

Avaliação ultra-sonográfica do osso nasal fetal: evolução das medidas ao longo da gestação

Ultrasonographic assessment of fetal nasal bone: normal ranges throughout gestation

Gui Tarcísio Mazzoni Júnior¹, Marcos Faria², Mário Jorge Barreto Viegas Castro³, Aristóteles dos Santos Chaves⁴, Luciano da Silva Teixeira¹, Mário Dias Correa Júnior⁴, Heverton Pettersen²

RESUMO

Objetivo: além da ausência ultra-sonográfica do osso nasal fetal, sua hipoplasia também apresenta forte associação com a trissomia 21, porém por não haver clara definição do que seja tal hipoplasia, objetivou-se estabelecer seus valores de referência ao longo da gestação, em população brasileira. **Métodos:** este estudo seccional se baseou em 625 dentre 902 fetos, entre 10 e 39 semanas, considerando-se uma medida de cada indivíduo. Foram excluídos os malformados e aqueles cujas mães apresentavam doenças que, sabidamente, interferem em seu crescimento. Utilizou-se a imagem ecográfica do perfil fetal, com feixe acústico incidindo em ângulo de 45 ou 135° em relação ao plano da face. A média de cada idade gestacional foi estimada pela regressão polinomial. O teste de Anderson-Darling verificou a distribuição normal das medidas ($p>0,05$). **Resultados:** dos 625 fetos, 88,3% originaram-se de gestações simples e 11,7% de gestações múltiplas. O avanço da idade gestacional implicou aumento da medida do osso nasal e aumento de sua variabilidade. Encontrou-se tamanho mínimo de 1,0 mm e 4,7 mm no primeiro e segundo trimestres, respectivamente. **Conclusões:** há correlação direta entre o tamanho do osso nasal e a idade gestacional. Essa correlação é válida tanto para gestação simples quanto para múltipla. Este trabalho permite adotar a avaliação ecográfica do osso nasal fetal como marcador de cromossomopatias, ao estabelecer os valores de referência de sua medida ao longo da gestação, útil para a população brasileira, com grande miscigenação étnica. Entretanto, necessita-se aprimorar a sistematização e padronização do estudo ecográfico do osso nasal fetal, além de estabelecer seu real valor em fetos previamente classificados como de alto e baixo risco para aneuploidias.

PALAVRAS-CHAVE: Ultrasonografia pré-natal; Osso nasal; Síndrome de Down; Aneuploidia; Valores de referência

ABSTRACT

Purpose: the absence of fetal nasal bone is correlated with trisomy 21. Although a hypoplastic nasal bone is also correlated with trisomy 21, there is no clear definition of this term in the literature. Our objective was to establish the reference values for fetal nasal bone size throughout gestation in a local population in Brazil. **Methods:** it is a cross-sectional study on 902 fetuses at 10 to 39 weeks of gestation. After having excluded fetal malformations and maternal diseases which are known to interfere with fetal growth, 625 fetuses were selected. We obtained a mid-sagittal view of the fetal profile by holding the ultrasound beam at an angle of 45° or 135°. The nasal bone size mean was calculated by using polynomial regression. The Anderson-Darling test proved the normal distribution of the measurements ($p>0.05$). **Results:** of the 625 fetuses, 88.3% were from single gestations and 11.7% from multiple ones. There was a direct correlation between fetal nasal bone size and gestational age. The variability of nasal bone size became larger as gestational age increased. Minimal length of 1.0 and 4.7 mm in the first and second trimesters, respectively, were found. **Conclusions:** there is a direct correlation between fetal nasal bone size and gestational age. This correlation is valid either for a single gestation or a multiple one. These measurements of the fetal nasal bone will allow us to use them as a screening test for chromosomal abnormalities. This is a useful study if we consider the large miscegenation of the Brazilian population. However, further systematic and standardized approach to study the fetal nasal bone is needed to establish its real value in fetuses once classified as at high or low risk for aneuploidies.

KEYWORDS: Ultrasonography, prenatal; Nasal bone; Down syndrome; Aneuploidy; Reference values

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Clínica Gennus - Belo Horizonte (MG), Brasil

1 Médico ultra-sonografista da ECCOS - Clínica da Imagem - Belo Horizonte (MG), Brasil.

2 Médico especialista em Medicina Fetal da Clínica Gennus - Belo Horizonte (MG), Brasil.

3 Professor Doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG), Brasil.

4 Pós-graduando em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Ginecologia, Obstetrícia e Ciências da Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG), Brasil.

Correspondência: Gui Tarcísio Mazzoni Júnior

Rua Dr. Orestes Diniz, 215, apto 102 - Bairro Nova Suíça - 30460-710 - Belo Horizonte - MG - Fax: (31) 3274-7233 - (31) 3224-6325 - e-mail: guimazzoni@terra.com.br

Recebido em: 28/6/2005

Aceito com modificações em: 4/4/2006

Introdução

Os pioneiros no estudo do desenvolvimento normal do osso nasal durante o período pré-natal, em estudo radiológico e histomicroscópico de fetos *post mortem*, constataram crescimento linear do osso nasal paralelamente ao aumento do comprimento cabeça-nádega¹. Posteriormente, outros autores apresentaram curva de normalidade para o comprimento do osso nasal entre a 14^a e a 34^a semana, estabelecida mediante ultra-sonografia².

A associação entre alterações ósseas no nariz e síndrome de Down foi inicialmente descrita com uso de estudo radiológico e histopatológico de fetos abortados³. Mas a não visualização ecográfica do osso nasal fetal em estudo entre 11-14 semanas em 73% dos fetos portadores da trissomia 21 versus 0,5% dos euplóides foi o que propiciou a grande repercussão desse marcador⁴. Em estudos realizados em gestações do primeiro trimestre⁵⁻⁷, notou-se frequência aumentada de ausência do osso nasal em fetos euplóides cuja origem étnica era afro-caribenha, quando comparados aos de origem caucasiana. Caso se confirme essa observação, o cálculo do risco para cromossomopatias necessitará de ajuste segundo a origem étnica, quando o osso não for visualizado no primeiro trimestre.

Na atualidade, vive-se um momento de amadurecimento da técnica de avaliação ecográfica do osso nasal fetal, não só procurando padronização para melhorar sua reprodutibilidade, como para descobrir se informações obtidas com a ultra-sonografia tridimensional (3D) determinarão novos pontos de referência anatômica na avaliação do osso nasal⁸. Além disso, questiona-se se a adoção de imagem 3D realmente modifica o desempenho da técnica bidimensional (2D) no rastreamento das cromossomopatias, mais notadamente da síndrome de Down⁹⁻¹¹. Vários estudos têm demonstrado maior eficácia do rastreamento da trissomia 21 no primeiro trimestre de gestação ao acrescentar a informação da ausência ou presença ecográfica do osso nasal¹²⁻¹⁴.

Além da ausência ultra-sonográfica do osso nasal, a sua hipoplasia também apresenta forte associação com a trissomia 21, porém não há clara definição do que seja o diagnóstico de hipoplasia do osso nasal fetal. Assim, este trabalho teve por objetivo avaliar os valores de referência do comprimento do osso nasal ao longo da gestação, baseado em população brasileira, que sabidamente apresenta grande miscigenação, oferecendo valores referenciais para estabelecer, dentre outros parâmetros possíveis, o diagnóstico de hipoplasia do osso nasal fetal.

Métodos

Trata-se de estudo observacional, seccional, que avaliou 902 fetos entre a 10^a e a 39^a semana de gestação cujas mães foram encaminhadas à clínica GENNUS – Núcleo de Medicina Fetal, Belo Horizonte, para exame ultra-sonográfico de rotina entre a 10^a e a 39^a semana ou antecedendo procedimento invasivo. Realizaram-se 1568 mensurações nesses 902 fetos, porém considerou-se apenas um exame de cada indivíduo. Os exames ultra-sonográficos foram realizados no período entre fevereiro de 2002 e setembro de 2004. Após exclusões, esse número ficou reduzido a 625 pacientes.

O critério de inclusão foi feto com idade gestacional entre a 10^a e a 39^a semana no momento do exame ultra-sonográfico, cuja mãe foi encaminhada para avaliação ecográfica, independentemente da indicação.

Os critérios de exclusão foram: abortamentos e óbitos intra-uterinos ou neonatais; presença de doenças fetais no evoluir da gestação; presença de alterações ao exame clínico relatadas pelo neonatologista; presença de doenças maternas que, sabidamente, interferem no crescimento fetal, como doenças hipertensivas e diabetes melito; perda de seguimento e a falta de conhecimento sobre o resultado final da gestação. O cálculo da idade gestacional foi estimado pela data da última menstruação e confirmado pela ultra-sonografia do primeiro trimestre.

Os exames ultra-sonográficos foram realizados por profissionais com ampla experiência, habilitados pela Fundação de Medicina Fetal (*Fetal Medicine Foundation* - HP, MF). O equipamento utilizado foi Aspen (Acuson, Mountain View, CA, Estados Unidos da América). Todos os exames foram realizados por via abdominal utilizando-se transdutores convexos de 3,5-7,0 MHz. Durante o primeiro trimestre, quando a imagem ecográfica por via abdominal não foi satisfatória, realizou-se complementação com estudo endovaginal com transdutor de 5,0-7,5 MHz.

Para a aquisição de mensuração adequada, utilizou-se a imagem do perfil da face fetal. A ampliação de imagem no monitor permitiu a demonstração apenas do crânio e da porção superior do tórax fetal no primeiro trimestre, e apenas do crânio no segundo e terceiro trimestres. Como o ângulo de incidência sonora é igual ao de reflexão, para que se obtivesse imagem nítida do osso nasal o feixe acústico teve que incidir em ângulo de 90° sobre essa estrutura. Esse ângulo de insonação foi obtido posicionando-se o plano da face fetal (linha

imaginária que passa da frente ao mento) em ângulo de 45 ou 135° em relação ao feixe acústico, que é vertical no monitor. Esse posicionamento é mostrado na Figura 1a e 1b.

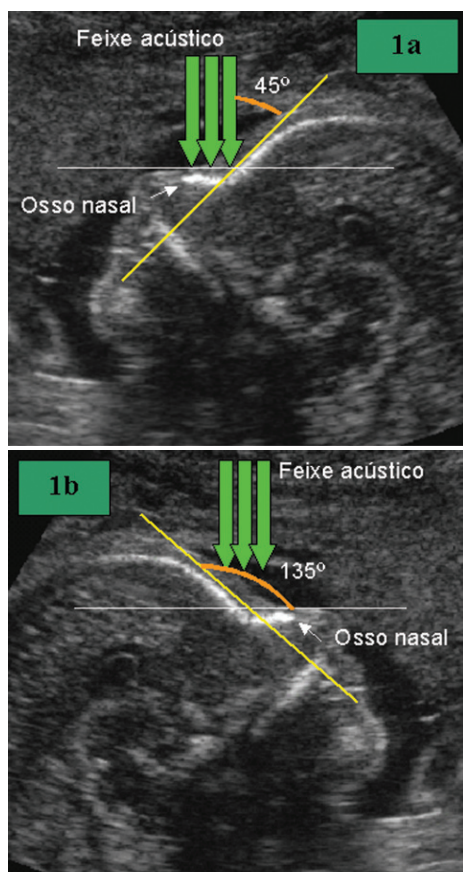


Figura 1a e 1b - Posição correta do perfil da face fetal para avaliação do osso nasal. O feixe acústico deve incidir em ângulo de 45° ou 135° com o plano da face a fim de determinar o ângulo de insonação de 90° com o osso nasal.

Para aumentar o grau de confiabilidade da mensuração, foram distinguidas três estruturas: osso, pele e extremidades nasais, como demonstrado na Figura 2. Os calípers foram colocados nas extremidades proximal e distal do osso nasal.

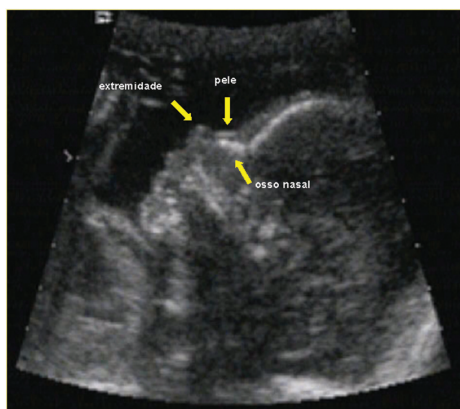


Figura 2 - Os pontos de referência do nariz (osso nasal, pele e extremidade) devem estar presentes diante do correto posicionamento da face fetal para adequada mensuração.

Utilizou-se a regressão polinomial como método estatístico para estimar a média de cada idade gestacional por meio do software SPSS 10.0 for Windows. A escolha foi feita baseada no fato de que, geralmente, os polinômios fornecem curvas razoáveis para representar a relação entre as medidas do feto e a idade gestacional¹⁵. Para calcular os centis de referência, utilizou-se a seguinte expressão: centil = média + (K. desvio), onde a média e o desvio de cada semana gestacional são estimados por regressão polinomial e K é o centil correspondente da distribuição normal padronizada, também conhecida como distribuição gaussiana. Assumiu-se que para cada idade gestacional, a variável de interesse exibisse distribuição normal¹⁵.

A utilização do teste de normalidade de Anderson-Darling, disponível no software Minitab 13 for Windows, demonstrou que as medidas do osso nasal em todas as idades eram normalmente distribuídas ($p > 0,05$). O teste *t* de Student demonstrou que não há diferença ($p > 0,05$) entre a medida do osso nasal de fetos de gestações simples e gemelares em todas as idades gestacionais.

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) sob número ETIC 317/04.

Resultados

Realizou-se estudo seccional em 902 fetos entre 10 e 39 semanas cujas gestantes apresentaram idades variando entre 17 e 47 anos (média \pm desvio padrão de $32,27 \pm 5,454$ anos). Foram avaliadas gestações simples (94,6%), gemelares (3,7%), trigemelares (1,3%) e quadrigemelares (0,4%). Após as exclusões, esse número foi reduzido para 625 fetos, sendo 88,3% oriundos de gestações simples e 11,7% de gestações gemelares. Fetos de gestação única e múltipla foram considerados, pois, segundo o teste aplicado, não se observou diferença significativa entre a medida do osso nasal desses dois grupos em todas as idades gestacionais.

O coeficiente de determinação R^2 foi de 0,944. A Figura 3 apresenta as 625 medidas do osso nasal com a curva ajustada para a média, onde se percebe que o avanço da idade gestacional implica aumento da medida do osso nasal e aumento da variabilidade dessas medidas.

Evidencia-se, na Tabela 1, que o comprimento mínimo do osso nasal nos principais períodos de investigação ecográfica de aneuploidias é de 1,0 mm no primeiro trimestre e de 4,7 mm no

segundo trimestre. Pode-se ainda constatar que o valor médio encontrado foi de 2,0 mm na 12^a semana (variação de 1,4-2,6 mm) e para as idades gestacionais entre a 20^a e a 32^a semana esses valores aumentaram para 5,7 mm (variação de 4,7-6,7 mm) e 9,5 mm (variação de 7,9-11,1 mm).

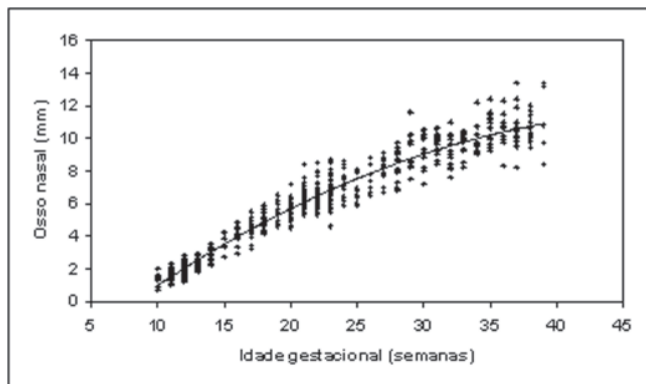


Figura 3 - Curva ajustada para a média do comprimento do osso nasal elaborada a partir das medidas obtidas dos 625 fetos incluídos no estudo.

Tabela 1 - Valores de referência do comprimento do osso nasal fetal, mensurados à ultra-sonografia, ao longo da gestação (em mm).

Idade gestacional (semanas)	n	2,5%	5%	10%	50%	90%	95%	97,5%
10	8	0,5	0,6	0,7	1,0	1,3	1,4	1,5
11	38	1,0	1,0	1,1	1,5	1,9	2,0	2,1
12	83	1,4	1,5	1,6	2,0	2,4	2,5	2,6
13	48	1,9	2,0	2,1	2,5	3,0	3,1	3,2
14	16	2,3	2,4	2,6	3,0	3,5	3,6	3,7
15	6	2,7	2,9	3,0	3,5	4,0	4,1	4,2
16	17	3,2	3,3	3,4	4,0	4,5	4,6	4,8
17	20	3,6	3,7	3,9	4,4	5,0	5,1	5,3
18	17	3,9	4,1	4,3	4,8	5,4	5,6	5,7
19	10	4,3	4,5	4,6	5,3	5,9	6,1	6,2
20	25	4,7	4,8	5,0	5,7	6,3	6,5	6,7
21	56	5,0	5,2	5,4	6,1	6,8	7,0	7,1
22	54	5,4	5,5	5,7	6,5	7,2	7,4	7,6
23	34	5,7	5,9	6,1	6,8	7,6	7,8	8,0
24	13	6,0	6,2	6,4	7,2	8,0	8,2	8,4
25	10	6,3	6,5	6,7	7,5	8,3	8,6	8,8
26	9	6,5	6,8	7,0	7,8	8,7	8,9	9,2
27	13	6,8	7,0	7,3	8,2	9,0	9,3	9,5
28	16	7,1	7,3	7,5	8,5	9,4	9,6	9,9
29	11	7,3	7,5	7,8	8,8	9,7	10,0	10,2
30	14	7,5	7,8	8,0	9,0	10,0	10,3	10,5
31	15	7,7	8,0	8,3	9,3	10,3	10,6	10,8
32	14	7,9	8,2	8,5	9,5	10,6	10,9	11,1
33	11	8,1	8,4	8,7	9,8	10,8	11,1	11,4
34	11	8,3	8,6	8,9	10,0	11,1	11,4	11,7
35	13	8,4	8,7	9,0	10,2	11,3	11,7	11,9
36	12	8,6	8,9	9,2	10,4	11,6	11,9	12,2
37	13	8,7	9,0	9,4	10,6	11,8	12,1	12,4
38	13	8,8	9,1	9,5	10,7	12,0	12,3	12,6
39	5	8,9	9,2	9,6	10,9	12,2	12,5	12,8

Nota-se, ainda na Tabela 1, que houve aumento da variabilidade das medidas com o transcorrer da gestação, traduzido pela diferença entre os percentis 2,5° e 97,5° de 1,1 para 2,0 mm da 11^a a 20^a semana; de 2,1 a 3,0 mm da 21^a a 30^a semana; e de 3,1 para 3,9 mm da 31^a para a 39^a semana.

Discussão

Para a utilização de qualquer procedimento diagnóstico ou de rastreamento, é essencial que se conheçam os valores de referência da população saudável. Dessa forma, percebeu-se a necessidade de confeccionar uma curva de referência, inclusive pela sua importância para a população brasileira, que sabidamente possui grande miscigenação étnica. Introduzir mais um novo marcador de cromossomopatias teria valor questionável se o processo fisiopatológico que levasse a alterações fosse similar ao de outro parâmetro já existente. Porém, a alteração do osso nasal vista nos fetos aneuploides provavelmente é controlada por mecanismos que diferem das alterações associadas a outros marcadores. Essa diversidade fisiopatológica na origem das alterações dos marcadores permite realmente oferecer melhora da sensibilidade do rastreamento de cromossomopatias ou baixar a taxa de falso-positivo, o que reduz diversas perdas gestacionais secundárias aos procedimentos invasivos, calculadas em torno de 1%. O estudo do osso nasal possibilita aumentar a confiança no rastreamento, seja para elevar ou reduzir a suspeita de aneuploidias. Esse fato foi ressaltado quando se estimou aumento de 90 para 97% da sensibilidade do rastreamento para trissomia 21 ou redução de 5 para 0,5% de falso-positivos ao associar o estudo da presença ou ausência desse osso ao método mais efetivo de seu rastreio. Este é composto pela combinação de idade materna, translucência nucal e dosagem de PAPP-A e β -HCG entre 11 e 14 semanas de idade gestacional¹²⁻¹⁴.

Novos estudos têm confirmado a melhoria do desempenho do rastreamento das aneuploidias no primeiro trimestre ao se agregar a avaliação ecográfica do osso nasal. Utilizando-se o ponto de corte de 1/250 no cálculo de risco para trissomia 21, obteve-se aumento da sensibilidade de 87 para 90%, simultaneamente à redução da taxa de falso-positivo de 4,3 para 2,5%¹⁶. Além disso, no segundo trimestre de gestação há evidências de que o estudo do osso nasal pode se tornar o marcador isolado com maior força de associação com a trissomia 21^{17,18}.

Há necessidade de melhorar a padronização da metodologia a fim de se determinar se imagem menos ecogênica e mais fina que a pele pode ser classificada como osso nasal ausente, ou definida como subtipo de osso presente, criando-se uma nova classificação como, por exemplo, presente e fino durante o primeiro trimestre¹⁹. Existe alto grau de dificuldade em se diferenciar ecograficamente entre cartilagem somente e esta com algum grau de ossificação no primeiro trimestre de gestação¹⁶. Há subjetividade na conclusão de que a presença de uma linha fina e ecogênica representa o osso nasal; por isso, talvez seja mais prudente considerar o diagnóstico de osso nasal ausente diante da completa ausência de sua imagem ultra-sonográfica¹⁶.

O avanço tecnológico permite a utilização de novas ferramentas na investigação de fetos sob risco de aneuploidias, havendo interessantes controvérsias em relação ao valor da ultra-sonografia tridimensional para a investigação do osso nasal. A imagem 3D digitalizada do crânio do feto no primeiro trimestre demonstra afastamento anatômico dos ossos frontais²⁰. A partir dessa constatação, questiona-se se o plano sagital mediano da face fetal, que é o adequado para o estudo do osso nasal, não deveria demonstrar o osso frontal. Porém, novos estudos se tornam necessários a fim de comprovar se há diferença significativa no resultado do rastreamento somando-se mais este critério na avaliação do osso nasal no primeiro trimestre, ou se somente tornaremos o método mais complexo, prejudicando sua reprodutibilidade.

O estudo ecográfico tridimensional da face fetal permite também identificar a presença de um afastamento entre os dois ossos nasais que se mostra geralmente mais amplo na presença de hipoplasia^{9,10}. A avaliação da face fetal no plano mediano pode, portanto, aumentar a taxa de falso-positivo ao não se visualizar a imagem do osso nasal nesse corte. Além disso, o diagnóstico de ausência unilateral do osso nasal, observada em cerca de 10% dos fetos com trissomia 21, capaz de ser identificada apenas com a ecografia 3D, poderia ser interpretado como osso nasal presente e normal à ultra-sonografia bidimensional, reduzindo a taxa de detecção^{9,10}. Apesar dessas observações, não se demonstrou diferença na identificação de osso nasal ausente ou hipoplásico utilizando-se o estudo tridimensional em relação ao que já se conhece na literatura utilizando-se ecografia 2D^{9,10}. Isso se deve, também, à orientação de sempre que se posicionar o feixe acústico na linha mediana da face fetal realizarem-se movimentos de bascula no sentido látero-lateral, para certificação do adequado posicionamento. Isto permite,

por exemplo, visualizar ossos nasais, mesmo que afastados entre si na linha mediana¹⁰.

Deve-se reforçar o conceito de que a construção da imagem tridimensional é feita a partir da aquisição de diversos planos bidimensionais. Isto obriga a posicionar sempre o feixe acústico em ângulo de 45 ou 135° em relação ao plano da face fetal, independente de se utilizar a técnica bi ou tridimensional. Talvez a não-adoção de um desses ângulos durante a aquisição da imagem tridimensional possa justificar a alta incidência de ossos nasais ausentes e hipoplásicos (25,9%), em fetos normais, descrita em estudo de aquisição tridimensional da imagem⁹.

Medir mais de uma vez o mesmo feto durante a gestação para elaboração de curva de normalidade apresenta alguns inconvenientes. Inicialmente, pode-se ter casos cuja medida seja atípica, por se apresentar muito maior ou muito menor que a média. A introdução de seus dados mais de uma vez pode levar a linha produzida pela regressão linear a “pender” em direção a esse valor atípico. Além disso, quanto mais o mesmo feto contribuir com suas medidas ao longo da gestação, maior a possibilidade de haver uma variabilidade mais estreita, levando a uma redução fictícia do valor do desvio-padrão.

Ao se estabelecerem faixas de referência do tamanho de estruturas fetais, deve-se ter o cuidado de excluir conceitos de gestantes com doenças que sabidamente interferem no crescimento fetal. Isso foi um cuidado desta pesquisa, quando foram excluídos todos os casos que cursavam com doença hipertensiva e diabete. Não há relato desse critério de exclusão, o que pode introduzir um viés de seleção, reduzindo a extrapolação dos achados para a população geral e ser causa de discordância com os valores encontrados entre os trabalhos.

Caso se confirme diferença inter-racial na identificação do osso nasal no primeiro trimestre, e ausência mais freqüente em fetos euplóides cuja origem étnica seja afro-caribenha, quando comparados aos de origem caucasiana⁵⁻⁷, o cálculo do risco para cromossomopatias necessitará de ajuste segundo a origem étnica. Entretanto, deve ser salientado que há alteração do osso nasal em portadores de trissomia 21 nos afro-caribenhos e que a origem étnica definida nesses estudos baseou-se apenas na origem materna, relevando-se a ascendência paterna.

Apesar dos indícios de diferenças no padrão ecográfico do osso nasal entre as raças, mais notadamente entre caucasiana e afro-caribenha, não se realizou distinção entre as origens raciais na presente pesquisa. Outro estudo brasileiro tam-

bém não incluiu esta distinção por haver grande miscigenação étnica em nossa população¹⁷. Apesar de o presente trabalho ser igualmente baseado em população brasileira, notou-se a média do comprimento do osso nasal ligeiramente menor neste estudo¹⁷ em relação à outra pesquisa, nas idades gestacionais comparáveis, ou seja, entre 16 e 24 semanas. Este fato persistiu mesmo após novo ajuste da regressão linear dos dados desta casuística compreendendo apenas essa faixa da gestação. Isto pode traduzir pequenas diferenças entre as populações avaliadas ou na técnica utilizada, uma vez que outro estudo utilizou ângulo de insonação de 45° em relação ao eixo do osso nasal¹⁷ e neste utilizou-se esse ângulo em relação ao plano da face fetal.

Não há consenso quanto à utilização de gestações gemelares para a construção de curvas de centis. Há tendência em não considerá-las, pois o crescimento fetal pode ser menor que em gestações simples, embora alguns autores as tenham utilizado em seu estudo²¹. Na presente casuística, fetos de gestações múltiplas foram incluídos após o estudo estatístico demonstrar que não havia diferença significativa entre suas medidas e as dos fetos de gestações simples. Esta é uma interessante contribuição, na medida em que demonstra que essa curva pode ser empregada em gestações múltiplas.

Alguns autores demonstraram durante o primeiro trimestre correlação significativa entre ausência do osso nasal e síndrome de Down, não sendo demonstrada, ainda, diferença em relação ao tamanho desse osso entre os fetos cromossomicamente normais e os com trissomia 21 nessa fase da gestação^{19,22}. A mensuração do osso nasal nessa fase da gestação tem demonstrado reprodutibilidade inadequada⁸. Estudos prospectivos e randomizados, em populações de baixo risco, se tornam necessários para avaliar se a mensuração do comprimento do osso nasal no primeiro trimestre oferece benefício adicional além da avaliação qualitativa de sua presença ou ausência²³. Esforços devem ser feitos para melhor padronização, treinamento e controle de qualidade para validar a medida do comprimento do osso nasal no rastreamento da síndrome de Down na população geral⁸, além de permitir comparação dos diversos trabalhos. A elaboração dos valores de referência permitirá aprofundar na investigação da importância da avaliação quantitativa no primeiro trimestre para o diagnóstico de trissomia 21.

Não está completamente elucidado se o aspecto ecográfico do osso nasal traduz o que é visto na radiografia ou na avaliação histopatológica. No

entanto, como esses dois métodos não podem ser utilizados como rastreamento pré-natal, a imagem ultra-sonográfica torna-se o padrão-ouro²⁴. Além disso, o estudo histopatológico da região nasal de fetos acometidos com a síndrome de Down demonstra em 10-20% dos casos presença de tecido osteocartilaginoso contra 35-50% nos fetos normais, confirmando-se que o método ultra-sonográfico tem capacidade de inferir sobre o padrão de ossificação do nariz fetal²⁵.

A presente investigação serve como ponto de partida para diversas pesquisas. Estabelecer o centil que será o ponto de corte para o diagnóstico de hipoplasia do osso nasal fetal, ao longo da gestação, talvez seja o próximo passo, permitindo associar essa alteração aos demais marcadores pré-natais das aneuploidias. Além disso, o estudo longitudinal do padrão de crescimento do osso nasal se torna uma interessante fonte de pesquisa, permitindo comparar a curva de crescimento do comprimento do osso nasal entre fetos euplóides e aneuplóides. Desafiante, também, será a elaboração de curvas de normalidade do tamanho do osso nasal fetal específicas para cada grupo étnico, mais notadamente caucasiano, africano e oriental. Apesar da dificuldade de se atingir esse objetivo utilizando-se amostra oriunda da tão miscigenada população brasileira, isso permitirá avaliar o real impacto da etnia no cálculo de risco de cromossomopatias ao se utilizar esse mais recente marcador: o osso nasal fetal.

Referências

1. Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1994;14(2):124-34.
2. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5):304-7.
3. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet.* 1997;68(4):466-71.
4. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9294):1665-7.
5. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaidis KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):31-5.

6. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at 11-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(3):218-23.
7. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG.* 2004;111(2):109-12.
8. Bekker MN, Twisk JW, van Vugt JM. Reproducibility of the fetal nasal bone measurement. *J Ultrasound Med.* 2004;23(12):1613-8.
9. Gonçalves LF, Espinoza J, Lee W, Schoen ML, Devers P, Mazor M, et al. Phenotypic characteristics of absent and hypoplastic nasal bones in fetuses with Down syndrome: description by 3-dimensional ultrasonography and clinical significance. *J Ultrasound Med.* 2004;23(12):1619-27.
10. Peralta CF, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH. Assessment of the gap between the fetal nasal bone at 11 to 13 + 6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):464-7.
11. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):19-24.
12. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):219-25.
13. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn.* 2003;23(4):306-10.
14. Cuckle H. Time for a total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet.* 2001;358(9294):1658-9.
15. Royston P, Wright EM. How to construct "normal ranges" for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(1):30-8.
16. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, et al. First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess to presence or absence of the fetal nasal bone. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(4): 1107-11.
17. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):156-60.
18. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):15-8.
19. Pettersen H, Mazzoni Junior GT, Geber S, Sampaio M, Castro MJBV, Faria M. Osso nasal em fetos com síndrome de Down durante o primeiro trimestre de gestação: série de casos. *Rev Bras Ultrason.* 2004;9(2):13-5.
20. Gonçalves LF, Espinoza J, Lee W, Romero R. Should the frontal bone be visualized in midline sagittal views of the facial profile to assess the fetal nasal bones during the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1): 90-2.
21. Gámez F, Ferreiro P, Salmean JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19-22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):152-3.
22. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(6):400-2.
23. Kelekci S, Yaziciođlu HF, Oguz S, Inan I, Yilmaz B, Sönmez S. Nasal bone measurement during the 1st trimester: is it useful? *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(2):91-5.
24. Sonek JD. Nasal bone evaluation with ultrasonography: a marker for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(1):11-5.
25. Rustico MA, Bussani R, Sivistri F. Nasal bone and trisomy 21: prenatal ultrasound and postmortem morphohistological study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(1):96-7.