

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

História natural das trissomias 13 e 18, após diagnóstico pré-natal em um hospital escola.

JULIO ALEJANDRO PEÑA DUQUE

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

História natural das trissomias 13 e 18, após diagnóstico pré-natal em um hospital escola.

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AUTOR: JULIO ALEJANDRO PEÑA DUQUE

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ ANTÔNIO DE AZEVEDO MAGALHÃES

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Peña Duque, Julio Alejandro
História natural das trissomias 13 e 18, após
diagnóstico pré-natal em um hospital escola / Julio
Alejandro Peña Duque. -- 2017.
118 f.
Orientador: José Antônio Magalhães.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Obstetrícia (Medicina Fetal). 2. Trissomia. 3.
Acompanhamento dos cuidados da saúde (acompanhamento genético e Pre-concepcional). 4.
Diagnóstico (pré-natal). 5. Anormalidades Congênitas.
I. Magalhães, José Antônio, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Não deixe que a saudade sufoque,

que a rotina acomode,

que o medo impeça de tentar.

Desconfie do destino e acredite em você.

Gaste mais horas realizando que sonhando,

fazendo que planejando,

vivendo que esperando,

porque, embora quem quase morre esteja vivo,

quem quase vive já morreu”.

Luiz Fernando Veríssimo

1. DEDICATÓRIA

Esse trabalho é dedicado primeiramente a todas nossas pacientes, que confiam no nosso trabalho, em cada uma das nossas palavras, ações e condutas, e que deixam ao cuidado de nós, sua equipe, talvez o seu maior tesouro: uma vida em formação que sem ainda ter nascido, é o mais importante, e o que define a sua existência.

Obrigado por reconhecer com a sua confiança a nossa dedicação e esforço, e serem a motivação diária para continuar sempre aprendendo, gerando conhecimento, e preparando profissionais e equipes treinadas para brindar o melhor atendimento e cuidado, de excelência e qualidade. E é assim como também dedico esse trabalho a todos esses colegas, profissionais e pessoas que assim como eu, desenvolvem uma medicina voltada para o atendimento integral da mulher gestante, e que se doam incondicionalmente para que ainda nos momentos mais difíceis, nossas pacientes e a suas famílias possam sentir-se seguras, compreendidas, acompanhadas e respeitadas, e assim tomar decisões ou passar por sofrimentos, seja mais fácil e leve.

Obrigado por acreditar que com esforço, parceria e trabalho em equipe, sempre se alcançam os melhores resultados e conquistas.

2. AGRADECIMENTOS

A minha família, por ser sempre o meu porto seguro, meu apoio, e mesmo na distância, estarem sempre presentes, inspirando, guiando e impulsionando os meus sonhos, permitindo-me sempre crescer e me desafiar.

Maria Vianey, mãe, tu és meu maior exemplo, a minha inspiração, e quem me ensinou o que é amar e se doar para os outros. Colocar a vida em mãos de Deus e agradecer cada minuto de vida vivido.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aos professores do Programa de Pós- Graduação em Ginecologia e Obstetrícia pelos conhecimentos repassados, pela troca de experiências e, pela qualidade do programa de pós-graduação do qual fiz parte.

Especial agradecimento ao meu orientador Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães. Obrigado pela oportunidade de realizar esse trabalho e por ser um exemplo e guia que repassou conhecimentos tão valiosos para a minha formação e para minha vida. Você me acolheu e me ajudou a crescer pessoal e profissionalmente e abriu as portas desse maravilhoso mundo da medicina fetal.

Ao Prof. Dr. Charles Francisco Ferreira, agradeço a tua ajuda incondicional, tua paciência e carinho. Todos os conhecimentos repassados e ser um exemplo do tipo de professor que desejo ser.

A Enf. Suzana Zachia, por o apoio incondicional, e ser a motivação e guia durante todo este caminho de formação. Obrigado por ser a minha tradutora, minha assistente de pesquisa e simplesmente por estar sempre aí. Sem você não teria conseguido.

Ao Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, uma equipe multidisciplinar excelente que sempre foi uma motivação e guia, e que inspirou a realização deste trabalho. Obrigado pelas opiniões, críticas e palavras de incentivo. Especial agradecimento a Rejane Gus, Maria Teresa Sanseverino, Ana Lucia Letti Muller, Ana Boer, Amanda Vilaverde, Sinara dos Santos e Claudia Santos por toda a paciência, carinho e apoio. Obrigado porque com o seu trabalho fazem menos difícil esta jornada, para mim e para as nossas pacientes e as suas famílias.

Aos meus amigos Colombianos: Tatiana, por ser a inspiração, motivação e a melhor parceria durante muitos anos neste caminho chamado vida.

Rolando, Carlos y Gisela, Ruth y Andrés vocês são um presente de Deus. Obrigada pelo carinho, amizade e companheirismo, por compartilhar sacrifícios, desafios nesses anos e por estar sempre ai, sendo a minha família, meu apoio e motivação.

Aos meus amigos e pais brasileiros, Marines e Cesar e Gerson e Flora por seu carinho e apoio incondicional. Por estarem sempre presentes em todo momento e se preocupar por o meu bem-estar.

O Deus, por guiar os meus passos, colocar pessoas muito especiais no meu caminho, e por cada dia me mostrar novos horizontes; por colocar novos desafios para me inspirar, e por fazer do meu trabalho uma atividade que me permite ajudar a outros. Por permitir que com as minhas decisões e ações, com as minhas mãos e o meu conhecimento, possa brindar sorrisos, inclusive nas situações difíceis.

SUMÁRIO

1. DEDICATÓRIA	5
2. AGRADECIMENTOS.....	6
3. LISTA DE ABREVIATURAS	10
4. LISTA DE TABELAS E FIGURAS	11
5. RESUMO E PALAVRAS CHAVE	12
6. ABSTRACT	15
7. INTRODUÇÃO.....	18
8. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	24
8.1 Problema de pesquisa.....	24
8.2 Métodos.....	24
8.3 Critérios de elegibilidade.....	24
8.4 Estratégia de busca	25
9. MAPA CONCEPTUAL ESQUEMÁTICO.	27
10. REVISÃO DA LITERATURA.....	28
10.1 Incidência.....	28
10.2 Diagnóstico pré-natal de doenças genéticas.....	32
10.2.1 Diagnóstico ultrassonográfico.....	33
10.2.2 Estudos através do sangue materno.....	35
10.2.3 Testes de rastreamento bioquímico e biofísico	37
10.2.4 Punção de vilosidades coriônicas.....	39
10.2.5 Amniocentese.....	40
10.2.6 Cordocentese	41
10.2.7 Diagnóstico citogenético através de cariótipo.....	42
10.3 Anormalidades numéricas.....	44

10.3.1	Trissomia 21 (<i>Síndrome de Down</i>).....	45
10.3.2	Trissomia 13 (<i>Síndrome de Patau</i>).....	47
10.3.3	Trissomia 18 (<i>Síndrome de Edwards</i>).....	49
10.4	Quando encaminhar para avaliação genética.....	52
10.5	Aconselhamento Genético.....	53
13.	OBJETIVOS.....	63
13.1	Principal.....	63
13.2	Secundários.....	63
14.	MATERIAL E MÉTODOS.....	63
14.1	Delineamento.....	65
14.2	População e amostra.....	65
14.3	Critérios de Inclusão.....	66
14.4	Critérios de Exclusão.....	66
14.5	Logística.....	66
15.	REFERÊNCIAS.....	69
16.	RESULTADOS.....	76
17.	ARTIGO EM INGLÊS.....	77
18.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	111
19.	PERSPECTIVAS.....	113
20.	ANEXOS.....	115
20.1.1	Instrumento de pesquisa do projeto: História natural das Trissomias 13 e 18 em hospital escola.....	116
20.1.2	Roteiro de Ligação Telefônica.....	117
20.1.3	Orçamento e fontes de financiamento.....	119

3. LISTA DE ABREVIATURAS

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SciELO	Scientific Electronic Library Online
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
PubMed	U.S. National Library of Medicine, U.S. National Institutes of Health
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
DNA-fl	DNA Fetal livre
AFPSM	Alfa feto proteína em sangue materno
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein-A
b-HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana / fração B
TN	Translucência nugal
BVC	Biopsia de vilo corial
ADN	Ácido desoxi-ribunucleico
SD	Síndrome de Down
T13	Trissomia 13
T18	Trissomia 18

4. LISTA DE TABELAS E FIGURAS

- **Tabela 1:** Estratégia de busca de referências bibliográficas..... 24
- **Figura 1:** Mapa conceitual esquemático 26
- **Tabela 2:** Anormalidades estruturais comumente achadas em trissomia 13 e em trissomia 18 50

Tabelas e figuras do artigo em Inglês:

- **Figura 1:** Number of punctions VS diagnosis of trisomy 13 and trisomy 18 in 23-years. 89
- **Figura 2.** Flowchart of patients diagnosed with trisomy 13 and trisomy 18. 90
- **Tabela 1.** Group characteristics: Trisomy 13 and trisomy18..... 91
- **Tabela 2:** Referral reasons for specialized follow-up of high risk pregnancies 92
- **Tabela 3.** Structural abnormalities for trisomy13 and trisomy 18..... 93
- **Tabela 6:** Natural history/outcomes for trisomy13 and trisomy18 95
- **Figura 4:** Overall survival time for trisomy 13 and trisomy 18 96

5. RESUMO E PALAVRAS CHAVE

Introdução:

As trissomias 18 (T18) e Trissomia 13 (T13) são respectivamente a segunda e terceira causa mais comum de aneuploidias, com um aumento no diagnóstico dado o desenvolvimento de métodos e protocolos que incluem rastreio ecográfico e bioquímico, com a possibilidade de realizar um diagnóstico pré-natal a partir da realização de cariótipo fetal. São síndromes polimalformativas graves, potencialmente letais, associadas a uma alta taxa de aborto espontâneo, morte intrauterina e uma vida pós-natal curta, com morte neonatal precoce. O presente estudo visa descrever e analisar a história natural destas trissomias em um país onde não há previsão legal para interrupção terapêutica para estes casos.

Objetivos

Analisar e descrever a história natural das gestações com diagnóstico pré-natal de trissomia 13 e trissomia 18, identificadas através da realização de amniocentese para obtenção de cariótipo, que foram realizadas entre outubro de 1994 até outubro de 2017 no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e acompanhadas pelo grupo de Medicina Fetal, e assim comparar os dados encontrados nesta casuística local com a literatura atual a respeito do tema.

Métodos:

Realizado análise dos prontuários das pacientes que realizaram cariótipo fetal através de amniocentese, e fizeram diagnóstico pré-natal de trissomia 13 ou trissomia 18. Quando incompletos, foram realizadas ligações telefônicas para completá-los. A partir dos dados coletados (demográficos, ecográficos,

curso da gestação) foram avaliados os possíveis desfechos fetais (abortamento espontâneo, óbito fetal e nascido vivo), descrevendo a sua história natural, e considerando principalmente a sobrevida dos nativos. Análise estatística usando SPSS versão 18.0.

Resultados:

Quarenta e duas pacientes foram incluídas, sendo 13 (31%) T13 e 29 (69%) T18. Todos os casos fizeram cariótipo para diagnóstico pré-natal através de amniocentese. 92,9% das pacientes foram encaminhadas devido a malformações detectadas em ecografia. Na avaliação das malformações, encontrou-se que a identificação de fenda labial e/ou palatina (p 0,008), dilatação pielocalicial (p 0,037) e holoprosencefalia (p <0,0001) foram achados ecográficos com significância estatística frequentes em T13. A taxa de abortamento foi de 9% para T18, enquanto não houve casos em T13. Óbito fetal aconteceu em 46% e 52% dos casos para T13 e T18 respectivamente. A taxa de nascidos vivos foi de 54% para T13, sendo que a mediana de sobrevida foi de um dia (IC95% -33,55-90,40). 71% dos casos morreram nas primeiras 24 horas e dois casos que ultrapassaram a primeira semana de vida: com 14 dias e 180 dias respectivamente. Para T18 a mediana de sobrevida foi de dois dias [IC95% -1,89-13,17]. Cinco casos (45%) faleceram dentro das primeiras 24 horas. Outros 45% morreram na primeira semana de vida. Um caso (10%) ultrapassou o primeiro mês de vida, com sobrevida de 39 dias. Nenhum caso em ambas as trissomias ultrapassou o primeiro ano de vida.

Conclusões:

Os resultados deste estudo são consistentes com os referenciados na literatura acerca do diagnóstico de T13 e T18, quando realizado no pré-natal. A presença de malformações em ecografia foi o que mais motivou o encaminhamento para o atendimento especializado e realização de procedimentos diagnósticos, sendo identificados alguns achados característicos que podem aumentar a suspeita diagnóstica, quando

detectados no exame ultrassonográfico, principalmente para trissomia 13, como são a defeitos de linha média e dilatação pielocalicial. Além disso, foi possível confirmar as características de síndrome polimalformativa potencialmente letal, destas trissomias quando avaliada a história natural, caracterizando-se por uma taxa alta de morte fetal intra-uterina e com uma sobrevivência global curta ao nascimento. Este estudo também proporcionará informações importantes para definir condutas e protocolos de manejo e acompanhamento a serem executadas por equipes multidisciplinares treinadas, que permitam adequados processos de aconselhamento pré-concepcional e genético, e assim facilitar a tomada de decisões pela paciente gestante, seu parceiro e a família. Além disso, proporcionará informações que permitam reavaliar as políticas em saúde coletiva, abrindo a discussão sobre se deve também ser considerada a interrupção terapêutica da gestação em casos de trissomia 13 e trissomia 18 a partir do desejo dos pais e da autorização judicial.

Palavras Chave

História natural de Trissomia, Trissomia 13, Síndrome de Patau, Trissomia 18, Síndrome de Edwards, diagnóstico pré-natal, amniocentese.

6. ABSTRACT

Introduction:

Trisomy 18 (T18) and Trisomy 13 (T13) are respectively the second and third most common cause of aneuploidies, with an increase in diagnosis given the development of methods and protocols that include ultrasound and biochemical screening, with the possibility of performing a prenatal diagnosis from the fetal karyotype. These are a serious, potentially lethal polymalformative syndromes associated with a high rate of spontaneous abortion, intrauterine death and short postnatal life with early neonatal death. The present study aims to describe and analyze the natural history of these trisomies in a country where there is no consider a legal provision for therapeutic interruption in these cases.

Objectives

To analyze and describe the natural history of pregnancies with prenatal diagnosis of trisomy 13 and trisomy 18, identified through amniocentesis to obtain a fetal karyotype, which were performed between October 1994 and October 2017 at the Gynecology and Obstetrics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and accompanied by the Fetal Medicine Group, and thus compare the data found in this local casuistry with the current literature on the subject.

Methods:

Analyzed the medical records of patients who performed a fetal karyotype, through amniocentesis, for prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. When incomplete, telephone calls were made to complete them. The possible fetal outcomes (spontaneous abortion, fetal death and live birth), describing their natural history, and considering mainly the survival of the

children were born alive. Data about each patient was collected and organized (demographic, ultrasound, gestation course) in order to do a secondary analysis. Statistical analysis using SPSS version 18.0.

Results:

Forty-two patients were included, being 13 (31%) T13 and 29 (69%) T18. All cases had a fetal karyotype for prenatal diagnosis through amniocentesis. 92.9% of the patients were referred due to malformations detected on ultrasound. In the malformations assessment, it was found that the identification of cleft lip and / or palate (p 0.008), pyelocalycial dilatation (p 0.037) and holoprosencephaly (p <0.0001) were frequent echographic findings in T13. The abortion rate was 9% for T18, while there were no cases in T13. Fetal death occurred in 46% and 52% of cases for T13 and T18 respectively. The rate of live births was 54% for T13, and the median survival was one day [95% CI -33.55-90.40]. 71% of the cases died in the first 24 hours and two cases that exceeded the first week of life: 14 days and 180 days respectively. For T18 the median survival was 2 days [95% CI -1.89-13.17]. Five cases (45%) died within the first 24 hours. Another 45% died in the first week. One case (10%) exceeded the month of life, with a survival of 39 days. No case in both trisomies has exceeded the year of life. Conclusions The results of this study are consistent with those referenced in the literature on the diagnosis of T13 and T18, when performed in the prenatal period. The presence of malformations in ultrasound was the most motivated the referral to specialized care and diagnostic procedures, being identified some characteristic findings that can increase the diagnostic suspicion, when detected in the ultrasound examination, mainly for trisomy 13, as they are defects of midline and pyelocalycial dilatation. In addition, it was possible to confirm the characteristics of a potentially lethal polymalformative syndrome of these trisomies when evaluated its natural history, characterized by a high rate of intrauterine fetal death and short overall survival at birth. This study will also provide important information to define management and follow-up procedures and protocols to be carried out by

trained multidisciplinary teams that allow adequate preconceptional and genetic counseling processes, and thus facilitate decision making by the pregnant patient, her partner and the family. In addition, it will provide information to reassess collective health policies, opening the discussion on whether to also consider the therapeutic interruption of gestation in cases of trisomy 13 and trisomy 18, based on parental desire and judicial authorization.

Key words

Natural outcome, Trisomy 13, Patau Syndrome, Trisomy 18, Edwards Syndrome, pré-natal diagnosis, amniocentesis.

7. INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento de novos métodos e protocolos para rastreio e diagnóstico pré-natal no primeiro e no segundo trimestre de gravidez para desordens genéticas, associado ao aumento de gestantes com idade avançada, tem aumentado a detecção dos casos de aneuploidias, principalmente trissomias 21, 18 e 13. (Chitayat *et al.*, 2017). Isto devido à melhora do rastreio ecográfico, a disponibilidade de testes bioquímicos e uma maior facilidade para investigação de aberrações cromossômicas através do cariótipo. Dentro do processo de investigação das malformações e outras condições, apareceu o diagnóstico pré-natal, o qual se tornou uma importante ferramenta para o aconselhamento pré-concepcional e genético, já que o conhecimento da etiologia da doença é fundamental para diminuir a ansiedade da família e facilita a tomada de decisões sobre a gestação em curso e sobre gestações futuras. (Perosa, 2008).

As aneuploidias são as alterações genéticas mais comuns detectadas durante o pré-natal. Dentre elas, as trissomias envolvendo os cromossomos 21 (síndrome de Down), 18 (síndrome de Edwards) e 13 (síndrome de Patau) são as mais frequentemente encontradas no recém-nascido, (Evans *et al.*, 1994), com uma prevalência ao nascimento de 1/3.000 para trissomia 18 e 1/15000, para trissomia 13 (Hook *et al.*, 1983; Milner *et al.*, 1992).

As cromossomopatias ocorrem em 0,1 a 0,2% dos nascidos vivos, sendo a trissomia do cromossomo 21 a mais frequentemente encontrada. (Hook *et al.*, 1983). A ecografia morfológica como teste diagnóstico, realizada entre 16 e 23 semanas, tem uma taxa de detecção para trissomia do cromossomo 21 de 75% e taxa de falso positivo de 10-15%. (Nicolaidis, 2003)

A trissomia do cromossomo 18 é a segunda trissomia autossômica identificada em nascidos vivos, sendo mais comum no sexo feminino. (Milner *et al.*, 1992). Os achados ecográficos desta trissomia são muito diversos e o diagnóstico ecográfico relativamente fácil, com uma sensibilidade de 80 a

100%, e especificidade entre 60 e 70% com taxa de falso positivo por volta de 20%. (Tabor *et al.*, 1986).

A terceira trissomia mais comum é a do cromossomo 13, a qual está associada a graves anomalias do Sistema Nervoso Central (SNC), cardiopatias e malformações do trato gastrointestinal. A taxa de detecção ecográfica desta trissomia é 90%, (Malone *et al.*, 2005); ou seja, as trissomias dos cromossomos 13 e 18 são graves, com diversas malformações concomitantes que fazem ao ecografista suspeitar no diagnóstico com alta sensibilidade, que dada a história natural resultam em alta taxa de perdas fetais e neonatais pela gravidade das malformações associadas, pelo que por vezes não consegue ser realizado o diagnóstico genético.

Todas as anteriores anormalidades cromossômicas pertencem a um conjunto de síndromes polimalformativas graves, potencialmente letais, mas que são compatíveis com a vida, estando associadas a uma alta taxa de aborto espontâneo, morte intrauterina, e uma vida curta pós-natal com morte neonatal precoce. (Nicolaidis, 2003). Isso tudo, devido à presença de anormalidades multissistêmicas, incluindo malformações cardiovasculares, neurológicas, renais, gastrointestinais e esqueléticas, que tem sido descritas na literatura. (Edwards *et al.*, 1960; Patau *et al.*, 1960; Kroes *et al.*, 2014)

A detecção de tais aberrações cromossômicas fetais é uma indicação importante para realizar exames de diagnóstico pré-natal. (Witters *et al.*, 2011).

Os métodos de diagnóstico pré-natal convencionais, como a coleta de materiais genéticos fetais por amniocentese ou biópsia de vilos coriais, são invasivos e carregam potenciais riscos para o feto, (Tabor *et al.*, 1986), por isso que os métodos de rastreamento não invasivo como a ultrassonografia e detecção de marcadores séricos maternos tem sido úteis para a identificação de casos de alto risco, porém com sensibilidade e especificidade limitadas. Por exemplo, a taxa de detecção no primeiro trimestre de triagem combinado é de 77% - 86% e a taxas de falso-positivo são de 3,2% - 5,6% (Malone *et al.*, 2005). Estas abordagens medem epifenômenos associados com as trissomias,

em vez de detectar diretamente a principal anormalidade cromossômica envolvida. (Wapner, 2005).

Após ser comprovada a presença de DNA fetal livre de células no plasma de mulheres grávidas, (Lo *et al.*, 1997), abriram-se novas possibilidades e assim melhorar o diagnóstico destes e outras desordens de maneira não invasiva, sem correr riscos para a mãe ou o feto em desenvolvimento. A combinação com os outros métodos de rastreio, antes mencionados, faz com que a detecção precoce e o posterior aconselhamento sejam possíveis.

Com todo o conjunto e a disponibilidade de diagnóstico pré-natal a partir do desenvolvimento da citogenética convencional, houve o entendimento da etiologia das síndromes malformativas, sendo as anomalias cromossômicas reconhecidas como a causa genética mais freqüente dos defeitos congênitos. Assim a investigação de aberrações cromossômicas através do cariótipo, tornou-se uma rotina na investigação das malformações ou de outras condições, estabelecendo-se assim o diagnóstico pré-natal uma prática usual em muitos países e uma importante ferramenta para o aconselhamento genético no pré-natal. (Audibert *et al.*, 2017).

Embora haja ampla literatura a respeito das trissomias 13 e 18, informações sobre os desfechos gestações são poucas, em parte, devido ao número pequeno de casos e estudos sobre os neonatos com diagnóstico pré-natal destas trissomias, e a supervalorização dos casos isolados com uma sobrevida relativamente prolongada, dos diferentes manejos e acompanhamentos realizados nestes casos. (Berger e Hofer, 2009).

Na literatura, os dados sobre nascidos vivos e as taxas de sobrevivência variaram de estudo a estudo, dada a heterogeneidade expressa anteriormente. As taxas de nascidos vivos diferiram entre 20% e 90% para trissomia 18, e 40% a 70% para trissomia 13. A sobrevivência igualmente diferiu substancialmente, com taxas de sobrevida que variaram em um ano desde 0% a 10% para trissomia 13 e trissomia 18. (Houlihan e O'donoghue, 2013).

Em muitos países, estão desenvolvendo programas e protocolos para rastreamento universal destas condições, a partir da identificação de fatores de risco e a detecção precoce de alterações ecográficas, disponibilizando também testes de rastreamento bioquímico para aneuploidias. O objetivo é a detecção precoce e a certeza diagnóstica, da etiologia da malformação, o qual somado ao conhecimento prévio da história natural melhorará os processos de aconselhamento. Serão fornecidas informações precisas às gestantes, os seus parceiros e as suas famílias, e assim ter a oportunidade de decidir, em conjunto com uma equipe multidisciplinar se interromper a gravidez (aborto induzido artificialmente, antecipação terapêutica do parto). (Bouman *et al.*, 2017) Porém, apesar de ter a opção, não em todos os casos, se decide interromper uma gravidez depois do diagnóstico pré-natal de trissomia 13 ou trissomia 18.

Durante o processo de decisão dos pais a respeito da continuação ou não da gravidez, questões relativas ao resultado natural e potencial de sobrevivência do recém-nascido são sempre o foco da conversa. É importante que, os pais que são confrontados com estes distúrbios fetais, recebam dados prognósticos fiáveis para o desfecho da gravidez e do recém-nascido, algo que também é determinado pelo acompanhamento e manejo a ser realizado durante a gestação e os cuidados a serem feitos na vida pós-natal. É claro que “o resultado natural” não pode ser antecipado, e por isso os pais devem estar preparados para cada resultado possível da gravidez: morte fetal intra-uterina, natimorto e nascido vivo, bem como as condições de sobrevivência dos neonatos e os potenciais riscos maternos. Evidentemente, o acompanhamento e discussão devem ser multidisciplinares, incluindo obstetras, psicólogos, médicos geneticistas e neonatologistas, e toda a equipe de profissionais envolvidos nestes casos. (Tsukada *et al.*, 2012)

A legislação Brasileira, conforme consignado no Artigo 128 do Código Penal - Decreto Lei 2848/1940 estabelece: “não se pune o aborto praticado por médico: quando o aborto necessário, situação que não há outro meio de salvar a vida da gestante, ou no aborto no caso de gravidez secundária de estupro,

onde o aborto é precedido do consentimento da gestante, ou quando incapaz, do seu representante legal”. A partir deste momento, começou-se a autorizar judicialmente cada caso, enquanto se estruturaram protocolos e mecanismos para facilitar a execução desta normativa. Porém, com a melhora dos processos de rastreamento pré natal, e principalmente da disponibilidade de ecografia, foram detectando-se casos de fetos polimalformados, com uma história natural caracterizada por morte intra-uterina ou neonatal precoce e complicações maternas. Este foi o caso da anencefalia, onde inicialmente, era realizado pedido judicial caso a caso, e justificando com embasamento científico cada solicitação, até que o Supremo Tribunal Federal, sentença de 10 Maio de 2012 (sobre antecipação terapêutica do parto nos casos de gestação de feto anencéfalo), incluiu como uma das indicações de interrupção voluntária.

É assim como no Serviço Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o grupo de Medicina Fetal, tem acompanhado as gestações encaminhadas por alterações ecográficas, risco aumentado para aneuploidias nos exames de rastreamento ou aumento do risco materno por fatores como idade, passado obstétrico ou presença de alterações genéticas, visando diagnosticar e identificar precocemente, os casos de alterações cromossômicas e entre elas aneuploidias, a partir de procedimentos invasivos (amniocentese ou biópsia de vilosidades coriais). A partir do diagnóstico tem sido realizado um manejo expectante, durante a gravidez, o parto e o puerpério, dada as limitações da normativa vigente que impedem a interrupção voluntária para estes casos e assim fornecer um estruturado processo de acompanhamento e aconselhamento para as gestantes e familiares, que conclua em decisões conjuntas que tragam o melhor para a paciente, e seja respeitada a sua autonomia. (So *et al.*, 2017).

A proposta do presente estudo é descrever e analisar a história natural da trissomia 13 e trissomia 18 após ter realizado o diagnóstico pré-natal,

considerando o desfecho da gestação (abortamento, óbito fetal, nascido vivo) e assim oportunizando mais informações não somente para melhoria dos processos de aconselhamento, como também para analisar a morbidade associada e conseguir dimensionar outros impactos na saúde coletiva.

8. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

8.1 *Problema de pesquisa*

O problema utilizado para esta revisão sistemática foi: “Qual é a história natural, e o desfecho final dos fetos diagnosticados com trissomias 13 ou trissomia 18 durante o pré-natal?”.

8.2 *Métodos*

Para revisar de forma sistemática a literatura, definiram-se as palavras chave a seguir, a partir da necessidade de responder ao questionamento do problema de pesquisa. Palavras Chave: **a.** História Natural de Trissomia, **b.** Trissomia 13, **c.** Síndrome de Patau, **d.** Trissomia 18, **e.** Síndrome de Edwards, **f.** Diagnóstico pré-natal e amniocentese, **g.** Amniocentese e trissomia.

8.3 *Crítérios de elegibilidade*

Foram incluídos artigos e publicações científicas de periódicos indexados nacionais e internacionais. Foram considerados como critérios de inclusão aquelas publicações sobre temas relacionados à história natural das trissomias e aneuploidias, principalmente trissomia 13 (Síndrome de Patau) e trissomia 18 (Síndrome de Edwards), e aquelas referentes ao aconselhamento genético e ao acompanhamento pré-concepcional e pós-natal dos fetos com diagnóstico destas alterações cromossômicas, encontradas a partir da pesquisa das palavras chave.

8.4 Estratégia de busca

Os estudos e publicações foram selecionados nas bases eletrônicas de dados: PubMed, SciELO, , LILACS. Em adição, foi realizada uma busca manual nas referências de estudos já publicados sobre o assunto. A estratégia de busca completa utilizada pode ser observada na tabela 1. Não houve restrição de idioma nem de data de publicação para a busca de artigos.

Tabela 1: **Estratégia de busca de referências bibliográficas**

Palavras Chave	PubMed	LILACS	SciELO
História tatural de trissomia	86 (6)	4(1)	2(0)
Trissomia 13	1340(8)	266 (3)	45 (2)
Síndrome de Patau	341 (5)	19 (2)	9(2)
Trissomia 18	2104(6)	272(3)	38 (3)
Síndrome de Edwards	2189 (6)	54 (1)	14 (1)
Amniocentese e diagnostico pré-natal	24 (2)	110 (2)	31 (1)
Amniocentese e trissomia	1266 (3)	15 (1)	10(1)
Diagnostico pré-natal +trissomia	4124 (4)	99 (4)	18 (2)
<i>Total de artigos utilizados</i>	40	17	12

Foram encontrados diversos artigos falando sobre as palavras chave descritas acima, focando a busca naqueles relacionados com as trissomias, seu diagnóstico pré-natal e a história natural.

Em relação ao termo *História natural de trissomia* foram achados 92 artigos. Em relação ao termo *trissomia 13* foram achados 1.651 artigos, enquanto foram achados 369 para *Síndrome de Patau*. Em relação ao termo *trissomia 18* foram achados 2.414 artigos, enquanto foram achados 2.257 artigos para Síndrome de Edwards.

Cruzando as palavras chave, *amniocentese e diagnóstico pré-natal* foram achados 165 artigos. Ao se cruzar *amniocentese e trissomia* foram achados 1.291 artigos. Ao cruzar *diagnóstico pré-natal e trissomia* foram achados 4.241 artigos.

Observa-se que, poucos estudos avaliaram a história natural das trissomias 13 e 18 após o diagnóstico pré-natal, apresentando um baixo número de casos, devido a uma prevalência baixa desta condição. Enquanto a realização ao acompanhamento no pré-natal e sobre os desfechos das gestações encontram-se poucas informações relacionadas, sendo utilizados 69 artigos conforme indica a tabela acima.

9 MAPA CONCEPTUAL ESQUEMÁTICO

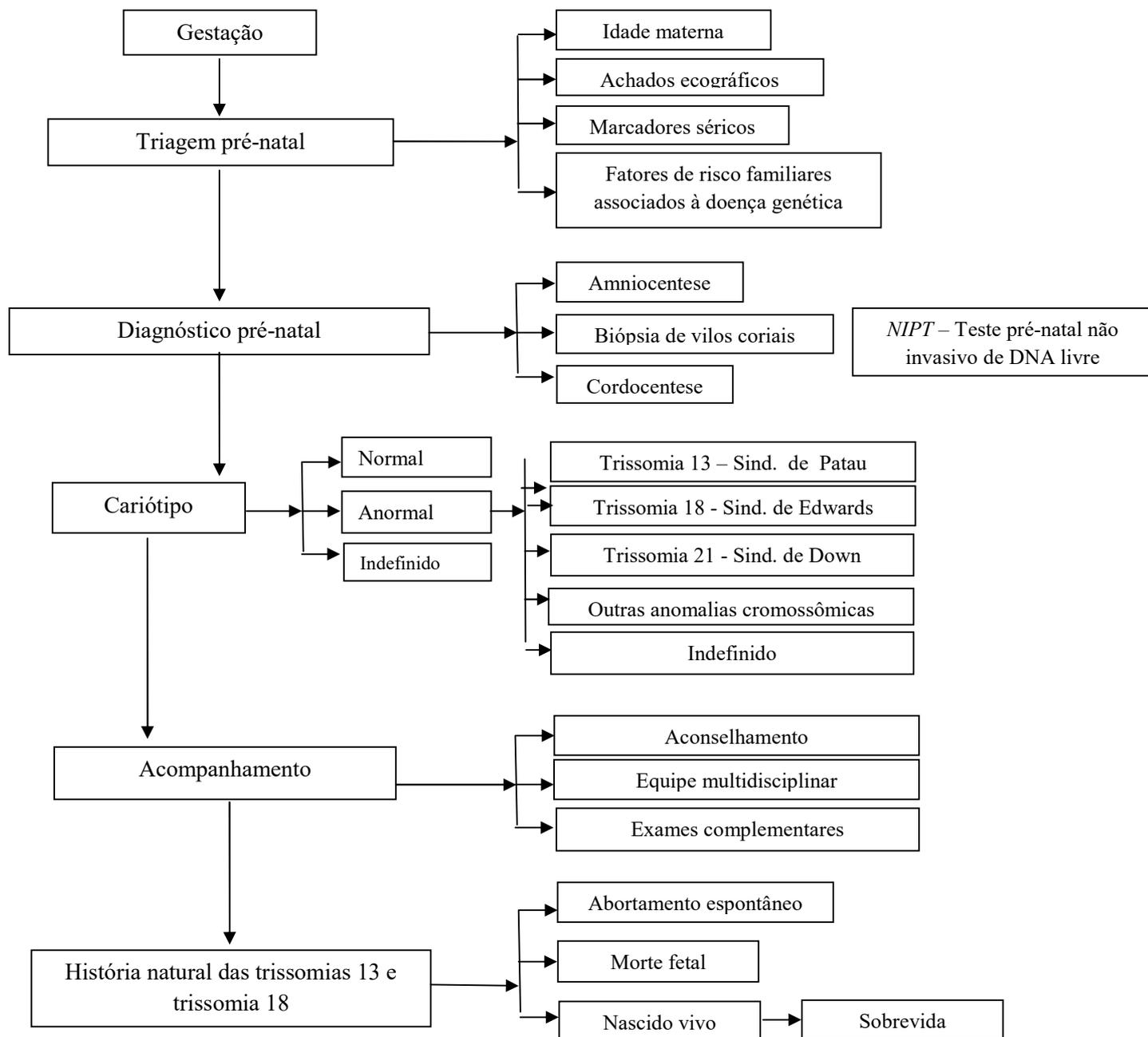


Figura 2: Mapa Conceptual Esquemático.

Apresenta a análise da história natural das trissomias, a partir do encaminhamento ou suspeita, para realização de diagnóstico pré-natal no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, pelo Grupo de Medicina Fetal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

10. REVISÃO DA LITERATURA

As aberrações cromossômicas são alterações no número normal de cromossomas ou uma mudança na estrutura de um cromossoma. Elas podem envolver um, dois, ou mais cromossomos e pode comprometer apenas uma parte ou a totalidade destes. Anomalias congênitas, deficiência de crescimento e déficit cognitivo são achados freqüentes em indivíduos com anomalias cromossômicas, embora algumas alterações citogenéticas têm pouco ou nenhum efeito conhecido. O rápido progresso na citogenética humana tem demonstrado uma relação causal entre várias anormalidades cromossômicas e suas manifestações fenotípicas. Além disso, as etiologias cromossômicas específicas de uma ampla variedade de síndromes foram estabelecidas. Assim, com o conhecimento de fatores de risco, o desenvolvimento de métodos de rastreamento e avaliação de risco, somado à melhora e disponibilidade de métodos de diagnóstico pré-natal é possível tratar o feto como paciente e começar os processos de diagnóstico, acompanhamento e eventualmente tratamento, inclusive desde a vida in útero.

10.1 Incidência

Quinze por cento das gestações clinicamente reconhecidas com anormalidades cromossômicas evolui em morte fetal ou abortamento. (Reddy *et al.*, 2012). Anomalias citogenéticas são mais comuns em abortos espontâneos (50 por cento das mortes fetais <20 semanas), do que em natimortos (6 a 13 por cento das mortes fetais ≥20 semanas). Uma pesquisa multicêntrica de 103.069 nascidos vivos nos Estados Unidos em 1998 identificou anomalias cromossômicas em um de cada 140 nascidos vivos. (Bennett, 2005). No entanto, a incidência de anomalias cromossômicas é dependente da amostra e população estudada e do tipo de métodos de diagnóstico utilizados. Trissomia 21

(síndrome de Down) continua a ser a anomalia cromossômica mais comum entre os recém-nascidos vivos. (Weijerman *et al.*, 2008)

O diagnóstico de anomalias cromossômicas pode ser realizado por cariótipo convencional ou por análise de micro arranjos, sendo que o primeiro tem várias limitações quando comparado com o segundo. Além disso, técnicas de bandas cromossômicas só podem detectar grandes alterações estruturais. A matriz de hibridização genômica comparativa (aCGH) pode detectar variações no número de cópias menores (por exemplo, ganhos e perdas de ADN) e tem um rendimento mais elevado quando realizada no tecido fetal de abortamentos. (Loane *et al.*, 2013). Atualmente os estudos atuais do ADN estão focados em correlacionar cada uma dessas alterações citogenéticas, sejam variações pequenas no número de genes, traslocações, rearranjos, ganhos ou perdas de ADN e diferentes tipos de alterações estruturais, com alterações fenotípicas, risco aumentado para desenvolver determinadas doenças e inclusive, em alguns indivíduos, fatores protetores para outras. (Gutiérrez *et al.*, 2000).

A estimativa total de prevalência de nascidos vivos de trissomia 21 (síndrome de Down) e outras trissomias variam dependendo da demografia, raça, idade materna, ano de realização dos estudos, das diferenças regionais na triagem pré-natal e de a possibilidade ou não de interrupção da gravidez. A taxa específica da idade materna da trissomia 21, bem como outras anomalias cromossômicas, é de aproximadamente 30 por cento mais elevadas quando diagnosticado no início do segundo trimestre por amniocentese do que quando diagnosticado após o nascimento. Essas diferenças podem ser explicadas, em parte, por um aumento da taxa de perda fetal espontânea tardia (após o início do segundo trimestre) para fetos com anormalidades cromossômicas. (Weijerman *et al.*, 2008).

Um estudo europeu de 21 registros de base populacional para a vigilância epidemiológica das anomalias congênitas (EUROCAT), que incluiu 6,1 milhões de nascimentos entre 1990 e 2009 revelou um aumento na prevalência total de trissomia 21 ao longo do tempo para 22 em 10.000 (um em 455). Esta mudança foi atribuída a um aumento na proporção de nascimentos na população de mães com idade de 35 anos, de mais de 13 por cento em 1990 para 19 por cento em 2009. Ao mesmo tempo, a prevalência de nascidos vivos de trissomias 13, 18, e 21 permaneceu em geral estável (um em 20.830 de trissomia 13, 1 em 9.614 para trissomia do cromossomo 18, e um em 890 de trissomia 21). A prevalência de nascidos vivos é estável em relação ao aumento da prevalência total é mais provável devido ao aumento da triagem pré-natal e interrupção da gravidez, bem como um aumento na taxa de perda fetal em gestações com trissomia relacionada com a idade materna avançada. (Loane *et al.*, 2013).

Além da idade materna como fator de risco para perda fetal em gestações com trissomia, uma revisão de 8.841 abortos espontâneos descobriu que 41 por cento tinham anormalidades cromossômicas visíveis no cariótipo. Os tipos mais frequentes de anormalidades detectadas foram as trissomias 52%; poliploidia 22%; monossomia X 19% e outros 7%. (Bennett, 2005).

Trissomia 16, com uma incidência próxima de 1,5 por cento em gestações clinicamente reconhecidas, é a trissomia mais comum entre os abortos, e nunca é encontrado em nascidos vivos. A causa de trissomia 16 em quase todos os zigotos é disjunção na primeira meiose materna. Embriões com trissomia 16 completa são espontaneamente abortados ou pararam o seu desenvolvimento entre 8 a 15 semanas de idade gestacional. Muitos poucos sobrevivem e são diagnosticados no pré-natal por amostragem de vilos coriais ou amniocentese. Estes embriões sobreviventes são praticamente na sua totalidade mosaico. (Willey, 1986).

A prevalência de anomalias cromossômicas visíveis por cariotipagem em fetos com anomalias congênitas varia de 2 a 35 por cento, com a taxa mais elevada em fetos com anomalias múltiplas, ao contrário de uma anomalia isolada. (Staebler *et al.*, 2005). O risco de anormalidade cromossômica também varia de acordo com o tipo de malformação isolada. Por exemplo, a atresia duodenal está associada com uma taxa relativamente elevada de cariótipo anormal (aproximadamente 30 por cento dos recém-nascidos vivos com atresia duodenal é diagnosticada com trissomia 21 (síndrome de Down), ao passo que uma malformação isolada do aparelho urinário representa uma baixa taxa de anomalia cromossômica).

10.2 Diagnóstico pré-natal de doenças genéticas

O diagnóstico pré-natal de doenças genéticas é um procedimento que cresceu rapidamente devido à interação estreita do uso da ultrassonografia e dos métodos laboratoriais de citogenética pré-natal. Ambos propiciaram a invasão do ninho fetal, por meio da qual se tornou possível obter material biológico do produto gestacional e assim, proceder a diagnósticos cada vez mais precisos visando obter informações necessárias para realizar o devido aconselhamento e quando possível, e sempre após descartar anormalidades cromossômicas graves, poder realizar tratamento intra-útero. Atualmente, a medicina e cirurgia fetal são áreas que tem um rápido crescimento, com desenvolvimento de técnicas e procedimentos, que consideram o feto como paciente, tentam realizar a identificação e o diagnóstico de uma determinada condição, e iniciar o tratamento quando possível intra-útero para melhorar assim prognósticos e diminuir morbidade neonatal. (Bhopal, 2008)

As técnicas utilizadas para o diagnóstico pré-natal podem ser reunidas em sete grandes grupos, descritos a seguir:

1. Diagnóstico ultrassonográfico
2. Estudos através de sangue materno.
3. Testes de rastreamento bioquímico e biofísico
4. Biopsia de vilosidades coriais
5. Amniocentese
6. Cordocentese
7. Diagnóstico citogenético através de cariótipo.

10.2.1 Diagnóstico ultrassonográfico.

A ultrassonografia ou ecografia é uma técnica de diagnóstico por imagem, baseada em certas propriedades físicas dos ultrassons. É um método realizado com frequência variável na gestação, servindo como um controle do desenvolvimento e evolução da gravidez. É realizado no início da gestação visando realizar uma datação adequada e avaliação da morfologia fetal para depois acompanhar o crescimento e avaliar o bem estar fetal in útero até o momento do nascimento.

Permite a partir das sete semanas, confirmar a gravidez e detectar a corionicidade e amnionicidade numa gestação gemelar; entre as 11 e 13+6 semanas possibilita a realização de rastreamento para detecção do risco de aneuploidias e avaliar a morfologia fetal em procura de malformações, bem como controlar o crescimento do feto ao longo da gravidez. A partir das 18 semanas pode ser realizada a ecografia morfológica ou de detalhe fetal, que visa revisar anatomicamente o feto. Esta avaliação também pode ser complementada pela ecografia do coração fetal e pela neurosonografia ou avaliação ecográfica do sistema nervoso fetal; ambas requerem dum ecografista com experiência para a sua realização.

A ecografia apresenta vantagens já que é segura, uma vez que é realizado no exterior, não entrando em contato com o feto; tem grande aceitação pelas pacientes, e o resultado é imediato; permite um diagnóstico muito claro quanto à formação do feto e não é agressiva para a mãe nem para feto. Além disso, é um método relativamente barato, de fácil acesso. Tem mínimas desvantagens, principalmente associadas ao fato de ser operador dependente, precisando uma curva de aprendizado significativa, e requer longos períodos de tempo para a sua realização.

Dentro das avaliações realizadas com a ultrassonografia, encontra-se a *Translucência nucal* (TN), uma medida que a partir dos estudos de Nicolaides e colaboradores em 1992, tornou-se um dos métodos de triagem para aneuploidias. As pesquisas realizadas chamaram a atenção para a medida da TN em fetos de gestações entre 10-14 semanas, a qual poderia ser usada como triagem de aberrações cromossômicas. A partir desse trabalho seguiram-se vários outros na própria Inglaterra, Itália, Espanha, Brasil etc.; (Acácio *et al.*, 2001). Desses trabalhos ficou claro que quanto maior a medida da TN, maior seria a probabilidade da paciente estar gerando uma criança com uma cromossomopatia. Como as cromossomopatias também aumentam com a idade materna, frequências de medidas maiores de TN são encontradas em mulheres com mais de 35 anos. Para a sua realização, se deve ter o feto em posição sagital (como na medida cabeça-nádegas). A medida da TN é feita medindo-se a máxima espessura da translucência entre a pele e o tecido mole que cobre a espinha cervical. A medida de 2,5mm diferencia as mulheres de menor e maior risco de estarem gerando uma criança com cromossomopatia. Medidas entre 2,5 e 3,9mm aumentam o risco em 3 vezes; medidas entre 4,0 e 4,9mm aumentam 18 vezes; entre 5,0 e 5,9mm aumentam 28 vezes; e igual ou maior que 6,0mm aumenta 36 vezes o risco esperado de acordo com a idade materna. É claro também que quanto maior a TN maior a probabilidade de aborto espontâneo; medidas acima de 5,0mm estão relacionadas a uma taxa de 13% de aborto (Bewley, 1996). Neste tipo de rastreamento também deve-se chamar a atenção que cerca de 3-4% das gestantes em geral podem ser triadas como estando sob risco aumentado, mas não significará que o feto é seguramente anormal. O mesmo se observa em relação às gestantes com medidas inferiores a 2,5mm que, embora com menor risco após a triagem, não estão isentas de estar gerando uma criança com cromossomopatia.

10.2.2 Estudos através do sangue materno.

A primeira descrição da presença de células nucleadas fetais na circulação materna foi divulgada por Schmorl em 1893. Com o avanço tecnológico, tornou-se possível identificar a passagem de eritrócitos, leucócitos e tecido trofoblástico para a circulação materna. Esses achados possibilitaram o uso de células fetais como substrato para técnicas diagnósticas intra-útero utilizando-se recursos não invasivos. Entretanto, algumas dificuldades limitam a sua utilização em larga escala, entre elas, a baixa proporção relativa de células fetais comparadas às maternas (1:100.000), a sua persistência na circulação materna vários anos após o término da gestação e as dificuldades técnicas no enriquecimento e isolamento das células fetais, trazendo em aumento do custo e do tempo usado em sua realização. (Benachi *et al.*, 2015). A utilização do ADN fetal livre (DNA-fl) no sangue materno tem despertado o interesse dos pesquisadores na última década. A lógica do seu uso baseia-se na detecção e amplificação de sequências genéticas fetais herdadas do genoma paterno e ausentes no materno. Os três principais métodos de análise do DNA-fl para a detecção de aneuploidias são:

- *Shotgun Massive Parallel Sequencing*, que sequencia fragmentos de todos os cromossomos e depois determina o número de cópias de um cromossomo determinado.
- *Targeted Massive Parallel Sequencing*, que estuda só aqueles cromossomos de interesse.
- Análise das distribuições SNP (polimorfismos de nucleotídeo único) dos cromossomos estudados na mãe e no feto.

De forma geral, a utilização do DNA-fl no sangue materno pode ser qualitativa ou quantitativa. A primeira objetiva a detecção de sequências

gênicas fetais causadoras de doenças em casais predispostos, a exemplo da mutação para fibrose cística ou a identificação de características fetais que possibilitam a exclusão da necessidade de diagnóstico invasivo, como a detecção de fetos RhD negativo em mães isso - imunizadas. Já a quantificação dos ácidos nucléicos fetais livres informa quais gestações estão sob risco para eventos desfavoráveis, como ameaça de abortamento, trabalho de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, entre outros. Considera-se um método de rastreamento avançado para aneuploidias que precisa confirmação com uma prova invasiva caso o resultado seja positivo. (Iwarsson *et al.*, 2017).

Atualmente a taxa de detecção de trissomia 21 é de 99%, com taxa de falsos positivos de 0,08%. As taxas de detecção para as trissomias 13 e 18 são de 92,1% e 96,8% com falsos positivos 0,20% e 0,15% respectivamente. Também deve considerar-se a taxa de não-resultado final, relativamente elevada, que varia de 1% até 7% segundo o método, após repetir o teste devido um não-resultado. O risco destas gestações de aneuploidia é de 4%, pelo qual poderia considerar-se a necessidade de um teste invasivo nesta população. (Iwarsson *et al.*, 2017).

10.2.3 Testes de rastreamento bioquímico e biofísico

A despeito de ser sabidamente conhecida a relação de idade com aberrações cromossômicas, a realização de métodos invasivos em gestantes com mais de trinta e cinco anos foi capaz de detectar apenas de 20 a 30% das crianças que nasceram com Síndrome de Down (SD). Isto porque o percentual relativo de SD em mulheres jovens multiplicado pelo número de mulheres sob risco suplanta aquele obtido em mulheres com mais de trinta e cinco anos.

A dosagem de alfa feto proteína em gestantes com fetos portadores de SD permitiu ver que havia uma associação dos baixos valores dessa substância nessas gestantes, permitindo que se fizesse uma triagem das gestantes de maior risco. (Alldred *et al.*, 2015). Em seguida, com um grande banco de soros de pacientes que estavam gerando crianças normais e crianças com Síndrome de Down, podem associar-se também os valores altos de gonadotrofina coriônica humana – fração β (b-HCG) com a geração de Síndrome de Down. (Chard *et al.*, 1984). A partir dessas observações e da pesquisa de outras substâncias produzidas pelo feto ou decorrentes deste, incorporou-se também o estriol livre como outra substância associada e que constitui o chamado tri-teste. (Wald e Kennard, 1992)

O tri-teste (realizado entre quinze e vinte semanas) detecta cerca de 65% das gestações com SD. Segundo experiência internacional, serão considerados "fetos de risco para Síndrome de Down", ou seja, rastreamento "positivo", aqueles que na análise do soro materno mostrarem valores de alfa feto proteína em sangue materno (AFPSM) menores que 0,5 MoM (múltiplos da mediana), de estriol livre menores que 2,5 MoM e de b-HCG maiores que 2,0 MoM. Além disso, este teste ajuda a rastrear 98% das gestantes com defeitos abertos do tubo neural e 60% dos defeitos abertos da parede abdominal.

O tri-teste é capaz também de rastrear outras aberrações cromossômicas, como trissomia do cromossomo 18 (aproximadamente 80%), trissomia do cromossomo 13 (cerca de 30%) e monossomia do cromossomo X (45X) em 44%.

Um tri-teste "positivo" não significa que foi diagnosticada uma aberração cromossômica. O médico ou o geneticista clínico deverá discutir com o paciente os testes adicionais para determinar se a criança tem realmente uma doença e as outras explicações referentes ao teste positivo. A gestante pode ter uma idade gestacional maior do que pensava, pode estar gerando gêmeos ou, mais frequentemente, os níveis dessas proteínas séricas são simples variações da normalidade. Os testes adicionais incluem um ultrassom morfológico, e um teste invasivo para avaliação citogenética (biópsia de vilos coriais ou amniocentese), que pode diagnosticar com acurácia e segurança se a criança é cromossomicamente normal.

A procura de um teste mais precoce levou os pesquisadores a desenvolverem um teste aplicado no primeiro trimestre e as substâncias mais específicas relacionadas a ele foram o PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) e b-HCG livre. As mulheres gestando uma criança com síndrome de Down apresentam níveis mais baixos de PAPP-A e mais elevados de b-HCG livre. (Wald e Kennard, 1992). Para que esse teste atingisse uma triagem de cerca de 68% das gestações com SD, o teste foi considerado positivo quando o risco fosse igual ou superior a 1/400. Se os valores desses dois testes forem associados à medida ultrassonográfica da TN, os valores combinados podem aumentar o poder de triagem para 80 a 95%. (Wald e Hackshaw, 1997).

10.2.4 Punção de vilosidades coriônicas.

Este tipo de teste consiste na coleta de vilosidades coriônicas ou da placenta, a partir da inserção intra-uterina de um cateter que tenha em seu interior um mandril que possa lhe dar a direção. O uso da ultrassonografia para orientação do cateter facilita sobremaneira o índice de sucesso. Esses cateteres medem 21- 25 cm, com diâmetro variando entre 1 a 2,3 mm. Em gestações de até 12 semanas, a bolsa amniótica não preenche ainda a luz do útero. As características genéticas das vilosidades coriônicas ou da placenta são iguais aos do feto. Pode ser realizado a partir da 10ª semana de gestação.

Para realizar o procedimento são consideradas medidas de assepsia, e é introduzida a agulha, guiada por ultrassom, através da parede abdominal da mãe, com anestesia local. A coleta de placenta ou vilosidades coriônicas é feita longe do feto, não causando danos no bebê. Tal como todas as técnicas, esta também apresenta as suas vantagens:

- É um método rápido e seguro sempre que realizado por profissional experiente.
- São necessárias mínimas quantidades de tecido e os resultados obtêm-se em pouco tempo, detectando alterações cromossômicas.

As desvantagens se devem principalmente ao fato de ser um método invasivo, apresenta mínimo risco de aborto e é um exame doloroso para a mãe com risco de sangramento e infecção.

O risco de abortamento inerente à biopsia de vilos coriais foi estabelecido com o mínimo de viés por um estudo colaborativo do Canadá e sua estimativa é de 0,6 a 1,6%. Tal risco implica a perda do concepto por infecção, por ruptura de membranas ou por outras causas. (Desnick *et al.*, 1992)

10.2.5 Amniocentese

A amniocentese realizada a partir da 15ª semana é um dos métodos mais difundidos para a obtenção de material fetal com finalidade de diagnóstico pré-natal de alterações genéticas. A segurança e o baixo índice de complicações decorrentes da amniocentese fizeram com que ela se tornasse rotina na maioria dos serviços. (H Papich e Magalhães, 1996).

O risco de sérias complicações, incluindo perda fetal, varia nos diferentes centros de 0,2% a 0,5%. (Matuszewski *et al.*, 2017). Essa variação deve ser decorrente do método de preparação aplicado à punção. Os bons serviços só executam o procedimento de punção se realizado com toda a assepsia de um ambiente cirúrgico, incluindo o uso de material esterilizado e o revestimento da sonda de ultrassom com invólucro estéril uma vez que ela acompanhará a introdução da agulha até o lago amniótico escolhido. Previamente à punção, o feto deve ser minuciosamente avaliado em sua proporcionalidade através das medidas da biometria fetal. Deve-se, também, analisar seus movimentos, os membros, a coluna vertebral, o cérebro, coração, rins, estômago e, eventualmente, bexiga, número de vasos e implantação do cordão umbilical, do volume de líquido amniótico.

Esse minucioso exame tem a intenção de detectar qualquer anormalidade fetal prévia à amniocentese, a qual, se presente, deverá ser comunicada ao casal antes do procedimento. Esse exame prévio poderá determinar o local ou os locais de maior facilidade para punção por possuírem o maior lago amniótico, serem mais distantes do polo cefálico e, preferencialmente, longe dos núcleos placentários. Após a extração de líquido, deve ser monitorizado o feto, e alertar sobre sintomas como dor no local da punção, contrações irregulares e sinais de alerta para infecção como a febre.

10.2.6 Cordocentese

A técnica da cordocentese, desenvolvida por Daffos na França em 1983, consiste em um minucioso exame ultrassonográfico para a localização da região de implantação do cordão na placenta, sendo essa região, sempre que possível, a eleita para a realização de uma punção para obtenção de sangue fetal. Deve-se sempre visualizar os vasos do cordão no sentido longitudinal, o ponto em que a agulha deve penetrar na pele perpendicularmente ao cordão, medir essa distância e, após, locar a sonda do ultrassom de tal modo que se possa ver a ponta da agulha "tocando o cordão". Esse toque deve ser feito dentro da cavidade amniótica, de tal modo que, se não vier sangue, haverá a penetração de líquido amniótico.

Para a finalidade de diagnóstico citogenético deve-se sempre, antes da cordocentese, coletar cerca de 20 ml de líquido para garantir a obtenção de cultura de células fetais. Quando a agulha tocar o cordão, faz-se um rápido movimento de introdução da ponta da agulha no mesmo e aspira-se para uma seringa heparinizada de 1 a 3 ml.

A única grande aplicação da cordocentese, atualmente, tem sido para fins de transfusão intra-uterina de fetos imunizados, nos quais é possível controlar rapidamente a volemia e o hematócrito. (Chitayat *et al.*, 2017)

10.2.7 Diagnóstico citogenético através de cariótipo.

Uma variedade de tecidos humanos são utilizados para diagnóstico genético. A escolha do tecido depende do tipo de paciente (pré ou pós-natal), do propósito do diagnóstico e da indicação clínica. Nos casos de diagnóstico pré-natal, são usadas células fetais para avaliação cromossômica. Os tecidos utilizados para este fim são células de líquido amniótico (amniócitos), vilosidades coriônicas, e linfócitos do sangue fetal, em ordem de preferência. Outros tecidos fetais como placenta, pulmão e fígado são utilizados para avaliação citogenética quando ocorre morte fetal. Para avaliação neonatal utiliza-se, mais comumente, sangue periférico. (Babu e Verma, 1995).

O estudo dos cromossomos usando técnicas citogenéticas tradicionais requer células em divisão. Isto porque os cromossomos são individualmente distinguidos no microscópio somente durante a divisão celular e são preferencialmente analisados durante a metáfase. Cromossomos em metáfase podem ser obtidos em amostras que contenham células em divisão ou em amostras submetidas a cultura e induzidas quimicamente a se dividirem “in vitro”. Amostras que contenham células em proliferação podem ser encontradas na medula óssea, linfonodos, tumores sólidos e vilosidades coriônicas. Sangue periférico, biopsias de tecidos e amostras de líquido amniótico são rotineiramente levados à cultura para obtenção de células em divisão. (Keagle, 2005).

As amostras de líquido amniótico depois de coletadas devem ser levadas a laboratório em temperatura ambiente. Temperaturas extremas e longos transportes devem ser evitados. O fluido amniótico contém uma variedade de células oriundas da pele fetal, do trato urinário e gastrointestinal fetal, e do âmnio. Todas estas células são chamadas de amniócitos. Este conteúdo celular, depois de centrifugado para

restabelecer as células viáveis, é colocado em um meio aquoso especial para a preservação celular. Logo após este material é colocado sobre uma superfície de cultura para o crescimento celular. Este meio de cultura deve obedecer as específicas condições de temperatura, umidade e pH. Líquido amniótico requer longos períodos em cultura para o adequado crescimento celular,, o qual deve ser monitorizado periodicamente até o número necessário de divisões celulares presentes, indicando que a cultura está pronta para a colheita de células. Após, as células em divisão são fixadas em lâminas, para que a análise microscópica dos cromossomos possa ser realizada. Inicialmente, ocorre a seleção de metáfases apropriadas para esta análise, iniciando-se o processo de avaliação morfológica dos cromossomos, contagem e determinação sexual. Outras características também são avaliadas como as anormalidades cromossômicas e a qualidade das bandas. Assim que o número apropriado de células mitóticas seja examinado e analisado, uma amostra representativa é selecionada para a preparação definitiva do cariótipo e da sua tradicional fotografia. (Keagle, 2005)

10.3 Anormalidades numéricas

Os indivíduos com anomalias cromossômicas numéricas (aneuploidias) podem ter múltiplas malformações congênitas comprometendo um ou mais sistemas. Deficiência intelectual e pequena estatura são as duas características mais constantes; baixo peso ao nascer, características dismórficas, e restrição de crescimento são outros problemas frequentemente observados. A presença de mosaïcismo pode conduzir a variabilidade no fenótipo, bem como da sobrevivência, dada basicamente pelo tipo e gravidade das malformações achadas. Trissomias são as aneuploidias mais comuns observadas. (Reddy *et al.*, 2012), já que se encontram algumas de elas, como é o caso das trissomias 21, 13 e 18, dentro das síndromes polimalformativas compatíveis com a vida.

10.3.1 Trissomia 21 (Síndrome de Down)

Trissomia 21 é a anormalidade cromossômica mais comum entre os nascidos vivos (1 para 730 nascidos vivos) e a forma mais frequente de deficiência intelectual causada por uma aberração cromossômica microscopicamente demonstrável. Os três principais tipos de anormalidades citogenéticas, que resultam na Síndrome de Down, fenótipo e suas proporções relativas são:

- Trissomia livre do cromossomo 21 (47, + 21): cerca de 95 por cento. A causa da trissomia simples do cromossomo 21 é a não disjunção cromossômica
- Translocação Robertsoniana envolvendo cromossoma 21: 3 a 4 por cento.
- Mosaicismo da Trissomia 21 o (47, + 21/46): 1 a 2 por cento. Duas populações de tipos de células, um com os 46 cromossomos normais e outro com 47, + 21, estão presentes.

Um dado que levanta a suspeita é a idade materna, 60% dos casos são originados de mulheres com mais de 30 anos. Casos com mulheres de menos de 30 anos é de aproximadamente 1: 3.000; em mulheres entre 30 e 35 anos o risco aumenta para 1: 600, em mulheres com mais de 45 anos, até 1: 50.

O fenótipo da SD é facilmente identificável e caracteriza-se por apresentar olhos amendoados, orelhas pequenas de baixa implantação; ponte nasal baixa, pequena e achatada; braquicefalia, macroglossia, hipotonia muscular e atraso neuropsicomotor. As principais malformações congênitas são: as do coração (30%-40% em alguns estudos), especialmente persistência do canal atrioventricular, e as malformações do trato gastrointestinal, como estenose ou atresia do duodeno, imperfuração anal, e doença de Hirschsprung. Entre as endocrinológicas está o

hipotireoidismo. A maioria destas malformações pode ser cirurgicamente corrigida, diminuindo sobremaneira a morbimortalidade.

O paciente com Síndrome de Down tem uma maior prevalência de algumas doenças como leucemia mielóide, doença de Alzheimer, obesidade e problemas ortopédicos que aumentam a morbidade, enquanto a sobrevida depende do tipo e gravidade de malformações apresentadas, sendo as cardiovasculares as mais importantes. A expectativa de vida é de 60 anos aproximadamente conforme dados populacionais. (Weijerman *et al.*, 2008)

10.3.2 Trissomia 13 (Síndrome de Patau)

As três etiologias de trissomia 13 (T13) (também chamado síndrome de Patau (Patau *et al.*, 1960; Wyllie *et al.*, 1994) são:

- Trissomia livre do cromossomo 13 (47, + 13).
- Translocação Robertsoniana envolvendo braço longo do cromossomo 13.
- Trissomia 13 em mosaico (47, + 13/46).

A maioria dos casos da T13, são causados por uma não disjunção (47, + 13) relacionada com a idade materna avançada. A translocação desequilibrada Robertsoniana espontânea envolvendo o cromossomo 13 e outro cromossomo acrocêntrico é menos comum. Estes indivíduos têm 46 cromossomos, um dos quais tem um dos braços longos dos cromossomos 13 e outro braço com o cromossomo acrocêntrico (por exemplo, 13, 14, 15, 21, 22). Apesar de uma translocação Robertsoniana equilibrada envolvendo o cromossomo 13 e 14 (ou seja, 45, t (13; 14) (q10; q10)) é relativamente comum (cerca de 1 em cada 1.000 nascidos vivos), há um baixo risco de ter prole com um cromossomo complementar desequilibrado devido à taxa elevada (98 a 99 por cento) de morte embrionária precoce. (Hsu, 1998). Mosaicismo da trissomia do cromossomo 13 também ocorre.

As principais características fenotípicas da T13 derivam de um defeito no início do desenvolvimento da mesoderme pré-cordal, que é a origem da face média, olho, e do prosencéfalo. Essas anormalidades incluem holoprosencefalia, ausência do nervo ou bulbo olfatório, a testa inclinada, defeitos oculares graves (especialmente microftalmia e coloboma (que é a fissura ou fenda da íris, corpo ciliar, ou coróide), surdez e fissura de lábio e / ou palato. (Baty *et al.*, 1994). Outros defeitos que podem ser observados são hérnia umbilical ou onfalocele,

anomalias geniturinárias, hemangiomas superficiais, defeitos no couro cabeludo, polidactilia, unhas convexas estreitas, pés tortos (talus verticais congênita), e defeitos cardíacos congênitos.

Achados ultrassonográficos pré-natais característicos dos defeitos do sistema nervoso central são as sinais fetais mais comuns sugestivas deste diagnóstico. A maioria dos casos de diagnóstico pré-natal de T13 morrem in útero. Aproximadamente 80 por cento das crianças afetadas morrem no primeiro mês de vida e apenas 5 por cento sobrevivem aos primeiros seis meses. (Lakovschek *et al.*, 2011). Tratamentos intensivos, incluindo reanimação e procedimentos cirúrgicos, podem prolongar a sobrevivência. Como exemplo, um estudo retrospectivo de 1989 - 2010 que incluiu 16 pacientes japoneses com trissomia 13 e que tinham recebido tratamento intensivo mostrou um tempo médio de sobrevivência de 24 meses. (Tsukada *et al.*, 2012). Déficit cognitivo grave, com atraso psicomotor e convulsões, associado à insuficiência de crescimento são comuns em sobreviventes de mais de um ano de idade. (Jones, 2006).

Tal como acontece com a T18, um "paradigma não intervencionista" de fornecer o tratamento de suporte, mas não intensivo tem sido recomendado para T13 por causa da alta taxa de mortalidade da doença, a deficiência mental severa naqueles que sobrevivem além do primeiro ano de idade, e a falta de uma cura. (Nelson *et al.*, 2012). No entanto, a aceitação desse paradigma não é universal, porque a sobrevivência em idade infantil tem sido documentada. (Redheendran *et al.*, 1981). As opções para tratamento e as intervenções de T13 são semelhantes ao de T18, (procedimentos cirúrgicos de suporte, ortopédicos, cardíacos, entre outros) e o observado é uma sobrevida maior, sem mudar os desfechos, gerando custos econômicos diretos e indiretos altos associados ao cuidado da saúde.

10.3.3 Trissomia 18 (Síndrome de Edwards)

Os três principais tipos de trissomia 18 (T18) (também chamada de síndrome de Edwards (Edwards *et al.*, 1960) são:

- Trissomia livre do cromossomo 18 (47, + 18): noventa por cento dos casos de trissomia 18 são o resultado de uma não-disjunção meiótica.
- A translocação envolvendo o cromossomo 18.
- Trissomia 18 em mosaico (47, + 18/46).

T18 é a segunda trissomia autossômica mais comum observada em nascimentos (1 em 5.500 nascidos vivos). (Jones, 2006) Tal como acontece com trissomia do cromossomo 21, existe uma relação entre a idade materna avançada e a ocorrência de trissomia 18 na prole devido a não disjunção meiótica. A relação de sexo feminino para masculino entre as crianças afetadas é de 3 para 1. (Lin *et al.*, 2006)

O espectro clínico da trissomia 18 pode envolver qualquer órgão. (Edwards *et al.*, 1960; Jones, 2006; Lin *et al.*, 2006). As principais características fenotípicas incluem restrição do crescimento intrauterino (RCIU), hipertonia, occipital proeminente, boca pequena, micrognatia, orelhas pontudas, esterno pequeno, rim em ferradura, e flexão dos dedos com o dedo indicador sobrepondo o terceiro dedo e do quinto dedo sobrepondo o quarto ("as mãos crispadas"). A doença cardíaca congênita ocorre em mais de 50 por cento dos indivíduos afetados com envolvimento valvular comum. Defeitos do septo ventricular e ducto arterioso patente são os defeitos mais comuns. O sistema gastrointestinal está envolvido em cerca de 75 por cento dos casos. Onfalocele e cistos de plexo coróide são relativamente comuns no pré-natal.

A maioria dos casos de diagnóstico pré-natal de T18 morrem no útero. (Alberman *et al.*, 2012). Em uma série de 23 gestações com trissomia 18 com diagnóstico pré-natal, 14 fetos morreram no útero, e o

restante morreu dentro de 48 horas após o nascimento. (Burke *et al.*, 2013). Em geral, 50 por cento dos recém-nascidos afetados morrem dentro das primeiras duas semanas de vida e apenas 5 a 10 por cento sobrevivem ao primeiro ano. No entanto, a sobrevivência nos anos em idade escolar é possível. Deficiência intelectual severa resulta em sobreviventes de mais de um ano de idade.

Um "paradigma não intervencionista" de retirada de tratamento intensivo tem sido recomendada para trissomia 18, devido à letalidade da doença, a deficiência mental severa naqueles que sobrevivem além do primeiro ano de idade, e a falta de uma cura, embora aceitação deste paradigma não seja universal. (Nelson *et al.*, 2012).

Os dados sobre o tratamento intensivo de 24 pacientes japoneses com trissomia do cromossomo 18 mostraram uma taxa de sobrevivência de 25 por cento em um ano de idade (tempo médio de sobrevivência 152,5 dias), sugerindo um papel para abordagens alternativas de manejo, as que não mudaram o desfecho, e sem impactar na qualidade de vida destas crianças que sobreviveram. Além disso, essas medidas significaram altos custos para o sistema de saúde. (Kosho *et al.*, 2006)

Tratamentos e intervenções médicas dependem do tipo e gravidade das anomalias congênitas presentes e o risco de vida para o paciente. As intervenções terapêuticas podem incluir cirurgias do trato gastrointestinal, cardíacas, ortopédicas, e procedimentos da faringe, faciais, bem como traqueostomia. Uma equipe multidisciplinar, incluindo obstetras, geneticistas, pediatras, cirurgiões e assistentes sociais são importantes no fornecimento de informações sobre a disponibilidade de cuidados pós-hospitalização, programas educacionais e organizações de apoio.

Tabela 2: Anormalidades estruturais comumente achadas em trissomia 13 e em trissomia 18.

Trissomia 13	Trissomia 18
<p><i>Crescimento</i> Restrição de Crescimento Intrauterino Polidramnio</p> <p><i>Sistema Nervoso Central</i> Retraso mental grave Defeitos do fechamento do tubo neural Holoprosencefalia Agenesia de corpo caloso Ventriculomegalia</p> <p><i>Craniofacial</i> Fenda labial/palatina Fronte oblíqua Micrognatia Orelhas baixo implantadas e malformadas Microcefalia Microftalmia / anoftalmia Hipotelorismo Pescoço curto</p> <p><i>Tórax</i> Cardiopatia congênita Defeito do septo ventricular Ducto arterioso patente Comunicação interventricular</p> <p><i>Abdome</i> Hérnia umbilical (onfalocele) Atresia esofágica</p> <p><i>Urogenital</i> Criptorquidia (masculino) Útero bicornio e ovários hipoplásicos (feminino) Anomalias renais Rins policísticos</p> <p><i>Membros</i> Polidactilia em mãos e pés Pê torto congênito</p>	<p><i>Crescimento</i> Restrição de Crescimento Intrauterino</p> <p><i>Sistema Nervoso Central</i> Atraso do desenvolvimento psicomotor Hipertonia</p> <p><i>Craniofacial</i> Occipital Proeminente Micrognatia Orelhas baixo implantadas e malformadas Microcefalia</p> <p><i>Tórax</i> Hipertelorismo mamário Cardiopatia congênita Defeito do septo ventricular Ducto arterioso patente Forame oval patente Doença polivalvular</p> <p><i>Abdome</i> Hérnia inguinal/umbilical Pâncreas ectópico Divertículo de Meckel</p> <p><i>Urogenital</i> Criptorquidia (masculino) Clitóris Proeminente (feminino) Anomalias renais Rins em ferradura Rins císticos</p> <p><i>Membros</i> Unhas hipoplásicas Camptodactilia dos dedos das mãos Pê torto congênito Calcâneo Proeminente Halux dorsofletido Pê em mata-borrão Sindactilia entre segundo e terceiro dedos dos pés</p>

Adaptado de: Edwards et al., 1960; Patau et al., 1960; Marion Rw, 1988; M, 1989; Kroes et al., 2014

10.4 Quando encaminhar para avaliação genética

Uma anomalia citogenética pode ser identificada durante a triagem pré-natal, ou pode ser suspeitada no pré-natal baseado em achados ultrassonográficos ou após o nascimento devido a anomalias congênitas, insuficiência de crescimento, deficiência mental, com ou sem características dismórficas, atraso de desenvolvimento.

Também considerar os casos de erros inatos do metabolismo, história familiar e pessoal de alteração genética e o passado obstétrico.

Todos os casos de morte fetal e morte neonatal devem ser investigados para fornecer aconselhamento adequado para os pais sobre a causa da morte e risco de recorrência em uma futura gravidez. A avaliação citogenética é um componente importante da necropsia perinatal.

Os objetivos da avaliação genética serão primeiramente estabelecer um processo de comunicação focado em explicar a partir do diagnóstico etiológico, as causas e conseqüências prováveis das alterações detectadas na ecografia e a realizar um plano de acompanhamento que inicia no pré-natal e se continua pós-parto.

10.5 Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético pode ser definido como um processo de comunicação sobre o risco de ocorrência ou recorrência familiar de anomalias genéticas, com as finalidades de fornecer a indivíduos ou famílias:

- Ampla compreensão de todas as implicações relacionadas às doenças genéticas em discussão.
- As opções que a medicina atual oferece para a terapêutica ou para a diminuição dos riscos de ocorrência ou recorrência da doença genética em questão. (Tsukada *et al.*, 2012).
- Eventual apoio psicoterapêutico, que começa com esclarecer dúvidas, fornecimento de informações e elaboração de plano de acompanhamento.

Nessa definição é fácil vislumbrar que uma das metas prioritárias do aconselhamento genético é ajudar famílias que estão ou que supõe se estar sob risco de ocorrência ou recorrência de defeitos genéticos, a tomar decisões racionais quanto à procriação. O aconselhamento genético é feito de modo não diretivo com a finalidade de defender o bem-estar de indivíduos ou de famílias, ajudando-os a resolver problemas de natureza genética, tentando esclarecer-lhe dúvidas e diminuindo ou evitando sofrimentos e preocupações. (Gusmão *et al.*, 2003).

A biologia molecular vem trazendo um enorme benefício para o aconselhamento genético pela precisão diagnóstica que ela propicia. Com o mapeamento do genoma humano e o conhecimento de suas interações e as mutações mais frequentes, poderia ser possível diagnosticar qualquer uma das 6.000 doenças citadas por McKusick

(1992). (Mckusick, 1992). A importância do diagnóstico etiológico é diminuir a ansiedade no casal, e poder considerar o risco de recorrência.

Por esse motivo, nenhum casal sob risco de gerar uma criança com alguma anomalia genética deverá ser aconselhado, no momento, ao uso de métodos contraceptivos irreversíveis. Se esse casal já tiver alguém afetado na família, será importante que se tenha alguma informação desse caso-índice, para que se possa determinar a mutação e tornar viável e mais fácil o diagnóstico pré-natal ou pré-implantação.

Quando estamos diante de uma gestação, cujo produto conceptual faleceu no período perinatal, seja por prematuridade ou não, com ou sem malformações, é extremamente importante a definição do diagnóstico da doença causadora do óbito, para que se direcione um correto aconselhamento genético. Raras são as situações em que o feto chega a viver algumas horas e que pode ser atendido por um neonatologista com boa experiência em teratologia. Mesmo os casos com diagnóstico de certeza, deverão ter uma amostra de material colhido e conservado para diagnóstico citogenético.

11.JUSTIFICATIVA

O Brasil no ano de 2015 teve uma taxa de natalidade de 14,16 por 1.000 habitantes, com um número crescente de gestações em mulheres de idade avançada, que por diversos motivos, postergaram uma gestação.

A idade materna é um dos fatores de risco para malformações congênitas (55% das anomalias cromossômicas informadas nas declarações de nascido vivo correspondem a mães de mais de 35 anos. (SINASC, 2005). Nos países desenvolvidos, observa-se não apenas aumento na proporção de nascimentos em mães com mais de 34 anos, mas também da primiparidade tardia. No Canadá, a média de idade no primeiro parto aumentou de 28,8 para 29,6 anos entre 1995 e 2003. Média de idade semelhante foi observada em primíparas de países como Suécia (28,3 anos), Holanda (28,7 anos) e EUA (24,9 anos) na década de 2000. (Gravena *et al.*, 2012). O aumento da frequência de gestações após os 34 anos ocorre mais acentuadamente em regiões com maior índice de desenvolvimento humano, no mundo e no Brasil (Sul e Sudeste). Nestas áreas, normalmente há maior taxa de escolaridade, podendo haver correlação da gestação tardia com este marcador de desenvolvimento, o que justificaria a observação de que nas regiões sabidamente mais pobres do Brasil e com menor grau de escolaridade, as mulheres engravidam mais cedo. (Teixeira e Gurgel, 2105). O aumento da escolaridade está associado ao aumento do uso de métodos contraceptivos, tendência à sexarca mais tardia e com uso de proteção, e à constituição de famílias menores. No entanto, são múltiplos os fatores sociais, educacionais, econômicos e culturais que influenciam a decisão de adiar a gestação, o que faz também que o volume de mulheres que planejam uma gravidez seja maior, e com isso o desejo de realizar um aconselhamento adequado e os exames de rastreamento. Tudo isso visa diminuir ansiedades e detectar precocemente alterações numa gestação geralmente planejada. Assim o volume de mulheres com indicação de rastreamento e diagnóstico de alterações cromossômicas, que precisem de testes diagnósticos durante pré-natal e acompanhamento especializado será

maior. Essa demanda fará por sua vez necessária a criação de protocolos institucionais estabelecidos e equipes treinadas no atendimento e acompanhamento para esses casos. Além disso, estão os casos suspeitados e diagnosticados durante a rotina de pré-natal em mulheres de baixo risco inicial para aneuploidias, e que igualmente precisam de acompanhamento e aconselhamento especializados.

Em alguns países, e principalmente em instituições de saúde de referência, foram estruturados protocolos de manejo e acompanhamento para os casos de aneuploidias, os quais envolvem a definição de pacientes de risco e a realização de processo de rastreamento (que nem sempre é universal). O encaminhamento para serviços especializados será realizado para efetuar o diagnóstico quando necessário e o acompanhamento da gestação. Porém, dada a baixa prevalência das trissomias 13 e 18, uma história natural da doença caracterizada por abortamento espontâneo e morte intra-uterina, e legislações que em alguns países permitem a interrupção terapêutica da gestação, não existem protocolos universalmente estruturados e estabelecidos para o manejo destes casos. Isso faz com que as condutas sejam variadas e mudem conforme cada serviço e cada contexto.

Particularmente, no nosso serviço, não existe um protocolo estabelecido, mas contamos com uma equipe multidisciplinar, o Grupo de Medicina Fetal, que trabalha conjuntamente para o atendimento desses casos, formado por obstetras, especialistas em ecografia, eco-cardiografia e medicina fetal; geneticistas, neonatologistas, psicólogos, especialistas em citogenética, urologia pediátrica e cirurgia pediátrica. Além do suporte de áreas como serviço social e de patologia.

No HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) as gestantes com risco aumentado de anormalidade genética são encaminhadas ao ambulatório de Genética Pré-Natal (GPN), onde são avaliadas por uma médica geneticista e por residentes de Genética Médica. Os encaminhamentos para o GPN são realizados a partir do Serviço de Genética Médica, do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e diretamente da rede pública. O acompanhamento no pré-natal

destas pacientes é realizado no ambulatório de Medicina Fetal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, quem define, conforme a idade gestacional, quais os exames de laboratório a ser realizados e a necessidade ou não de procedimentos invasivos. Também define a necessidade e periodicidade de ecografias, sendo elas realizadas por especialistas em ecografia obstétrica.

As principais indicações para avaliação genética pré-natal são idade materna avançada, suspeita de malformação fetal em exames de imagem como ecografia obstétrica, ultrassom morfológico de primeiro trimestre alterado (como por exemplo, translucência nucal aumentada) e história familiar de doenças genéticas.

Nas gestações com idade materna avançada e/ou com alterações morfológicas sugestivas de cromossomopatia, é oferecida a amniocentese para cariótipo fetal. Quando a gestante aceita a realização do procedimento, esse é realizado por um gineco-obstetra experiente através de punção trans abdominal, coletando líquido amniótico para que seja realizada a cultura de células ao longo prazo, por uma bióloga especialista em citogenética. A cultura é feita em um meio com Amniomax, a 37 graus centígrados, e num incubador de CO₂, sendo usada a técnica de coloração de bandas padrão com Giemsa.

Nas gestações em risco para doenças metabólicas, são oferecidos exames para investigação de erros inatos do metabolismo adequados a cada caso. Os resultados são entregues à gestante preferencialmente em consulta da genética, com o aconselhamento genético em conjunto.

O acompanhamento à gestante é continuado até o parto, independentemente do seu desfecho (óbito fetal, natimorto, recém-nascido vivo). São indicadas investigações adicionais quando necessárias e reforça-se a importância de necropsia em caso de óbito pré-natal ou pós-natal. O aconselhamento genético é revisto após o nascimento, pois algumas vezes o diagnóstico de malformação pode não ficar bem definido com os exames pré-natais disponíveis.

Quando for estabelecido risco de recorrência para a prole ou em casos de risco indeterminado, orienta-se que o casal retorne para a consulta com genética pré-natal em caso de nova gestação.

O acompanhamento psicológico no HCPA, que também ocorre no pré-natal, é uma das chaves mais importantes durante o processo de aconselhamento, devido ao fato de que o diagnóstico de anormalidade e a detecção de sofrimento fetal e/ou de doença materna são fatores que vêm aumentar significativamente as dificuldades na gravidez. Lutos precisam ser elaborados diante de todas essas situações, mesmo aquelas em que o feto não tenha tido uma morte de fato, pois o filho perfeito, idealizado, precisa, agora, dar espaço ao bebê malformado. O tipo de malformação, a possibilidade de visualização, de correção, se é familiar, se é ou não letal irá desencadear as reações emocionais nos pais e ao longo do tempo a definição de problemas que irão enfrentar.

A intervenção multidisciplinar nesses casos é fundamental. Acolher o casal diante da confirmação diagnóstica de malformação fetal é tarefa da equipe. A intervenção da psicologia inicia nesse momento, observando as reações do casal como choque, raiva, tristeza e ansiedade, oportunizando espaço para falar sobre a nova realidade. Durante o pré-natal é realizada a psicoterapia com a gestante e, quando possível, com seu companheiro. Com base na psicoterapia breve focal, o objetivo da intervenção psicológica é auxiliar no enfrentamento da realidade, construindo e reconstruindo a história familiar, investigando as associações que o casal faz como diagnóstico, os sentimentos despertados, as fantasias, medos e culpas. É realizada uma visita na Unidade de Internação Obstétrica e Unidade de Neonatologia, lugares que serão atendidos. No momento do nascimento a presença da psicóloga na sala de parto tem por função auxiliar os pais a receberem o filho malformado e, por vezes a se despedirem dele. Nessa intervenção a equipe também é trabalhada, na medida em que é capaz de permitir que os pais fiquem com seu filho o tempo que necessitarem. Todo esse processo auxilia na elaboração do luto pelo bebê perfeito e investimento afetivo no bebê malformado, agindo de forma preventiva

em termos de saúde mental desses pais. Também é oferecido atendimento psicológico para os irmãos desse bebê. Esse atendimento pode ser durante o pré-natal e se estender até após o nascimento.

Todas as pacientes com alta suspeita diagnóstica de trissomia 13 e trissomia 18 foram apresentadas na reunião do Grupo de Medicina Fetal, a qual é realizada semanalmente, contando com a participação de todos os profissionais das áreas anteriormente mencionadas, visando agilizar encaminhamentos e desenhar o plano de acompanhamento dessas gestantes, de realizar a preparação para o nascimento. É aqui, onde se notifica a equipe de neonatologia, sobre esses casos para preparar o berçário, e definir a partir do que tem sido discutido com o casal, quais as medidas a serem executadas no momento do nascimento. Assim, quando chega a paciente no centro obstétrico do hospital, com nascimento iminente ou programado, a equipe de neonatologia aborda a gestante e acompanhante presente sobre suas informações prévias acerca de prognóstico e expectativas quanto ao nascimento. Durante esta entrevista podem ser esclarecidas as dúvidas e receios dos envolvidos. Os familiares recebem informações populacionais sobre desfechos prováveis e medidas indicadas para cada caso. Neste momento são feitas combinações sobre as medidas que serão tomadas após o nascimento, sempre evitando investimento fútil, ou seja, que não mude a história natural da doença. Esta decisão final, que deve ser registrada em prontuário, é resultado do processo de decisão compartilhada após o aconselhamento prévio pela equipe multidisciplinar e do casal. Sempre é esclarecido que as decisões não são irrevogáveis, e em ocasiões apesar de que é sabido o desfecho provável a partir da condição particularmente grave de um desses fetos e respeitando a autonomia dos pais, são realizados procedimentos mais invasivos nos recém nascidos. Aqui onde se torna muito importante unificar e definir manejos e condutas, em protocolos institucionais definidos.

O atendimento inicial padrão para um recém-nascido com T13 ou T18 logo após o nascimento será avaliar se este apresenta tônus adequado, respiração ou choro e determinar sua idade gestacional. Se qualquer uma das avaliações

apresentar alteração este paciente será levado ao berço aquecido, garantida a permeabilidade das vias aéreas e ventilação efetiva. Cada caso terá algumas particularidades a partir do tipo e gravidade das malformações apresentadas e o impacto na adaptação neonatal inicial pelas repercussões neurológicas e cardiovasculares dessas malformações.

Os cuidados paliativos ou medidas de conforto no centro obstétrico, quando foi esta a decisão conjunta com os pais daquele neonato, incluem oxigênio e calor, e se possível em colo materno, com concordância da mãe e privacidade. Intervenções mais invasivas podem incluir intubação orotraqueal para garantir oxigenação. Outras condutas serão avaliadas a partir das características de cada caso e após discussão com os pais do neonato, sobre como o procedimento pode ou não mudar a história natural da doença.

A experiência associada ao trabalho conjunto faz com que o atendimento destes casos seja de qualidade, visando fornecer informações para o casal que permitam um entendimento da doença e uma tomada de decisões conjunta enquanto a realização de procedimentos invasivos para confirmar diagnósticos e assim acompanhar a gestação. Não todas as pacientes aceitam a realização de procedimentos invasivos, o que por vezes dificulta o aconselhamento, mas sempre deve ser respeitada a sua autonomia.

Dada a legislação brasileira sobre interrupção da gestação, que atualmente não estipula os casos de malformações potencialmente letais, (a exceção da anencefalia), têm sido poucos os casos nos quais foi solicitada autorização judicial para interrupção terapêutica da gestação, sempre motivados pelo desejo dos pais, e após o aconselhamento multidisciplinar fornecido pela equipe. Daí a importância de conhecer a história natural das trissomias 13 e 18, para ter mais informações sobre a prevalência e as características das gestantes com o diagnóstico. Poder conhecer as alterações ecográficas que apresentam os fetos, para aumentar a suspeita diagnóstica, encaminhar para manejo especializado precoce e indicar ou não procedimentos invasivos para a

sua confirmação. Poder conhecer o desfecho natural das gestações com trissomia 13 e trissomia 18 permitirá aconselhar ao casal enquanto o curso da gravidez, as possibilidades de morte intra-uterina e de ter um nascido vivo, e as expectativas de vida daquele neonato, e assim preparar o luto. Com isso tudo poderá também ser definido ainda antes do nascimento quais os condutas a tomar com o nascido vivo, e preparar a equipe de neonatologia para oferecer os cuidados necessários, poder padronizá-los e evitar assim medidas e procedimentos, que sem aumentar a sobrevida, podem gerar mais ansiedade no casal ao tempo que elevam os custos para o sistema de saúde (como reanimação, ventilação mecânica, cirurgias, exames de imagem e de laboratório, entre outros). Além disso, fornecer informações sobre a via de parto e as possíveis complicações específicas que podem estar associadas a esse tipo de gestação, as quais podem ser especialmente importantes no momento da tomar decisões devido ao impacto que pode trazer em termos de morbidade e mortalidade materna. Quando optado por interromper, tem-se documentado menos complicações maternas, do que quando se opta por continuar com a gestação.

12.HIPÓTESE NULA

Gestações com diagnóstico de trissomia 13 ou trissomia 18 podem apresentar alguma sobrevida fetal, sendo compatíveis com a vida, mas que geralmente estão associadas a uma alta taxa de abortamento espontâneo, morte intra-uterina, e uma vida curta pós-natal

13.OBJETIVOS

13.1 *Principal*

Analisar a história natural das gravidezes com diagnóstico pré-natal cromossômico de trissomia 13 ou trissomia 18, identificadas através de amniocentese para pesquisa de cariótipo fetal, realizadas de outubro de 1994 até outubro de 2017 no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, pelo Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e comparar os dados encontrados nesta casuística local com a literatura atual a respeito do tema.

13.2 *Secundários*

13.2.1 Analisar o número total de amniocenteses para pesquisa de cariótipo fetal com diagnóstico de trissomia 13 e descrever as principais malformações encontradas.

13.2.2 Analisar o número total de amniocenteses para pesquisa de cariótipo fetal com diagnóstico de trissomia 18 e descrever as principais malformações encontradas.

13.2.3 Descrever a história natural das gestações identificadas com trissomia 13 por amniocenteses para pesquisa de cariótipo fetal.

13.2.4 Descrever a história natural das gestações identificadas com trissomia 18 por amniocenteses para pesquisa de cariótipo fetal.

13.2.5 Analisar a prevalência de complicações perinatais nas gestantes com diagnóstico antenatal por amniocentese de trissomia 13 ou trissomia 18.

13.2.6 Avaliar o impacto que a gestação trissômica teve em gestações futuras a partir do acompanhamento obstétrico, das mulheres que tiveram diagnóstico pré-natal por amniocentese de trissomia 13 ou trissomia 18.

13.2.7 Avaliar a prevalência local de trissomia 13 e trissomia 18

13.2.8 Descrever as características demográficas das gestantes com diagnóstico de trissomia 13 e trissomia 18.

14. MATERIAL E MÉTODOS

14.1 *Delineamento*

Estudo observacional de coorte histórico e contemporâneo.

14.2 *População e amostra*

Todos os casos foram identificados a partir da base de dados pessoal dos pesquisadores do Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e dos registros dos resultados dos cariótipos realizados por amniocentese, com resultado de trissomia livre de cromossomo 13 e 18. Assim foram analisados os prontuários das pacientes com diagnóstico pré-natal, por amniocentese de trissomia 13 ou trissomia 18, desde outubro de 1994 até outubro de 2017

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) versão 11.63, baseado no estudo de Lakovoschek, Streubel e Ulm (2011). Considerando a proporção do diagnóstico pré-natal de trissomia 13 (proporção assumida: 0,25), com um poder amostral de 80%, uma diferença aceitável de 10%, o tamanho amostral final necessário será de 31 indivíduos. Considerando a proporção do diagnóstico pré-natal de trissomia 18 (proporção assumida: 0,11), com um poder amostral de 80%, uma diferença aceitável de 10%, o tamanho amostral final necessário será de 17 indivíduos.

14.3 *Crêterios de Inclusão*

Gestantes que realizaram amniocentese para pesquisa de cariotipo fetal realizadas de outubro de 1994 até outubro de 2017 no Grupo de Medicina Fetal do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

14.4 *Crêterios de Exclusão*

Excluidos os casos em que não foi possível obter as informa es sobre o desfecho da gesta o seja porque esse não ocorreu no Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou porque se desconheça esse desfecho final. Aqueles prontuários que não continham as informa es sobre os dados pesquisados foram excluidos se não foi possível estabelecer contato com a gestante para coletar aqueles dados faltantes objeto da pesquisa.

14.5 *Logística*

Foram avaliados os prontuários das gestantes que realizaram amniocentese para identifica o de cariotipo fetal desde outubro de 1994 até outubro de 2017, e se realizou o diagnóstico de trissomia livre de cromossomo 13 e 18. A informa o coletada incluiu dados demográficos da gestante, (idade, paridade, comorbidades), dados sobre a gesta o (motivo de encaminhamento ao pré-natal de medicina fetal, idade gestacional ao diagnóstico de trissomia; tipo de desfecho: aborto, óbito fetal ou nascido vivo; idade gestacional ao desfecho, via do parto, sobrevivida em dias dos nativos complica es maternas, dias de

internação materna), e os dados ecográficos, (sexo do feto, malformações detectadas). Esses últimos foram particularmente observados e posteriormente confirmados no exame físico do recém-nascido e/ou necropsia fetal independente se foi óbito intra-útero ou nascido vivo. Aquelas pacientes que após o diagnóstico, não continuaram acompanhando o seu controle pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ou que o seu parto não aconteceu nas instalações do hospital, foram contatadas via telefônica sendo aplicado um roteiro de ligação telefônica e questionário previamente estruturado, que visou obter os dados de interesse da pesquisa faltantes. Caso este contato não conseguiu ser estabelecido, essas pacientes foram excluídas do estudo.

14.6 *Análise Estatística*

As informações foram coletadas utilizando uma ficha de dados física e após realizado o registro nas planilhas de Microsoft Excel® em Google Drive®, sendo protegidas por a senha secreta do pesquisador. A informação foi importada para análise a SPSS® Statics Version 18.0 após ter sido codificada corretamente para permitir compatibilidade com SPSS. Para melhor análise, também foram realizadas variáveis categóricas a partir das variáveis qualitativas e as quantitativas (contínuas e discretas). Posteriormente avaliada a normalidade de cada variável a través do Test de Shapiro-Wilk. As estatísticas descritivas foram usadas para apresentar os dados. As variáveis contínuas foram resumidas como medianas e intervalos interquartil (IQR) (dados não paramétricos). As variáveis categóricas foram resumidas como porcentagens. O teste Chi-Squared, foi realizado para analisar os dados. A significância estatística foi relatada quando um valor de P de dois lados foi encontrado menor ou igual a 0,05.

14.7 Aspectos éticos e de biossegurança

Este é um projeto de pesquisa foi desenvolvido como requisito para o título de pós graduação, nível de mestrado, do aluno Julio Alejandro Peña Duque. É um estudo retrospectivo de tipo observacional e seu delineamento de acordo com a diretriz para publicação do STROBE (strengthening reporting for observational studies in epidemiology). Foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA em março de 2016.

15.REFERÊNCIAS

ACÁCIO, G. L. et al. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. **Sao Paulo Med J**, v. 119, n. 1, p. 19-23, Jan 2001. SSN 1516-3180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175621> >.

ALBERMAN, E.; MUTTON, D.; MORRIS, J. K. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. **Am J Med Genet A**, v. 158A, n. 5, p. 1145-50, May 2012. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22495937> >.

ALLDRED, S. K. et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. CD011975, Nov 2015. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617074> >.

AUDIBERT, F. et al. No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 39, n. 9, p. 805-817, Sep 2017. ISSN 1701-2163. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859766> >.

BABU, A.; VERMA, R. S. **Tissue culture techniques and chromosome preparation**. Human chromosomes principles and technoques: 6-25 p. 1995.

BATY, B. J.; BLACKBURN, B. L.; CAREY, J. C. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. **Am J Med Genet**, v. 49, n. 2, p. 175-88, Jan 1994. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116665> >.

BENACHI, A. et al. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. **Obstet Gynecol**, v. 125, n. 6, p. 1330-7, Jun 2015. ISSN 1873-233X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000504> >.

BENNETT, R. L. **Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment**. Am J Hum Genet . . 77: 896–897 p. 2005.

BERGER, T. M.; HOFER, A. Causes and circumstances of neonatal deaths in 108 consecutive cases over a 10-year period at the Children's Hospital of Lucerne, Switzerland. **Neonatology**, v. 95, n. 2, p. 157-63, 2009. ISSN 1661-7819. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18776730> >.

BEWLEY, S. Screening of fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 103, n. 10, p. 1054, Oct 1996. ISSN 0306-5456. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863718> >.

BHOPAL, R. S. **Concepts of Epidemiology**. Oxford University Press 2008.

BOUMAN, K. et al. The impact of national prenatal screening on the time of diagnosis and outcome of pregnancies affected with common trisomies, a cohort study in the Northern Netherlands. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 17, n. 1, p. 4, Jan 2017. ISSN 1471-2393. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056858> >.

BURKE, A. L.; FIELD, K.; MORRISON, J. J. Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 98, n. 2, p. F152-4, Mar 2013. ISSN 1468-2052. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562870> >.

CHARD, T.; LOWINGS, C.; KITAU, M. J. Alpha-fetoprotein and chorionic gonadotropin levels in relation to Down's syndrome. **Lancet**, v. 2, n. 8405, p. 750, Sep 1984. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6207394> >.

CHITAYAT, D.; LANGLOIS, S.; WILSON, R. D. No. 261-Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 39, n. 9, p. e380-e394, Sep 2017. ISSN 1701-2163. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859781> >.

DESNICK, R. J. et al. First-trimester biochemical and molecular diagnoses using chorionic villi: high accuracy in the U.S. collaborative study. **Prenat Diagn**, v. 12, n. 5, p. 357-72, May 1992. ISSN 0197-3851. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523203> >.

EDWARDS, J. H. et al. A new trisomic syndrome. **Lancet**, v. 1, n. 7128, p. 787-90, Apr 1960. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13819419> >.

EVANS, M. I. et al. Fluorescent in situ hybridization utilization for high-risk prenatal diagnosis: a trade-off among speed, expense, and inherent limitations of chromosome-specific probes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 171, n. 4, p. 1055-7, Oct 1994. ISSN 0002-9378. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7943069> >.

GRAVENA, A. A. et al. [Outcomes in late-age pregnancies]. **Rev Esc Enferm USP**, v. 46, n. 1, p. 15-21, Feb 2012. ISSN 0080-6234. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441260> >.

GUSMÃO, F. A.; TAVARES, E. J.; MOREIRA, L. M. [Maternal age and Down syndrome in Northeast Brazil]. **Cad Saude Publica**, v. 19, n. 4, p. 973-8, 2003 Jul-Aug 2003. ISSN 0102-311X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973563> >.

GUTIÉRREZ, N. C. et al. Correlation between cytogenetic abnormalities and disease characteristics in multiple myeloma: monosomy of chromosome 13 and structural abnormalities of 11q are associated with a high percentage of S-phase plasma cells. **Haematologica**, v. 85, n. 11, p. 1146-52, Nov 2000. ISSN 0390-6078. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11064466> >.

H PAPICH; MAGALHÃES, J. **Amniocentese**. Medicina Fetal, Revinter: 389-394 p. 1996.

HOOK, E. B.; CROSS, P. K.; SCHREINEMACHERS, D. M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. **JAMA**, v. 249, n. 15, p. 2034-8, Apr 1983. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6220164> >.

HOULIHAN, O. A.; O'DONOGHUE, K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13; a retrospective case series. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 13, p. 209, Nov 2013. ISSN 1471-2393. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237681> >.

HSU, L. **Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities**

through amniocentesis. . Genetic disorders and the fetus: The Johns Hopkins University Press,: 179 p. 1998.

IWARSSON, E. et al. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a

high risk population - a systematic review and meta-analysis. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 96, n. 1, p. 7-18, Jan 2017. ISSN 1600-0412. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27779757> >.

JONES, K. **Smith's recognizable patterns of human malformation**: Elsevier Saunders 2006.

KEAGLE, M. B. **Basic Laboratory Procedures**. Totowa, NJ: Human Press Inc. 2005.

KOSHO, T. et al. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. **Am J Med Genet A**, v. 140, n. 9, p. 937-44, May 2006. ISSN 1552-4825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16528744> >.

KROES, I.; JANSSENS, S.; DEFOORT, P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. **Facts Views Vis Obgyn**, v. 6, n. 4, p. 245-9, 2014. ISSN 2032-0418. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593701> >.

LAKOVSCHEK, I. C.; STREUBEL, B.; ULM, B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. **Am J Med Genet A**, v. 155A, n. 11, p. 2626-33, Nov 2011. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990236> >.

LIN, H. Y. et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. **Am J Med Genet A**, v. 140, n. 9, p. 945-51, May 2006. ISSN 1552-4825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16528742> >.

LO, Y. M. et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. **Lancet**, v. 350, n. 9076, p. 485-7, Aug 1997. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274585> >.

LOANE, M. et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. **Eur J Hum Genet**, v. 21, n. 1, p. 27-33, Jan 2013. ISSN 1476-5438. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713804> >.

M, K. **Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings.** NAKAMURA Y, N. R., MORIMATSU M, FUKUDA S, NISHIMI Y. *Pediatrics Pathology*. 9: 445-57 p. 1989.

MALONE, F. D. et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. **N Engl J Med**, v. 353, n. 19, p. 2001-11, Nov 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282175> >.

MARION RW. **Trisomy 18 score: a rapid, reliable diagnostic test for trisomy 18.** CHITAYAT D, H. R., NEIDICH JA, ZACKAI EH. *Journal of Pediatrics*. 113: 45-8 p. 1988.

MATUSZEWSKI, L. et al. [Prenatal diagnosis of neural tube defects: Correlation between prenatal and postnatal data]. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, v. 46, n. 3, p. 291-296, Mar 2017. ISSN 2468-7847. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403928> >.

MCKUSICK, V. A. First South-North Human Genome Conference. **Genomics**, v. 14, n. 4, p. 1121-3, Dec 1992. ISSN 0888-7543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1478659> >.

MILNER, A. D.; HOSKYNS, E. W.; HOPKIN, I. E. The effects of mid-trimester amniocentesis on lung function in the neonatal period. **Eur J Pediatr**, v. 151, n. 6, p. 458-60, Jun 1992. ISSN 0340-6199. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1628677> >.

NELSON, K. E.; HEXEM, K. R.; FEUDTNER, C. Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States. **Pediatrics**, v. 129, n. 5, p. 869-76, May 2012. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492767> >.

NICOLAIDES, K. H. Screening for chromosomal defects. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 21, n. 4, p. 313-21, Apr 2003. ISSN 0960-7692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704736> >.

PATAU, K. et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. **Lancet**, v. 1, n. 7128, p. 790-3, Apr 1960. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14430807> >.

PEROSA, G. B. **Ansiedade e Depressão de Mães de Recém-nascidos com Malformações Visíveis.** Anxiety and Depression in Mothers of Newborns with

Visible Deformities. SILVEIRA, F. C. P. e CANAVEZ, I. C. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 24: 029-036 p. 2008.

REDDY, U. M.; PAGE, G. P.; SAADE, G. R. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. **Prenat Diagn**, v. 32, n. 4, p. 371-5, Apr 2012. ISSN 1097-0223. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467168> >.

REDHEENDRAN, R.; NEU, R. L.; BANNERMAN, R. M. Long survival in trisomy-13-syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old. **Am J Med Genet**, v. 8, n. 2, p. 167-72, 1981. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7282771> >.

SO, P. L. et al. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy in Hong Kong. **J Obstet Gynaecol Res**, Sep 2017. ISSN 1447-0756. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892214> >.

STAEBLER, M. et al. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? **Prenat Diagn**, v. 25, n. 7, p. 567-73, Jul 2005. ISSN 0197-3851. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16032766> >.

TABOR, A. et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. **Lancet**, v. 1, n. 8493, p. 1287-93, Jun 1986. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2423826> >.

TEIXEIRA, E. C.; GURGEL, H. M. **GRAVIDEZ EM MULHERES ACIMA DE 34 ANOS NO BRASIL - ANÁLISE DA FREQUÊNCIA ENTRE 2006 E 2012**. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2105.

TSUKADA, K. et al. Better prognosis in newborns with trisomy 13 who received intensive treatments: a retrospective study of 16 patients. **Cell Biochem Biophys**, v. 63, n. 3, p. 191-8, Jul 2012. ISSN 1559-0283. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487910> >.

WALD, N. J.; HACKSHAW, A. K. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. **Prenat Diagn**, v. 17, n. 9, p. 821-9, Sep 1997. ISSN 0197-3851. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316126> >.

WALD, N. J.; KENNARD, A. Prenatal biochemical screening for Down's syndrome and neural tube defects. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 4, n. 2, p. 302-7, Apr 1992. ISSN 1040-872X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373963> >.

WAPNER, R. J. First trimester screening: the BUN study. **Semin Perinatol**, v. 29, n. 4, p. 236-9, Aug 2005. ISSN 0146-0005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104674> >.

WEIJERMAN, M. E. et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. **J Pediatr**, v. 152, n. 1, p. 15-9, Jan 2008. ISSN 1097-6833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154890> >.

WILLEY, I. H. P. H. H. M. **perinatal genetics: Diagnosis and Treatment**. Academy Press: 320 p. 1986.

WITTERS, G. et al. Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: the 5T's. Look at the hands. **Facts Views Vis Obgyn**, v. 3, n. 1, p. 15-21, 2011. ISSN 2032-0418. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753843> >.

WYLLIE, J. P. et al. Natural history of trisomy 13. **Arch Dis Child**, v. 71, n. 4, p. 343-5, Oct 1994. ISSN 1468-2044. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979530> >.

16.RESULTADOS

Os resultados desta dissertação de mestrado estão organizados em forma de artigo a ser publicado, e serão apresentados em inglês na presente dissertação.

17.ARTIGO EM INGLÊS

The natural history of pregnancies with prenatal diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy13: Retrospective cases of a 23-year experience in a Brazilian Public Hospital.

Authors:

Julio Alejandro Peña Duque

Charles Francisco Ferreira

Suzana de Azevedo Zachia

Maria Teresa Sanseverino

Autor Correspondente: Rejane Gus

Orientador: José Antônio de Azevedo Magalhães

Performing Site:

Universidade Federal de Rio Grande do Sul

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Grupo de Medicina Fetal

Correspondence Adress:

Julio Alejandro Peña Duque

Rua Ramiro Barcelos 2350 /1124

90.035-903 Porto Alegre, RS

Brasil

Email: jduque@hcpa.edu.br

Phone: +55 51 996386652

ABSTRACT

Introduction:

Trisomy 18 (T18) or Edwards Syndrome and Trisomy 13 (T13) or Patau Syndrome are the second and third commonest autosomal aneuploidy syndromes respectively. These severe and potentially lethal polymalformative syndromes, with the most frequent diagnosis, are associated with a high rate of spontaneous abortions, intrauterine death and short postnatal life with early neonatal death. The present study aims to describe and analyze the overall natural history of the trisomies, in a country where the therapeutic interruption of pregnancy is not provided for in the legislation, except for cases of anencephaly.

Methods

Analysis of the medical records of patients with prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18 who performed a fetal karyotype through amniocentesis from October 1994 to October 2017. All patients with complete information about the final outcome of pregnancy were included. Individual chart reviews were performed for each case. Data were analyzed using SPSS software version 18.0.

Results:

Thirteen cases (31%) of T13 and 29 cases (69%) of T18 were included. The miscarriage rate was 9% for T18 while there were no cases of miscarriage for T13. Intrauterine fetal death occurred in 46% and 52% of cases for T13 and T18 respectively. The rate of live births for T13 was 54%, and the median survival was one day [95% CI -33.55 - 90.40]. Of these live births, 5 cases (71%) died in the first 24 hours of

life and only two cases (28%) exceeded the first week of life, one of them with 14 days of life and the other with 180 days of life respectively. The rate of live births for T18 was 37% and the median survival was two days [95% CI -1.89 - 13.17]. Of these live births, five cases (45%) died within the first 24 hours of life; the other five cases (45%) died in the first week of life; one case (10%) exceeded the first month of life, with a survival of 39 days. No case in both trisomies has passed the first year of life.

Conclusions

The results of this study are consistent with those referenced in the literature on the diagnosis of T13 and T18. This large series let to confirm the characteristics of a potentially lethal polymalformative syndrome, which showed a high rate of intrauterine fetal death and a short overall survival at birth. This study aims to provide important information to define management and monitoring procedures and protocols, allowing adequate preconceptional and genetic counseling processes. In addition, facilitate decision making of the couple in conjunction with their care team.

Key words

Natural history of trisomy, trisomy 13, Patau Syndrome, trisomy 18, Edwards Syndrome, prenatal diagnosis, amniocentesis, genetic counseling.

Introduction

With the development of new methods and protocols for screening and prenatal diagnosis of genetic disorders in the first and second trimesters of pregnancy and the increasing number of pregnant women with advanced age, the cases of aneuploidy detection were increased, mainly trisomies 21, 18 and 13 (1). In Brazil all women can have access to prenatal care, but there is no national policy for universal screening for aneuploidies, which may lead to late prenatal care and late diagnosis.

Trisomy 18 (T18) is the second commonest autosomal aneuploidy after trisomy 21 (2), with a prevalence of 0.52 / 1,000 births based on data from our hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil). Trisomy 13 (T13) is the third most common cause of autosomal aneuploidy (2), with a local prevalence of 0.23 / 1,000 births. These data are in agreement with data reviewed in the literature (3). In the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in the last 23-years, we had 85,000 births, during which time 1,104 punctures were performed for fetal karyotype. Sixty-five of them (5.8%) had a diagnosis of trisomy 13 or 18. Of these 65 exams we had: 20 cases (31%) of T13 and 45 cases (69%) of T18 (See Figure 1).

These severe and potentially lethal polymalformative syndromes are associated with a high rate of spontaneous abortion, intrauterine death, and short postnatal life with early neonatal death (4). This is due to the presence of multiple anatomical abnormalities, including cardiovascular, neurological, renal, gastrointestinal and skeletal malformations (5-7). Currently, due to the low prevalence of these disorders in the population and the heterogeneity of the studies that are developed in diverse populations, we do not have a follow-up of the natural history and the overall fetal outcomes for trisomies 13 and 18 after prenatal diagnosis. Other important point is the local legislation, where the studies were performed, about termination of pregnancy of this kind of gestations (8). In some countries where the couple has the opportunity to

artificially induced abortion or therapeutic anticipation of delivery, after identify severe fetal malformations, could have rates that may be above 78% (9). In other cases, couples can decide to continue with a pregnancy after prenatal diagnosis of T13 and T18. The natural history of these trisomies is characterized by a high risk of spontaneous fetal loss, with pregnancy loss rates ranging from 49% and 66% for pregnancies with T13 and between 72% and 87% for T18 (9-11). Less than 10% of the live births of T13 and T18 have an overall survival above the one year of life (10, 12, 13). However, few studies describe isolated cases with greater survival, after performing a large number of interventions (orthopedic, neurological, cardiac) with poor outcomes and a very precarious quality of life (13-16). The median survival rate for affected infants was 3 and 15 days for both trisomies (10, 17, 18).

This study aims to describe the natural history of these trisomies in a country where the therapeutic interruption of gestation for these cases is not available in the legislation, which creates an opportunity to conduct an observational study of pregnancies diagnosed with T13 and T18. Our objective was to study the natural history of pregnancies with prenatal findings of these trisomies, obtaining more information related to the course and final outcome, thus improving the processes of genetic counseling and pre and postnatal follow-up. Knowledge of the possible outcomes and complications in the pregnancies affected by this condition may help parents and multidisciplinary teams to make decisions related to the future management of these pregnancies.

Methods

This was a retrospective cohort study. It was approved by the ethics committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre in March 2016. The sample size calculation was performed in the WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) version 11.63, based on the study by Lakovoschek, Streubel and Ulm (2011). Considering the proportion of prenatal diagnosis of trisomy 13 (assumed proportion: 0.25) with a sample power of 80% and an acceptable difference of 10%, the final sample size required would be 31 individuals. Considering the proportion of prenatal diagnosis of trisomy 18 (assumed proportion: 0.11) with a sampling power of 80% and an acceptable difference of 10%, the final sample size required would be 17 individuals.

All cases were identified from the personal database of the researchers and the records of karyotypes results performed by amniocentesis, with result of full trisomy 13 and 18. In this way, the medical records of patients with prenatal diagnosis by amniocentesis of trisomy 13 or trisomy 18 were analyzed from October 1994 to October 2017, and were included those with complete information about the final outcome of pregnancy after prenatal diagnosis and follow-up. When the medical records were incomplete, patients were contacted via telephone, using a previously structured script, in order to obtain the missing data.

Data collected included demographic information (age, parity, comorbidities); gestation considerations (reason for referral to fetal medicine, complications); gestational age at diagnosis of trisomy, type of outcome (miscarriage, intrauterine death or live birth; also maternal complications, of maternal inpatient time), and ultrasound data (fetal sex, detected malformations); gestational age at delivery, delivery route and overall survival in days for the live births. (See Figure 2).

The data was collected using a structured research tool and then, entered in Google Excel® spread sheets of Google Drive®, saved onto

password protected account by the researcher. The data was then imported into SPSS® Statics Version 18.0 and was coded appropriately in order to enable compatibility with SPSS. For better analysis the continuous variables were analyzed and compared with categorical variables, which were created from the qualitative and quantitative variables (continuous and discrete), looking for significant differences. Subsequently, the normality of each variable was evaluated through the Shapiro-Wilk Test in order to evaluate the normality. Descriptive statistics were used to present the data. Continuous variables were summarized as medians and confidence intervals [CI] (non-parametric data) and categorical variables summarized as percentages. The Chi-Squared test was performed to analyze the data. Statistical significance was reported when a two-sided P value was found to be less than or equal to 0.05.

Results:

Characteristics of pregnant women:

Forty-eight cases had a diagnosis of trisomy during the time of the study. Six of them were excluded. Three had incomplete information and we could not establish contact with them; and the other three performed a voluntary termination of pregnancy after judicial authorization. Forty-two patients were included in the study, of which 13 (31%) were diagnosed with T13 and 29 (69%) diagnosed with T18. As can be seen in *Table 1*, 47.6% of the patients were aged between 19 and 34 years, while 45.2% were older than 35 years at the time of trisomic gestation. There was no statistical difference between T13 and T18 ($X^2 = p 0.142$), but the proportion of women above 35 years was higher for T18 with 16 (55.2%) of the 29 patients compared to 3 (23.1%) of the 13 patients with T13. The median age for T13 was 30 years [CI 26.15-35.39] while for T18 it was 36 years (IQ 30.85-36.94).

Fourteen patients (33.3%) were primiparous, and there was no statistical difference regarding parity between trisomies 13 and 18 ($X^2 = p 1,000$). None of the pregnant women had a history of having previously conceived a pregnancy with T13 or T18. 19% of the patients had some comorbidity at the time of gestation, but without statistical difference between the two trisomies ($X^2 = p 0.384$). The prevalence of diabetes mellitus was low in our series. (See *Table 1*)

Fetal characteristics and diagnosis of trisomy:

Thirteen cases of T13 and 29 cases of T18 identified, all of them had a prenatal diagnosis with full trisomy by karyotype. No cases of trisomy in twin gestation. The fetal sex distribution did not differ between the two trisomies: 50% male and 50% female for both trisomies, without statistical difference ($X^2 =$

p 1,000). Even though the literature describes a ratio of 3: 1 female fetuses to male for T18, this proportion was not evidenced in our series.

The gestational age at diagnosis was considered as the gestational age at which amniocentesis was performed. Three categories were defined: the first trimester until 13 + 6 weeks. Second trimester was defined from 14 to 28 weeks and third trimester from 28 + 1 week. One case (2.4%) was diagnosed in the first trimester, corresponding to the T18 group. 24 cases (57.1%) were diagnosed in the second trimester and the other 17 cases (40.5%) in the third trimester. There was no statistically significant difference between T13 and T18 ($\chi^2 = p 0.728$).

The most common reason for the referral of those patients to a specialized follow-up of high risk pregnancy was the finding of fetal malformations on ultrasound, corresponding to 92.9% (39/42) of the cases. The presence of altered nuchal translucency (a nuchal translucency higher than percentile 95) and the risk of malformations were also considered for referral as can be seen in *Table 2*.

Congenital defects

The structural abnormalities detected by ultrasonography or described by the pathologist during autopsy of the fetus with T13 and T18 cases are recorded in *Table 3*. It was seen that 71.4% (30/42) of the cases had any cardiac defect (CIA, CIV and / or DSVA) detected by ultrasound, being present in 53.5% of cases of T13 and 79.3% of T18. Gastrointestinal malformations were identified in 28.6% (12/42) of the cases, evidenced in 23.1% of T13 and 31.9% of T18. Genitourinary malformations were identified in 47.6% (20/42) of the cases, being 61.5% and 41.4% for T13 and T18 respectively. Malformations of the central nervous system were identified in 64% (27/42) of the cases, and 84.6% were present in T13 and 55.2% in T18. Abnormalities of limbs were present in 46.2% of cases of T13 and 65.5% of T18.

There was a statistically significant difference in the incidence for T13 compared to T18 of: cleft lip and / or palatine (p 0.008), pyelocalyceal dilatation (p 0.037) and holoprosencephaly (p <0.0001), corroborating data reported in the literature. The finding of short bones was exclusive of T18, corresponding to 14.3% of the cases.

The most common malformations founded in fetuses with T13 were: holoprosencephaly (8/13, 61.5%), cleft lip and / or palate (7/13, 53.8%), renal morphological changes (including cystic kidneys, dysplastic kidneys, enlarged, hyperechogenic and other non-specific alterations) present in 46.2% (6/13) of cases and ventricular septal defect (5/13, 38.5%). The most common morphological changes in T18 were: ventricular septal defect (15/29, 51.7%), hands defects (15/29, 51.7%) and clubfoot (10/29, 34.5%).

Pregnancy outcome and survival

The outcome of pregnancies with T13 and T18 is shown in *table 4*. Gestational age at delivery was categorized into four groups, based on clinical relevance. Miscarriage was considered when the end of gestation occurred before 22 + 6 weeks, because this is the limit of viability established in the Hospital de Clínicas of Porto Alegre; extremely preterm, those gestations that ended between 23 and 31 + 6 weeks; preterm, those whose end of gestation occurred between 32 and 36 + 6 weeks and at term, those pregnancies that reached 37 weeks or more.

The miscarriage rate for T18 was 9% (3/29) while there were no cases in T13. The fetal death rate was 46.2% (4/13) for T13 and 51.7% (15/29) for T18. The rate of live births was 54% (7/13) for T13, and one case was born extremely preterm; 57% (4/7) were preterm between 32 and 36 + 6 weeks and (28%) 2 cases were at term pregnancies. The median survival of these infants was one day [95% CI -33.55-90.40]. Live births: 71% (5/7) died within the first 24 hours. There were two cases that exceeded the first week of life: one with 14 days and the other with greater survival with 180 days. (See Table 4)

For T18 the rate of live births was 37.9% (11/29), and 17% (2/11) of the cases were born extremely preterm, 56% (6/11) were preterm between 32 and 36 + 6 weeks and 27% (3) of the cases were at term pregnancies. The median survival of these neonates was two days [95% CI -1.89-13.17]. Five cases (45%) died within the first 24 h. The other 45% (5/11) died the first week of life. One case (10%) exceeded the first month of life, with a survival of 39 days. No case in both trisomies reached the first year of life.

When analyzed on a case-by-case basis, it was observed that fetuses with greater survival were those in which neonatal investment was performed. They did multiple exams and procedures, including mechanical ventilation, surgical correction of some defects to guarantee vital functions, as feeding, breathing among others. Generally, their parents had a late diagnosis of trisomy, less time of prenatal care, and probably less time to prepare for mourning. Those couples with earlier diagnosis, with a better follow-up and counseling during the prenatal care, have opted for just a support or palliative management at birth for the newborn. (See *Figure 3*).

Gestation at delivery and complications

It was observed that only 7.1% (3/42) of the total trisomies were miscarriages and there were no cases within the T13, probably due to late diagnosis of pregnancy and a late prenatal referral.

There were 23.8% (10/42) of the cases as extremely preterm, being 15.4% (2/13) in T13 and 27.6% (8/29) for T18. It was observed 54.8% (23/42) of premature cases, 69.2% (9/13) for T13 and 48.3% (14/29) for T18. Full-term gestation occurred in 14.3% (6/42) of the cases, presenting 15.4% (2/13) in T13 and 13.8% (4/29) in T18. When considering both trisomies there was no statistical difference between the gestational ages at the delivery ($\chi^2 = p0.450$).

The delivery route was analyzed for both groups, observing that 69% (29/42) of the births were via vaginal delivery, occurring in 69.2% (9/13) of the

T13 and in 69% (20/29) of the T18. Cesarean delivery occurred in 31% (13/42) of trisomy cases, with 30.8% (4/13) of cases in T13 and 31% (9/29) of cases in T18. Some of the indications for cesarean section were obstetric causes such as abnormal fetal presentation, cesarean iterativity, maternal contraindication for vaginal delivery, among others. Also, some causes as non-reassuring fetal condition and desire to invest in the newborn, even after prenatal counseling and follow-up, were present. There was no difference in the delivery route for both trisomies ($\chi^2 = p 1,000$).

As for complications associated with pregnancy and birth, it was observed that in 21.4% (9/42) of the patients there was some intercurrent. Gestational hypertension disease (gestational hypertension, pre-eclampsia and pre-eclampsia superimposed on chronic hypertension) was the most observed, present in 11.9% (5/42) of the cases. It was evidenced in 30.8% (4/13) of T13 cases and in 3.4% (1/29) of T18 cases, with a marginal statistical difference ($\chi^2 = p0.054$).

It was also evaluated how was the maternal hospital stay of these patients after the final outcome of the trisomic gestation, observing that 14.3% (5/42) had a maternal hospital stay beyond than 3 days, and most of these cases occurred in those whose outcome of gestation was the live birth. However, between both trisomies there was no statistical difference ($\chi^2 = p 0.892$).

Figure 1: Number of punctures Vs diagnosis of trisomy 13 and trisomy18 during 23-years

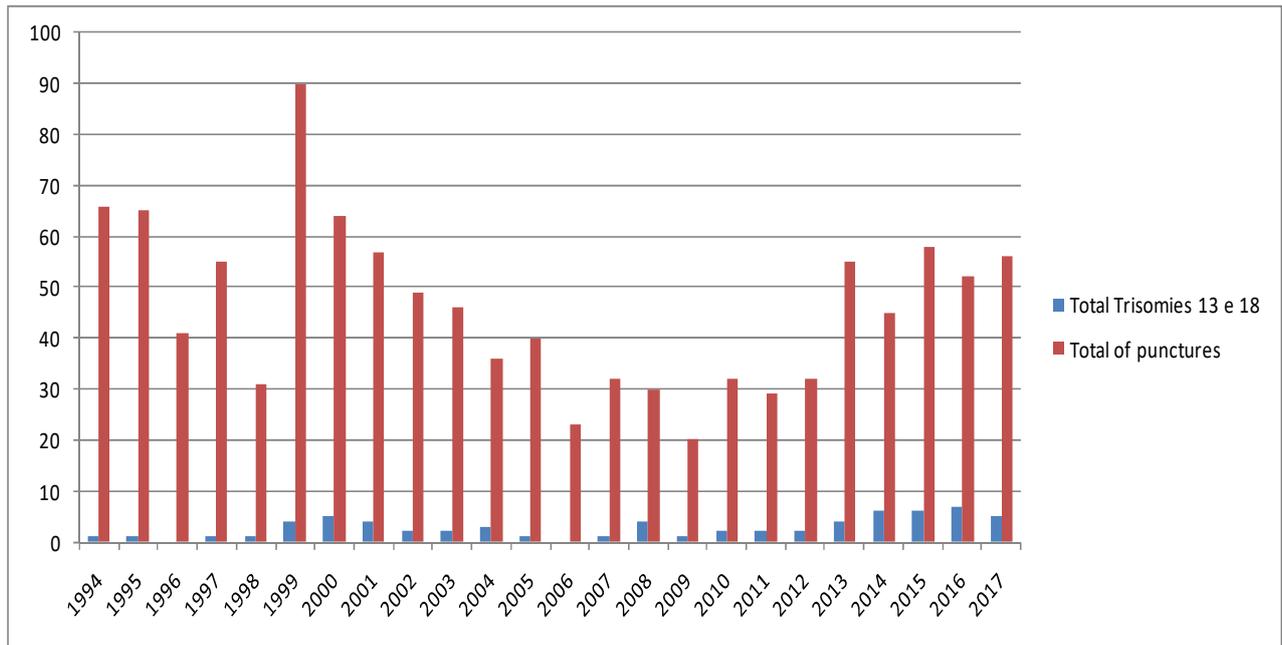
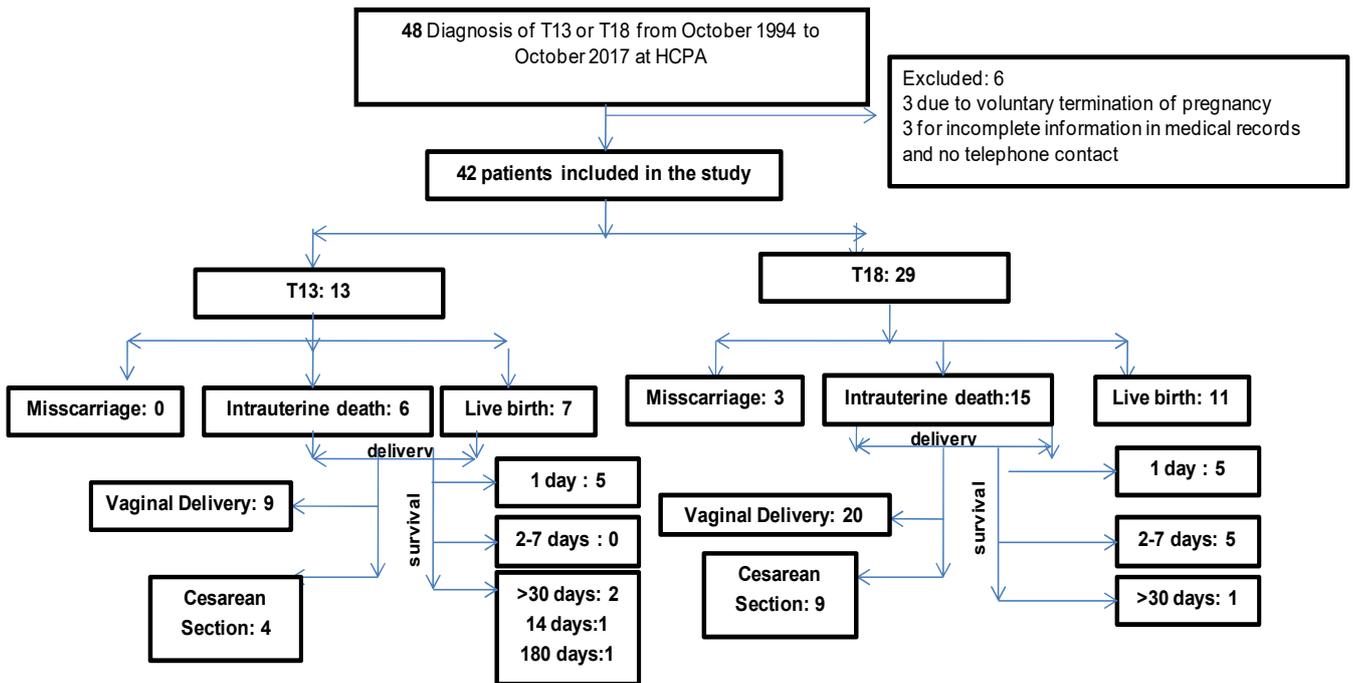


Figure 2: Flowchart of patients diagnosed with trisomy 13 and trisomy 18.



*T13: Trisomy 13, T18: Trisomy 18, HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Table 1: Group Characteristics: Trisomy 13 and trisomy 18.

Variables – n(n%)	Total (N=42)	T 13 (n=13)	T18 (n=29)	χ^2 p valor
Maternal age				
≤18 years	3(7,1)	1(7,7)	2(6,9)	0,142
19-34 years	20(47,6)	9(69,2)	11(37,9)	
≥35 years	19(45,2)	3(23,1)	16(55,2)	
Parity				
First pregnancy	14(33,3)	4(30,8)	10(34,5)	1,000
Multiparous	28(66,7)	9(69,2)	19(65,5)	
Gestational age at diagnosis				
1° trimester	1(2,4)	0(0,0)	1(3,4)	0,728
2° trimester	24(57,1)	7(53,8)	17(58,6)	
3° trimester	17(40,5)	6(46,2)	11(37,9)	
Comorbidities				
Yes	8(19,0)	4(30,8)	4(13,8)	0,384
Not	34(81,0)	9(69,2)	25(86,2)	
Fetus Sex				
Male	21(50,0)	7(53,8)	14(48,3)	1,000
Female	21(50,0)	6(46,2)	15(51,7)	
Gestational age at delivery				
< 22+6 weeks	3(7,1)	0(0,0)	3(10,3)	0,450
23 – 31+6 weeks	10(23,8)	2(15,4)	8(27,6)	
32 – 36+6 weeks	23(54,8)	9(69,2)	14(48,3)	
37 – 38+6 weeks	6(14,3)	2(15,4)	4(13,8)	
>37 weeks				
Maternal Complications				
Yes	9(21,4)	4(30,8)	5(17,2)	0,561
Not	33(78,6)	9(69,2)	24(82,8)	
Type of Maternal Complications				
None	33(78,6)	9(69,2)	24(82,8)	0,054
Gestational Hypertensive Disease **	5(11,9)	4(30,8)	1(3,4)	
Gestacional Diabetes	3(7,1)	0(0,0)	3(10,3)	
Others***	1(2,4)	0(0,0)	1(3,4)	
Maternal hospital stay beyond 3 days				
Yes	6(14,3)	2(15,4)	4(13,8)	0,892
Not	36(85,7)	11(84,6)	25(86,2)	

Legend. n: absolute frequency; n%: relative frequency; * Chi-Square test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$ for all analyzes. ** Gestational Hypertensive Disease involves gestational Hypertension, Pre-Eclampsia and Pre-Eclampsia superimposed on Chronic Hypertension. *** Another type of complications involves depression, hypothyroidism, asthma.. T13: Trisomy 13 T18: Trisomy 18

Table 2: Referral reasons for specialized follow-up of high risk pregnancies

Variables – n(n%)		Total (N=42)	T 13 (n=13)	T 18 (n=29)	*X² p valor
Abnormal NT **	Yes	9(21,4)	1(7,7)	8(27,6)	0,296
	Not	33(78,6)	12(92,3)	21(72,4)	
Malformations in routine ultrasound	Yes	39(92,9)	12(92,3)	27(93,1)	1,000
	Not	3(7,1)	1(7,7)	2(6,9)	
High maternal risk**	Yes	14(33,3)	5(38,5)	9(31,0)	0,906
	Not	28(66,7)	8(61,5)	20(69,0)	

Legend. n: absolute frequency; n%: relative frequency; * Chi-Square test. Statistical significance was adjusted to $p \leq 0.05$ for all analyzes. **Nucal translucency is abnormal when is higher than 95 percentile for gestational age*** High maternal risk is given by age, personal history of the fetus with malformations, and / or personal history of genetic disorders. T13: Trisomy 13; T18: Trisomy 18 NT: nucal translucency.

Table 3: Structural abnormalities for trisomy 13 and trisomy 18

Variables – n(n%)		Total (N=42)	T13 (n=13)	T18 (n=29)	χ^2 p valor
Cardiac					
	Yes	30(71,4)	7(53,8)	23(79,3)	0,187
	Not	12(28,6)	6(46,2)	6(20,7)	
CIA	Yes	13(31,0)	4(30,8)	9(31,0)	1,000
	Not	29(69,0)	9(69,2)	20(69,0)	
CIV	Yes	20(47,6)	5(38,5)	15(51,7)	0,514
	Not	20(52,4)	8(61,5)	14(48,3)	
DSAV	Yes	10(23,8)	2(15,4)	8(27,6)	0,391
	Not	32(76,2)	11(84,6)	21(72,4)	
Gastrointestinal					
	Yes	12(28,6)	3(23,1)	9(31,0)	0,874
	Not	30(71,4)	10(76,9)	20(69,0)	
Omphalocele	Yes	11(26,2)	3(23,1)	8(27,6)	1,000
	Not	31(73,8)	10(76,9)	21(72,4)	
Gastroschisis	Yes	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1,000
	Not	42(100,0)	13(100,0)	29(100,0)	
Duodenal atresia	Yes	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1,000
	Not	42(100,0)	13(100,0)	29(100,0)	
Esophageal Atresia	Yes	2(4,8)	0(0,0)	2(6,9)	0,852
	Not	40(95,2)	13(100,0)	27(93,1)	
Genitourinary					
	Yes	20(47,6)	8(61,5)	12(41,4)	0,320
	Not	22(52,4)	5(38,5)	17(58,6)	
Single umbilical artery	Yes	9(21,4)	2(15,4)	7(24,1)	0,816
	Not	33(78,6)	11(84,6)	22(75,9)	
Renal morphology changes **	Yes	12(28,6)	6(46,2)	6(20,7)	0,187
	Not	30(71,4)	7(53,8)	23(79,3)	
Pyelocalyceal dilatation	Yes	7(16,7)	5(38,5)	2(6,9)	0,037
	Not	35(83,3)	8(61,5)	27(93,1)	
Central Nervous System					
	Yes	27(64,3)	11(84,6)	16(55,2)	0,136
	Not	15(35,7)	2(15,4)	13(44,8)	
Ventriculomegaly	Yes	13(31,0)	5(38,5)	8(27,6)	0,481
	Not	29(69,0)	8(61,5)	21(72,4)	
Holoprosencephaly	Yes	9(21,4)	8(61,5)	1(3,4)	≤0,0001
	Not	33(78,6)	5(38,5)	28(96,6)	
Myelomeningocele	Yes	9(21,4)	2(15,4)	7(24,1)	0,816
	Not	33(78,6)	11(84,6)	22(75,9)	
Agensis of corpus callosum	Yes	5(11,9)	3(23,1)	2(6,9)	0,326
	Not	37(88,1)	10(76,9)	27(93,1)	
Limbs abnormalities					
	Yes	25(59,5)	6(46,2)	19(65,5)	0,400
	Not	17(40,5)	7(53,8)	10(34,5)	

Short bonés	Yes	6(14,3)	0(0,0)	6(20,7)	0,195
	Not	36(85,7)	13(100,0)	23(79,3)	
Clubfoot	Yes	13(31,0)	3(23,1)	10(34,5)	0,705
	Not	29(69,0)	10(76,9)	19(65,5)	
Hands abnormalities	Yes	20(47,6)	5(38,5)	15(51,7)	0,644
	Not	22(52,4)	8(61,5)	14(48,3)	
Diaphragmatic Hernia	Yes	7(16,7)	2(15,4)	5(17,2)	1,000
	Not	35(83,3)	11(84,6)	24(82,8)	
Cleft / palate lip	Yes	10(23,8)	7(53,8)	3(10,3)	0,008
	Not	32(76,2)	6(46,2)	26(89,7)	

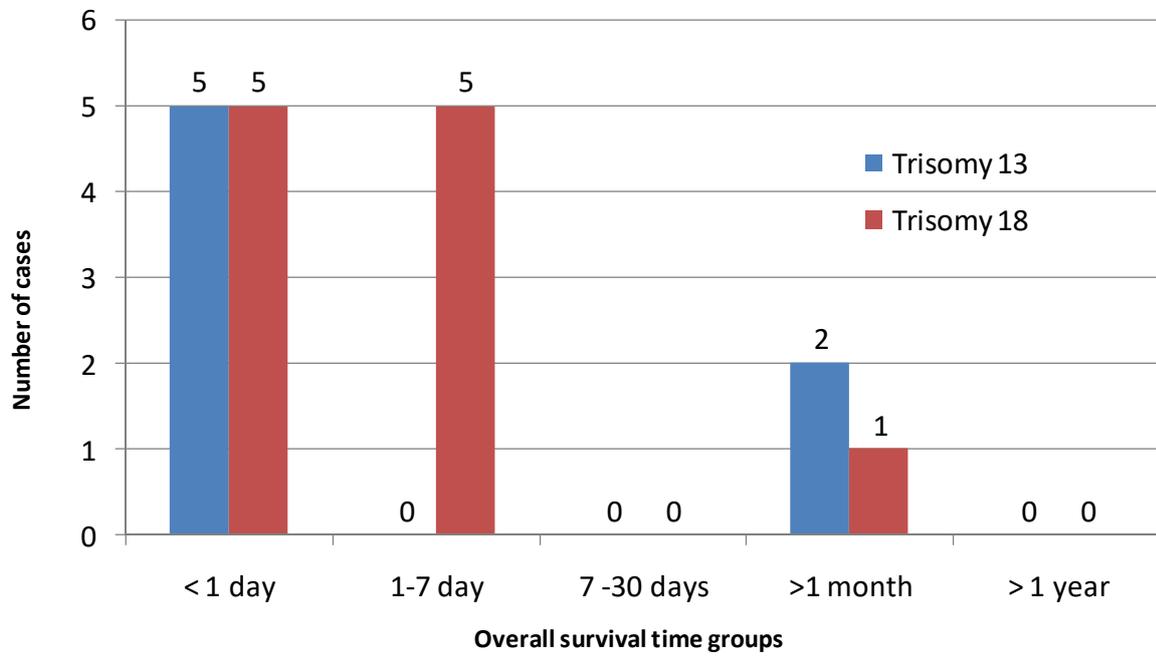
Legend. n: absolute frequency; n%: relative frequency; * Chi-Square test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$ for all analyzes. ** Renal morphology changes involves cases of polycystic kidneys, renal dysplasias, nonspecific renal changes. T13: Trisomy 13; T18 Trisomy 18 CIA: Inter Auricular Communication. CIV: Interventricular Communication DSAV: Ventricular Atrial Septum Defect

Table 4: Natural history / outcomes for trisomy13 and trisomy18

Variable- n(n%)		Total (N=42)	T13 (n=13)	T18 (n=29)	X² p valor
Miscarriage**					
	Yes	3(7,1)	0(0,0)	3(10,3)	0,579
	Not	39(92,9)	13(100,0)	26(89,7)	
Intra-uterine death					
	Yes	39(92,9)	6(46,2)	15(51,7)	1,000
	Not	3(7,1)	7(53,8)	14(48,3)	
Live birth					
	Yes	14(33,3)	7(53,8)	11(37,9)	0,531
	Not	28(66,7)	6(46,2)	18(62,1)	

Legend. n: absolute frequency; n%: relative frequency; * Chi-Square test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$ for all analyzes. ** Miscarriage, considering the outcome before 22 + 6 weeks, limit of viability at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. T13: Trisomy 13; T18: Trisomy 18

Figure 3: Offspring death distribution



Discussion

This study describes all cases of T13 and T18 that occurred in 23 years, at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre, Brazil. Our cohort is one of the largest described in the literature that followed the natural history of these trisomies after prenatal diagnosis. All 42 patients included had prenatal diagnosis of full trisomy performed by amniocentesis for fetal karyotype. It was possible to evaluate the natural history of these aneuploidies because the therapeutic termination of pregnancy is not stipulated in the Brazilian legislation for these cases.

Thirteen cases of T13 (47 + 13) and 29 cases of T18 (47 + 18) were identified between October 1994 and October 2017. There was no statistical difference regarding maternal age, but incidence of trisomy, and particularly T18, is higher in women over 35 years, confirming what is described in the literature (1). When parity was considered, no difference was found between primiparous and multiparous in the incidence of trisomies.

The main reason for the referral to our hospital was the presence of malformations detected on ultrasound, corresponding to 92.9% of the cases, which highlights the importance of detecting changes in ultrasound to initiate the diagnostic process. The number and type of fetal malformations identified are directly associated with the increased risk of aneuploidies. However, it is often difficult for the obstetrician to distinguish whether fetal ultrasound findings can be considered only as a variant of normality or reflected in an increased risk for aneuploidies (19).

In our cases, it was possible to identify some malformations and findings related to each specific trisomy. This helps to increase the diagnostic suspicion when detected on the ultrasound examination (21). Thus, it was possible to correlate cleft lip and/or palate, holoprosencephaly and pyelocalyceal dilations with trisomy13, which is consistent with that described in the literature (6).

The obstetric sonographers need to know the specific malformations associated with each chromosomal anomaly (20). This reality applies especially in regions where more sophisticated methods of prenatal diagnosis are not yet accessible.

In addition, when the natural history of T13 and T18 were evaluated, a high rate of intrauterine fetal death (approximately 50% in this study) and with a short overall survival at birth (above 50% death in the first 24 hours for live births), confirming the potentially lethal condition of these polymalformative syndromes (9, 10).

When combined with ultrasound findings, markers such as nuchal translucency and maternal risk factors, as age, it is possible to detect up to 70% of cases of aneuploidies (4). That will make it easier to diagnose and to initiate appropriate follow-up for high risk patients, even in the absence of other more complex methods that require greater resources. Thus, the use of biochemical markers and other methods such as the non-invasive test of free fetal DNA in maternal blood need not be performed. That will save time, resources and reduce costs. Hence, training health professionals who care for pregnant women and updating them in these procedures and screening programs should improve prenatal control programs at both the primary and high complexity centers.

In the present study, the diagnosis of trisomy was performed between the second and third trimesters of gestation in most of our cases. That represents our reality: a late diagnosis of gestation and lack of preconception assessment and follow-up in order to identify risks and initiate preventive actions, such as the use of folic acid to prevent neural tube defects. We also know that the delay in the identification and referral of patients at risk makes it difficult to identify and manage the different pathologies during pregnancy, such as gestational diabetes, gestational hypertensive disorders, placental insufficiency, infection detection, and delay multidisciplinary follow-up in case of malformations.

Late diagnosis of aneuploidies, in Brazil, is due to late recognition of pregnancy, late onset of prenatal follow-up and no available ultrasounds for every pregnant woman. The prenatal care is deficient and there is an absence of protocols and programs that perform universal screening for aneuploidies. A quality first-trimester obstetric ultrasound or a second-trimester morphologic scan could help identify markers and defects that increase the suspicion of chromosomal disorders. That information could be used to referral these patients for specialized follow-up and for cytogenetic diagnosis.

The results presented highlight the importance of carrying out training and updating processes for health professionals who perform care for pregnant women. It is also important to improve prenatal control programs at both the primary and high complexity centers, focusing on train these professionals to performing the combined screening method that includes maternal medical history, maternal age, and ultrasound findings (able to detect up to 70% of cases of aneuploidies) (4). In addition is necessary to establish efficient protocols in the referral process of high risk patients in order to perform an early diagnosis and then start a follow-up offered by a properly trained multidisciplinary team.

Our study was characterized by confirming the diagnosis of full trisomy from the amniocentesis to perform a karyotype in all patients. The increase in the availability of cytogenetic tests, performed by experienced teams, improved the counseling process for the patient and his / her family members and, thus, assisting in decision making as well as mourning.

All the information obtained in this study can help to reassess collective health policies as discussed above, as well as initiate the discussion about termination of pregnancy for trisomies 13 e 18, in a country where elective termination is not already consider, as is done in other parts of the world. After prenatal diagnosis and appropriate counseling the pregnant women should be able to decide whether to continue or not with the gestation, and together with the multidisciplinary team taking the necessary steps as per your choice. For that choice, patient must be informed about the likely outcomes of pregnancy,

the increased risks of complications to the pregnant women and the implications for later pregnancies.

If we consider a public health point of view, termination of pregnancy can have an impact on maternal morbidity and mortality, and also on the costs to the health system. For anencephaly, judicial authorization was requested after evaluated on a case-by-case basis initially. After resolution of the Federal Medicine Council number 1989 from 2012, accepted by the Supreme Federal Tribunal, about therapeutic termination of pregnancy by the cases of anencephaly, is not more necessary an judicial authorization. If after counseling, the parents' desire was to terminate the gestation, it was made a formal request with an academic support and then for many cases this authorization has been granted.

During the years in which this study was carried out, some parents expressed their desire of terminate voluntary the gestation with diagnosis for T13 e T18. The requests were made to terminate the pregnancy with judicial authorization for theses cases of trisomy with severe malformations. A success planned termination of pregnancy was done in those approved cases, without complications. On the other hand should also be considered that in spite of the law allows the therapeutic termination of pregnancy, many patient and her families do not choose for it (8, 17). Hence, that is the importance of early diagnosis, the appropriated counseling process and the follow-up for a trained staff to support that decision making process.

Although the focus of this study is not to quantify the economic costs associated with the direct care of the newborn and the pregnant women's health, it is observed that when gestation reached the third trimester and when the outcome was the live birth, there was a higher rate of cesarean section, need for treatment of complications associated with childbirth and increased the days of maternal hospitalization. If we consider the live birth, it was evidenced that those with greater survival were those in which multiple procedures and interventions were performed that regrettably did not change the outcome. All this impacting the direct costs associated with health care, without defining the

indirect costs, product of displacement from the parents to the hospital, work absenteeism, feeding, among others. In this sense, the therapeutic termination of pregnancy can be a cost-effective strategy, when requested by the parents after adequate counseling. Besides respecting their autonomy and rights, impact de public health. Further studies are needed in this direction to demonstrate it, but they are analyzes that must be performed.

Considering those live births in which, in addition to palliative care, total investment procedures were carried out, some peculiarities were observed, which are directly associated with the follow-up and counseling process provided during prenatal care. Patients who started late prenatal and who had a late diagnosis by karyotype had a higher incidence of cesarean delivery and more frequently chose to invest in the neonate. This could be explained by they had less time of multidisciplinary follow-up, more difficulties to understand the illness of the fetus and less time to elaborate mourning. When counseling is appropriate, it is possible to take some decisions about the delivery route and what type of care should be offered to the newborn, since prenatal care. Always the aim of this counseling is to provide complete information to the parents and help them to the decision making process, respecting their autonomy. This is a complex situation and when the parents' desire is to invest in the malformed newborn, the medical team tries to perform the interventions after evaluating each case. These are difficult decisions for both parents and health professionals, which depend on diagnosis, knowledge of the disease and its natural history.

Once considered the decision, it will impact proportionally on inpatient time, and in turn on the direct and indirect costs associated with newborn health care. In a study done in the United Kingdom, it was estimated that children with malformations who underwent multiple surgeries, examinations and procedures to survive 180 days could represent a daily hospitalization cost of approximately 3,000 reais (22) depending on the type of procedure performed. As it was proven in this study, often fails to change the natural history, since no intervention is curative, and because multiple malformations are generally

compromising several systems, without a significant impact on quality of life and with high increase in costs for the health system.

Having all this information, an overall knowledge of the disease and his prognosis, together with a trained multidisciplinary team, can cause patients and their families to be able to face their fears, clarify their doubts, prepare an adequate process of mourning and, together, take the decisions they deem most relevant.

The international recommendations for resuscitation and management of neonates with malformations (23), recommend to provide specific palliative or supportive care, not excessive, from the particularity of each case, and always stressing that decision they must be taken together with the medical team, respecting the autonomy of the parents (12, 22, 24). If we develop structured, evidence-based protocols and consider the palliative and support strategies for newborns care of trisomies babies, the impact in public health in terms of direct and indirect costs will be high.

Strong points

The main strength of the present study is associated with the diagnosis and inclusion criteria of the patients, where all were prenatal diagnosed with full trisomy after amniocentesis for fetal karyotype.

Cell culture was carried out by a biologist with experience in cytogenetics, and the follow-up and counseling was provided by the same multidisciplinary team formed by specialists in fetal medicine, experienced sonographers, clinical geneticists, psychologists, neonatologists, pediatricians and complemented by the opinion of experts in pediatric surgery and pediatric urology. This allowed a homogeneous follow-up and management for these cases and similar outcomes, despite the long period of time, did not differ substantially.

Given the worldwide prevalence and considering previous studies for T13 and T18, we have one of the largest series of cases. This was favored due the judicial context of Brazil, where the therapeutic termination of pregnancy is not yet available.

Limitations

The main limitation of the study is the sample size, because when studying diseases with low prevalence, even a historical cohort, it is difficult to reach a number that can be representative. However our sample has many more cases than others similar, previously published.

Our study was based on the information contained in medical records, ultrasound and examination records, which were often incomplete, or with poorly understood information, and there may be biases. In addition, when information was incomplete, it was necessary to establish telephone contact with patients, who should remember specific data, and there may be recall bias.

Interpretation

This information regarding the natural history of pregnancies with prenatal diagnosis of T13 and T18 has local and international relevance, since it is associated with previous related studies and will improve the quantity and quality of information available for the counseling and follow-up processes.

With a fetal diagnosis of trisomy, the parents are assisted to make an informed decision making process and thus determine together with a multidisciplinary team if it maintains the pregnancy or requests its termination. Although the Brazilian legislation does not stipulate therapeutic termination of pregnancy in cases of trisomies or potentially lethal malformations, in our service, some exceptional cases were judicially authorized. This authorization occurred according to the request of the parents after the genetic and prenatal counseling, the psychotherapeutic follow-up, and after the specific request for interruption issued by the specialist doctor of fetal medicine. In the past was required judicial authorization for termination of pregnancies with anencephaly after case-by-case basis evaluation until it was included in the legislation. Just as anencephaly it may be considered at the beginning a therapeutic termination of pregnancies for trisomy 13 and 18 after case-by-case basis evaluation, and it could happen in the future to include them in legislation.

In countries where therapeutic abortion or therapeutic anticipation of childbirth is permitted, there is a high percentage of parents who, on the basis of detailed knowledge of the probable course of pregnancy, chose to continue gestation. This means that having the option, the opportunity to choose, does not necessarily mean that it will be the option to follow.

In Brazil, prenatal screening for risk assessment of fetal aneuploidy is not routinely offered, but many patients have access to obstetrical ultrasound, either in the first or second trimester. Training health professionals to perform a detailed medical history and consider factors such as maternal age, and

ultrasound findings could increase the detection of up to 70% of fetuses with trisomy (25).

From the prenatal diagnosis of a fetus with T13 or T18, adequate clinical follow-up can be given to the parents in an ante-natal manner and prepared for the probable outcome. An unexpected postnatal diagnosis, where parents expected a normal outcome, can be extremely traumatic, as they may have little time to adjust to the reality of a child with significant malformations and the high risk of neonatal death.

In our study, it was observed that among the pregnant women who had a late diagnosis, it was more common not to perform fetal necropsy, as well as to consider this pregnancy a limitation to re-conceive. An important finding in this study is a considerably high rate of cesarean section performed for T13 and T18 fetuses, including among primiparous women, which means that the process of follow-up and decision-making by the couple, together with a multidisciplinary team, should continue to be improved. The increased risk of emergency cesarean section compared to other types of delivery is well documented in the literature, as well as the potential implications of having an emergency cesarean section in future pregnancies (26).

Conclusions

Due to the increasing number of prenatal aneuploidies diagnosed, it is necessary to have current and local information about the natural history of trisomies 13 and 18 aimed at orienting and establishing protocols that help to unify actions, aiming at reducing maternal morbidity and costs for the health system. In addition, from this information open the discussion about the importance of early diagnosis, assisting the couple after appropriate counseling, to decide in the future, with legal support, whether to continue gestation or not. Based on the knowledge of the probable outcomes of gestation with a severe polymalformative fetus, with a potential risk of intrauterine death or short postnatal life, it is easier to make decisions together with a multidisciplinary team, respecting the parents' autonomy, about continuing or not, and if the decision is to continue, know what all the possible outcomes are and the risks associated with that choices.

All these data will help in the diagnosis, genetic counseling and prenatal follow-up of the patients, besides allowing the formation and training of multidisciplinary teams. It will be fundamental to create clinical guidelines and specific protocols for the management of pregnancies with fetal diagnosis of T13 and T18, in order to benefit the health professionals who care for these pregnancies and the patients and families who seek our help.

Abbreviations

T13: trisomy 13; T18: trisomy 18; IC: Confidence interval X2: Chi-Square test.

REFERENCES

1. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. No. 261-Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(9):e380-e94.
2. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA.* 1983;249(15):2034-8.
3. Irving C, Richmond S, Wren C, Longster C, Embleton ND. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(1):137-41.
4. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):313-21.
5. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor MC, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(12):3062-9.
6. PATAU K, SMITH DW, THERMAN E, INHORN SL, WAGNER HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet.* 1960;1(7128):790-3.
7. EDWARDS JH, HARNDEN DG, CAMERON AH, CROSSE VM, WOLFF OH. A new trisomic syndrome. *Lancet.* 1960;1(7128):787-90.
8. So PL, Cheng KY, Cheuk KY, Chiu WK, Mak SL, Mok SL, et al. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy in Hong Kong. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017.
9. Lakovschek IC, Streubel B, Ulm B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(11):2626-33.
10. Houlihan OA, O'Donoghue K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:209.
11. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(7):827-32.

12. Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A*. 2006;140(9):945-51.
13. Vendola C, Canfield M, Daiger SP, Gambello M, Hashmi SS, King T, et al. Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(2):360-6.
14. Redheendran R, Neu RL, Bannerman RM. Long survival in trisomy-13-syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old. *Am J Med Genet*. 1981;8(2):167-72.
15. Petek E, Pertl B, Tschernigg M, Bauer M, Mayr J, Wagner K, et al. Characterisation of a 19-year-old "long-term survivor" with Edwards syndrome. *Genet Couns*. 2003;14(2):239-44.
16. Bruns D, Campbell E. Twenty-two survivors over the age of 1 year with full trisomy 18: presenting and current medical conditions. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(3):610-9.
17. Sibiude J, Gavard L, Floch-Tudal C, Mandelbrot L. Perinatal care and outcome of fetuses with trisomies 13 and 18 following a parental decision not to terminate the pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):233-7.
18. Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, Carothers AD, FitzPatrick DR. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet*. 2002;39(9):e54.
19. Holmgren C, Lacoursiere DY. The use of prenatal ultrasound for the detection of fetal aneuploidy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(1):48-61.
20. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*. 1992;340(8821):704-7.
21. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):245-9.
22. Shetty S, Kennea N, Desai P, Giuliani S, Richards J. Length of stay and cost analysis of neonates undergoing surgery at a tertiary neonatal unit in England. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(1):56-60.

23. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
24. Nelson KE, Hexem KR, Feudtner C. Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States. *Pediatrics*. 2012;129(5):869-76.
25. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(12):957-62.
26. Health NCCfWsaCs: Antenatal Care- Cesarean Section. November in 2nd ed. Edited by Excellence NifHaC. UK: RCGO Press; 2011.

18. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao número crescente do diagnóstico de aneuploidias no pré-natal, é preciso ter informações atuais e locais sobre a história natural das trissomias 13 e 18 visando orientar e estabelecer protocolos que ajudem a unificar condutas, assim diminuindo a morbidade materna e os custos para o sistema de saúde. disso, a partir destas informações pode ser aberta a discussão sobre a importância do diagnóstico precoce, auxiliando o casal depois de adequado aconselhamento, a decidir no futuro, com suporte legal, se interromper ou não a gestação.

Sabemos que, a partir do conhecimento dos prováveis desfechos da gestação com feto polimalformado grave, fica mais fácil explicar ao casal o risco potencial de morte intra-uterina ou vida pós-natal curta desses fetos e assim facilitar a tomada de decisões em conjunto com a equipe. Tudo isso, permitirá considerar a opção de continuar ou não a gestação, e caso a decisão seja continuar, saber quais são todos os desfechos possíveis e os riscos associados as suas escolhas, respeitando a autonomia dos pais.

Todos esses dados ajudarão nos processos de diagnóstico, de aconselhamento genético e acompanhamento pré-natal das pacientes; também ajudarão na formação e treinamento de equipes multidisciplinares, tornando-se fundamental a criação de diretrizes clínicas e protocolos específicos para o manejo de gestações com diagnóstico fetal de T13 e T18.

Este estudo, através dos seus resultados fornece informações relevantes acerca da importância da ecografia na suspeita diagnóstica deste tipo de alterações, a pesar de não dispor de um programa de rastreamento universal, salientando a importância de treinar e preparar ecografistas obstétricos de qualidade, que diante marcadores ou achados anormais, façam um procura mais ativa e detalhada. Além disso, o conhecimento das

complicações destas gestações, e de cada um dos prováveis desfechos, permitirá preparar aos profissionais que cuidam destas gravidezes para oferecer cuidados apropriados, otimizar os recursos do sistema e conseguir dar um suporte adequado, multiprofissional aos pacientes e familiares que procuram a nossa ajuda.

19.PERSPECTIVAS

- Com base nos resultados e informações sobre prevalência local das trissomias 13 e 18 e considerando o contexto sócio-cultural atual, precisa-se estruturar um controle pré-natal adequado, que identifique os fatores de risco e encaminhe para acompanhamento especializado. Isto considerando o aumento na proporção de nascimentos em mães com mais de 34 anos e a primiparidade tardia, e um sistema de saúde em que não dispomos de rotina para rastreamento universal.
- O conhecimento das características demográficas e as informações individuais sobre o curso da gestação das gestantes analisadas nesta coorte com T13 e T18 permitirão melhor acompanhamento e fornecimento de informações associadas aos desfechos prováveis, complicações e orientações para unificar condutas de acompanhamento e tomada de decisões entre paciente e equipe no presente e futuro.
- Formação de ecografistas e pré-natalistas treinados em identificar marcadores e achados ecográficos que possam indicar suspeita de trissomia. Os dados neste estudo reforçam a importância de uma ecografia obstétrica de qualidade para encaminhar as pacientes para instituições onde seja possível o acompanhamento e realização de provas diagnósticas, geralmente invasivas.
- A partir do diagnóstico e avaliação de cada caso pode ser possível, se os pais desejam realizar pedido para autorização judicial de interrupção da gestação. Assim como no passado foi realizado pra anencefalia, pode ser aberta a discussão para incluir este tipo de malformações potencialmente letais entre as causas de aborto terapêutico e antecipação terapêutica do parto.
- Legalizar a interrupção voluntária pode trazer uma redução da morbimortalidade materna e impacto direto nos custos para o sistema de

saúde. Pode ser uma estratégia custo efetiva terminar eletivamente uma gestação sem complicações, em um ambiente hospitalar, com suporte multiprofissional, no primeiro ou segundo trimestre, quando o diagnóstico foi precoce. Como foi observado neste trabalho, aguardar o desfecho natural pode em um 30% dos casos ter como resultado um nascido vivo de terceiro trimestre, o que incrementa os custos associados à probabilidade de cesárea, internação por complicações maternas e associados ao atendimento do recém nascido. Eventualmente, dada a falta de protocolos para manejo destes casos, serão realizados procedimentos por vezes fúteis que não mudam o desfecho final desse neonato, e só aumentam a ansiedade dos pais e os custos diretos e indiretos associados ao cuidado da saúde.

- Realização de um análise de custos de internação dos neonatos com diagnóstico de trissomia 13 e trissomia 18, para justificar desde o ponto de vista econômico, com uma análise custo-benefício ou custo-eficácia, o por que seria também importante considerar a interrupção terapêutica da gestação após o diagnóstico pré-natal.

20. ANEXOS

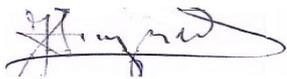
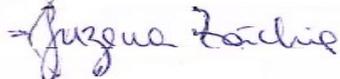
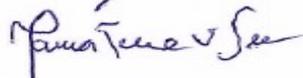
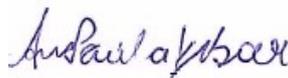
20.1 Termo de compromisso para utilização de dados

Título do Projeto

HISTÓRIA NATURAL DAS TRISOMIAS 13 E 18 APÓS O DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL EM HOSPITAL ESCOLA	Cadastro no GPPG 160516
---	------------------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 15 de dezembro de 2015.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
JULIO ALEJANDRO PEÑA DUQUE	
JOSE ANTONIO DE AZEVEDO MAGALHÃES	
SUZANA DE AZEVEDO ZACHIA	
ANA LETTI MULLER	
MARIA TERESA SANSEVERINO	
AMANDA VILAVERDE PERES	
ANA PAULA KURZ DE BOER	
REJANE GUS	

20.1.1 Instrumento de pesquisa do projeto: História natural das Trissomias 13 e 18 em hospital escola.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - PPG-GO
INSTRUMENTO DE PESQUISA PROJETO:
HISTÓRIA NATURAL DAS TRISSOMIAS 13 E 18 APÓS O DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL
EM HOSPITAL ESCOLA**

NOME PACIENTE						IDADE DN:			<18	19-35	>36
PRONTUARIO				TELEFONES				ANO CONSULTA			
PARIDADE	G		P		C		A	TIPO PRONTUÁRIO		Papel	Online
COMORBIDADES	Has	Diabete	Depressão		Tabagismo	Outras					
IDADE GESTACIONAL CARIOTIPO (SEMANAS)				0-12	12-28	28-42	RESULTADO		T 13	T18	
MOTIVO ENCAMINHAMENTO	TN ALT	Malformações		Risco	Outro						
IDADE GESTACIONAL DESFECHO			<22+6	23-31+6	32-36+6	>37	Parto vaginal		Cesárea		
COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS		P.E	DM	HEMORRAGIA	ITU	OUTRAS					
DIAS INTERNAÇÃO MÃE			<3	>4	MOTIVO INTERNAÇÃO						
DESFECHO FETAL	Aborto	Obito fetal	Nativo	SOBREVIDA (DIAS)				SEXO RN	MAS	FEM	
PRONTUARIO RN			NECROPSIA	SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES					
DETALHES INTERNAÇÃO											
MALFORMAÇÕES NA ECOGRAFIA											
CARDIACAS	CIA		CIV		DSAV						
GASTROINTESTINAIS	Onfalocele		Gastrosquise		Atresia duodeno		Atresia esófago	Hernia diafragmática			
GENITOURINÁRIAS	Arteria umbilical única		Malformação renal		Hidronefrose						
SNC	Ventriculomegalia		Holoprosencefalia		Mielo Meningocele		Agenesia corpo caloso	Fenda labial ou palatina			
MEMBROS	Ossos curtos		Pês tortos		Defeitos em mãos						
OUTRAS OBSERVAÇÕES											

20.1.2 Roteiro de Ligação Telefônica



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ROTEIRO DE PERGUNTAS PARA LIGAÇÃO TELEFÔNICA

Bom dia, o meu nome é _____, sou pesquisador do projeto **HISTÓRIA NATURAL DAS TRISSOMIAS 13 E 18 APÓS O DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL EM HOSPITAL ESCOLA**, e estou ligando para a senhora para convidá-la a participar desta pesquisa, pois verificamos que a partir do diagnóstico pré-natal de trissomia, realizado no HCPA no ano ____ a senhora foi acompanhada no Serviço de Medicina Fetal do HCPA. Se a senhora aceitar participar, gostaríamos que respondesse a um questionário, que demora mais ou menos 10 minutos, e visa coletar algumas informações sobre a gravidez, o parto e o puerpério (período pós-parto), e sobre o desfecho final da sua gestação. A sua participação poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre os bebês com malformações e alterações cromossômicas e permitir com isso ajudar a outras mulheres com o mesmo diagnóstico no futuro.

1. A senhora Aceita participar do Estudo: SIM __ NÃO__

Se aceitar, continuar com as perguntas 1 -18 .

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntas:

1. Qual o seu nome completo? Qual a sua idade?
2. Quantas gestações a senhora teve?
3. Quantos partos?
4. Quantas Cesáreas?
5. Algum aborto?

6. A senhora tem algum problema de saúde, ou utiliza remédio para alguma doença?
7. Qual foi a data de nascimento do seu filho com o diagnóstico de malformação fetal?
8. Lembra quantas semanas de gestação a senhora tinha no momento do nascimento?
9. Precisou internar em UTI neonatal?
10. Se sim.... quanto tempo?
11. Se morreu após o nascimento, quanto tempo viveu?
12. Alguma explicação ou causa da morte foi informada pelos médicos?
13. O nascimento foi por parto normal ou cesárea?
14. Durante o parto a senhora apresentou algum problema?
15. A senhora apresentou algum problema de saúde relacionado com o nascimento, após o parto? (Pressão alta, diabetes, convulsões, anemia, dor, depressão?)
16. Após o nascimento do seu filho com diagnóstico de malformação, a senhora engravidou de novo? Se sim, como foi a gravidez? Alguma Intercorrência?
17. Se não teve novas gestações após. A senhora tem pensado em engravidar de novo? Algum medo, alguma contraindicação ou risco mencionada pelos médicos?
18. Como foi o atendimento e o acompanhamento que a senhora recebeu durante o controle pré natal do seu filho com diagnóstico de malformação?

No final da entrevista agradecer pelo tempo, e lembrar que os dados coletados serão manejados conforme as orientações do Comitê de Ética do HCPA, e serão confidenciais, utilizados para fines acadêmicos.

Observação: Este roteiro é apenas um guia para o diálogo, mas, os pesquisadores tomarão todo o cuidado para evitar qualquer pergunta constrangedora para a paciente. A partir do relato da paciente o diálogo será orientado para que se obtenha as informações acima.

20.1.3 Orçamento e fontes de financiamento

Os exames de amniocentese foram realizados pelo pesquisador Professor Jose Antônio Magalhães como parte do atendimento integral das pacientes que acompanham no ambulatório de alto risco obstétrico pelo Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a partir de indicações adequadas e o consentimento informado das pacientes.

Os exames laboratoriais, e cariótipo fetal para pesquisa de trissomias serão igualmente realizados na rotina de atendimento das pacientes com suspeita de alteração cromossômica e com confirmação diagnóstica de trissomia 13 e 18.

		HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE GPPG - GRUPO DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO SERVIÇO DE GESTÃO EM PESQUISA			
		ORÇAMENTO WEB V.2			
		Data	sexta-feira, 17 de novembro de 2017		
HISTÓRIA NATURAL DAS TRISOMIAS 13 E 18 APÓS O DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL EM HOSPITAL ESCOLA					
Pesquisador Responsável		Professor José Antonio de Azevedo Magalhães			
Classificação do Estudo		Pesquisa em Base de Dados			
Financiado por:		FIPE/III			
N (Número de Sujeitos de Pesquisa)		60			
Base de Dados					
Item	Código	Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
Apontador	40614	FIPE	1	R\$ 0,10	R\$ 0,10
Borracha	40061	FIPE	3	R\$ 0,09	R\$ 0,27
Cademo pautado	37893	FIPE	2	R\$ 0,62	R\$ 1,24
Caixa de grampos para grampeador	39101	FIPE	1	R\$ 2,35	R\$ 2,35
Caneta Preta	35378	FIPE	10	R\$ 0,15	R\$ 1,50
Caneta Destacar Texto	40231	FIPE	2	R\$ 0,43	R\$ 0,86
CD-R	252565	FIPE	2	R\$ 1,50	R\$ 3,00
Clips	39063	FIPE	120	R\$ 0,80	R\$ 96,00
Cópias Xerográficas no HCPA		FIPE	100	R\$ 0,15	R\$ 15,00
Lápis Preto	40193	FIPE	2	R\$ 0,10	R\$ 0,20
Papel A4 - pacote com 500 folhas	191663	FIPE	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Pasta Plástica de capa dura com 50 plásticos	250821	FIPE	2	R\$ 5,65	R\$ 11,30
Régua	40100	FIPE	1	R\$ 0,32	R\$ 0,32
Sacos Plásticos tamanho A4	40479	FIPE	70	R\$ 0,10	R\$ 6,96
SUBTOTAL (Base de Dados)					R\$ 149,09
TOTAL DO PROJETO					R\$ 149,09
FIPE					R\$ 149,09
Sr. Pesquisador em caso de haver informações/observações necessárias a serem realizadas, utilize este campo:					
Programa Desenvolvido por Rafael Zimmer - Financeiro GPPG					