

Achados gestacionais, perinatais e familiares de pacientes com síndrome de Patau

Gestational, perinatal and family findings of patients with Patau syndrome

Rafael Fabiano M. Rosa¹, Melina Vaz Sarmiento¹, Janaina Borges Polli¹, Daniela de Paoli Groff¹, Patrícia Petry¹, Vinícius Freitas de Mattos², Rosana Cardoso M. Rosa³, Patrícia Trevisan⁴, Paulo Ricardo G. Zen⁴

RESUMO

Objetivo: Descrever os achados gestacionais, perinatais e familiares de pacientes com síndrome de Patau (SP).

Métodos: Esta pesquisa envolveu pacientes com diagnóstico de SP avaliados consecutivamente durante 38 anos no Serviço de Genética de um hospital pediátrico de referência do sul do país. Os dados clínicos e os resultados da análise citogenética foram coletados dos prontuários médicos. Para a análise estatística, utilizaram-se o teste exato de Fisher bicaudado e o teste do qui-quadrado com correção de Yates ($p < 0,05$).

Resultados: A amostra foi composta por 27 pacientes, 63% do sexo masculino, com mediana de idade na primeira avaliação de nove dias. A trissomia livre do cromossomo 13 foi o principal achado citogenético (74%). Somente seis pacientes apresentavam relato de ultrassom obstétrico e nenhum teve diagnóstico pré-natal de SP. Ao comparar os dados da presente amostra com os dados de nascidos vivos do mesmo estado, observou-se que, para os pacientes com SP, houve maior frequência de mães com idade ≥ 35 anos (37,5%); múltiparas (92,6%); parto vaginal (77%), prematuridade (34,6%), peso ao nascer < 2500 g (33,3%) e escore de Apgar ≤ 7 no 1º (75%) e 5º minuto (42,9%). Cerca de metade dos pacientes (53%) morreu no primeiro mês de vida.

Conclusões: O entendimento dos achados gestacionais, perinatais e familiares da SP leva a importantes repercussões,

especialmente sobre a decisão quanto às condutas a serem tomadas no manejo desses pacientes.

Palavras-chave: cromossomos humanos par 13; aberrações cromossômicas; prematuro; índice de Apgar; diagnóstico pré-natal; prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To describe gestational, perinatal and family findings of patients with Patau syndrome (PS).

Methods: The study enrolled patients with PS consecutively evaluated during 38 years in a Clinical Genetics Service of a pediatric referral hospital in Southern Brazil. The clinical data and the results of cytogenetic analysis were collected from the medical records. For statistical analysis, the two-tailed Fisher's exact test and the chi-square test with Yates' correction were used, being significant $p < 0.05$.

Results: The sample was composed of 27 patients, 63% were male, with a median age of nine days at the first evaluation. Full trisomy of chromosome 13 was the main cytogenetic finding (74%). Only six patients were submitted to obstetric ultrasound and none had prenatal diagnosis of PS. The patients' demographic characteristics, compared to born alive infants in the same Brazilian state

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

¹Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, Porto Alegre, RS, Brasil

²UFCSPA; Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

³Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Paulo Ricardo G. Zen

Rua Sarmiento Leite, 245, sala 403 – Centro

CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 5/4/2013

Aprovado em: 12/6/2013

showed a higher frequency of: mothers with 35 years old or more (37.5%); multiparous mothers (92.6%); vaginal delivery (77%); preterm birth (34.6%); birth weight <2500g (33.3%), and Apgar scores ≤ 7 in the 1st (75%) and in the 5th minute (42.9%). About half of them (53%) died during the first month of life.

Conclusions: The understanding of the PS patients' gestational, perinatal and family findings has important implications, especially on the decision about the actions to be taken in relation to the management of these patients.

Key-words: chromosomes, human, pair 13; chromosome aberrations; infant, premature; Apgar score; prenatal diagnosis; prognosis.

Introdução

A trissomia do cromossomo 13, ou síndrome de Patau (SP), foi descrita inicialmente em 1960 por Patau *et al*⁽¹⁾. Desde então, houve inúmeros relatos da síndrome, sendo sua prevalência estimada em 1:20.000–29.000 nascidos vivos^(2,3). Assim, a SP é uma condição relativamente frequente e recorrente, sendo considerada a terceira trissomia mais comum dos cromossomos autossômicos, ficando atrás apenas da síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) e da síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18). Caracteriza-se por um quadro usualmente reconhecível de anomalias congênicas múltiplas, associado a um prognóstico ruim. Cerca de 67% dos fetos com SP são abortados espontaneamente ou apresentam morte intrauterina; daqueles que chegam vivos ao nascimento, 50% acabam indo a óbito na primeira semana de vida e somente 9% alcançam o primeiro ano^(4,5). Na literatura, chama a atenção a escassez de dados referentes à gestação, ao nascimento e à família de pacientes com SP^(3,6-13), embora sejam muito importantes para o diagnóstico, o manejo adequado e o aconselhamento genético aos familiares⁽⁴⁾.

Assim, este trabalho verificou os achados gestacionais, perinatais e familiares de pacientes com SP e os comparou com os da população em geral, presentes especialmente no banco de dados do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS).

Método

Estudo de uma série de casos, descritivo e retrospectivo, que envolveu pacientes com diagnóstico de SP, avaliados de forma consecutiva no Serviço de Genética Clínica de um hospital de referência do sul do país. Consideraram-se os

pacientes com SP apenas mediante comprovação diagnóstica realizada com exame de cariótipo.

O período compreendido foi de 1975 a 2012. Esses pacientes fizeram parte da amostra do estudo desenvolvido por Petry *et al*⁽¹⁴⁾, que avaliaram a presença de anormalidades clínicas (incluindo defeitos cardíacos congênitos) e o prognóstico. Os dados clínicos e os resultados da análise citogenética foram coletados de forma retrospectiva, a partir dos prontuários médicos dos pacientes. Os dados consistiram basicamente em sexo, idade no momento da primeira avaliação, idades materna e paterna, realização de pré-natal, doença materna e ameaça de aborto (definida como ocorrência de sangramento vaginal antes da viabilidade), realização de ultrassom obstétrico, diagnóstico pré-natal, tipo de parto e forma de apresentação, idade gestacional e medidas corporais ao nascimento (peso, comprimento e perímetro cefálico), escores de Apgar no 1^o e 5^o minutos, sobrevivida (definida como o período do nascimento até o momento do óbito), paridade, história de perda gestacional prévia, história prévia de nascimento de criança com SP ou outras aneuploidias cromossômicas e resultados do exame de cariótipo. Pacientes sem esses dados, ou seja, com prontuários incompletos, foram excluídos do estudo.

Considerou-se ≥ 35 anos como idade materna avançada e baixo peso ao nascimento, quando inferior a 2500g. Os pesos dos pacientes ao nascer foram avaliados também quanto à idade gestacional, sendo considerados pequenos aqueles que se encontravam abaixo do percentil 10, segundo as curvas de crescimento descritas por Margotto⁽¹⁵⁾. Quanto ao ultrassom obstétrico, consideraram-se somente aqueles em que se realizou ao menos um exame após a 18^a semana de gestação. Quanto aos escores de Apgar, os pacientes foram classificados em valores ≤ 7 (indicativos de algum grau de anóxia) e > 7 . Quanto à paridade, as mães dos pacientes foram classificadas como primíparas ou múltíparas e com número de gestações ≥ 4 ou não. Para se obterem os dados de sobrevivida desta amostra, realizou-se uma consulta junto ao Núcleo de Informações em Saúde (NIS) da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

Compararam-se os dados do estudo com os observados na população em geral — presentes nas estatísticas vitais do estado do Rio Grande do Sul e descritos no banco de dados DATASUS (www.datasus.gov.br/)⁽¹⁶⁾, utilizando-se uma média dos valores descritos entre os anos de 1994 e 2010, e em trabalhos, especialmente regionais, relatados na literatura.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da

Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Para análise estatística, utilizou-se o programa PEPI (versão 4.0), por meio do teste exato de Fisher bicaudado e do teste do qui-quadrado com correção de Yates, disponível no site <http://quantpsy.org>⁽¹⁷⁾, sendo considerado significante $p < 0,05$.

Resultados

No período do estudo, identificaram-se 30 pacientes com SP dentre os 10.561 avaliados pelo Serviço, perfazendo 0,3% do total. Destes, três apresentavam prontuários incompletos e foram excluídos. Dos 27 pacientes que compuseram a amostra, 63% eram do sexo masculino, com idades, na primeira avaliação, variando de um a 388 dias (mediana: 9 dias; média=35,5 dias). Avaliaram-se 18 pacientes antes dos anos 2000 (67%) e nove (33%) a partir dos anos 2000. Destes últimos, cinco (56%) foram antes de 2006 e quatro (44%), depois.

Quanto à citogenética, a trissomia livre do cromossomo 13 foi o achado principal (n=20; 74%). Do restante, 7,5% (n=2) apresentavam uma translocação e 18,5% (n=5), mosaïcismo. Ambos os casos de translocação apresentavam translocação entre os cromossomos 13 e 14 [der(13;14)]. Em um deles, realizou-se também a avaliação cariotípica dos pais, verificando-se que a mãe era portadora balanceada da mesma translocação.

A idade materna ao nascimento das crianças variou de 18 a 45 anos (média=30,7 anos) e 37,5% apresentavam idade ≥ 35 anos. Em todos esses casos, a constituição cromossômica dos pacientes foi de trissomia livre do cromossomo 13. A idade dos pais variou de 20 a 52 anos, sendo sua média igual à materna, de 30,7 anos. Do total de pacientes, 96,3% realizaram pré-natal. Doenças maternas foram relatadas em cinco casos (15,4%) e consistiram de infecção do trato urinário (n=2), pré-eclâmpsia (n=2), aumento da pressão arterial (n=1) e anemia (n=1). Ameaça de aborto foi descrita em 7,7% dos casos. Somente seis pacientes (22%) apresentavam relato de, pelo menos, um exame de ultrassom obstétrico após a 18ª semana de gestação. Contudo, chamou a atenção o fato de que, em quatro deles (66,7%), o exame foi considerado normal. Nos dois casos com ultrassom alterado, as alterações observadas consistiram de hidrocefalia (n=1) e hidronefrose (n=1). Nenhum dos pacientes foi submetido a procedimentos como amniocentese para cariotipagem fetal ou teve diagnóstico pré-natal de SP (Tabela 1).

Quanto à via de parto, 23% (n=6) foram cesáreo, devido, principalmente, à apresentação pélvica (n=4).

Outros motivos incluíram hidrocefalia (n=1) e sofrimento fetal agudo (n=1). Quanto à apresentação, 20% dos casos foram pélvicos. Observou-se prematuridade em 34,6% dos pacientes. O peso ao nascer variou de 1875 a 3830g (média=2681g). Baixo peso (<2500g) foi verificado em 33,3% dos casos. Sete pacientes (25,9%) eram pequenos para a idade gestacional. O comprimento ao nascer variou de 42 a 52cm (média=46,3cm) e o perímetro cefálico oscilou de 27 a 34,5cm (média=30,1cm). Quanto aos escores de Apgar, observaram-se índices ≤ 7 em 75% dos casos no 1º minuto e em 42,9% no 5º. Foram obtidos dados referentes à sobrevivência de 17 pacientes, sendo que, destes, nove (53%) foram a óbito ainda no primeiro mês de vida. A mediana de sobrevivência dos pacientes foi de 26 dias e o óbito mais precoce ocorreu com quatro dias, havendo ainda dois pacientes vivos com mais de oito anos de idade.

Quanto à paridade materna, o número de gestações variou de um a 11 (média=3,6), sendo que 37% apresentavam número de gestações ≥ 4 . Dois casos (7,4%) eram de primíparas. Constatou-se história de abortamento prévio em 25,9% dos casos (todas apresentaram apenas uma perda gestacional). Houve descrição de um caso (5%) de nascimento prévio de criança com síndrome de Down do casamento anterior de um pai das crianças com SP. Quando a criança com SP nasceu, este pai tinha 32 anos (a filha com síndrome de Down nasceu quando o pai tinha 22 anos). Não houve recorrência da SP, mesmo em casos envolvendo translocações (Tabela 1).

Na revisão da literatura, encontraram-se poucos estudos que descrevessem os achados gestacionais, perinatais e familiares de pacientes com SP^(3,6-13). Apenas dois deles foram realizados na América Latina, ambos também no Brasil, sendo que envolveram a mesma amostra de pacientes^(11,12). Contudo, os mesmos não se encontram em revistas indexadas nas bases de dados PubMed e SciELO. Os principais estudos encontrados podem ser observados em detalhes na Tabela 1.

Discussão

A frequência verificada neste estudo de indivíduos do sexo masculino e feminino foi similar à encontrada para o Rio Grande do Sul no banco de dados DATASUS⁽¹⁶⁾ ($p=0,31$) (Tabela 1). Esse dado é concordante também com Taylor⁽⁷⁾. Porém, Lin *et al* notaram certa predominância de indivíduos do sexo masculino com SP (53,6%)⁽¹³⁾. Por outro lado, Magenis *et al*, Hodes *et al* e Sugayama *et al* observaram frequência um pouco maior de indivíduos do sexo feminino (52,

Tabela 1 - Achados gestacionais, perinatais e familiares dos pacientes com síndrome de Patau (SP) da presente amostra e da literatura, em comparação com os dados da população em geral

	Baty <i>et al</i> ⁽¹⁰⁾ n=32 EUA	Lin <i>et al</i> ⁽¹³⁾ n=28 Taiwan	Presente estudo n=27 Brasil	População em geral Brasil	Valor p
Gerais					
Sexo					
Masculino (%)	?	53,6	63	51,3*	0,3057
Feminino (%)	?	46,4	37	48,7*	
Idade materna					
Média (anos)	n=31 31,3	n=28 29	n=24 30,7	26,1**	
≥35 anos (%)	?	?	37,5	12,6*	0,0007
Idade paterna					
Média (anos)	n=31 33,7	n=25 35,4	n=21 30,7	NO	
Gestação					
Pré-natal					
Sim (%)	ND	ND	n=27 96,3	92,3*	0,6810
Doença materna					
Sim (%)	ND	ND	n=26 15,4		
Pré-eclâmpsia (%)	ND	?	7,7	2,3***	0,1226
Ameaça de aborto					
Sim (%)	ND	ND	n=26 7,7	4,2****	0,3181
Ultrassom obstétrico					
Sim (%)	ND	ND	n=10 60	96,8*****	0,0002
Normal (%)	ND	ND	66,7	NO	
Parto					
Vaginal (%)	n=32 75	n=28 39	n=26 77	53*	0,0245
Cesáreo (%)	25	61	23	47*	
Prematuridade (<37 semanas)					
Sim (%)	n=31 19	n=28 43	n=26 34,6	7*	<0,0001
Peso ao nascimento					
Média (g)	n=31 2676	n=28 2477	n=27 2681	3149,6*****	
<2500g (%)	35	54	33,3	9,4*	<0,0001
Comprimento ao nascer					
Média (cm)	?	n=28 46,6	n=18 46,3	48,2*****	
Perímetro cefálico					
Média (cm)	?	n=28 31,3	n=17 30,1	34,4*****	
Escores de Apgar					
1º minuto					
≤7 (%)	n=21 ?	n=17 ?	n=12 75	15,6*	<0,0001
5º minuto					
≤7 (%)	n=21 ?	n=17 ?	n=14 42,9	3,6*	<0,0001
Paridade					
Média	ND	ND	N=27 3,6	1,1**	
≥4 gestações	ND	ND	37	7,3**	<0,0001
Primípara	ND	ND	7,4	43,8**	0,0001
Múltipara	ND	ND	92,6	56,2**	
História de aborto espontâneo prévio					
Sim (%)	n=25 23	ND	n=27 25,9	14*****	0,1324
Família					
Recorrência de SP	n=32 -	ND	n=20 -	NA	
Filhos com outras aneuploidias	n=1	ND	n=1	NA	

ND: não descrito; ?: interrogado; NA: não se aplica; NO: dado não obtido ou desconhecido; *DATASUS⁽¹⁶⁾; **Santos *et al*⁽¹⁸⁾; ***Gao *et al*⁽²³⁾; ****Stein-Backes e Flores-Soares⁽²⁶⁾; *****Barros *et al*⁽²⁸⁾; *****Cecatti *et al*⁽³¹⁾; *****Mota *et al*⁽²⁹⁾

57 e 55%, respectivamente)^(6,8,11). Contudo, tais diferenças não foram estatisticamente significantes.

A média da idade materna ao nascimento observada nesta amostra (30,7 anos) ficou dentro da variação descrita em outros estudos envolvendo pacientes com SP (28,2 a 31,6 anos)^(3,7,9,10,13). A média descrita para a população em geral em estudos brasileiros é de 26,1 anos⁽¹⁸⁾. A frequência de mães com idade ≥ 35 anos aqui observada (37,5%) foi maior que a descrita no banco de dados DATASUS⁽¹⁶⁾ (12,6%) ($p=0,0007$). Em todos esses casos, a constituição cromossômica dos pacientes foi de trissomia livre do cromossomo 13, o que se correlaciona com a idade materna e o fenômeno de não disjunção dos cromossomos, especialmente durante a meiose I⁽¹⁹⁾. Magenis *et al*⁽⁶⁾ e Sugayama *et al*⁽¹¹⁾ verificaram média de idade de 31,7 e de 28,3 anos, respectivamente, para as mães de crianças com SP com trissomia livre do cromossomo 13. Além disso, Magenis *et al*⁽⁶⁾ observaram uma distribuição aparentemente bimodal para a idade materna, com o primeiro pico ocorrendo por volta dos 25 anos e o segundo, por volta dos 38 anos. As idades materna e paterna parecem estar inevitavelmente correlacionadas^(6,7), sendo que a média da idade paterna ao nascimento encontrada no presente estudo foi exatamente igual à materna (30,7 anos). Na literatura, as médias descritas para pais de pacientes com SP variam de 29,4 a 35,4 anos^(7,9,10,13) (Tabela 1).

A frequência de realização de pré-natal entre os pacientes com SP (96,3%) foi similar à descrita na população em geral (92,3%)⁽¹⁶⁾ ($p=0,68$). Relataram-se doenças maternas em 15,4% dos nossos casos. Apesar da associação descrita na literatura entre gestações de fetos com SP e pré-eclâmpsia⁽²⁰⁻²²⁾, não houve diferença entre a frequência notada nos casos aqui descritos (7,7%) e a de gestantes em geral (2,3%)⁽²³⁾ ($p=0,12$) (Tabela 1). Talvez isso se relacione à baixa frequência (7,4%) de primíparas (um fator de risco associado à pré-eclâmpsia) neste estudo, em comparação às gestantes em geral (43,8%)⁽¹⁸⁾ ($p=0,0001$) ou ao próprio tamanho da amostra. Por outro lado, a casuística aqui apresentada contou com inúmeras gestantes com idade avançada (frequência maior que a observada em gestantes em geral)⁽¹⁸⁾ ($p=0,0071$) (Tabela 1), o que também se associa a um risco maior de pré-eclâmpsia^(23,24). Porém, nenhuma das mães dos pacientes desta casuística com descrição de pré-eclâmpsia era primípara ou possuía idade avançada. É interessante notar que anormalidades placentárias são descritas com grande frequência em gestações de fetos com SP e incluem pequeno volume da placenta, vascularização placentária reduzida, placenta com aparência

de mola parcial e displasia mesenquimal placentária⁽²⁵⁾. Essas alterações placentárias não chegaram a ser descritas no presente estudo, especialmente pela falta de aferição das mesmas.

O índice de ameaça de aborto (7,7%) foi similar ao da população de gestantes em geral (4,2%)⁽²⁶⁾ ($p=0,32$) (Tabela 1). Na revisão da literatura, não há relatos dessa variável em outros estudos de pacientes com SP. Somente seis pacientes desta investigação (22,2%) contavam com ultrassom obstétrico. Talvez isso se relacione com o fato de que, no Brasil, a ultrassonografia passou a ser oferecida como exame de rotina em serviço público de saúde, principalmente a partir dos anos 2000. Contudo, notou-se que, em quatro casos (66,7%), o exame foi considerado normal (Tabela 1). De qualquer forma, nenhum dos pacientes desta amostra foi submetido a procedimentos como amniocentese para cariotipagem fetal ou tiveram diagnóstico pré-natal de SP, sugerindo uma possível falha do mesmo em nosso meio. Tal achado também foi observado por Rosa *et al*⁽²⁷⁾ em pacientes com trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards). Cabe lembrar que, por lei, a interrupção da gestação de fetos portadores de SP não é permitida no Brasil. Por isso, acredita-se que esse aspecto não tenha influenciado nossos resultados.

Quanto à via de parto, 23% foram cesáreos, sendo inferior ao da população em geral (47%)⁽¹⁶⁾ ($p=0,0245$). Mesmo assim, tal frequência foi estatisticamente similar à de Baty *et al*⁽¹⁰⁾ (25%) ($p=1,00$) e de Sugayama *et al*⁽¹²⁾ (outro estudo brasileiro, com 42%) ($p=0,21$). Por outro lado, Lin *et al*⁽¹³⁾ verificaram índices mais elevados (61%) ($p=0,0067$) (Tabela 1). Talvez esses achados se relacionem à baixa detecção de achados ultrasonográficos da SP e, conseqüentemente, de diagnóstico pré-natal. Na casuística aqui descrita, o principal motivo de indicação de cesárea foi a apresentação pélvica (66,7%). Já no estudo de Lin *et al*⁽¹³⁾, tal indicação ocorreu em apenas 6% ($p=0,0078$). Do total de partos de pacientes da presente amostra, verificou-se apresentação pélvica em 20% dos casos, índice similar ao descrito por Baty *et al*⁽¹⁰⁾ (13%) ($p=0,68$) e por Sugayama *et al*⁽¹²⁾ (17%) ($p=1,00$).

O índice de prematuridade aqui observado (34,6%) foi bastante superior ao da população em geral (7%)⁽¹⁶⁾ ($p<0,0001$), porém similar ao de outros estudos com SP (19 a 63,6%)^(9,10,12,13). O peso médio ao nascer foi de 2681g, valor próximo da variabilidade descrita na literatura (2477 a 2676g)^(7,10,13) e inferior ao da população em geral (3149g)⁽²⁸⁾ (Tabela 1). Sugayama *et al*⁽¹²⁾ descreveram peso médio de nascimento de 2255g para os recém-nascidos pré-termo

com SP e de 2539g para os nascidos a termo. Houve baixo peso (<2500g) em 33,3% dos nossos casos, índice bastante superior ao da população em geral (9,4%)⁽¹⁶⁾ ($p < 0,0001$). Talvez isso possa ter sido influenciado pelo alto índice de prematuridade observado na casuística. Dos nove pacientes com peso ao nascer <2500g, seis (66,7%) eram pequenos para a idade gestacional. Na literatura, o índice de baixo peso entre pacientes com SP é similar ao deste estudo e varia de 35 a 54%^(10,13) (Tabela 1).

A média do comprimento ao nascer dos pacientes analisados na presente pesquisa foi de 46,3cm; na literatura, em indivíduos com SP, a média foi de 46,6cm⁽¹³⁾. Na população em geral, Barros *et al*⁽²⁸⁾ encontraram índice um pouco maior, de 48,2cm. Quanto ao perímetro cefálico, a média deste estudo foi de 30,1cm, valor próximo ao de Lin *et al*⁽¹³⁾ (Tabela 1). Sugayama *et al*⁽¹²⁾ encontraram o valor de 29,3cm para as crianças com SP nascidas pré-termo e de 32,5cm para as nascidas a termo. Em Mota *et al*⁽²⁹⁾, o valor médio de perímetro cefálico encontrado na população em geral foi maior, 34,4cm (Tabela 1), indicando que a microcefalia é um achado frequente nos pacientes com SP, o que é concordante com as descrições realizadas na literatura⁽¹⁰⁾.

Quanto aos escores de Apgar, observaram-se índices ≤ 7 em 75% dos casos, no 1º minuto, e em 42,9%, no 5º. Essas frequências foram muito superiores às descritas no banco de dados DATASUS (15,6 e 3,6%, respectivamente)⁽¹⁶⁾ ($p < 0,0001$ para ambos os escores de Apgar) (Tabela 1). Neste estudo, ao se considerarem os valores de Apgar ≤ 6 para o 1º e 5º minutos (66,7 e 14,3%, respectivamente), as frequências foram similares às descritas na literatura para pacientes com SP (no 1º minuto, 53 a 62%; no 5º, 12 a 33%)^(10,13).

Um significativo número de pacientes foi a óbito ainda no primeiro mês de vida (53%), o que é compatível com a gravidade associada à SP. Uma discussão mais aprofundada sobre esses aspectos pode ser verificada em Petry *et al*⁽¹⁴⁾. O pobre prognóstico associado à SP gera intensa polêmica quanto ao manejo, incluindo a realização ou não de intervenções. Contudo, no Brasil, não existem normas legais referentes à reanimação cardiovascular de recém-nascidos com SP. De acordo com o Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria⁽³⁰⁾, no caso de malformações congênicas, é necessário ter a comprovação diagnóstica antenatal e considerar a vontade dos pais e os avanços terapêuticos existentes para decidir a conduta em sala de parto. Entretanto, como é possível perceber neste estudo, o diagnóstico pré-natal da SP em nosso

meio parece ser pobre. Outro aspecto a ser considerado relaciona-se à sobrevida alcançada por alguns pacientes com a síndrome. Na presente casuística, por exemplo, três indivíduos (18%) ultrapassaram oito anos de idade. Esses achados podem ter importantes implicações sobre a forma de manejo dos pacientes.

Quanto à paridade materna, o número de gestações nesta investigação variou de um a 11. A média foi de 3,6 gestações, superior à descrita na população em geral (1,1 gestações)⁽¹⁸⁾ (Tabela 1). Ainda neste estudo, 37% das mães apresentavam número de gestações ≥ 4 , em relação aos 7,3% das gestantes em geral⁽¹⁸⁾ ($p < 0,0001$). Acredita-se que tal achado tenha relação com a alta frequência de mães com idade avançada na amostra. A frequência de primíparas neste estudo, como colocado anteriormente, também foi bastante baixa.

Quanto à história de abortamento prévio, constatou-se que a mesma foi positiva em 25,9% dos casos, índice estatisticamente similar ao da população em geral (14%)⁽³¹⁾ ($p = 0,13$) (Tabela 1). Taylor⁽⁷⁾ descreveu que, em sua amostra, mães de crianças com SP tiveram 68 gestações, das quais cinco (7,4%) terminaram em aborto espontâneo conhecido, índice inferior ao deste estudo ($p = 0,0340$).

Não houve recorrência da SP, mesmo em casos envolvendo translocações, o que foi concordante com os achados de Baty *et al*⁽¹⁰⁾ (Tabela 1), mostrando como é rara a recorrência da SP. Interessantemente, o risco observado mesmo em casos de translocação, nos quais esta anormalidade cromossômica é identificada também em um dos pais, é inferior a 1%, especialmente devido à grande seleção intra-útero⁽³²⁾. Houve descrição no presente estudo de apenas um caso de nascimento prévio de uma criança com síndrome de Down, de outro casamento de um dos pais dos pacientes com SP. Por sua vez, Baty *et al*⁽¹⁰⁾ verificaram também um caso com nascimento prévio de uma criança com trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards).

Por se referir a um período muito longo de tempo (1975 a 2012), as mudanças nas práticas clínicas ocorridas no período provavelmente influenciaram os resultados desta investigação. Assim, principalmente a realização de ultrassom no pré-natal e a menor frequência de diagnóstico pré-natal podem ser consequência dessas diferenças ao longo do tempo. Esta amostra foi constituída de pacientes com SP atendidos pelo Serviço de Genética Clínica do hospital e com comprovação diagnóstica realizada pelo cariótipo. É possível que haja casos suspeitos de SP que,

devido à sua gravidade, tenham falecido antes da avaliação. Além disso, este é um estudo retrospectivo, com coleta de dados em prontuários médicos, sendo sujeito, assim, a um possível viés de aferição.

De qualquer forma, o entendimento dos achados gestacionais, perinatais e familiares da SP pode levar a importantes

repercussões, especialmente sobre a decisão quanto às condutas a serem tomadas no manejo clínico e no aconselhamento genético destes pacientes e de suas famílias. Além disso, apesar do pequeno tamanho da amostra do presente estudo e do longo período de avaliação, chama a atenção a falta de diagnóstico pré-natal da SP em nosso meio.

Referências bibliográficas

- Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960;1:790-3.
- Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 1988;34:366-72.
- Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child* 1994;71:343-5.
- Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*. 3rd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2010. p. 807-23.
- Lakovscek IC, Streubel B, Ulm B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2626-33.
- Magenis RE, Hecht F, Milham S Jr. Trisomy 13 (D1) syndrome: studies on parental age, sex ratio, and survival. *J Pediatr* 1968;73:222-8.
- Taylor AI. Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J Med Genet* 1968;5:227-52.
- Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978;15:48-60.
- Moerman P, Fryns JP, van der Steen K, Kleczkowska A, Lauweryns J. The pathology of trisomy 13 syndrome. A study of 12 cases. *Hum Genet* 1988;80:349-56.
- Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994;49:175-88.
- Sugayama SM, Kim CA, Albano LM, Utagawa CY, Bertola DR, Koiffmann CP *et al*. Clinical and genetic study of 20 patients with trisomy 13 (Patau's syndrome). *Pediatria (São Paulo)* 1999;21:21-9.
- Sugayama SM, Kim CA, Leone CR, Diniz EM, Koiffmann CP, Gonzalez CH. Natural history of 24 patients with trisomy 18 (Edwards' syndrome) and 20 patients with trisomy 13 (Patau's syndrome). *Pediatria (São Paulo)* 1999;21:69-77.
- Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hsu CH, Kao HA, Chen MR *et al*. Clinical characteristics and survival of trisomy 13 in a medical center in Taiwan, 1985-2004. *Pediatr Int* 2007;49:380-6.
- Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C *et al*. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet A* 2013;161:1278-83.
- Margotto PR. Intrauterine growth curves: study of 4,413 single live births of normal pregnancies. *J Pediatr (Rio J)* 1995;71:11-21.
- Brasil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de Saúde: estatísticas vitais [cited 2013 Mar 20]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- Preacher KJ, Briggs NE. Calculation for Fisher's exact test: an interactive calculation tool for Fisher's exact probability test for 2x2 tables [computer software]. Available from: <http://www.quantpsy.org/fisher/fisher.htm>
- Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Tomasi E, Medeiros RS, Domingues MR *et al*. Mothers and their pregnancies: a comparison of three population-based cohorts in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 2008;24 (Suppl 3):S381-9.
- Hall HE, Chan ER, Collins A, Judis L, Shirley S, Surti U *et al*. The origin of trisomy 13. *Am J Med Genet A* 2007;143A:2242-8.
- Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 1987;2:425-7.
- Bower C, Stanley F, Walters BN. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Lancet* 1987;2:1032.
- Thornton JG, O'Donovan P, Stigter R, Williams J, Sullivan LG. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Lancet* 1987;330:794.
- Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:269-81.
- ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
- Chen CP. Placental abnormalities and preeclampsia in trisomy 13 pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48:3-8.
- Stein-Backes MT, Flores-Soares MC. Intercurrences during pregnancy and their consequences on the weight of the newborn. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008;59:103-10.
- Rosa RF, Rosa RC, Lorenzen MB, de Moraes FN, Graziadio C, Zen PR *et al*. Trisomy 18: experience of a reference hospital from the south of Brazil. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1529-35.
- Barros AJ, dos Santos IS, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK *et al*. The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description. *Rev Saude Publica* 2006;40:402-13.
- Mota M, Melo A, Burak C, Daltro C, Rodrigues B, Lucena R. Anthropometric cranial measures of normal newborn. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:626-9.
- Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria: Condutas 2011 [cited 2013 Apr 27]. Available from: http://www.sbp.com.br/pdfs/PROGRAMA_REANIMACAO_NEONATA.pdf
- Cecatti JG, Guerra GV, Sousa MH, Menezes GM. Abortion in Brazil: a demographic approach. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010;32:105-11.
- Zen PR, Rosa RF, Rosa RC, Dale Mülle L, Graziadio C, Paskulin GA. Unusual clinical presentations of patients with Patau and Edwards syndromes: a diagnostic challenge? *Rev Paul Pediatr* 2008;26:295-9.