal abnormalities is ultrasound scan. This exam was first introduced in Brazil in the 1970s, initially for use in Gynecology and Obstetrics. Over the past 10 years, several first trimester sonographic markers have also been described, which improved the chromosomal defect detection rate and reduced the false positive rate [5]. Echocardiography and magnetic resonance imaging (MRI) have also been used as complementary approaches to ultrasound, for greater detection of additional findings [6,7].

High risk pregnancies for chromosomal anomalies include those with advanced age (≥ 35 years) and fetal malformations. For these pregnant women is indicated cytogenetic analysis of fetal cells obtained by invasive procedures [8]. Nevertheless, there is not yet a well-established consensus regarding all indications, especially related to some type of congenital anomalies [9].

Therefore, this paper aims to outline the profile of pregnant women attending a Fetal Medicine reference service in Southern Brazil who underwent fetal karyotyping, trying especially to evaluate the indications and fetal findings

obtained through additional assessments before and after invasive procedures and to suggest approaches that could help in the decision to whether indicate or not the exam.

Methods

Data were collected from medical records of pregnant women attending the Fetal Medicine Service of Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, from January 2007 to June 2015. There were included all patients who consented to invasive procedure for fetal karyotyping. Cases in which the procedure was not performed, or there was lack of cell growth or had incomplete data from medical records were excluded from the sample. Information collected included general data of patients; family and obstetrical history; fetal karyotyping, and results of exams performed prenatally.

All karyotypes were performed using GTG-banding system in two local laboratories. The main reason for indicating fetal karyotyping was divided according to the classification suggested by Kessler et al. [3]. Patients were classified according to the number of major and minor ultrasound markers, observed before and after puncture for fetal karyotyping, according to Raniga et al. [10]. Alterations identified by ultrasound evaluation, echocardiography and fetal MRI were also classified in isolated or multiple defects in accordance with Staebler et al. [9].

This study was approved by the Ethics in Research Committee of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) and HMIPV. Statistical analysis was performed using Excel 6.0 software for Windows

and PEPI. We used the Fisher's exact and the chi-square tests for frequency comparison, besides the t test to compare means. For evaluation of some approaches, we calculated sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy and ROC curve. P values <0.05 were considered as significant.

Results

Thus, from 2007 to 2015, we identified 205 patients to which the invasive procedure for fetal karyotyping was indicated and who initially had consented to it. Of these, 36 patients (17.6%) chose not to perform the examination and were excluded from study. From all patients undergoing the procedure (n = 169), in 7 (4.3%) there was no cell growth of samples and in 7 (4.3%) it was not possible to subtract complete information from patient's medical records. Thus, our final sample consisted of 155 patients. Most patients came from Porto Alegre metropolitan area (47.1%), 31.6% came from Rio Grande do Sul State countryside and 18.7% from Porto Alegre city (State capital).

Pregnant women aged from 13 to 45 year-old (mean 28.5 year-old). Forty-one patients (26.5%) were 35 year-old or more. Gestational age at first evaluation in Fetal Medicine Service ranged from 8 to 35 weeks (mean 22 weeks). As for pregnancy and family history, the number of pregnancies ranged from 1 to 10 (average of 2.4 pregnancies/patient). Family history of birth defects or genetic disorders was verified in 34.2% patients. There were 3 cases of multiple pregnancies (1.9%).

Seventy-eight patients (50.3%) had undergone first trimester ultrasound screening. Of these, 44 (56.4%) were considered altered, mainly due to increased

nuchal translucency (59%). One hundred and thirty-four patients (86.4%) underwent at least one obstetrical ultrasound in second and/or third trimester; alterations were identified in 114 tests (85%). Gestational age at first obstetric ultrasound ranged from 14 to 36 weeks (mean 22 weeks).

Morphological ultrasound was performed in 137 patients (88.4%); abnormalities were observed in 118 (86.1%). Thirty-five patients had cardiac abnormalities identified by morphological ultrasound, and of these, 22 (62.8%) were confirmed in fetal echocardiography. Fetal echocardiography was performed in 129 patients (83.2%); abnormalities were observed in 45 (34.1%). Gestational age at exam ranged from 18 to 37 weeks (mean 26.8 weeks). Fetal echocardiography was able to identify additional morphological abnormalities of ultrasound in 23 cases (51.1%). When we evaluated the detection of cardiac abnormalities identified by morphological ultrasound and fetal echocardiography, we found that significantly more alterations were identified through this last exam ($4.7E-05$ - $P < 0.05$). The sensitivity of the morphological ultrasound for the detection of congenital heart defects was 48.9%, the specificity 84.5%, the positive predictive value 62.9%, the negative predictive value 75.5% and the accuracy 22.6%.

Fifty-five patients (35.4%) underwent MRI and fetal alterations were identified in 54 (98.2%). Of these, 41 patients (74.5%) had additional abnormalities diagnosed by MRI, not previously identified in scans. Abnormalities involved central nervous system ($n = 19$), thorax ($n = 14$), face and neck ($n = 8$), extremities ($n = 5$), urinary tract ($n = 4$), gastrointestinal tract ($n = 4$), musculoskeletal system ($n = 4$), genital tract ($n = 1$) and other ($n = 3$).

The main indication for fetal karyotyping was the finding of fetal malformation through imaging studies (73.5%). Other reasons included increased nuchal translucency measurement (16.7%), advanced maternal age (4.5%), fetal hydrops (1.9%) and others (2.5%). Gestational age at procedure ranged from 12 to 35 weeks (mean 25.3 weeks). The main invasive procedure was amniocentesis (89.7%). Other procedures included cordocentesis (7.7%), chorionic villus sampling (1.3%), cystic hygroma puncture (0.6%) and fetal bladder puncture (0.6%). There was no description of complications related to invasive procedures, such as bleeding or preterm labor. Chromosomal abnormalities were identified in 38 cases (24.5%). Trisomy 18 (Edwards Syndrome) was the main alteration observed (31.5%) (Table 1). Chromosomal alterations were statistically most frequent among pregnant women with advanced age (35 years or older) ($4.7E-05$ - $P < 0.05$).

Classified according to Raniga et al. [10], the number of major markers identified before invasive procedure ranged from 0 to 5 (mean 1.3), and minor, from 0 to 2 (mean 0.4). Seventy-three patients (47.1%) were classified as having multiple defects. The number of major markers observed after puncture ranged from 0 to 5 (mean 1.7), and minor, from 0 to 3 (average 0.4). Eighty-seven patients (56.1%) were later classified as having multiple defects. When comparing the number of fetuses with defects classified as multiple before and after procedure, there was no statistically significant difference ($P = 0.154269$).

We found that at time of procedure, fetuses with karyotypic abnormalities have been more often classified with multiple than isolated defects, when compared to normal fetuses ($P = 0.007348$). Thus, a fetus with multiple defects was 1.5625 times more likely to have a karyotype abnormality. If we only

considered the presence of multiple defects as indication criteria for invasive karyotyping, sensitivity of this approach would be 73.5%, specificity 52.9%, positive predictive value 34.2%, negative predictive value 85.7% and area under ROC curve 0.624. It is noteworthy that from full trisomy 21 fetuses ($n = 11$), only three (27.3%) were classified even after puncture with multiple defects.

Higher frequencies of chromosomal abnormalities were seen in fetuses presenting commitment of the following systems: hygroma/hydrops ($P = 0.0219$), cardiovascular system ($P = 0.0003$) and face and neck ($P = 0.0039$). There was no association between chromosomal abnormalities and anomalies of the urinary tract ($P = 0.0927$).

There were some defects that have a high probability of being a marker for chromosomal abnormality by themselves: cystic hygroma ($P = 0.0131$), congenital heart defects ($P = 0.0001$) and choroid plexus cyst ($P = 0.0131$). There were other defects that showed no association with chromosomal abnormalities, in this case duodenal atresia ($P = 0.0589$), polydactyly ($P = 0.0589$), micrognathia ($P = 0.0869$) and encephalocele ($P = 0.0665$) (Table 2).

Discussion

Our sample was composed by 155 pregnant women who underwent invasive procedures for fetal karyotyping. The Fetal Medicine Service of HMIPV is reference in Rio Grande do Sul State for patients treated by Brazilian public health system. This can be reinforced when we evaluate data about origin of our patients, where most of them came from Porto Alegre metropolitan area and Rio Grande do Sul countryside cities (78.7%). However, it is noteworthy the paucity

of Fetal Medicine centers in our State, possible leading to a lack of health assistance for mothers and fetuses carriers of malformations.

The mean gestational age at first medical appointment in Fetal Medicine Service was 22 weeks, which can be considered late. We also noticed that only about half of our pregnant women underwent first trimester ultrasound screening. A possible explanation is that overall gestations in our Country are not planned [11] and therefore women find out that they are pregnant later in gestation. Other possible explanation is the reduced number of Fetal Medicine Services in our region and the lack of resources and investment in this area into the public health system. The frequency of abnormal first trimester ultrasound screening (56.4%) reinforces the importance of such initial evaluation. A combination of maternal age and fetal NT thickness at 11–13+6 weeks of gestation has been shown to identify about 75-80% of affected fetuses [12].

We observed that fetal echocardiography and MRI were important tools in our patient's evaluations, because in many cases they detected abnormalities that were not initially seen in obstetric and morphologic ultrasounds, what can influence the decision of indicating fetal karyotyping. Cardiac defects are alterations that are not always seen in fetal ultrasounds, even in morphological ones. In our study, the accuracy of this method was low, suggesting that this approach should be improved. Our findings are consistent with other studies developed in our region that evaluated the detection through obstetrical ultrasound, whose detection index ranged from 8 to 19.2% [13,14]. It has also been reported that a greater diagnostic accuracy of congenital heart defects can be obtained when fetal echocardiography is performed [15,16]. Moreover, MRI plays a complementary role to obstetric ultrasound in evaluation of fetal

suspected anomalies [17,18], mainly for central nervous system and abdominal evaluation [18,19], what is in accordance with the results of our study.

There are several types of indication for invasive procedures for karyotyping. However, the frequency of these indications has changed. Advanced maternal age is commonly considered the main reason for the performance of the invasive procedure [20-23]. However, most recently, with the advances in the ultrasound imaging, this diagnostic tool has had an increased importance over the choice of indicate invasive procedures. This is in agreement with the findings of our study, where the main indication was fetal morphological abnormalities detected through ultrasound scan (73.5%). A study also conducted in Brazil, analyzing 713 pregnant women that underwent invasive procedures for fetal karyotyping, described that the main indication was the presence of structural changes in fetuses (69.8%) [24].

The main invasive procedure performed in our Service was amniocentesis, but there were some cases in which alternative samples – such as cystic hygroma fluid and fetal urine – were needed in order to obtain cells for culture. When amniotic fluid or fetal blood are difficult or impossible to obtain, for example in cases of hydrops fetalis or olygoamnios, these alternative fetal fluids can be a relevant approach [25-27]. In our sample, there were no cases of complications following the invasive procedures. Classically, it would be expected a fetal demise following amniocentesis between 0.5 to 1% [8]. However, current data indicate that the rates of miscarriage associated with amniocentesis and chorionic villus sampling procedures have both decreased over time [28].

Our frequency of chromosomal abnormalities (24.5%) was similar to that described in another Brazilian study (26.1%) [24]. However, it was higher than a

regional study developed by Kessler et al. [3] that described a frequency of 8.4%. Difference was also verified in relation to studies from other countries (these ranged from 2.7 to 17.1%) [20-23]. We believe that this finding is straightly associated with the frequency of the different indications described in each study. Our main indication, in similarity to Kohatsu et al. [24], was the presence of major malformations at ultrasound (73.5%) while in others studies, including the regional one, the frequency of this indication ranged from 1.7 to 27.5% [3,20-23]. Usually, the most frequent indication described in these studies was advanced maternal age (25.9 to 65.5%) [3,20-23].

Trisomy 18 was the commonest aneuploidy found in our sample, being more common than trisomy 21. This finding can be explained by the number of major morphological features that can be identified in trisomy 18. It is noteworthy that in studies where advanced maternal age and increased risk in maternal serum screening had a more representative indication for fetal karyotyping, there was proportionally a greater detection rate of fetuses with trisomy 21 [20-23]. Our results were concordant with other Brazilian study, where the presence of major malformations at ultrasound represented the main indication [24]. Thus, based on these findings, we believe that probably fetuses with trisomy 21 may have been underdiagnosed in our setting. Despite our criteria for fetal karyotyping be based especially in the presence of major malformations, which increases the detection of chromosomal abnormalities, some abnormal fetuses may not present major ultrasound anomalies and hence not be prenatally diagnosed. Besides, it is noteworthy that in our setting, especially in public health system, malformations seem to have a low detection rate, leading to an underdiagnosis of chromosomal abnormalities. In a study conducted in Porto Alegre, that

evaluated 31 patients with trisomy 18, almost one third of them (35%) did not have abnormalities detected through ultrasound evaluation and none had prenatal diagnosis [29].

Our study was the first in literature to use this approach to evaluate the findings of fetuses at moment of the karyotyping in an effort to better understand its indications. It is widely accepted that fetal multiple malformations are an indication for an invasive fetal karyotyping due to an increased risk for chromosomal abnormality [9]. Our results were concordant with this approach, what can be better evidenced in our analysis through ROC curve. However, there is no consensus whether to indicate this procedure to some specific malformations, especially when they appear alone. There were some defects in our study that showed higher probability of being markers for chromosomal abnormalities, such as cystic hygroma, congenital heart defects and choroid plexus cyst. Thus, we suggest that they should be strongly considered to indicate an invasive procedure. Others defects to be considered include duodenal atresia, polydactyly and micrognathia. On the other hand, invasive procedures should be carefully indicated in cases of encephalocele, uni and bilateral renal agenesis, gastroschisis and amniotic band, due to their low association with chromosomal abnormalities. These findings are concordant with the literature [9].

Despite our small sample size, we verified some results that could help to improve the prenatal detection of chromosomal abnormalities in our setting. Since the presence of malformations is usually the main reason for indication of fetal karyotyping, complementary evaluation with fetal echocardiography and MRI could be useful in order to classify in multiple or isolated defects, thus better indicating the invasive procedure. The presence of some major defects, as cystic

hygroma and congenital heart defects, can also assist in this choice. However, more studies using this approach and evaluating large samples will be important to confirm these findings and better assess the role of each type of malformation in the fetal karyotyping indication. Furthermore, we believe that the pregnancy planning allied to a greater access to health care through methods as first trimester ultrasound and a better qualification of the ultrasound performing physicians would help to increase this prenatal detection of malformations and hence chromosomal abnormalities, leading to a better care of the patients and their families.

Acknowledgements

We would like to thank the health care professionals from Fetal Medicine Service and the employees from Medical Record Department of HMIPV for the contribution in the development of this work.

Declaration of Interest

The authors report no declarations of interest.

References

1. Robinson A, Linden MG. Clinical genetic handbook. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993.
2. Collins SL, Impey L. Prenatal diagnosis: types and techniques. *Early Hum Dev* 2012;88:3-8.

3. Kessler RG, Sanseverino MTV, Leistner-Segal S, Magalhães JAA, Giugliani R. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities: Report of an 18-year experience in a Brazilian public hospital. *Genet Mol Biol* 2008;31:829-833.
4. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet* 2014;22:580-586.
5. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15.
6. Prayer D, Brugger PC, Prayer L. Fetal MRI: Techniques and protocols. *Pediatr Radiol* 2004;34:685-693.
7. Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW. Diagnostic value of fetal echocardiography for congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1759.
8. Bunduki V, Zugaib M. Atlas de ultra-som fetal normal e alterações. São Paulo: Atheneu; 2000.
9. Staebler M, Donner C, Van Regemorter N, Duprez L, De Maertelaer V, Devreker F, Avni F. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Prenat Diagn* 2005;25:567-573.
10. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *Med Gen Med* 2006;8:9.
11. Prietsch SO, González-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA. Unplanned pregnancy in Southern Brazil: Prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica* 2011;27:1906-1916.

12. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
13. Oliveira LT, Bonow FP, Ceccon G, Zimmer LP, Hagemann LL, Zielinsky P. Role of obstetric ultrasound examination in the diagnosis of suspected congenital heart disease. *Rev AMRIGS* 1997;41:181-186.
14. Bacaltchuk T, Antunes P, Zielinsky P. Rastreamento Pré-natal de Anormalidades Cardíacas: Papel da Ultra-sonografia Obstétrica de Rotina. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 2001;23:553-558.
15. Carvalho SRM, Mendes MC, Cavalli RC, Machado JC, Duarte G, Berezowski AT. Rastreamento e diagnóstico ecocardiográfico das arritmias e cardiopatias congênitas fetais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28:304-309.
16. Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *BJOG* 2005;112:24-30.
17. Ertl-Wagner B, Lienemann A, Strauss A, Reiser MF. Fetal magnetic resonance imaging: indications, technique, anatomical considerations and a review of fetal abnormalities. *Eur Radiol* 2002;12:1931-1940.
18. Hibbeln JF, Shors SM, Byrd SE. MRI: Is there a role in obstetrics? *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:352-366.
19. Dietrich RB, Cohen I. Fetal MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14:503-522, vi.
20. Chang YW, Chang CM, Sung PL, Yang MJ, Li WH, Li HY, Chen LC, Cheng LY, Lai YL, Cheng YY, Chang WH, Chao KC, Wang PH. An overview of a 30-

year experience with amniocentesis in a single tertiary medical center in Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol 2012;51:206-211.

21. Comas C, Echevarria M, Rodriguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:1209–1212.

22. Ocak Z, Özlü T, Yazıcıoğlu HF, Özyurt O, Aygün M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: Report of 6124 cases. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:139-146.

23. Krapp M, Thomsen Y, Ludwig A, Enzensberger C, Kreiselmaier P. Indications for fetal invasive procedures at the end of an era. Ultraschall Med. 2015 [Epub ahead of print].

24. Kohatsu M, Carvalho MH, Vieira Francisco RP, Amorim Filho AG, Zugaib M. Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital. Rev Assoc Med Bras 2012;58:703-708.

25. Ville Y, Borghi E, Pons JC, Lelorc'h M. Fetal karyotype from cystic hygroma fluid. Prenat Diagn 1992;12:139-143.

26. Teoh TG, Ryan G, Johnson J, Winsor EJ. The role of fetal karyotyping from unconventional sources. Am J Obstet Gynecol 1996;175:873-877.

27. Haeri S, Ruano SH, Farah LM, Joffe R, Ruano R. Prenatal cytogenetic diagnosis from fetal urine in lower urinary tract obstruction. Congenit Anom (Kyoto) 2013;53:89-91.

28. Norton ME, Rink BD. Changing indications for invasive testing in an era of improved screening. Semin Perinatol 2015;S0146-0005:162-167.

29. Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Moraes FN, Graziadio C, Zen PR, Paskulin GA. Trisomy 18: Experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1529-1535.

Table 1. Chromosomal abnormalities verified in our sample and their identified findings at the moment of karyotyping and at end of pregnancy.

Chromosomal abnormality	Number of patients	At the moment of karyotyping		At the end of pregnancy	
		Type of malformation		Type of malformation	
		Isolated	Multiple	Isolated	Multiple
+21	11	6	3	4	7
+18	12	2	10	-	12
+13	3	-	3	-	3
der(13;13)(q10;q10),+13	1	-	1	-	1
45,X	2	-	2	-	2
45,X/46,XX	1	-	-	-	-
45,X/46,XY	1	1	-	-	1
45,X/45,X,+mar	1	-	1	-	1
47,XXY	1	-	1	-	1
47,XXX/46,XX	1	-	1	-	1
69,XXX	1	-	1	-	1
dup(4)(q27q31.1)	1	-	-	-	-
add(15)(p11.2)	1	-	1	-	1
der(15)t(1;15)(q25;q26)	1	-	1	-	1
Total	38	9	25	4	32

Table 2. Markers classified according to system of involvement, moment of detection during pregnancy and their relation with the result of the karyotypical evaluation.

Systems and markers		Detection			Karyotype		%	Total
		Before puncture	After puncture	% Detection before	Normal	Altered	Altered	
Central nervous system (N)								
	Ventriculomegaly	28	4	87.5	25	7	21.8	32
	Myelomeningocele	14	2	87.5	15	1	6.2	16
	Encephalocele	11	-	100	11	-	-	11
	Holoprosencephaly	9	1	90	6	4	40	10
	Corpus callosum agenesis/dysgenesis	7	3	70		3	30	10
	Cerebelar hypoplasia	8	-	100	6	2	25	8
	Choroid plexus cyst	3	2	60	1	4	80	5
	Increased cisterna magna	3	2	60	3	2	40	5
	Dandy-Walker malformation	4	1	80	4	1	20	5
	Septum pellucidum agenesis	2	2	50	4	-	-	4
	Brachycephaly	3	-	100	1	2	66.7	3
	Hydranencephaly	2	-	100	2	-	-	2
	Craniostenosis	1	-	100	1	-	-	1
	Acrania	1	-	100	1	-	-	1
Face and neck (N)								
	Micrognathia	11	2	84.6	7	6	46.1	13
	Cleft lip/palate	10	2	83.3	7	5	41.6	12
Eye bulb alterations – microphthalmia		4	3	57.1	3	4	57.1	7
	Hypotelorism	6	-	100	4	2	33.3	6
	Hypertelorism	3	1	75	3	1	25	4
	Increased nuchal fold	1	-	100	1	-	-	1
	Low-set ears	1	-	100	1	-	-	1
	Proboscid	1	-	100	1	-	-	1
Urinary tract (N)								
	Hydronephrosis/pyelectasis	13	2	86.7	12	3	20	15
	Dysplastic kidney	8	1	88.9	8	1	11.1	9
	Bilateral renal agenesis	4	-	100	4	-	-	4
	Unilateral renal agenesis	4	-	100	4	-	-	4
	Megabladder	3	-	100	3	-	-	3
	Pelvic/ectopic kidney	2	1	66.7	1	2	66.7	3
	Megaureter	2	-	100	2	-	-	2
	Bladder extrophy	-	1	-	1	-	-	1
	Posterior urethral valve	1	-	100	1	-	-	1
Genital tract (N)								
	Ambiguous genitalia	2	1	66.7	1	2	66.7	3
Gastrointestinal tract (N)								
	Duodenal atresia	1	1	50	-	2	100	2
	Esophageal atresia	1	1	50	1	1	50	2
	Intestinal malrotation	-	1	-	1	-	-	1
Abdominal wall (N)								
	Omphalocele	12	-	100	8	4	33.3	12
	Gastroschisis	4	-	100	4	-	-	4
Extremities (N)								
	Club foot	16	1	94.1	14	3	17.6	17
	Clenched fists	6	2	75	6	2	25	8
	Absence of upper limb	2	1	66.7	3	-	-	3
	Absence of lower limb	1	1	50	2	-	-	2
	Polydactyly	2	-	100	-	2	100	2
	Radial aplasia	1	-	100	1	-	-	1
Musculoskeletal system (N)								
	Short long bones	19	-	100	12	7	36.8	19
	Scoliosis	7	1	87.5	7	1	12.5	8
Cardiovascular system (N)								
	Congenital heart disease	28	14	66.7	22	20	47.6	42
Thorax (N)								
	Diaphragmatic hernia	8	1	88.9	6	3	33.3	9
	Cystic adenomatous malformation	2	-	100	2	-	-	2
Hygroma, hydrops (N)								
	Cystic hygroma	4	1	80	1	4	80	5
	Hydrops	3	-	100	2	1	33.3	3
Others (N)								
	Single umbilical artery	20	2	90.1	17	5	22.7	22
	Umbilical chord cyst	5	1	83.3	3	3	50	6
	Amniotic band	4	1	80	5	-	-	5
TOTAL					117	38	32.5	155

4. Considerações finais

O presente estudo faz parte do projeto de pesquisa maior intitulado “Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas” aprovado pelo Comitê de Ética do HMIPV, Parecer Número: 227.146, de 21/03/2013.

Os demais dados coletados neste estudo serão também analisados, no intuito de redigir artigos científicos adicionais, por exemplo, relacionando os dados pós-natais disponíveis dos pacientes com os achados intrauterinos, detectados pelos exames de imagem e pelos procedimentos invasivos.

Os resultados encontrados apresentam especial relevância para a equipe assistencial do Serviço de Medicina Fetal do HMIPV, tendo em vista que foi revisada toda casuística de procedimentos invasivos realizados desde o início do Serviço, no ano de 2007. Esta avaliação proporcionará dados relevantes quanto ao perfil epidemiológico das gestantes submetidas ao procedimento de cariotipagem fetal, em especial àquelas com triagem positiva para cromossomopatia; à adequabilidade dos encaminhamentos provenientes da atenção básica de saúde e da indicação dos procedimentos invasivos; à prevalência local das anormalidades cromossômicas, e ao grau de correlação entre diferentes exames de imagem realizados na mesma paciente, tanto no período pré-natal como pós-natal, como, por exemplo, a comparação entre os resultados obtidos através do ultrassom morfológico com a ecocardiografia e a RM fetais. Acreditamos que isto tudo poderá contribuir ainda mais para o atendimento já realizado pelo Serviço, o que potencialmente será de grande benefício para o Hospital e para os pacientes.

5. Anexos

5.1 Protocolo de Pesquisa

1. Nome da Paciente: _____ Nº: _____
2. Ano da avaliação no serviço: _____
3. Motivo para encaminhamento: _____
4. Idade gestacional na primeira avaliação: _____
5. Idade materna (em anos): _____ Idade paterna (em anos): _____
6. Procedência: Cidade _____ Região: _____
7. Consanguinidade: (1) SIM (2) NÃO
8. Gestações: G _____ P _____ C _____ AE _____ AP _____ Ectópica _____
9. Gestação atual: 1. Única 2. Múltipla _____
10. Doenças maternas: (1) SIM (2) NÃO

Se Sim, descrever quais:

11. Uso de drogas e medicamentos na gestação: (1) SIM (2) NÃO

Se Sim, descrever quais:

12. Histórico familiar para malformações e/ou doenças genéticas: (1) SIM (2) NÃO

Se Sim, descrever quais:

13. Ameaça de aborto: (1) Sim - Mês: _____ (2) Não

14. Triagem ultrassonográfica no 1º trimestre: (1) SIM (2) NÃO

- Se sim, idade gestacional e data do exame: _____

- Realizada no HMIPV: (1) SIM (2) NÃO

- Resultado: (1) NORMAL (2) ALTERADO

Alterações:

15. Realização da ecografia obstétrica: (1) SIM (2) NÃO

- Se sim, idade gestacional e data do exame: _____

- Realizada no HMIPV: (1) SIM (2) NÃO

- Resultado: (1) NORMAL (2) ALTERADO

Alterações:

16. Realização do ultrassom morfológico fetal: (1) SIM (2) NÃO

- Se sim, idade gestacional e data do exame: _____

- Realizada no HMIPV: (1) SIM (2) NÃO

- Resultado: (1) NORMAL (2) ALTERADO

Alterações:

17. Realização do ecocardiograma fetal: (1) SIM (2) NÃO

- Se sim, idade gestacional e data do exame: _____

- Realizada no HMIPV: (1) SIM (2) NÃO

- Resultado: (1) NORMAL (2) ALTERADO

Alterações:

18. Ressonância fetal: (1) SIM (2) NÃO

- Se sim, idade gestacional e data do exame: _____

- Realizada no HMIPV/Tomoclínica: (1) SIM (2) NÃO

- Resultado: (1) NORMAL (2) ALTERADO

19. Alterações observadas no momento da realização do cariótipo:

Alterações:

- Número de marcadores maiores observados: _____

- Número de marcadores menores observados: _____

Alterações:

Defeito isolado ou múltiplo: (1) ISOLADO (2) MÚLTIPLO

(1) Sistema Nervoso Central
(4) Trato genital
(7) Extremidades
(10) Tórax

(2) Face e pescoço
(5) Trato gastrointestinal
(8) Sistema esquelético
(11) Higroma, hidropsia

(3) Trato urinário
(6) Parede abdominal
(9) Sistema cardiovasc.
(12) Tumores

20. - Indicação principal da realização do cariótipo:

- (1) Idade materna avançada (2) Malformações no ultrassom
 (3) Filho anterior com trissomia (4) Translucência nugal aumentada
 (5) Hidropsia fetal não imune (6) Outros: _____

21. Data da realização da punção/cariotipagem fetal: _____

22. Idade gestacional no momento da punção/cariótipo: _____

23. Procedimento para obtenção de material para cariotipagem fetal:

- (1) AMNIOCENTESE (2) CORDOCENTESE (3) BIÓPSIA DE VILO CORIAL
 (4) PUNÇÃO DE HIGROMA CÍSTICO (5) PUNÇÃO DA BEXIGA FETAL

24. Houve alguma complicação materna ou fetal em decorrência do procedimento?

- (1) SIM (2) NÃO - Se sim, qual? _____

Resultados obtidos na cariotipagem fetal

25. Obtenção de resultado (crescimento): (1) SIM (2) NÃO

26. Resultado: (1) NORMAL (2) ALTERADO: _____

27. Tipo de alteração cromossômica: (1) NÚMERICA (2) ESTRUTURAL

28. Defeitos observados nas ecografias até o final da gestação

Alterações:

- Número de marcadores maiores observados: _____

- Número de marcadores menores observados: _____

29. Tipo de defeito: (1) ISOLADO (2) MÚLTIPLO

- | | | |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| (1) Sistema Nervoso Central | (2) Face e pescoço | (3) Trato urinário |
| (4) Trato genital | (5) Trato gastrointestinal | (6) Parede abdominal |
| (7) Extremidades | (8) Sistema esquelético | (9) Sistema cardiovasc. |
| (10) Tórax | (11) Higroma, hidropsia | (12) Tumores |

30. Óbito intrauterino: (1) Sim – IG: _____ (2) Não

31. Tipo de parto: (1) Vaginal (2) Cesariana _____

32. Apresentação fetal: (1) Cefálica (2) Pélvica (3) Transversa

33. Idade gestacional: (1) <37 sem. (2) 37-42 semanas (3) >42 semanas

IG _____ por Eco _____ / por DUM _____ Capurro _____

34. Dados do nascimento

Data de nascimento: _____

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino (3) Ambíguo/indefinido

Peso: _____ gramas (P _____) Comprimento: _____ cm (P _____)

Perímetro cefálico: _____ cm (P _____) Perímetro torácico: _____ cm (P _____)

Apgar 1': _____ Apgar 5': _____

35. Exame Físico/Dismorfológico – Geneticista: (1) Sim (2) Não

I. ANORMALIDADES CRANIOFACIAIS

CRÂNIO: _____

FACE: _____

OLHOS: _____

NARIZ: _____

BOCA: _____

ORELHAS: _____

II. TORAX: _____

III. ABDOME: _____

IV. ANOGENITAL: _____

V. MEMBRO SUPERIOR: _____

VI. MEMBRO INFERIOR: _____

VII. PELE E ANEXOS: _____

VIII. OUTRAS: _____

36. Exames e avaliações complementares

☐ Avaliação Oftalmológica: _____

☐ Ecografia cerebral: _____

☐ Tomografia computadorizada de encéfalo: _____

☐ Ressonância magnética de encéfalo: _____

☐ Ecocardiografia: _____

☐ Ecografia abdominal total: _____

☐ Raio-X: _____

37. Óbito pós-natal: (1) Sim (2) Não

Idade do óbito (em dias): _____

Causa do óbito: _____

☐ Autópsia: _____



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo dos aspectos etiológicos, clínicos e prognósticos de pacientes atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

Pesquisador: Rafael Fabiano Machado Rosa

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 09909712.3.1001.5329

Instituição Proponente: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - HMIPV - RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Estamos enviando em anexo o relatório parcial do projeto, com a descrição dos

Data do Envio: 23/12/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 935.775

Data da Relatoria: 13/01/2015

Apresentação da Notificação:

Projeto aprovado em janeiro de 2013, o qual o pesquisador responsável envia relatório parcial da pesquisa com a descrição dos resultados obtidos até o momento.

Objetivo da Notificação:

Envio de relatório parcial da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de trabalho de levantamento de dados de prontuários para criação de banco de dados posterior relato de casos, não haverá exposição dos sujeitos da pesquisa a eventuais riscos. O material coletado será preservado confidencial, sendo que será sempre assegurado o anonimato dos pacientes envolvidos na pesquisa.

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar

Bairro: Independência

CEP: 90.035-076

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3289-3358

Fax: (51)3226-9075

E-mail: hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br



HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV - RS



Continuação do Parecer: 935.775

Benefícios:

O benefício consistirá principalmente na divulgação do conhecimento científico e na transmissão das experiências clínicas vivenciadas. Estas serão muito úteis no atendimento futuro de pacientes tanto do HMIPV como de outras instituições.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O relatório relaciona as atividades desenvolvidas até o momento e os resultados encontrados, citando os trabalhos publicados e apresentados em eventos científicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Relatório com informações relevantes. A pesquisa continua em execução com término previsto para junho de 2017.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Janeiro de 2015

Assinado por:
Maria da Graça Alexandre
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar

Bairro: Independência

CEP: 90.035-076

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3289-3358

Fax: (51)3226-9075

E-mail: hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br