

Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira



IFF

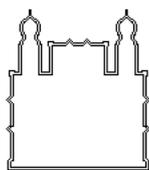
INSTITUTO NACIONAL | **FERNANDES FIGUEIRA**
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

A NECROPSIA PERINATAL NO CAMPO DOS DEFEITOS CONGÊNITOS E DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Heloisa Novaes Machado

Rio de Janeiro

Maio de 2012



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

A NECROPSIA PERINATAL NO CAMPO DOS DEFEITOS CONGÊNITOS E DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Heloisa Novaes Machado

Tese apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor.

Orientadores:

Prof. Dr. Juan Clinton Llerena Jr.

Prof^a Dr^a Maria Auxiliadora
Monteiro Villar

Rio de Janeiro

Mai 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

M149n

Machado, Heloisa Novaes

A necropsia perinatal no campo dos defeitos congênitos e do aconselhamento genético / Heloísa Novaes Machado. – 2012. xi.; 174 f.; tab; fig.; il.

Tese (Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2012.

Orientador: Juan Clinton Llerena Jr.

Orientador: Maria Auxiliadora Monteiro Villar

Bibliografia: f. 124 – 130

1. Anormalidades Congênicas. 2. Autopsia. 3. Ultrassonografia pré-natal. 4. Declaração de Nascimento. 5. Aconselhamento Genético. I. Título.

CDD – 22ª Ed. 576.5

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi desenvolvida graças à visão multidisciplinar e institucional de meus orientadores, Juan Clinton Llerena Júnior e Maria Auxiliadora Monteiro Villar - *Dorita* -, que muito me incentivaram, valorizando, sobretudo, o papel da Anatomia Patológica, muitas vezes relegada aos subsolos e porões de hospitais, para que, juntos, constituíssemos uma verdadeira equipe de trabalho. Muito obrigada!

Aos Professores Doutores que compuseram a banca examinadora, agradeço pela disponibilidade e atenção.

Do ponto de vista pessoal, o grande ator coadjuvante, meu marido, Glaciomar Machado, médico por ideal e professor por talento, perseverante e, diria, até mesmo, obstinado no cumprimento de suas proposições. Foi ele que, em todos os momentos, acompanhou e me orientou, lembrando sempre que cada ser carrega em si o dom de ser capaz.

Aos meus filhos, Lívia e Flávio pela tolerância e capacidade de superação nas minhas frequentes ausências.

Aos meus pais, Antonio (em memória) e Armanda, cujos exemplos de conduta e capacidade de trabalho, me direcionam até hoje.

Aos amigos de todas as horas...

Às minhas grandes mestras de Anatomia Patológica, Anadil Roselli, que me despertou para a Patologia Cirúrgica e Aparecida Garcia, que me iniciou, acompanhou e incentivou nos caminhos da Patologia Pediátrica e da pesquisa.

Aos colegas do Departamento de Anatomia Patológica do IFF, Elide Gomes, Aparecida Tristão, Dione Dock, Cecília Vianna de Andrade e Elyzabeth Avvad Portari, que participaram da composição desta casuística, patologistas perinatais talentosas e profissionais admiráveis.

A toda equipe da Anatomia Patológica, técnicos de necropsia, histotecnologistas, secretárias, estagiários e demais funcionários – muito obrigada – vocês fazem parte de cada página deste trabalho.

Às estagiárias do Programa de Iniciação Científica (PIBIC), Cássia Tereza Curvo e Ana Luiza de Carvalho da Hora, que trabalharam incansavelmente na montagem desta pesquisa, compartilhando os momentos de estresse.

Aos funcionários e colegas do Departamento de Genética Médica do IFF, particularmente Dafne Horovitz e Maria Helena Cabral de Almeida Cardoso, que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

À Patrícia Correia, médica geneticista do Hospital de Bonsucesso – RJ, por sua valiosa colaboração.

Aos profissionais da Biblioteca da Saúde da Mulher e da Criança do IFF, agradeço na pessoa de Sérgio Síndico, sempre dispostos àquele atendimento de última hora...

Ao estatístico Saint Clair dos Santos Gomes Júnior, por sua paciência e competência no esclarecimento de minhas dúvidas.

À Stella Maris Costalonga, por sua presteza, amizade e ajuda.

À Marilene Silva de Sousa, secretária do Centro de Estudos do IFF, por sua colaboração técnica.

A todos aqueles que foram solidários, com sua ajuda profissional ou pessoal e sem as quais esta pesquisa não seria viável, meus especiais agradecimentos.

Por fim, agradeço e dedico este trabalho aos pais de pacientes tão pequeninos, que compartilharam tantas dores e tristezas. A vocês, deixo a esperança de um novo aconselhamento genético!

**“Aprender é uma aventura criadora, algo, por isso mesmo,
muito mais rico do que meramente repetir a lição dada.
Aprender para nós é construir, reconstruir, constatar para
mudar, o que não se faz sem abertura ao risco e à
aventura do espírito”.**

Paulo Freire

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Quadros

Lista de Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	12
2. Justificativa.....	17
3. Objetivos.....	26
3.1 Objetivo geral.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4. Quadro Teórico.....	27
5. Hipótese.....	42
6. Material e Métodos.....	43
6.1 Amostra.....	44
6.1.1 Critérios de inclusão.....	44
6.1.2 Critérios de exclusão.....	45
6.2 Métodos e Técnicas.....	45
6.2.1 Exame necroscópico.....	45
6.2.2 Classificação dos Defeitos Congênitos.....	49
6.2.3 Correlação anátomo-clínica.....	50
6.2.4 Ultrassonografia pré-natal.....	51
6.2.5 Declaração de Nascido Vivo.....	51
6.3 Análise de Dados.....	51
6.3.1 Grupos de confrontação.....	54
6.3.2 Análise estatística.....	55

7. Resultados.....	55
8. Discussão.....	83
9. Conclusão.....	119
10. Considerações finais e Recomendações.....	120
Referências Bibliográficas.....	124
Anexos.....	131
1 – Termo de consentimento livre e informado	
2 – Parecer do comitê de ética em pesquisa com seres humanos do IFF, FIOCRUZ – RJ	
3 – Protocolo de necropsias e placentas	
4 – Ficha de análise	
5 – Declaração de Nascido Vivo	
6 – Dados de ultrassonografia X achados morfológicos de necropsia (Quadro 1)	
7 – Dados campo 34 da DNV X achados morfológicos de necropsia (Quadro 2)	
8 – Ilustrações	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Nascimentos no IFF (março/2007 a fevereiro/2008).....	19
Tabela 2 – USG x NEC: Análise de concordância interobservador.....	58
Tabela 3 – USG x NEC: Análise de concordância interobservador após treinamento do Avaliador.....	62
Tabela 4 – DNV x NEC: Análise de concordância interobservador.....	66
Tabela 5 – DNV x NEC: Análise de concordância interobservador após treinamento do Avaliador.....	70

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Proporção de nascidos vivos com malformação no município do Rio de Janeiro e no IFF (março/2007 a fevereiro/2008).....	19
Gráfico 2 – Proporção de óbitos no período neonatal no IFF.....	20
Gráfico 3 – USG x NEC: proporção de casos nos subgrupos IA, IB, IC.....	57
Gráfico 4 – USG x NEC: proporção de casos nos subgrupos IA, IB, IC após treinamento do Avaliador.....	61
Gráfico 5 – DNV x NEC: proporção de casos nos subgrupos IIA, IIB, IIC.....	65
Gráfico 6 – DNV x NEC: proporção de casos nos subgrupos IIA, IIB, IIC após treinamento do Avaliador.....	69
Gráfico 7 – Proporção de casos distribuídos em categorias etiopatogênicas..	74
Gráfico 8 – Frequência de malformações isoladas.....	75
Gráfico 9 – Proporção de casos de anencefalia e hidrocefalia.....	76
Gráfico 10 – Proporção de casos de disrupção e sequência de disrupção.....	77
Gráfico 11 – Proporção de casos de displasia e sequência de displasia.....	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Dados de USG do 2º trimestre gestacional X achados morfológicos de necropsias.....	Anexo 6
Quadro 2 – Dados do campo 34 da DNV x achados morfológicos de necropsias.....	Anexo 7
Quadro 3 – USG x NEC: classificação em subgrupos A, B, C.....	56
Quadro 4 – USG x NEC: casos discordantes Autor X Avaliador (Avaliação inicial).....	59
Quadro 5 – USG x NEC: classificação em subgrupos A, B, C após treinamento do Avaliador.....	60
Quadro 6 – USG x NEC: casos discordantes Autor X Avaliador após treinamento do Avaliador.....	63
Quadro 7 – DNV x NEC: classificação em subgrupos A, B, C.....	64
Quadro 8 – DNV x NEC: casos discordantes Autor X Avaliador (Avaliação inicial)	67
Quadro 9 – DNV x NEC: classificação em subgrupos A, B, C após treinamento do Avaliador.....	68
Quadro 10 – DNV x NEC: casos discordantes Autor X Avaliador após treinamento do Avaliador.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Autores
AUU	Artéria Umbilical Única
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Comunicação Inter-Atrial
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIUR	Crescimento Intra-Uterino Retardado
CIV	Comunicação InterVentricular
DC(s)	Defeito(s) Congênito(s)
DNV(s)	Declaração (ões) de Nascido(s) Vivo(s)
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas
EUA	Estados Unidos da América
FIBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IFF	Instituto Fernandes Figueira
JUP	Junção Uretero-Pélvica
MC(S)	Malformação (ões) Congênita (s)
MF	Malformação Fetal
NEC	Necropsia
OPAS	Organização PanAmericana de Saúde
PCA	Persistência de Canal Arterial
RN	Recém-Nascido
RX	Radiografia
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos vivos
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
USG	Ultrassonografia
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VUP	Válvula de Uretra Posterior

RESUMO

Este estudo teve como propósito avaliar a contribuição dos achados morfológicos da necropsia perinatal de neomortos com defeitos congênitos (DC) no aconselhamento genético. Os DC são relevantes na morbimortalidade infantil e representam impacto desfavorável ao indivíduo no contexto de suas famílias e da sociedade. De um total de 196 necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ-RJ, em um período de dois anos (março de 2007 a fevereiro de 2009), 143 casos (72,9%) apresentavam DC e, destes, 79 (55,2%) correspondiam a neomortos. Este grupo constituiu o material desta pesquisa. Foram revistos os prontuários médicos com o intuito de comparar os dados de ultrassonografia (USG) do 2º trimestre gestacional e os dados do campo 34 das Declarações de Nascido Vivo (DNV) com os achados morfológicos de necropsia. Foi feita uma análise estatística de concordância interobservador, entre os achados de necropsia, os dados de USG e os dados do campo 34 das DNV, sendo a necropsia considerada padrão-ouro. Os resultados obtidos mostraram que a necropsia é fundamental, acrescentando dados que podem modificar o diagnóstico final em 57,7% dos casos, confrontados com USG e em 55,3% dos casos, quando confrontados com o campo 34. Houve discordância total entre os dois parâmetros de confrontação e os achados de necropsia em 9% e 5,3%, respectivamente, para USG e campo 34. Os índices *kappa* foram 0,93 (USG) e 0,82(DNV), considerados excelentes na escala de concordância. Os achados morfológicos de necropsia também permitiram inserir os casos em categorias etiopatogênicas (classificação apresentada pelo Autor). Tais achados morfológicos, somados aos dados clínicos, laboratoriais e de imagem, permitiram a construção de hipóteses diagnósticas, no sentido de ampliar e refinar o aconselhamento genético. Em 52% do total de casos (22,8% correspondendo ao grupo malformação isolada; 17,8% ao grupo de disrupção e 11,3% ao grupo de displasias) este objetivo foi alcançado. Em cerca de 40% da totalidade dos casos (malformações múltiplas) uma hipótese diagnóstica foi proposta. Cerca de 8% do total de casos foram considerados indeterminados. Concluímos que os achados morfológicos da necropsia perinatal nos DC, obtidos de maneira sistematizada, com documentação fotográfica e radiológica, fornecem dados essenciais ao raciocínio clínico para a construção de hipóteses diagnósticas, influenciando o curso do aconselhamento genético. Esta seria uma medida efetiva, que possibilitaria a discussão dos casos por equipe multidisciplinar à distância, nos moldes daquelas realizadas no Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ-RJ, lembrando sempre a orientação do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC):

“UM CASO NÃO DOCUMENTADO É UM CASO NÃO CONSULTADO”

Palavras chave: anormalidades congênitas; autópsia; ultrassonografia pré-natal; declaração de nascimento; aconselhamento genético.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the role of the perinatal autopsy of neonates with congenital defects (CDs) in genetic counseling. Such CDs are relevant to infantile morbidity and mortality, determining familial and social disadvantages. Of a total of 196 autopsies performed at the Department of Anatomical Pathology of the Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ-RJ, during a period of two years (March 2007 to February 2009), CDs were identified in 143 (72.9%), of which, 79 (55.2%) corresponded to neonatal deaths, constituting the object of this research. The medical records were reviewed aiming at comparing both second gestational trimester ultrasound (US) reports and data from birth certificates (BCs) with autopsy morphological findings. A statistical analysis of interobserver agreement involving the autopsy findings, US reports and BC data was performed, autopsy being considered gold standard. The results obtained showed that autopsy is fundamental, providing additional information that could modify the final diagnosis in 57.7% of the cases, as compared with the US, and in 55.3% of the cases, as compared with the BCs. Total discrepancy was identified between both parameters of comparison (US and BCs) and the autopsy findings in 9% and 5.3% of the cases, respectively. The kappa coefficients for US and BCs were 0.93 and 0.82, respectively, considered excellent in the agreement rating. The autopsy morphological findings have also allowed the classification of the cases into etiopathogenetic categories (classification provided by the author). Those morphological findings, along with clinical, laboratory and imaging data, allowed the construction of diagnostic hypotheses to widen and refine genetic counseling. A diagnosis was established in 52% of the cases as follows: 22.8% corresponding to the group of isolated malformation; 17.8% to the group of disruption; and 11.3% to the group of dysplasias. In approximately 40% of the cases (multiple malformations), a diagnostic hypothesis was proposed, and in nearly 8% of the cases, the diagnosis was considered undetermined. In conclusion, the morphological findings of perinatal autopsy in cases of CDs, systematically obtained with photographic and radiological documentation, provide essential information to clinical reasoning for the construction of diagnostic hypothesis, influencing the course of genetic counseling. This might be an effective measure to enable the discussion of cases by multidisciplinary teams across distances, such as those performed at the Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ-RJ. It is worth noting the following guidance provided by the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC):

“AN UNDOCUMENTED CASE IS AN UNRECOVERABLE CASE”

Keywords: congenital abnormalities; autopsy; prenatal ultrasonography; birth certificates; genetic counseling.

1- INTRODUÇÃO

Os defeitos congênitos (DCs) são anomalias funcionais ou estruturais do desenvolvimento do feto decorrentes de fator originado antes do nascimento, seja genético, ambiental ou desconhecido, mesmo quando tal defeito não for aparente no recém-nascido e somente se manifestar mais tarde¹.

O termo defeito congênito é empregado, muitas vezes indiscriminadamente, como sinônimo do termo “malformação”, até mesmo em publicações científicas, para se referir a anomalias do campo do desenvolvimento morfogenético, que resultam em alterações anatômicas, sejam elas malformações estrito senso, deformações, disrupções, displasias ou síndromes de malformação, ou seja, qualquer defeito congênito que implique em alteração na morfogênese².

Os DCs provenientes de anomalias do campo do desenvolvimento morfogenético ocorrem de forma isolada ou múltipla e podem ser classificados, de acordo com o mecanismo etiopatogênico que desencadeou o problema na morfogênese, em cinco grandes grupos: *malformação e sequência de malformação, deformação e sequência de deformação, disrupção e sequência de disrupção, displasia e sequência de displasia e síndromes malformativas*³.

Podem também ser classificados em anomalias menores e maiores, segundo o impacto que causam no indivíduo acometido. Assim, considera-se como anomalia menor, a anormalidade estrutural que tenha um efeito mínimo na função ou na estética como, por exemplo, o apêndice pré-auricular. Seu reconhecimento é importante porque a presença de duas ou mais anomalias menores sinalizam a possibilidade da existência de outras anormalidades mais

graves e, frequentemente, auxiliam no diagnóstico de síndromes específicas. Por outro lado, anomalia maior refere-se a uma anormalidade estrutural de um órgão, parte dele ou de regiões maiores do corpo com consequências médicas e sociais^{2,4}.

Os DCs ocorrem em 2-3% dos recém-nascidos e são a principal causa de mortalidade infantil nos países desenvolvidos⁵. Nos países latino-americanos, também contribuem significativamente para a mortalidade em menores de um ano. No Brasil, embora tenha havido uma diminuição progressiva nas taxas de mortalidade infantil, em virtude de melhor controle de doenças infecciosas e respiratórias, houve manutenção das taxas relacionadas aos DCs no período entre 1996 e 2009⁶, passando da quinta para a segunda causa de mortalidade, refletindo a chamada transição epidemiológica, situação que permanece inalterada. Vêm, portanto, ganhando relevância no campo da Saúde Pública, demandando estudos que situem, não somente os aspectos epidemiológicos correlatos, como também estratégias de diagnóstico, acompanhamento e aconselhamento genético*, visando os direitos às escolhas reprodutivas.

No Brasil, o instrumento básico de coleta de dados da gestação, informações sobre as mães e os recém-nascidos é a Declaração de Nascido Vivo (DNV), que faz parte do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), implantado em 1990. Em 1999, o Ministério da Saúde introduziu o campo 34** nas DNV, que passou a ser utilizado no município do Rio de Janeiro

* Aconselhamento Genético: processo de comunicação que cuida dos problemas humanos associados à ocorrência ou recorrência de uma doença genética em uma família (Fraser,1974).

** Um novo Manual de Preenchimento da DNV foi elaborado em 2010, entrando em vigor em 2011, modificando e desdobrando o campo 34 em campos 6 e 41.

a partir de 2000. O campo 34 destina-se às “Malformações Congênitas e/ou Anomalias Cromossômicas” estabelecendo-se, assim, a notificação para observação da prevalência de malformações congênitas ao nascimento, repercutindo no registro epidemiológico correlacionado aos problemas de prevenção e promoção à saúde de uma coletividade inserida em um determinado território.

No que tange à mortalidade neonatal, é grande a contribuição dos DCs nas taxas de mortalidade, principalmente se considerarmos os DCs maiores, que são facilmente identificados ao nascimento, sendo grande parte deste grupo representada pelas malformações congênitas estrito senso.

Um grande avanço vem sendo observado nas últimas décadas especialmente em relação à ultrassonografia (USG) pré-natal. Em consequência, os especialistas em medicina fetal vêm ganhando maior experiência neste campo, o que tem possibilitado melhorar a detecção precoce e rastreio de anomalias morfológicas fetais, através deste exame realizado, como rotina, na gestação⁷. A sensibilidade para detecção de anomalias maiores, com este método, pode alcançar 75%, embora seja baixa (18%) quando se trata de anomalias menores⁸.

Contudo, em que pese todos os avanços tecnológicos no campo da medicina fetal e da genética, a etiologia de 40% a 60% dos DCs permanece, ainda, desconhecida⁹.

No sentido de não apenas confirmar o diagnóstico pré-natal, mas também de fornecer informações adicionais referentes às anomalias maiores não diagnosticadas e às anomalias menores não detectadas nos exames ultrassonográficos pré-natais, a necropsia perinatal é essencial, sendo

fundamental na propedêutica de investigação médica dos defeitos congênitos. Permite o reconhecimento de padrões de malformações e fornece indícios sobre o mecanismo etiopatogênico, principalmente se extrínsecos ou intrínsecos ao embrião. Os casos de defeitos congênitos produzidos por bandas amnióticas e os casos de fenocópias associados à infecção intra-uterina ilustram bem esta assertiva. Sendo assim, a necropsia perinatal pode sugerir o diagnóstico final ou os diagnósticos diferenciais, direcionando a investigação e, conseqüentemente, auxiliando o aconselhamento genético.

Finalmente, a identificação precisa dos mecanismos etiopatogênicos que resultaram nas alterações morfogênicas do feto e, idealmente, o diagnóstico etiológico final, permitiriam maior precisão no aconselhamento genético e na eficácia das medidas preventivas, em todos os níveis de atenção. O conhecimento abrangente da magnitude das anomalias congênitas possibilitaria maior operacionalização dos avanços tecnológicos, maior eficácia e efetividade nas estratégias preventivas adotadas no campo da saúde pública, tanto em nível individual quanto organizacional, comunitário e político, refletindo-se positivamente na melhoria das condições de saúde da população em geral.

Diante do exposto surge, então, a pergunta: **Seria a necropsia perinatal indispensável para a construção diagnóstica e o aconselhamento genético?**

Esta pesquisa tem como **objeto** de estudo os defeitos congênitos detectados em neomortos nascidos na maternidade do Instituto Nacional de

Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira^{***}, descritos nos laudos de ultrassonografia do segundo trimestre gestacional, no campo 34 das declarações de nascido vivo e nas necropsias.

^{***} Nova denominação dada ao Instituto Fernandes Figueira (IFF) a partir de 21 de dezembro de 2010. Neste estudo foi utilizada a sigla IFF, consagrada pelo uso e por ter sido a pesquisa conduzida anteriormente à mudança.

2 - JUSTIFICATIVA

Os DCs vêm apresentando relevância crescente como causa de sofrimento e prejuízo à saúde da população. Tendem a ter um impacto desfavorável no indivíduo afetado e geram, também, um grande e inesperado impacto social no contexto das famílias e da sociedade¹⁰.

Hoje se reconhece que altas taxas de morbidade ocorrem entre os pacientes com defeitos congênitos que foram acompanhados até um ano de vida^{11,12}. O grupo de Llerena Jr¹³ estudou, retrospectivamente, crianças internadas no Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ-RJ, no período de setembro de 1994 a agosto de 1996. Destas, 8,4% eram portadoras de, pelo menos, um defeito congênito. A mortalidade hospitalar foi de 1,9%, sendo que 31,5% dos óbitos ocorreram no subgrupo de crianças com defeitos congênitos. Avvad-Portari e Novaes¹⁴, em outro estudo retrospectivo, desta feita comparando as causas de morte em necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ-RJ, nos períodos de 1953 a 1962 e de 1995 a 2004, mostraram que, das causas básicas de morte, os defeitos congênitos contribuíram com 14% no primeiro período (1953 a 1962), enquanto que, no segundo período, os DCs perfizeram 67% das causas de morte mais frequentes.

A influência que estas condições têm na morbimortalidade infantil e hospitalar apontam para a necessidade de estratégias específicas na política de saúde¹⁵.

O IFF é um hospital de alta complexidade e possui infra-estrutura adequada ao atendimento de recém-nascidos com DCs e de suas famílias:

serviços de obstetrícia, medicina fetal, berçário de alto-risco, cirurgia pediátrica e neonatal, genética clínica, aconselhamento genético pré e pós-natal, laboratórios de citogenética convencional e molecular, radiologia pediátrica, anatomia patológica especializada em patologia pediátrica e perinatal, dentre outros.

Nos últimos anos ocorreu mudança expressiva no perfil do atendimento hospitalar na maternidade do IFF, que se tornou referência em gravidez de alto risco fetal para defeitos congênitos, no município do Rio de Janeiro¹⁶. A partir de então, os serviços que realizam acompanhamento pré-natal no município do Rio de Janeiro, foram orientados para encaminhar ao Serviço de Medicina Fetal do IFF, todas as gestantes com ultrassonografia de anomalia fetal. Este fato contribuiu para o aumento significativo de nascimentos de crianças com defeitos congênitos no IFF.

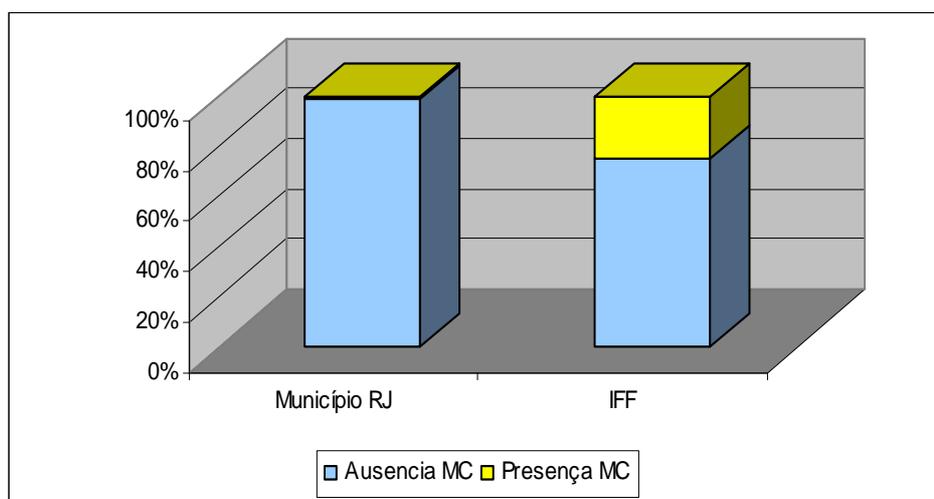
Para que se possa ressaltar o impacto que o número de malformados nascidos no Instituto Fernandes Figueira representa no município do Rio de Janeiro, apresentamos os dados coletados da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do Estado e os obtidos no IFF, no período compreendido entre 01 de março de 2007 e 29 de fevereiro de 2008. Neste período foram notificados 99.420 nascimentos vivos no município do Rio de Janeiro, dentre os quais 1041 (1,04%) eram portadores de malformações congênitas^{*6}. O IFF registrou, neste mesmo período, 955 nascimentos, assim distribuídos: 893 nativos (93,5%), sendo 220 (24,6%) com malformações congênitas e 62 natimortos (6,5%), dos quais 48 malformados (77,5%)¹⁷. Se considerarmos que, o total de

* O termo “malformações congênitas” foi empregado em substituição ao termo “defeitos congênitos”, para manter a mesma redação das informações contidas nos documentos emitidos pelo DATASUS.

nativos do IFF (893 casos) corresponde a 0,8% dos nativos no município do Rio de Janeiro, o IFF contribuiu com 21% das malformações congênitas em nativos (220 casos)

O gráfico 1 e a tabela 1 sintetizam as informações sobre estes nascimentos.

Gráfico 1: proporção de nascidos vivos com malformação no município do Rio de Janeiro e no IFF (março/2007 a fevereiro/2008)



MC = Malformações Congênitas

Tabela 1: Nascimentos no IFF (março/2007 a fevereiro/2008)

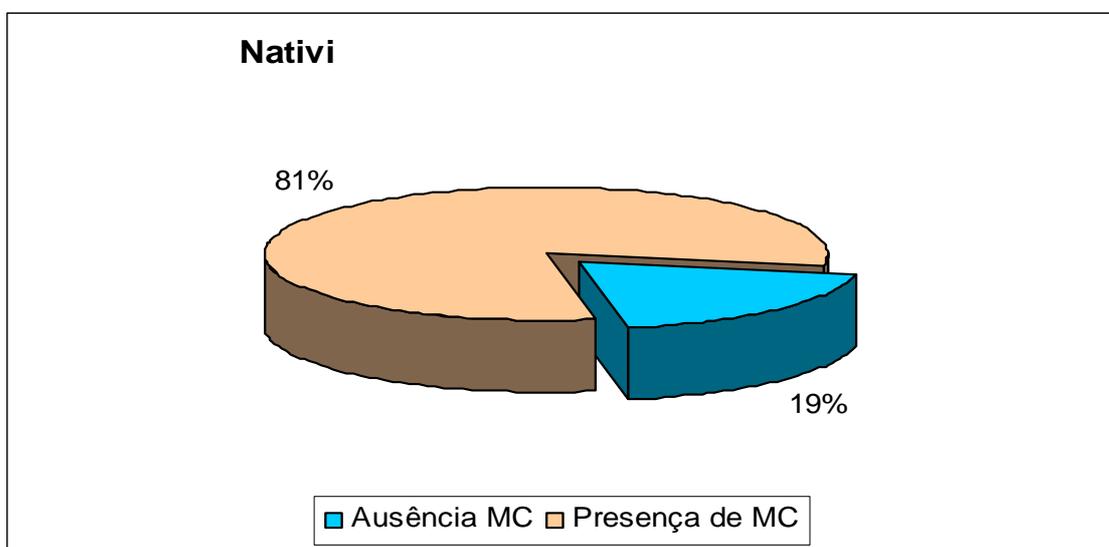
	Nativos	Natimortos	Total
Ausência MC	673 (75,4%)	14 (22,5%)	687
Presença MC	220 (24,6%)	48 (77,5%)	268
Total	893	62	955

MC = Malformações Congênitas

Dentre os nativos com defeitos congênitos no IFF, 81% evoluíram para o óbito no período neonatal e a maioria deles foi submetida ao exame de

necropsia. O gráfico 2 mostra a significativa proporção de nativos com defeitos congênitos que faleceram no período neonatal. Todos estes casos foram discutidos por equipe multidisciplinar composta por patologistas, geneticistas, radiologistas, obstetras especializados em medicina fetal e neonatologistas do IFF.

Gráfico 2: Proporção de óbitos no período neonatal no IFF (março 2007 a fevereiro 2008)



MC = Malformações Congênitas

A motivação para esta pesquisa surgiu neste contexto, durante o ano de 2007, quando o Instituto Fernandes Figueira tornou-se membro do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), um programa de pesquisa clínica e epidemiológica das anomalias do desenvolvimento, que trabalha com nascimentos hospitalares em países latino-americanos. Trata-se de um estudo de caso-controle que pressupõe o preenchimento de uma ficha de captação de dados que contempla o relato e

descrição detalhada de todo e qualquer defeito congênito e a coleta de informações de cada caso e seu controle, segundo o manual operacional do ECLAMC¹⁸.

A partir de então foi otimizada a sistemática de detecção dos defeitos congênitos em nascimentos no IFF aumentando, conseqüentemente, o número de solicitações para a realização de necropsias de natimortos e neomortos.

No que se refere à mortalidade neonatal, é imprescindível o estudo morfológico feto-placentário, através da necropsia de nati e neomortos malformados, não somente para definir a causa da morte, mas também para detectar mecanismos etiopatogênicos extrínsecos e intrínsecos ao feto, além de descrever as anomalias maiores e menores não detectadas aos exames clínico ou de imagem, possibilitando o reconhecimento de padrões de defeitos congênitos¹⁹.

No município do Rio de Janeiro, as maternidades públicas nem sempre dispõem de serviços de anatomia patológica e, menos ainda, daqueles especializados em patologia perinatal. Levantamento sobre as maternidades integrantes do Sistema Único de Saúde (SUS), no município do Rio de Janeiro²⁰, mostrou que, das dezenove unidades hospitalares, onze (57%) possuem serviços de anatomia patológica, e, destas, apenas cinco (26%) dispõem de serviços de anatomia patológica capacitados para realização de necropsia perinatal, o que representa uma condição distante da ideal.

Em contrapartida, o IFF dispõe de um Departamento de Anatomia Patológica com profissionais especializados em patologia perinatal e pediátrica, fundado em 1953 pela Dra. Aparecida Gomes Pinto Garcia, pioneira em estudos de patologia feto - placentária no Brasil, seguindo o modelo proposto

por Edith Potter^{**}. Na atualidade, particularmente após os recentes avanços no campo da genética, busca-se juntamente com o estudo morfológico feto-placentário, interpretar a natureza biológica dos defeitos congênitos através de uma análise causal¹⁹. Para tanto, faz-se necessária a documentação minuciosa do padrão e do mecanismo dos defeitos congênitos.

O Departamento de Anatomia Patológica do IFF conta com uma equipe de patologistas com treinamento em patologia perinatal e pediátrica e examina, aproximadamente, 150 necropsias e 1200 placentas por ano. Possui um acervo de mais de 4.000 (quatro mil) necropsias, meticulosamente estudadas e documentadas fotograficamente em diapositivos (cerca de 30.000) até o ano de 2003 e, a partir de então, em sistema digital. Acrescente-se tratar-se de centro formador de especialistas nesta área e contar com equipe que utiliza a mesma padronização, justificando a possibilidade de estudos retrospectivos e prospectivos com igual sistemática.

Além disto, a participação de uma nova especialidade, a medicina fetal, com seus modernos métodos de imagem como a ultrassonografia, a ecocardiografia e a cardiotocografia fetais, contribuiu para uma mudança no perfil das necropsias ali realizadas.

Novas técnicas também foram incorporadas pela genética ao estudo multidisciplinar dos fetos malformados: cariotipagem do viló corial, de células do líquido amniótico e do sangue fetal, biópsias de pele para cultura de fibroblastos e preservação, em nitrogênio líquido, de amostras de tecido para futuro esclarecimento de enfermidades ainda desconhecidas, dentre outras.

^{**} Edith Louise Potter: patologista pediátrica americana, pioneira no estudo de patologia feto-placentária e pediátrica, tendo editado um livro em 1952, que é referência mundial na especialidade até os dias atuais.

Estudos radiológicos *post-mortem* passaram a ser realizados, rotineiramente, no rastreamento de neonatos e fetos portadores de diferentes tipos de displasia esquelética e de defeitos ósseos congênitos.

A otimização da sistemática de detecção das malformações congênitas em nascimentos no IFF foi responsável por muitas mudanças em vários departamentos e serviços, que passaram a fazer parte essencial do fluxo de informações relativas a cada recém-nascido malformado. Neste sentido, foi criada uma equipe multidisciplinar para o estudo dos defeitos congênitos, que tem papel centralizador na elaboração de protocolos relacionados à assistência e pesquisa junto ao recém-nascido malformado e seus familiares.

A motivação para esta pesquisa surgiu, justamente, da integração de diferentes especialidades em torno de discussões diagnósticas que contemplavam o recém-nascido malformado. Como pesquisadora especializada em patologia perinatal e pediátrica, tive a oportunidade, ao coordenar a apresentação dos casos de necropsia, em reuniões multidisciplinares, de observar que a sistematização da coleta de dados, com passos definidos e ordenados, prática inerente ao patologista, especialmente aqueles que realizam necropsias de fetos e neonatos, poderia contribuir para melhorar a qualidade das informações e, conseqüentemente, resultar em hipóteses diagnósticas mais consistentes, auxiliares, inclusive, à prática do aconselhamento genético.

No entanto, dada a escassez de serviços especializados em patologia perinatal no município do Rio de Janeiro e a necessidade de consentimento voluntário para a realização de necropsias, muitos casos de defeitos

congênitos não são investigados desta forma. Sendo assim, no momento do aconselhamento genético, o médico é forçado a lançar mão de outras alternativas como, por exemplo, consulta à declaração de nascido vivo e/ou laudos ultrassonográficos morfológicos, obtidos dos prontuários médicos.

Diante do exposto, este trabalho pretende enfatizar o papel da Anatomia Patológica na identificação dos defeitos congênitos em necropsias de neomortos malformados, não somente para conhecer a dimensão do problema, como também para melhor prover bases ao aconselhamento genético.

Em revisão no PubMed, realizada em janeiro de 2012, ao utilizarmos os descritores **malformação congênita** (*congenital abnormalities*), **ultrassonografia** (*ultrasonography*) e **necropsia** (*autopsy*), o número de artigos foi 109. De igual forma, utilizando os descritores **malformação congênita** (*congenital abnormalities*), **declaração de nascido vivo** (*birth certificates*) e **necropsia** (*autopsy*), nenhum artigo foi encontrado. Já a pesquisa na biblioteca Lilacs para a associação dos descritores **malformação congênita** (*anomalias congênicas*), **ultrassonografia** e **necropsia** (*autopsia*), revela a existência de um único artigo. Quando a pesquisa associa **malformação congênita** (*anomalias congênicas*), **declaração de nascido vivo** e **necropsia** (*autopsia*), nenhum artigo foi encontrado.

Vale ressaltar que nas bibliotecas mencionadas, não foi encontrado nenhum trabalho correlacionando os quatro descritores acima referidos (**malformação congênita, necropsia, ultrassonografia e declaração de nascido vivo**), remetendo o papel da necropsia como fundamental ao soerguimento de hipóteses diagnósticas consistentes e consequente abertura

de caminhos heurísticos para melhor elucidação dos defeitos congênitos, confirmando a originalidade do tema.

3 - OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO GERAL

Demonstrar a contribuição dos achados morfológicos de necropsias de neomortos com defeitos congênitos na construção de hipóteses diagnósticas.

3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1** Comparar os dados dos laudos de ultrassonografia pré-natal do segundo trimestre com os achados morfológicos de necropsia.
- 3.2.2** Comparar os dados do preenchimento do campo 34 das Declarações de Nascido Vivo com os achados morfológicos de necropsia.
- 3.2.3** Classificar os defeitos congênitos, identificados nas necropsias, inserindo-os dentro de categorias etiopatogênicas.

4 - QUADRO TEÓRICO

O desenvolvimento embriológico humano é um processo contínuo que se inicia no momento da fertilização do ovócito pelo espermatozóide. A partir daí, ocorre uma série de processos que envolvem inúmeras divisões mitóticas, migração, apoptose, diferenciação e rearranjo das células que transformam este ovócito fertilizado, o zigoto, em um ser multicelular. Todo este complexo mecanismo ocorre intra-útero, portanto, dependente de uma verdadeira simbiose mãe/feto mediada pela placenta²¹.

Qualquer ingerência neste processo, seja de ordem genética, ambiental ou multifatorial, pode interferir no desenvolvimento do embrião traduzindo-se em defeitos congênitos, o que se sabe ser a causa de uma parcela significativa de abortamentos, nati e neomortalidade²¹.

Os defeitos congênitos podem ser causados por fatores genéticos, aqueles que são intrínsecos ao embrião, como é o caso das anomalias cromossômicas e/ou doenças monogênicas, ou por fatores ambientais como, por exemplo, o efeito teratogênico de certas drogas e de alguns vírus. Outras vezes são multifatoriais por serem causados pela ação conjunta de fatores genéticos e ambientais. Entretanto, a maioria permanece de etiologia desconhecida⁹.

A cada ano, no mundo inteiro, nascem aproximadamente 7,6 milhões de crianças com defeitos congênitos e/ou doenças e síndromes genéticas graves. Deste total, cerca de 95% ocorrem nos países em desenvolvimento, onde vivem 80% da população mundial, o que contribui significativamente para a mortalidade infantil (WHO, 1999).

No Brasil, a participação dos defeitos congênitos na mortalidade infantil vem assumindo relevância cada vez maior, como já mencionado anteriormente. Na Classificação Internacional de Doenças, 10^a. Revisão de 2005 (CID – 10), o capítulo XVII, que trata das Malformações Congênitas, Deformações e Anormalidades Cromossômicas, mostra que os defeitos congênitos representam a terceira causa de mortalidade infantil no primeiro ano de vida, tornando-se evidente seu aumento nos últimos 20 anos: 5,4% no período 1985 – 1987; 9,7% entre 1995 – 1997 e 16,2% de 2005 a 2007⁶.

Quando se analisa um feto ou um neomorto com defeito congênito, o objetivo último, nem sempre alcançável, é o de estabelecer um diagnóstico etiológico, propiciando maior entendimento do mecanismo envolvido na sua gênese, o que permitiria orientação mais adequada junto aos familiares.

No que concerne à embriologia e à anatomia humanas, o estudo de necropsias de fetos e embriões é essencial, pois, de forma análoga aos estudos experimentais, reflete as diversas etapas do desenvolvimento humano. Quando estes conhecimentos são acrescidos de informações trazidas pelos avanços tecnológicos da genética médica e da biologia molecular, amplia-se a compreensão dos fenômenos que podem levar a erros ou falhas nas etapas do desenvolvimento.

O conhecimento da morfogênese normal pode auxiliar na interpretação de defeitos estruturais e, da mesma forma, o estudo destes defeitos fornece um *feedback* na compreensão da morfogênese normal. Cada anomalia deve ter uma causa e uma forma de desenvolvimento.

Desta forma, busca-se, inicialmente, estabelecer o desenvolvimento sob o ponto de vista anatômico, classificando os defeitos congênitos dentro de categorias fisiopatogênicas. Uma documentação detalhada do padrão e mecanismo do defeito congênito é requerida antes que, sequer, uma análise causal possa ser pensada. Analisar e classificar os defeitos da morfogênese cumpre uma etapa primordial no processo diagnóstico, na medida em que possibilitam:

1. Compreensão da fisiopatogenia;
2. Entendimento da história natural da doença;
3. Formulação de hipóteses diagnósticas.

Os defeitos congênitos compreendem uma série de anormalidades anatômicas, podendo ocorrer sob a forma isolada ou múltipla ou, ainda, como anomalias maiores e menores, acarretando problemas funcionais correlatos ao grau de envolvimento dos órgãos. Podem comprometer a placenta, ocorrer em embriões diminutos ou fetos de grandes dimensões, gravidezes únicas ou múltiplas e acometer gêmeos de forma concordante ou discordante. Podem, ainda, representar defeitos primários da morfogênese (intrínsecos ao embrião) ou secundários (exógenos).

A documentação e o registro precisos do tipo de malformação são indispensáveis para que uma análise causal possa ser sugerida²².

Defeitos congênitos isolados afetam uma única região do corpo e são comumente associados a causas multifatoriais, sendo exemplos a fenda palatina e a espinha bífida. Defeitos congênitos múltiplos frequentemente

exibem herança cromossômica ou mendeliana e, particularmente, expressam um padrão estereotipado descrito em algumas síndromes já bem definidas, como a trissomia do cromossomo 21²².

Os defeitos congênitos maiores referem-se ao desenvolvimento estruturalmente anormal de um órgão, parte dele ou de regiões maiores do corpo, podendo resultar em comprometimento funcional significativo e requerendo tratamento clínico ou cirúrgico. Podem, também, comprometer a estética como, por exemplo, os casos de fenda nasolabial^{2,4}.

São considerados defeitos congênitos menores, anormalidades estruturais que tenham um efeito mínimo na função ou na estética e sem conseqüências do ponto de vista clínico como, por exemplo, o apêndice pré-auricular³. Quando isolados, estão presentes em cerca de 14% dos recém-nascidos. Contudo, 90% daqueles que apresentam três ou mais defeitos menores, podem ser portadores de defeitos maiores²¹.

Sob esta perspectiva, os defeitos congênitos podem ser classificados, segundo Smith³, em cinco grandes grupos, de acordo com o mecanismo etiopatogênico que desencadeou o problema na morfogênese. O primeiro grupo engloba os defeitos estruturais, *malformação e seqüência de malformação*. O segundo diz respeito à *deformação e seqüência de deformação*. O terceiro caracteriza-se pela *disrupção e seqüência de disrupção*. O quarto é denominado *displasia e seqüência de displasia* e o quinto grupo compreende pacientes com defeitos estruturais múltiplos que não podem ser explicados com base em um defeito inicial único e suas conseqüências, sendo, então, referidos como *síndromes malformativas*.

A seguir, definiremos alguns termos frequentemente empregados na abordagem dos defeitos congênitos:

Sequência: padrão de anomalias múltiplas explicadas com base em um único problema na morfogênese e que desencadeia uma cascata de malformações subsequentes. Indivíduos portadores de sequência podem ser categorizados como síndrome de malformações múltiplas, caso a conexão embriológica entre as malformações não seja reconhecida³.

Malformação: defeito morfológico de um órgão (defeito na organogênese) ou de uma região mais ampla do corpo (defeito na blastogênese), resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. Implica em uma causa genética (por exemplo, anomalias cromossômicas, mutações mendelianas, ou predisposição genética associada a determinantes multifatoriais). Como a embriogênese é um processo dinâmico, um erro localizado em um primórdio pode produzir uma cadeia de defeitos em uma série de estruturas derivadas, caracterizando uma **sequência de malformação**. Estas sequências ocorrem em todos os graus, podendo manifestar-se de forma muito discreta ou, até, muito graves. Considera-se a maioria das malformações um defeito em um campo morfogenético ou do desenvolvimento²².

Deformação: uma aparência, forma ou posição anormal de uma parte do corpo ocasionadas por forças mecânicas. Fatores extrínsecos ao embrião resultam em uma morfogênese alterada, usualmente do tipo modelador. As deformações são especialmente comuns durante o segundo trimestre de desenvolvimento, quando o feto é comprimido no saco amniótico e no útero.

Muitas deformidades são potencialmente reversíveis no período pós-natal, podendo desaparecer espontaneamente. Alguns tipos de **sequência de deformação** são mais frequentes e podem ser reconhecidos por seus padrões. Um exemplo é a sequência de deformação do oligodrâmnio, devido à perda de líquido amniótico. O risco de recorrência é muito baixo, exceto naqueles nos quais persista a causa da deformação, como nos casos de útero bicorno^{9,3}.

Disrupção: defeito morfológico de um órgão ou parte dele, ou, ainda, de regiões maiores do corpo, resultante de uma interferência do tipo destrutivo no processo de desenvolvimento originariamente normal. Assim, o feto estaria sujeito a um problema disruptivo inicial com consequente cascata de defeitos secundários, configurando a **sequência de disrupção**. Pode ser de origem vascular, infecciosa ou mecânica. O termo disrupção também pode ser aplicado às anomalias congênitas causadas por agentes ambientais, caso a exposição a eles interfira com o processo de desenvolvimento primariamente normal. Para o paciente, o termo disrupção é limitado a anomalias secundárias associadas à ruptura vascular, como o cisto poroencefálico nas coagulopatias maternas; a êmbolos, como nas amputações de membros, ou gastrosquise após morte de um gêmeo ou, ainda, constrição levando à disrupção de tecidos decorrentes da formação de bandas amnióticas^{22,3}.

Displasia: desorganização no arranjo de células e/ou tecido(s) resultando em alteração estrutural e/ou funcional. Em outras palavras, displasia é processo e consequência de anormalidades da histogênese. O espectro de consequências é denominado **sequência de displasia**. Um exemplo é a osteogênese imperfeita, na qual a anormalidade principal pode ser traduzida

por um defeito no tecido conjuntivo, que afeta simultaneamente vários órgãos, resultando em perda da função^{21,22}.

Síndrome: padrão de malformações múltiplas patogeneticamente relacionadas e não representando uma sequência. O termo síndrome implica em um padrão de anomalias menos compreendido que o padrão observado nas sequências, onde se conhece o evento inicial e a cascata de efeitos secundários. Com o tempo, uma síndrome pode vir a se tornar uma sequência. Por exemplo, a síndrome de Goldenhar pode cursar com microsomia hemifacial, mas envolve muitas outras regiões embriologicamente independentes (olhos, ouvidos, coração, vértebras), em contraste com um defeito localizado nos primeiros arcos branquiais cursando com microsomia hemifacial - hipoplasia assimétrica da mandíbula e orelha²³. **Síndromes de malformação** incluem as anormalidades genéticas e os teratógenos ambientais. Entretanto, existem muitas síndromes cuja etiologia ainda não está estabelecida^{22,3}.

Associação: ocorrência não aleatória de malformações múltiplas não identificadas como sequência ou síndrome, em dois ou mais indivíduos. Tipicamente compreende defeitos maiores que se desenvolvem com tempo embriológico similar. A associação VACTERL*, por exemplo, envolve derivados mesodérmicos que iniciam sua diferenciação entre o vigésimo e o vigésimo-quinto dia de vida intra-uterina.

Defeitos no campo de desenvolvimento: resultam de alterações no desenvolvimento relacionadas a um campo morfogenético, do tipo não

* Acrônimo formado pelas letras iniciais dos defeitos que podem vir associados: Vértebra, Anorectal, Cardiopatia, Tráqueo-Esofágico, Renal e membros (Limbs).

disruptivo. Em outras palavras, um grupo de primórdios embrionários que reagem de forma semelhante a diferentes estímulos dimorfogenéticos.

Malformações, como campo de defeitos, são causalmente heterogêneas: genes diversos ou anomalias cromossômicas podem desviar o desenvolvimento para uma via comum que vai resultar no mesmo fenótipo. Identificar defeitos no campo de desenvolvimento oferece o mesmo benefício que o reconhecimento de sequências porque torna possível relacionar anomalias aparentemente independentes a um único evento primário²². Um exemplo é o espectro de anomalias visto na holoprosencefalia, variando desde a agenesia pré-maxilar até a ciclopia, e que ocorre tanto de forma isolada como fazendo parte de inúmeras síndromes. A conexão entre causas primárias e anomalias secundárias é menos definida que nas sequências. Os defeitos de campo revelam vários genes controladores do desenvolvimento, conservados e usados ao longo do reino animal, que interagem para estabelecer o plano corpóreo animal e governam o desenvolvimento de pequenas regiões embrionárias. De modo geral, quando um defeito do campo de desenvolvimento ocorre de forma isolada, tem baixo risco de recorrência^{22,9}.

Segundo Smith³, para uma análise acurada de pacientes com múltiplas malformações, alguns princípios básicos devem ser observados:

- Não especificidade das malformações: ainda que seja rara, uma determinada malformação pode manifestar-se, por exemplo, em várias síndromes.

- Expressividade variável: nem todos os pacientes com uma mesma síndrome, associação ou sequência, manifestarão o mesmo fenótipo.
- Heterogeneidade: fenótipos similares podem resultar de etiologias diferentes. O exame da placenta é fundamental porque pode oferecer indícios que permitam diferenciar as fenocópias.

Dada à multiplicidade de causas e similaridade de fenótipos observados, a correta interpretação da natureza biológica dos defeitos congênitos requer o conhecimento de uma série de disciplinas científicas envolvidas no processo do desenvolvimento humano e/ou suas alterações. Portanto, é importante o domínio da morfologia, cuja disciplina mestra é a **anatomia**, além da embriologia, genética médica e teratologia, dentre outras.

Neste sentido, a **necropsia perinatal**, um exame morfológico, descritivo e sistemático completo de fetos e recém-nascidos, é considerada padrão-ouro para diagnosticar defeitos congênitos maiores e/ou menores, porventura não diagnosticados aos exames de imagem pré-natais^{24,8}. É de vital importância, tanto para os pais quanto para os clínicos (geneticistas, neonatologistas e pediatras), na medida em que complementa e/ou confirma diagnósticos pré-natais, reconhece malformações adicionais associando-as a síndromes genéticas e melhora o aconselhamento genético no que diz respeito a possíveis riscos de recorrência. Também fornece benefícios psicológicos para os pais, confirmando ou não a realidade das anomalias fetais⁸.

O anátomo-patologista é essencialmente um morfologista, como lhe confere o nome da especialidade. Dentre as atividades que exerce, a necropsia é um dos procedimentos mais abrangentes, que requer conhecimento amplo das enfermidades e suas consequências, quer do ponto de vista clínico, oncológico ou cirúrgico. É um procedimento laborioso e longo, necessitando de conhecimento prévio de disciplinas como anatomia, fisiologia, bioquímica, histologia, dentre outras, além de capacidade de julgamento, precisão e concisão na elaboração da sequência de eventos que culminaram no óbito.

Ao realizar necropsia de adultos, o anátomo-patologista compara, basicamente, os achados morfológicos do órgão “doente” com a imagem introjetada em sua memória do órgão “são”. A partir daí, classifica os achados morfológicos e elabora diagnósticos baseados nos grandes grupos de enfermidades: inflamatórias, circulatórias, degenerativas, imunológicas, ambientais e neoplásicas.

Já o anátomo-patologista especializado em patologia perinatal e/ou pediátrica, deve ter outra concepção ao examinar órgãos e tecidos de fetos e/ou crianças. Quando o exame de necropsia diz respeito a embriões e fetos normais (abortamentos espontâneos), o patologista tem a possibilidade de documentar as diferentes fases do desenvolvimento embriológico, tal qual ocorreria em um estudo experimental, que reproduz as diversas etapas do desenvolvimento. Por outro lado, quando a necropsia é direcionada a neomortos e natimortos com defeitos congênitos, é necessário que o patologista tenha conhecimento mais aprofundado das disciplinas de embriologia, genética, bioquímica e, principalmente, da dismorfologia, que trata das alterações na morfogênese. Desta forma, a patologia perinatal, na

abordagem dos defeitos congênitos, requer do especialista uma visão completa do ser em evolução.

O estudo dos defeitos congênitos, pode refletir insultos desde as fases mais precoces do desenvolvimento (blastogênese), passando pela organogênese, até as fases mais tardias do desenvolvimento intra-uterino (fenogênese), onde os órgãos estão completamente formados e podem, mesmo assim, sofrer deformações, a exemplo do que ocorre nos casos de oligodramnia grave²².

Outro importante método diagnóstico, utilizado no período pré-natal para detectar eventuais anomalias morfológicas fetais, é a **ultrassonografia**.

O exame ultrassonográfico na gravidez foi introduzido no início da década de 80²⁵ com três objetivos principais: refinar a data provável do parto; detectar gravidez múltipla e determinar o local de implantação da placenta. Com os avanços tecnológicos, os ultrassonografistas puderam, cada vez mais, obter detalhes maiores e mais precoces da morfologia fetal. Desta forma, é possível detectar alterações letais ou não, até mesmo entre as 10^a e 12^a semanas de gestação.

Nos países onde a interrupção da gravidez é legalizada, estudos ressaltando a correta interpretação da ultrassonografia pré-natal são frequentes na literatura médica^{8,26,27,28,29,30}. Estes trabalhos enfatizam a importância de diagnósticos pré-natais acurados, fornecendo aos pacientes subsídios para optar pela interrupção da gravidez, baseados em malformações incompatíveis com a vida, bem como para ratificar considerações éticas e legais.

Antonsson e colaboradores²⁷ ressaltam a importância da correlação entre os exames ultrassonográficos do 2º trimestre gestacional e os achados anatomo-patológicos das respectivas necropsias fetais. Concluem que, apesar do elevado grau de concordância entre estes dois métodos, as necropsias frequentemente fornecem informações adicionais de valor clínico e deveriam ser realizadas sempre que houvesse interrupção da gravidez.

Outra fonte de informações que pode dialogar com a ultrassonografia e a necropsia fetal é a **Declaração de Nascido Vivo**. Conforme já assinalado na justificativa, do ponto de vista prático, pode-se recorrer a ela, para fins de aconselhamento genético, em casos onde não haja disponibilidade de realização de necropsias.

O conhecimento do número de nascidos vivos de uma área, em um período de tempo, é imprescindível, pois o mesmo é componente de vários índices e coeficientes, além de fundamentar o planejamento de ações na área de saúde materno-infantil³¹.

Nos Estados Unidos da América do Norte, Suécia, Cuba e Itália, dentre outros países, a informação sobre nascidos vivos é obtida através de uma declaração ou certificado de nascimento, emitido pelo serviço onde ocorreu o parto. Este documento registra informações relativas às características do recém-nascido, da gravidez, do parto e da mãe. Este sistema de informação tem, como vantagem, utilizar documentos individualizados, preenchidos nos próprios serviços de saúde, evitando possíveis distorções e erros de transcrição de dados³².

No Brasil, na década de 70, o sistema de informação sobre nascimentos era operado, em nível nacional, pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (FIBGE), com base nas informações do Registro Civil. Estes dados, entretanto, mostravam, como principal distorção, a omissão do registro do nascimento, comprometendo toda a cobertura do sistema e a qualidade de todos os indicadores que utilizam o número de nascidos vivos³¹.

Considerando a existência de falhas do ponto de vista quantitativo no registro de nascidos vivos no Brasil e a impossibilidade de conhecer a distribuição dos nascidos vivos, segundo algumas variáveis importantes, sob a ótica clínico-epidemiológica, o Ministério da Saúde implantou então, em 1990, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC – tendo como documento base a Declaração de Nascido Vivo – DNV – com a finalidade de suprir estas lacunas³¹.

A DNV deve ser preenchida nos estabelecimentos de saúde para os nascimentos vivos ali ocorridos, ou para aqueles que, mesmo ocorrendo em outro local, tenham tido atendimento imediato na instituição. Nos casos de nascimentos domiciliares, a DNV é preenchida no momento do registro civil em cartórios³³. O fluxo de encaminhamento da DNV, as normas quanto ao seu preenchimento e o processamento das informações foram propostos pelo Ministério da Saúde e estão explicitados nos manuais de procedimentos e preenchimento da DNV^{33,34}.

O documento é apresentado em três vias, com as seguintes finalidades: a primeira destina-se à Secretaria Estadual de Saúde para fins estatísticos; a segunda destina-se à família para apresentação posterior no cartório no

momento do registro do nascimento; a terceira via, é arquivada no estabelecimento de saúde onde ocorreu o parto, para localizar as pacientes e os recém-nascidos, visando o planejamento de ações específicas de saúde. Esta terceira via pode ser remetida diretamente às unidades de saúde, através do hospital onde ocorreu o parto, objetivando uma efetiva vigilância do recém-nascido de alto risco, em locais onde a rede hospitalar e a rede básica de saúde tenham maior integração³³.

A partir de 2004, foi concluída a implantação do SINASC nos estados brasileiros. Os órgãos municipais de estatística (Secretarias Municipais de Saúde), responsáveis pelo processamento de dados e análise do SINASC, os enviam posteriormente ao Ministério da Saúde, que os publica no DATASUS (<http://www.datasus.gov.br>). Estes dados passam, então, a estar disponíveis, por município, em um prazo de, no máximo, dois anos após a sua ocorrência.

Em 2000, a variável **malformação congênita**^{**} foi introduzida na DNV, como um novo campo de registro obrigatório – o **Campo 34**^{***}. Este campo é constituído de duas partes: a primeira, por uma pergunta e possíveis respostas – **“Detectada alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica? Sim / não / ignorada”**. A segunda parte contém um espaço para a descrição da malformação e que, posteriormente, é codificada de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Ficaria, assim,

^{**} O termo “malformação congênita” será mantido no texto desta pesquisa, sempre que houver referência ao campo 34 da DNV, por ter sido assim descrito no documento oficial (DNV).

^{***} A partir de 2011 o SINASC passou a adotar um novo modelo de DNV, no qual o campo 34 foi subdividido em campo 6 (“detectada alguma anomalia ou defeito congênito? Sim/Não/Ignorada. Caso afirmativo usar o bloco anomalia congênita para descrevê-las”) e campo 41 (“descrever todas as anomalias ou defeitos congênitos observados”). Em nossa pesquisa, foi utilizado o modelo anterior (campo 34), vigente à época da coleta de dados.

estabelecida, de forma sistemática, a notificação dos defeitos congênitos, permitindo a observação permanente da prevalência das malformações ao nascimento. Considerando-se, porém, que a implementação do campo 34 é ferramenta relativamente recente (2000), há necessidade de estudos sobre a qualidade das informações nele contidas, ressaltando sua repercussão direta no sistema de vigilância epidemiológica da Saúde Pública³⁵.

Este documento oficial representa um elo entre a família, o médico e o Sistema de Saúde Pública, uma vez que, através dele, poderemos recuperar informações relacionadas aos diagnósticos de defeitos congênitos.

Por sua vez, a Anatomia Patológica, conjugada a outras disciplinas, poderá contribuir para sistematizar padrões e apontar possíveis hipóteses diagnósticas acerca dos defeitos congênitos.

Em nosso país, é imprescindível que o Sistema Único de Saúde se organize para oferecer as condições necessárias à abordagem deste problema, de importância inquestionável, que representa a segunda causa de morbimortalidade infantil e onera por demais as famílias que se vêem gestadoras de crianças com defeitos congênitos.

5 - HIPÓTESE

A necropsia perinatal, ao identificar os defeitos congênitos, possibilita sua classificação em categorias etiopatogênicas distintas, viabilizando um refinamento diagnóstico para fins de aconselhamento genético.

6 - MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um levantamento de necropsias fetais, neonatais e pediátricas realizadas no Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Fernandes Figueira (IFF), no período compreendido entre 01 de março de 2007 e 28 de fevereiro de 2009. De um total de 196 necropsias, identificou-se 143 casos (72,9%) de defeitos congênitos. Destes 143 casos, 64 (44,8%) correspondiam a natimortos e 79 (55,2%) a neomortos (óbito ocorrido nos primeiros 30 dias de vida). Este último grupo de malformados foi selecionado para constituir o material deste trabalho.

Foram revistos os achados de necropsia destes 79 neomortos e os respectivos prontuários médicos das gestantes. Também foram pesquisados os prontuários dos 28 neonatos que, por terem sobrevivido maior período de tempo, receberam registro de prontuário próprio. Destes prontuários, foram anotados os laudos dos exames de ultrassonografia do segundo trimestre de gestação e os dados referentes ao preenchimento do campo 34 da DNV, que dizem respeito às malformações congênitas presentes ao nascimento.

Trata-se de um **estudo retrospectivo, observacional, descritivo e transversal**, de um conjunto de necropsias de neomortos com defeitos congênitos, por um período consecutivo de dois anos.

Todos os casos de necropsia investigados foram formalmente autorizados por suas famílias através de consentimento livre e informado (Anexo 1).

Este projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos do IFF (CEP), aprovado com o protocolo

número 0027/11 datado de 09 de junho de 2011 e no CONEP sob o número 0027.0.008.000-11, datado de 18 de abril de 2011 (Anexo 2).

Tratando-se de pesquisa retrospectiva baseada em informações contidas em prontuários médicos e laudos de necropsias, foram mantidos em sigilo o nome das gestantes e de seus respectivos recém-natos. A pesquisadora respeitou a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em todos os seus postulados.

6.1 - AMOSTRA

Constituíram fontes da pesquisa os achados de necropsias de neomortos com defeitos congênitos, os prontuários das gestantes nos quais constavam os laudos de ultrassonografia do segundo trimestre gestacional e as DNVs, além dos prontuários de recém-nascidos, nos casos de sobrevida acima de 24 horas, e suas respectivas DNVs.

6.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neomortos com defeitos congênitos nascidos na Maternidade Clóvis Corrêa da Costa do IFF, FIOCRUZ – RJ e necropsiados no Departamento de Anatomia Patológica do IFF, no período compreendido entre 01 de março de 2007 e 28 de fevereiro de 2009.

6.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Neomortos sem defeitos congênitos e neomortos com ou sem defeitos congênitos que não tenham nascido na maternidade do IFF.

6.2 - MÉTODOS E TÉCNICAS

6.2.1 Exame necroscópico

A rotina empregada no Departamento de Anatomia Patológica do IFF constou do registro numérico, em ordem cronológica, da solicitação de necropsia devidamente autorizada pelo responsável, seguindo o protocolo de necropsia recomendado por Potter em seu livro *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*²², modificado por Aparecida Garcia* (Anexo 3).

O exame foi constituído, inicialmente, por documentação fotográfica do cadáver, em posições ventral e dorsal, com o cuidado de detalhar a(s) malformação(ões) encontradas. Fotos da *facies* (frontal e perfil), membros superiores e inferiores, dorso e genitália foram realizadas de acordo com a enfermidade. A seguir, procedeu-se à documentação radiológica dos casos que se fizeram necessários, em incidências anterior, posterior e perfil, somada aos detalhamentos (cabeça, membros, coluna).

Na etapa seguinte, procedeu-se à ectoscopia minuciosa (exame externo do feto), tendo sido tomadas as medidas principais (comprimento total, comprimento crânio-caudal, comprimento dos pés, perímetros cefálico, torácico

* Aparecida Gomes Pinto Garcia (1922-1999), patologista pioneira em patologia feto-placentária no Brasil e discípula de Edith Potter. Desenvolveu suas atividades de rotina e pesquisa no IFF, por mais de 40 anos.

e abdominal), peso e sexo. O exame externo foi ainda constituído pela descrição detalhada da cabeça, corpo e membros. Na cabeça, anotou-se sua configuração, cor e tipo de pelos, medida dos diâmetros cranianos e das fontanelas, tipo de *facies*, medida das fendas palpebrais e distância interocular, inclinação dos olhos, cor de escleras e conjuntivas, pupilas e córneas. Região malar, nariz, medida do *filtrum* (distância naso-labial), boca, língua e palato, mento e orelhas também foram detalhados. Descrição do pescoço, tórax, abdome, genitália externa, dorso, ânus, membros superiores e inferiores concluíram o exame externo.

O exame interno do cadáver iniciou-se pela cabeça com abertura das janelas bi-parietais, observação da integridade dos elementos de sustentação e da veia de Galeno, retirada, em bloco, do cérebro e cerebelo, que foram pesados e descritos. Anotações sobre a base do crânio, hipófise, bulbos olfatórios e quiasma óptico foram feitas. Ainda, na base do crânio, procedeu-se à retirada dos rochedos (ouvido interno). Os globos oculares somente puderam ser removidos com autorização especial dos familiares, tendo em vista problemas judiciais. Para exposição das vísceras tóraco-abdominais, empregou-se a técnica da incisão em Y invertido, com a retirada do gradil costal, acompanhada de documentação fotográfica panorâmica das respectivas cavidades. O relatório descritivo das vísceras foi feito no sentido crânio-caudal, por monoblocos: torácico, abdominal e retroperitonal. Foram retirados glândulas salivares, tireóide, timo, pulmões, coração e vasos da base, traquéia, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, baço, fígado, vesícula biliar, pâncreas, supra-renais, rins, ureteres, bexiga e gônadas. A necropsia fetal requer a retirada do músculo da panturrilha, extremidade distal do fêmur e

medula espinhal. Todas as vísceras sólidas foram pesadas e seu peso comparado com tabela-padrão³⁶. Procedeu-se à descrição de todos os órgãos, de acordo com sua morfologia normal ou anômala, coloração, consistência, número de lobos (pulmões), espessura das cavidades e integridade dos septos do coração, permeabilidade da luz de órgãos ocos, como o tubo digestivo, ureteres, traquéia e brônquios, e vasos extra-numerários ou de trajeto anormal. A documentação fotográfica foi feita conforme a necessidade do registro da anomalia encontrada e, eventualmente, foram realizadas fotos de órgãos normais para obtenção de parâmetros de comparação. Vale ressaltar que o exame ectoscópico detalhado de um feto pode representar 50% ou mais do diagnóstico final, dependendo do tipo de enfermidade.

O exame necroscópico só estará completo com a avaliação da placenta, considerada víscera fetal (Anexo 3). De forma semelhante à necropsia, a placenta foi registrada e submetida à documentação fotográfica. Posteriormente o órgão foi pesado, medido e descrito, iniciando-se pela superfície fetal, onde foram anotados: coloração, transparência, número de troncos vasculares, presença de âmnio nodoso, cistos e hemorragias. Na superfície materna ou decidual, foram descritos os lobos, sua delimitação e coloração, a presença de infartos, tromboses, hematomas, tumorações e, finalmente, na superfície de corte, a espessura da placa vilosa. O cordão umbilical também foi medido, anotados o número de vasos (duas artérias e uma veia), coloração da geléia de Wharton, presença de nós verdadeiros ou falsos, varicosidades e o local da inserção do cordão, se central, periférico ou nas membranas.

À medida que os órgãos foram retirados, descritos, pesados e medidos, pequenas fatias ou amostras foram simultaneamente coletadas em vasilhame apropriado para fixação dos tecidos. O método de fixação empregado consistiu na imersão de fragmentos viscerais em solução tamponada de formaldeído a 10% por um mínimo de 24 horas.

Ao final deste procedimento, um relatório foi elaborado baseado nos achados anatômicos ou morfológicos, servindo como guia provisório para que uma equipe médica multidisciplinar pudesse tomar medidas iniciais, até que o laudo final (macro e microscópico) estivesse disponibilizado.

Para a confecção de lâminas a partir de cortes histológicos de tecidos, foram selecionadas, em média, 30 (trinta) amostras representativas de cada um dos órgãos fetais, previamente fixados em solução tamponada de formaldeído. Estas amostras foram acondicionadas em pequenos recipientes próprios (cassetes histológicos), devidamente identificados e numerados.

Seguiu-se o processamento da técnica histológica de inclusão em parafina³⁷: o tecido fixado foi lavado em água corrente por meia hora e a seguir sofreu desidratação progressiva em série crescente de álcoois (álcool 80% - 2 vezes, álcool absoluto – 3 vezes; 1 a 2 horas cada um). Procedeu-se, então, a diafanização do tecido com xilol ou benzol (1 a 2 horas). A seguir colocou-se em parafina a 56°C em estufa por cerca de 1 hora, trocando-se para novo banho de parafina à mesma temperatura. Procedeu-se então à inclusão propriamente dita ou montagem em bloco de parafina, corte em micrótomo, desparafinização e coloração das lâminas. A coloração empregada de rotina foi a hematoxilina-eosina.

O processo foi concluído pela leitura microscópica das lâminas feita por equipe de patologistas especializados, sendo elaborado o laudo.

6.2.2 Classificação dos defeitos congênitos

A classificação utilizada foi a proposta por Smith³ e por nós modificada. Compreende cinco grandes grupos de categorias etiopatogênicas:

- Grupo I: **MALFORMAÇÃO**
 1. **Malformação isolada**
 2. **Malformações múltiplas (*)**

- Grupo II: **DEFORMAÇÃO E SEQUÊNCIA DE DEFORMAÇÃO;**

- Grupo III: **DISRUPÇÃO E SEQUÊNCIA DE DISRUPÇÃO;**

- Grupo IV: **DISPLASIA E SEQUÊNCIA DE DISPLASIA;**

- Grupo V: **INDETERMINADO.**

(*) Para as malformações múltiplas, houve distinção entre sequência de malformações, síndromes reconhecíveis com etiologia confirmada, síndromes reconhecíveis sem etiologia confirmada, associação preferencial ou não, e defeitos do campo primário de desenvolvimento.

6.2.3 Correlação anátomo-clínica

Semanalmente, foram discutidos dois a três casos de necropsia por uma equipe multidisciplinar composta de anátomo-patologistas, geneticistas, neonatologistas, obstetras com experiência em medicina fetal e radiologistas.

Nesta ocasião, foram analisadas as documentações fotográficas e radiológicas, os achados anátomo-patológicos das necropsias e das placentas. Também foram listadas informações dos neonatos com defeitos congênitos nascidos no IFF, colhidas a partir das fichas de captação de dados do ECLAMC. Estas informações eram relativas à anamnese obstétrica, história familiar, exame físico do recém-nascido e intercorrências no período neonatal, exames realizados durante a gestação ou no período neonatal, tais como ultrassonografia, ecocardiograma e estudos citogenéticos, dentre outros. Tais informações, somadas aos achados morfológicos das necropsias e sua respectiva documentação iconográfica, compuseram uma ficha que denominamos **FICHA DE ANÁLISE** (Anexo 4).

Para concluir o preenchimento desta ficha de análise, os casos foram enquadrados em uma das cinco categorias etiopatogênicas da classificação de Smith³, modificada por nós e já detalhada no item 6.2.2.

Nos casos em que os dados foram insuficientes para estabelecer a correlação, o caso foi re-estudado pela equipe. Para tanto, foi realizado novo contato com a família, buscando complementação clínica e as conclusões obtidas, acrescentadas às fichas de análise.

6.2.4 Ultrassonografia pré-natal

Foram compilados os dados ultrassonográficos dos prontuários das gestantes assistidas no IFF e realizados rotineiramente no segundo trimestre gestacional (18 a 24 semanas).

6.2.5 Declaração de Nascido Vivo

As DNVs dos casos estudados foram obtidas dos prontuários médicos de gestantes assistidas no IFF e de recém-nascidos com óbito ocorrendo até 30 dias a partir da data do nascimento. Foi analisado, especificamente, o preenchimento do campo 34 das DNVs, que diz respeito à presença, ausência ou desconhecimento de malformação congênita (sim / não / ignorada) e sua descrição (Anexo 5).

6.3 - ANÁLISE DE DADOS

6.3.1 Grupos de confrontação

Para confirmar o papel da necropsia de neomortos com defeitos congênitos, foram utilizados dois grupos de confrontação: o **Grupo I** compreendendo os dados dos laudos de USG e o **Grupo II**, os dados do campo 34 das DNVs, ambos comparados de *per si* com os achados morfológicos das necropsias (Anexos 6 e 7).

Estes dois grupos foram submetidos, inicialmente, a uma avaliação por um geneticista clínico pertencente a outra unidade hospitalar, também da rede

pública, e pelo próprio autor (análise de concordância interobservador). O avaliador não tinha conhecimento prévio dos casos estudados, recebeu instruções quanto à locação dos casos em subgrupos, segundo a classificação utilizada²⁷ e por nós modificada, citada a seguir. A necropsia fetal foi considerada o padrão a ser comparado.

Classificação de Antonsson e cols.²⁷ modificada:

Grupo I – comparação entre os dados ultrassonográficos do segundo trimestre gestacional com os achados de necropsia, subdivididos em três subgrupos:

- **IA** – Concordância total entre os dados de ultrassonografia pré-natal e os achados de necropsia ou diferenças mínimas que não modificam o diagnóstico;
- **IB** – Os achados da necropsia confirmam os dados das ultrassonografias, mas acrescentam outros dados importantes que podem modificar o diagnóstico final;
- **IC** – Discordância total entre os dados ultrassonográficos e os achados de necropsia, ou os achados de necropsia não confirmam todos os dados ultrassonográficos, o que modificaria o diagnóstico final.

Grupo II – comparação entre os dados do campo 34 das DNV com os achados de necropsia, também inseridos em três subgrupos:

- **IIA** – Concordância total entre os dados do campo 34 e os achados de necropsia, podendo apresentar diferenças mínimas que não modificam o diagnóstico;
- **IIB** – a necropsia confirma os dados do campo 34 e acrescenta achados importantes, que podem modificar o diagnóstico final;
- **IIC** – Discordância total entre os achados de necropsia e os dados do campo 34, ou os achados de necropsia não confirmam todos os dados do campo 34, o que modificaria o diagnóstico final.

Cada caso foi alocado nos subgrupos **A, B, C**, de acordo com o grau de concordância entre os dados de USG e os achados de necropsia e, procedimento semelhante foi adotado para os dados do campo 34 das DNVs comparados com as respectivas necropsias.

Para dar maior embasamento ao estudo foi sugerida uma nova análise de concordância, realizada nos mesmos moldes da análise inicial, após treinamento do avaliador.

O treinamento consistiu em esclarecimentos nos casos de dúvida, visando reduzir o risco de falsas interpretações e dando nova oportunidade para que os detalhes de cada caso pudessem ser melhor raciocinados dos pontos de vista clínico e patológico.

6.3.2 Análise estatística

Para análise estatística de concordância inter-observador e intra-observador foi empregado o coeficiente kappa de Cohen e a interpretação da concordância foi feita de acordo com os seguintes valores:

Valor de kappa	Concordância
0	Pobre
0 – 0,20	Ligeira
0,21 – 0,40	Considerável
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1	Excelente

O programa de computador utilizado foi o SPSS, *Statistics 17.0*, Inc., USA.

7 - RESULTADOS

No levantamento das necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica do IFF/FIOCRUZ no período de 01 de março de 2007 a 28 de fevereiro de 2009, foram identificados 79 casos de neomortos com defeitos congênitos, que constituíram o material deste estudo. Dos respectivos prontuários, foram localizados 78 laudos de ultrassonografia do segundo trimestre de gestação e 76 Declarações de Nascido Vivo, contendo dados referentes ao campo 34, que serviram de base para análise comparativa.

Objetivo específico (3.2.1): Comparar os dados dos laudos de ultrassonografia pré-natal do segundo trimestre com os achados morfológicos de necropsia.

Inicialmente, o Avaliador e o Autor confrontaram os 78 dados dos laudos de USG do segundo trimestre com os achados de necropsia – Grupo I (Anexo 6). Os resultados obtidos, utilizando a classificação de Antonsson e cols.²⁷ modificada pelo Autor, estão expressos no Quadro 3.

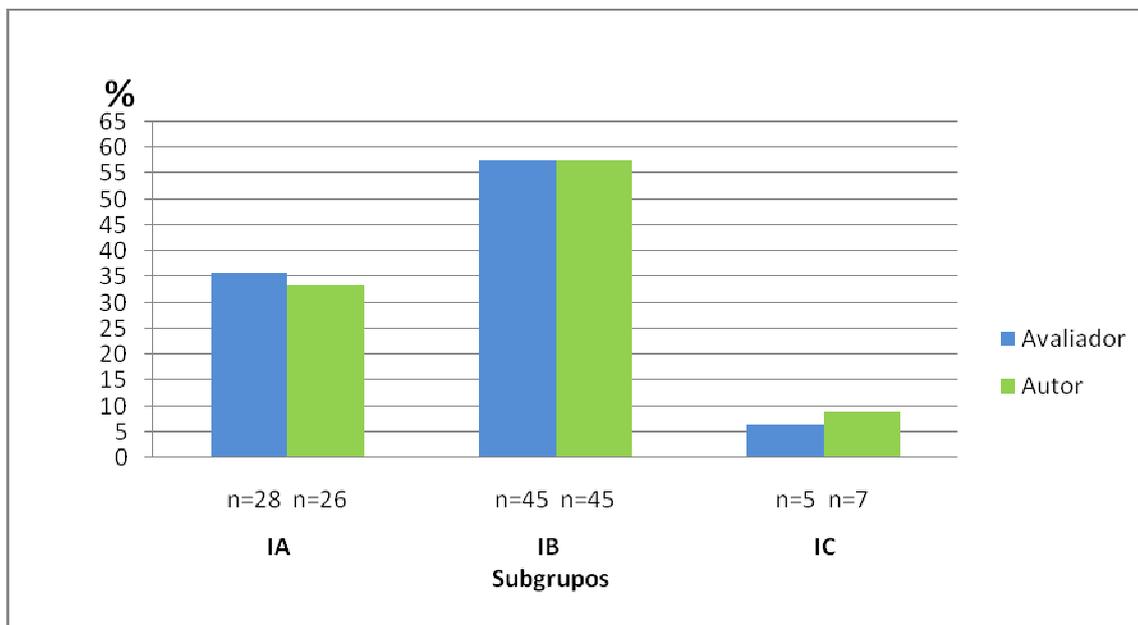
QUADRO 3: USG x NEC: CLASSIFICAÇÃO EM SUBGRUPOS A, B, C

Caso	AVAL	AUTOR	Caso	AVAL	AUTOR
1	B	B	41	A	A
2	B	B	42	A	A
3	B	B	43	B	B
4	A	B	44	C	C
5	B	B	45	B	B
6	B	B	46	A	A
7	B	C	47	A	A
8	B	B	48	C	C
9	B	B	49	A	A
10	B	B	50	A	A
11	B	B	51	B	B
12	A	A	52	A	A
13	B	B	53	B	B
14	A	A	54	A	B
15	B	B	55	A	A
16	B	B	56	A	A
17	A	A	57	B	B
18	A	A	58	B	B
19	A	A	59	B	B
20	A	A	60	A	B
21	B	B	61	A	A
22	A	A	62	A	A
23	B	B	63	B	B
24	-	-	64	B	B
25	B	B	65	B	B
26	B	B	66	B	B
27	A	A	67	B	B
28	A	A	68	A	A
29	B	B	69	A	A
30	B	B	70	B	B
31	A	A	71	B	B
32	B	B	72	B	B
33	C	C	73	B	B
34	B	B	74	B	B
35	B	B	75	B	A
36	B	B	76	B	C
37	A	A	77	B	B
38	C	C	78	A	A
39	C	C	79	B	B
40	B	B			

USG = ultrassonografia; NEC = necropsia; AVAL = avaliador; A = concordância total entre os dados de ultrassonografia pré-natal e os achados de necropsia ou diferenças mínimas que não modificam o diagnóstico; B = os achados da necropsia confirmam os dados das ultrassonografias, mas acrescentam dados importantes que podem modificar o diagnóstico final; C = discordância total entre os dados ultrassonográficos e os achados de necropsia, ou os achados de necropsia não confirmam todos os dados ultrassonográficos, o que modificaria o diagnóstico final.

O gráfico 3 expressa a proporção de casos distribuídos nos subgrupos A,B,C, de acordo com o Avaliador e o Autor, após comparação dos dados de ultrassonografia com os achados de necropsia.

Gráfico 3 USG x NEC: Proporção de casos nos subgrupos IA, IB, IC



USG = ULTRASSONOGRÁFIA; NEC = NECROPSIA; n = NÚMERO DE CASOS

A distribuição (gráfico 3) para o subgrupo IA foi de 28 casos (35,9%) - Avaliador e 26 casos (33,4%) - Autor. Nesta avaliação inicial, a maioria dos casos foi alocada no subgrupo IB, 45 casos (57,7%) - Avaliador e Autor. Já no subgrupo IC, a frequência foi 6,4% (5 casos) e 9% (7 casos) para Avaliador e Autor, respectivamente.

A tabela 2 corresponde à análise estatística de concordância interobservador (Avaliador X Autor) para os subgrupos do grupo I (comparação entre os dados de USG e os achados de necropsia). Houve concordância de 89,3% para o subgrupo A; 93,3% para o subgrupo B e para o subgrupo C,

apesar da concordância ter sido de 71,7%, o número de casos foi pouco significativo estatisticamente. O índice kappa encontrado foi 0,86 (excelente).

Tabela 2: USG x NEC: Análise de concordância interobservador

		AUTOR			Total	
		IA	IB	IC		
AVAL	IA	N	25	3	0	28
		% AUTOR	89,3%	10,7%	0%	100,0%
	IB	N	1	42	2	45
		% AUTOR	2,2%	93,3%	4,4%	100,0%
	IC	N	0	0	5	5
		% AUTOR	0%	0%	71,7%	100,0%
TOTAL	N	26	45	7	78	
	% AUTOR	33,3%	57,7%	9,0%	100,0%	

USG=ULTRASSONOGRRAFIA; NEC=NECROPSIA; AVAL=AVALIADOR; IA=SUBGRUPO IA; IB=SUBGRUPO IB; IC=SUBGRUPO IC

O quadro 4 mostra os dados ultrassonográficos e os achados de necropsia dos casos em que houve discordância entre o Avaliador e o Autor na classificação inicial em subgrupos A, B e C.

**QUADRO 4 – USG x NEC: CASOS DISCORDANTES AUTOR x AVALIADOR
(Avaliação inicial)**

Caso	USG	NECROPSIA	AU	AVAL
4	Defeito parede abdominal anterior Escoliose acentuada Ápice coração herniado pelo diafragma (Pentalogia Cantrell?)	Complexo <i>limb-body-wall</i> : onfalocele volumosa e íntegra aderida à placenta+ectopia <i>cordis</i> Hipoplasia pulmonar bilateral Escoliose tóraco-lombar Pés tortos Hidronefrose bilateral discreta Brevidade cordão umbilical+AUU	B	A
7	CIV perimembranoso Cisto pequeno cordão umbilical Rim D não visualizado Rim E + bexiga normais CIUR	CIV alto + cardiomegalia Agenesia do esterno Rins em ferradura Hipoplasia tímica Hipoplasia adrenal bilateral <i>Facies</i> síndrômica (hipertelorismo + <i>filtrum</i> alargado + boca e mento pequenos + nariz afilado + orelhas baixas Camptodactilia generalizada Clinodactilia quirodáctilos 2ºs pododáctilos > 1ºs Rigidez articular dos joelhos Rotação dos pés para a D	C	B
54	Holoprosencefalia Braquicefalia acentuada + macrocefalia Anomalias faciais: hipertelorismo + arrinia + lábios normais Estômago pequeno Inserção marginal cordão umbilical	Holoprosencefalia Hidrocefalia Braquicefalia Agenesia hipófise e bulbos olfatórios Hipertelorismo+microftalmia Arrinia Microstomia Palato ogiva + fenda palatina posterior Prega palmar única E Amputação+constricção 3º/4º quirodáctilos E	B	A
60	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia timo Hipoplasia suprarrenais Lábio leporino Fenda palatina D	B	A
75	Hidrocefalia acentuada + macrocefalia (sugestivas estenose aqueduto <i>Sylvius</i>) Pés tortos Microftalmia + nariz curto + micrognatismo Prega cutânea occipital aumentada Cifose cervicotorácica Tórax em sino	Hidrocefalia volumosa Derrames cavitários Pés tortos Nariz pequeno +micrognatia+orelhas baixas	A	B
76	<i>Prune-belly</i> (circunferência abdominal aumentada) Bexiga aspecto normal Sexo fetal não identificado Circunferência torácica diminuída Ascite fetal Dolicocefalia	Seqüência urogenital (agenesia uretral,vaginal e retal com fístula para cloaca volumosa) Útero bicorno Hidronefrose bilateral leve Hipoplasia pulmonar bilateral+ lobulação anômala pulmão D Hipoplasia timo Luxação quadril E Tórax em sino <i>Facies</i> de Potter Hidropisia feto-placentária	C	B

USG = ULTRASSONOGRRAFIA; AU = AUTOR; AVAL = AVALIADOR

Após treinamento, o Avaliador e o Autor confrontaram novamente os 78 dados de USG do segundo trimestre com os achados de necropsia – Grupo I, utilizando a classificação já referida, e os resultados estão no Quadro 5.

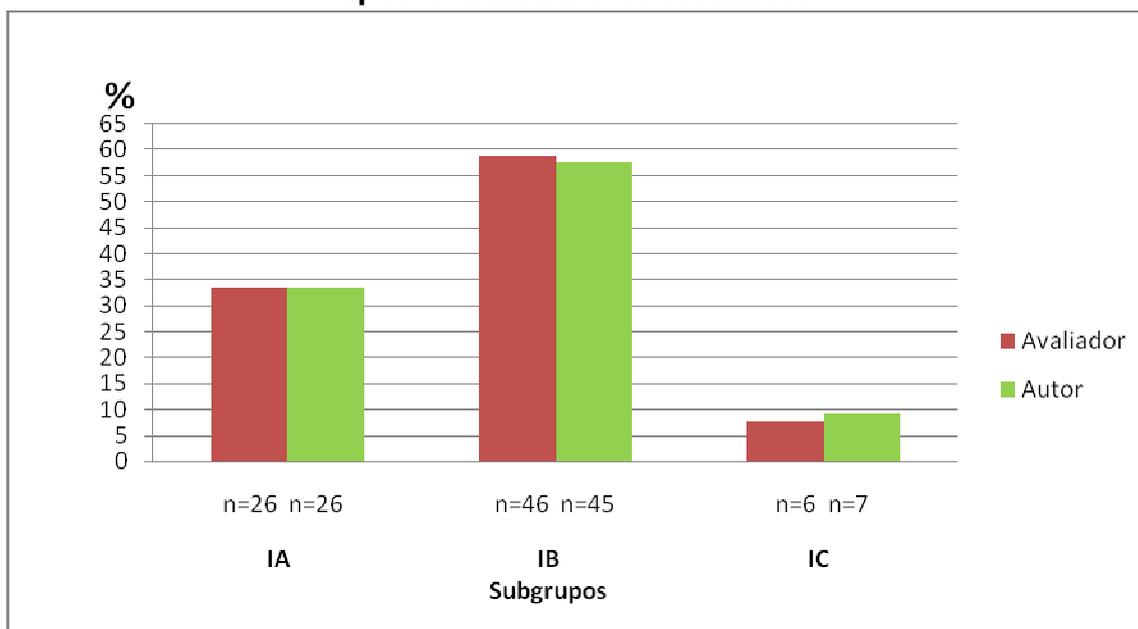
QUADRO 5 - USG x NEC: CLASSIFICAÇÃO EM SUBGRUPOS A,B,C APÓS TREINAMENTO DO AVALIADOR

Caso	AVAL	AUTOR	Caso	AVAL	AUTOR
1	B	B	41	A	A
2	B	B	42	B	A
3	B	B	43	B	B
4	B	B	44	C	C
5	B	B	45	B	B
6	B	B	46	A	A
7	B	C	47	A	A
8	B	B	48	C	C
9	B	B	49	A	A
10	B	B	50	A	A
11	B	B	51	B	B
12	A	A	52	A	A
13	B	B	53	B	B
14	A	A	54	B	B
15	B	B	55	A	A
16	B	B	56	A	A
17	A	A	57	B	B
18	A	A	58	B	B
19	A	A	59	B	B
20	A	A	60	A	B
21	B	B	61	A	A
22	A	A	62	A	A
23	B	B	63	B	B
24	-	-	64	B	B
25	B	B	65	B	B
26	B	B	66	B	B
27	A	A	67	B	B
28	A	A	68	A	A
29	B	B	69	A	A
30	B	B	70	B	B
31	A	A	71	B	B
32	B	B	72	B	B
33	C	C	73	B	B
34	B	B	74	B	B
35	B	B	75	A	A
36	B	B	76	C	C
37	A	A	77	B	B
38	C	C	78	A	A
39	C	C	79	B	B
40	B	B			

USG = ultrassonografia; NEC = necropsia; AVAL = avaliador; A = concordância total entre os dados de ultrassonografia pré-natal e os achados de necropsia ou diferenças mínimas que não modificam o diagnóstico; B = os achados da necropsia confirmam os dados das ultrassonografias, mas acrescentam dados importantes que podem modificar o diagnóstico final; C = discordância total entre os dados ultrassonográficos e os achados de necropsia, ou os achados de necropsia não confirmam todos os dados ultrassonográficos, o que modificaria o diagnóstico final.

O gráfico 4 expressa a proporção dos subgrupos A,B,C, classificados pelo Avaliador após treinamento, comparando, uma vez mais, os dados de ultrassonografia com os achados de necropsia.

Gráfico 4 USG x NEC: Proporção de casos nos subgrupos IA, IB, IC, após treinamento do Avaliador



USG = Ultrassonografia; NEC = Necropsia; n = número de casos

A nova classificação (gráfico 4) dos casos nos três subgrupos do grupo I feita pelo Avaliador “treinado” mostrou, para o subgrupo IA, frequência de 33,4% (26 casos). À semelhança do que ocorreu na primeira avaliação, a maioria dos casos (46 casos) foi alocada pelo Avaliador no subgrupo IB (58,9%) e, no subgrupo IC, a frequência por ele encontrada foi 7,7% (6 casos).

Da mesma forma, uma nova análise estatística de concordância interobservador (Avaliador X Autor) para os mesmos dados de USG foi realizada. Os resultados estão referidos na tabela 3. Houve concordância em 96,2% para o subgrupo IA e 97,8% para o Subgrupo IB e, para o subgrupo IC,

a frequência de 85,7% não é estatisticamente significativa, devido ao pequeno número de casos. O índice kappa encontrado foi 0,93 (excelente), demonstrando maior consenso entre avaliador e Autor.

Tabela 3 - USG x NEC: análise de concordância interobservador após treinamento do Avaliador

		AUTOR			Total	
		IA	IB	IC		
AVAL	IA	N	25	1	0	26
		% AUTOR	96,2%	2,2%	,0%	33,3%
	IB	N	1	44	1	46
		% AUTOR	3,8%	97,8%	14,3%	59,0%
	IC	N	0	0	6	6
		% AUTOR	,0%	,0%	85,7%	7,7%
TOTAL		N	26	45	7	78
		% AUTOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

USG = ULTRASSONOGRRAFIA; NEC = NECROPSIA; AVAL = AVALIADOR; IA=SUBGRUPO IA; IB=SUBGRUPO IB; IC=SUBGRUPO IC

O quadro 6 detalha os dados ultrassonográficos e os achados de necropsia dos casos em que houve discordância entre o Avaliador e o Autor na classificação em subgrupos A,B e C, após treinamento do Avaliador.

**QUADRO 6 - USG x NEC: CASOS DISCORDANTES AUTOR x AVALIADOR
após treinamento do Avaliador**

Caso	USG	NECROPSIA	AU	AVAL
7	CIV perimembranoso Cisto pequeno cordão umbilical Rim D não visualizado Rim E + bexiga normais CIUR	CIV alto + cardiomegalia Agenesia do esterno Rins em ferradura Hipoplasia tímica Hipoplasia adrenal bilateral Facies sindrômica (hipertelorismo + filtrum alargado + boca e mento pequenos + nariz afilado + orelhas baixas Camptodactilia generalizada Clinodactilia quirodáctilos 2ºs pododáctilos > 1ºs Rigidez articular dos joelhos Rotação dos pés para a D	C	B
42	Anencefalia Ossos longos antebraço D encurtados + articulação fixa punho	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais Anquilose punho E AUU	A	B
60	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia timo Hipoplasia suprarrenais Lábio leporino Fenda palatina D	B	A

USG = ULTRASSONOGRRAFIA; AU = AUTOR; AVAL = AVALIADOR

Objetivo específico (3.2.2): Comparar os dados do preenchimento do campo 34 das Declarações de Nascido Vivo com os achados morfológicos de necropsia.

Com a mesma metodologia, o Avaliador e o Autor confrontaram os 76 dados do campo 34 das DNVs com os achados de necropsia – Grupo II (Anexo 7). Os resultados obtidos, utilizando, igualmente, a classificação proposta por Antonsson e cols.²⁷ e modificada pelo Autor, estão referidos no Quadro 7.

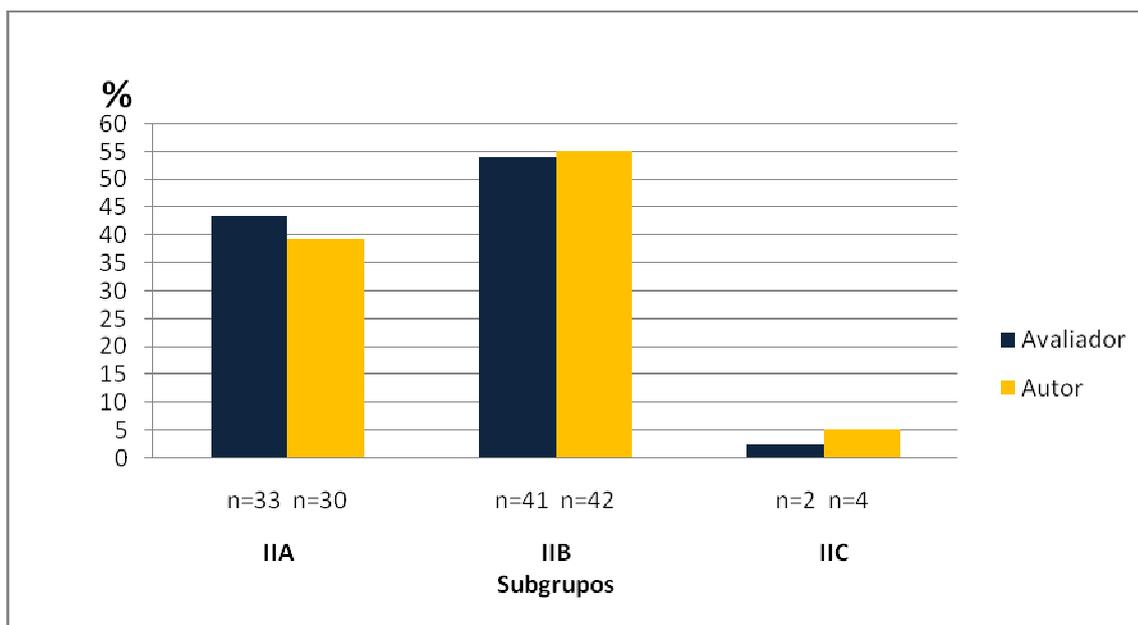
QUADRO 7 - DNV x NEC: CLASSIFICAÇÃO EM SUBGRUPOS A,B,C

Caso	AVAL	AUTOR	Caso	AVAL	AUTOR
1	-	-	41	A	B
2	B	B	42	A	A
3	B	B	43	B	B
4	B	B	44	A	A
5	B	B	45	B	B
6	B	A	46	A	A
7	A	A	47	A	A
8	B	B	48	C	C
9	B	B	49	B	B
10	-	-	50	A	A
11	B	B	51	B	B
12	A	A	52	A	A
13	A	A	53	B	B
14	A	A	54	B	B
15	B	B	55	A	A
16	B	B	56	A	A
17	B	B	57	B	B
18	B	B	58	B	B
19	A	A	59	A	A
20	A	A	60	A	A
21	B	B	61	A	A
22	A	A	62	A	A
23	B	B	63	A	B
24	-	-	64	A	B
25	A	A	65	B	B
26	B	B	66	A	B
27	A	A	67	B	B
28	A	A	68	A	A
29	B	B	69	A	A
30	B	B	70	B	B
31	A	A	71	B	B
32	C	C	72	A	B
33	B	B	73	B	B
34	A	A	74	B	B
35	B	C	75	B	B
36	B	C	76	B	B
37	A	A	77	B	B
38	B	A	78	A	A
39	B	B	79	B	B
40	B	B			

DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); NEC = necropsia; AVAL = avaliador; A = concordância total entre os dados do campo 34 e os achados de necropsia, podendo apresentar diferenças mínimas que não modificam o diagnóstico; B = a necropsia confirma os dados do campo 34 e acrescenta achados importantes, que podem modificar o diagnóstico final; C = discordância total entre os achados de necropsia e os dados do campo 34, ou os achados de necropsia não confirmam todos os dados do campo 34, o que modificaria o diagnóstico final.

O gráfico 5 mostra a frequência dos subgrupos A,B,C, classificados pelo mesmo Avaliador e o Autor, após confrontação dos achados de necropsia com os dados do campo 34 das DNVs.

Gráfico 5 DNV x NEC: Proporção de casos nos subgrupos IIA, IIB, IIC



DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); NEC = Necropsia; n = número de casos

A distribuição dos casos (gráfico 5) para o subgrupo IIA foi de 33 casos (43,4%) para o Avaliador e 30 casos (39,4%) para o Autor. Nesta avaliação inicial, a maioria dos casos foi inserida no subgrupo IIB: 41 casos (54%) para o Avaliador e 42 (55,3%) para o Autor. No subgrupo IIC, a proporção de casos foi de, respectivamente, 2,6% (2 casos) para o Avaliador e 5,3% (4 casos) para o Autor.

A tabela 4 corresponde à análise estatística de concordância interobservador (Avaliador X Autor) para os subgrupos do grupo II (comparação entre os dados do campo 34 das DNVs e os achados de necropsia). A concordância foi de 93,3% para o subgrupo A, 88,1% para o B e, no subgrupo

IIC, não houve número estatisticamente significativo de casos para análise. O índice kappa encontrado foi 0,77.

Tabela 4 - DNV x NEC: Análise de concordância interobservador

		AUTOR			Total	
		IIA	IIB	IIC		
AVAL	IIA	N	28	5	0	33
		% AUTOR	93,3%	11,9%	,0%	43,4%
	IIB	N	2	37	2	41
		% AUTOR	6,7%	88,1%	50,0%	53,9%
	IIC	N	0	0	2	2
		% AUTOR	,0%	,0%	50,0%	2,6%
TOTAL	N	30	42	4	76	
	% AUTOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); NEC = NECROPSIA; AVAL = AVALIADOR;
IIA=SUBGRUPO IIA; IIB=SUBGRUPO IIB; IIC=SUBGRUPO IIC.

O quadro 8 detalha os dados do campo 34 da DNV e os achados de necropsia dos casos em que houve discordância entre a classificação inicial do Avaliador e a do Autor nos subgrupos A,B e C.

**QUADRO 8 – DNV x NEC: CASOS DISCORDANTES AUTOR x AVALIADOR
(Avaliação inicial)**

Caso	DNV (campo 34)	NECROPSIA	AU	AVAL
6	Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar	Acondrogênese tipo IA Hipoplasia pulmonar bilateral Hematoma retroplacentário	A	B
35	Hérnia diafragmática Ânus imperfurado	Eventração diafragmática E Cardiopatía complexa: CIA+CIV+ hipoplasia artéria pulmonar Facies grosseira Baço acessório Redundância cólon E Imperfuração anal Criptorquidia bilateral Sinus sacral Micropênis Hipoplasia pulmonar AUU	C	B
36	Malformação não especificada	Malformação de <i>Dandy-Walker</i> (hidrocefalia + cisto cerebello) Cifoescoliose Rigidez articular membros superiores / inferiores / quadril Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical	C	B
38	Agenesia renal bilateral	Seqüência oligoâmnio: agenesia renal bilateral + estenose uretra Atresia do reto + fístula uretral Hipoplasia pulmonar AUU	A	B
41	Hidropisia fetal Hemangiomas	Linfangioma parede torácica D Derrame pleural D Atelectasia pulmão D	B	A
63	Displasia esquelética letal	Displasia esquelética Fenda palatina completa bilateral Hérnia inguino-escrotal D Agenesia testículo E Hipoplasia pulmonar bilateral	B	A
64	Hidrocefalia severa Rins policísticos	Hidrocefalia volumosa + cisto plexo coróide+meningocistocele occipital Rins policísticos em esponja Hipoplasia bexiga Hérnia inguinal D Hiperplasia timo Hipoplasia pulmonar bilateral	B	A
66	Hidrocefalia Brida amniótica	Seqüência banda amniótica: amputação quiroadáctilos E + deformidade facial + ausência globos oculares Hidrocefalia (<i>Arnold-Chiari</i> tipo II)	B	A
72	Onfalocele Tórax estreito Pálato em ogiva Persistência do úraco Baixa implatação de orelhas Pediculos pré-auriculares E Pele rudimentar em pescoço Hipertricose em membros Desvio ulnar 3ºs quiroadáctilos Dilatação pelve renal Megaureter Agenesia parcial verme cerebelar Cisto de fossa posterior	Seqüência oligoâmnio: rins displásicos multicísticos + dolicomegaureter D + estenose ureteral bilateral + persistência úraco + <i>facies Potter</i> Onfalocele íntegra CIV alto + cardiomegalia + hipertrofia VD <i>Dandy-Walker</i> (cisto fossa posterior + agenesia parcial verme cerebelar) Pâncreas ectópico Divertículo de Meckel Útero bicorno Ânus anteriorizado Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade de cordão umbilical	B	A

DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); AU = AUTOR; AVAL = AVALIADOR

Empregando a mesma metodologia utilizada para os dados de USG, o Avaliador, após treinamento, e o Autor confrontaram novamente os 76 dados do campo 34 das DNVs com os achados de necropsia – Grupo II. Os resultados podem ser observados no Quadro 9.

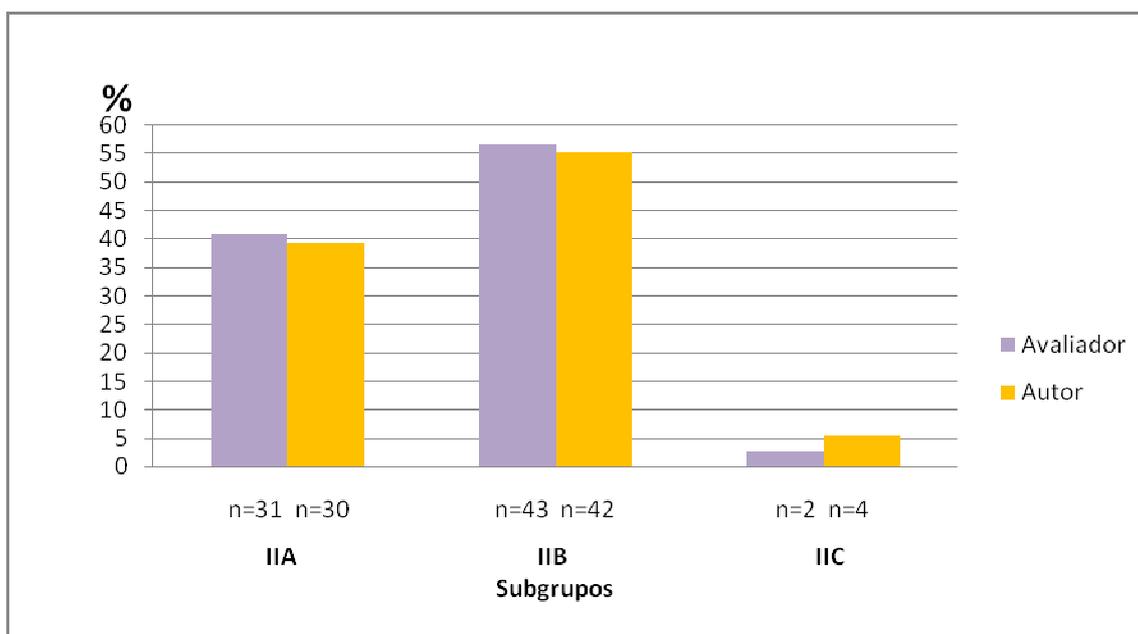
QUADRO 9 - DNV x NEC: CLASSIFICAÇÃO EM SUBGRUPOS A,B,C APÓS TREINAMENTO DO AVALIADOR

Caso	AVAL	AUTOR	Caso	AVAL	AUTOR
1	-	-	41	B	B
2	B	B	42	A	A
3	B	B	43	B	B
4	B	B	44	A	A
5	B	B	45	B	B
6	B	A	46	A	A
7	A	A	47	A	A
8	B	B	48	C	C
9	A	B	49	C	B
10	-	-	50	A	A
11	B	B	51	B	B
12	A	A	52	A	A
13	A	A	53	B	B
14	A	A	54	B	B
15	B	B	55	A	A
16	B	B	56	A	A
17	B	B	57	B	B
18	B	B	58	B	B
19	A	A	59	A	A
20	A	A	60	A	A
21	B	B	61	A	A
22	A	A	62	A	A
23	B	B	63	B	B
24	-	-	64	B	B
25	A	A	65	B	B
26	B	B	66	B	B
27	A	A	67	B	B
28	A	A	68	A	A
29	B	B	69	A	A
30	B	B	70	B	B
31	A	A	71	B	B
32	B	C	72	B	B
33	B	B	73	B	B
34	A	A	74	B	B
35	B	C	75	A	B
36	B	C	76	B	B
37	A	A	77	B	B
38	A	A	78	A	A
39	B	B	79	B	B
40	B	B			

DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); NEC = necropsia; AVAL = avaliador; A = concordância total entre os dados do campo 34 e os achados de necropsia, podendo apresentar diferenças mínimas que não modificam o diagnóstico; B = a necropsia confirma os dados do campo 34 e acrescenta achados importantes, que podem modificar o diagnóstico final; C = discordância total entre os achados de necropsia e os dados do campo 34, ou os achados de necropsia não confirmam todos os dados do campo 34, o que modificaria o diagnóstico final.

O gráfico 6 mostra a frequência dos subgrupos A,B,C, classificados pelo mesmo avaliador, após treinamento, e pelo Autor, após confrontação dos dados do campo 34 das DNVs e os achados de necropsia.

Gráfico 6 DNV x NEC: proporção de casos nos subgrupos IIA, IIB, IIC, após treinamento do Avaliador



DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); NEC = Necropsia; n = número de casos

A nova classificação (gráfico 6) dos casos nos três subgrupos do grupo II feita pelo Avaliador “treinado” mostrou, para o subgrupo IIA, frequência de 40,8% (31 casos). À semelhança do que ocorreu na primeira avaliação, a maioria dos casos (43 casos) foi alocada pelo Avaliador no subgrupo IIB (56,6%) e, no subgrupo IIC, a frequência por ele encontrada foi de 2,6% (2 casos).

A tabela 5 corresponde à análise estatística de concordância interobservador (Avaliador após treinamento X Autor) para os subgrupos do grupo II (comparação entre os dados do campo 34 das DNVs e os achados de

necropsia). A concordância para o subgrupo A foi de 96,7% e 92,9% para o subgrupo B. O índice kappa foi 0,82.

Tabela 5 - DNV x NEC: Análise de concordância interobservador após treinamento do Avaliador

		AUTOR			Total	
		IIA	IIB	IIC		
AVAL	IIA	N	29	2	0	31
		% AUTOR	96,7%	4,8%	,0%	40,8%
	IIB	N	1	39	3	43
		% AUTOR	3,3%	92,9%	75,0%	56,6%
	IIC	N	0	1	1	2
		% AUTOR	,0%	2,4%	25,0%	2,6%
TOTAL	N	30	42	4	76	
	% AUTOR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); NEC = NECROPSIA; AVAL = AVALIADOR;
IIA=SUBGRUPO IIA; IIB=SUBGRUPO IIB; IIC=SUBGRUPO IIC

O quadro 10 mostra, em detalhes, os dados do campo 34 da DNV e os achados de necropsia dos casos em que houve discordância entre o Avaliador, após treinamento, e o Autor, nos subgrupos A,B e C.

**QUADRO 10 - CASOS DISCORDANTES AUTOR x AVALIADOR
após treinamento do Avaliador**

Caso	DNV (campo 34)	NECROPSIA	AU	AVAL
6	Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar	Acondrogênese tipo IA Hipoplasia pulmonar bilateral Hematoma retroplacentário	A	B
9	Catarata congênita bilateral Onfalocele Lábio leporino Fenda palatina Dedo supra-numerário	PCA + cardiomegalia Fenda nasolabial bilateral Atresia de vagina Polidactilia pós-axial membros superiores Coloboma íris E Onfalocele Malformação de <i>Dandy-Walker</i>	B	A
32	Malformação complexa	Sequência banda amniótica comprometendo parede tóraco-abdominal, membros superiores+inferiores+ cabeça+ectopia <i>cordis</i> Hipoplasia pulmonar bilateral Esvolose tóraco-lombar AUU	C	B
35	Hérnia diafragmática Ânus imperfurado	Eventração diafragmática E Cardiopatia complexa: CIA+CIV+ hipoplasia artéria pulmonar <i>Facies grosseira</i> Baço acessório Redundância cólon E Imperfuração anal Criptorquidia bilateral <i>Sinus sacral</i> Micropênis Hipoplasia pulmonar AUU	C	B
36	Malformação não especificada	Malformação de <i>Dandy-Walker</i> (hidrocefalia + cisto cerebelo) Cifoesciose Rigidez articular membros superiores / inferiores / quadril Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical	C	B
49	Malformação complexa de parede abdominal e membros	Complexo <i>limb-body-wall</i> Deformidade membros inferiores Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical+AUU	B	C
75	Hidrocefalia volumosa Pés tortos congênitos	Hidrocefalia volumosa Derrames cavitários Pés tortos Nariz pequeno +micrognatia+orelhas baixas	B	A

DNV = Declaração de Nascido Vivo (campo 34); AU = AUTOR; AVAL = AVALIADOR

Objetivo específico (3.2.3): **Classificar os defeitos congênitos identificados nas necropsias, inserindo-os em categorias etiopatogênicas.**

A seguir, os 79 casos de necropsias de neomortos com defeitos congênitos foram inseridos nos cinco grupos de categorias etiopatogênicas, descritos por Smith³, por nós modificado:

GRUPO I: MALFORMAÇÃO

I.1. MALFORMAÇÃO ISOLADA: 18 casos

I.1.1 Sistema nervoso central - 15 casos:

- Anencefalia: 11 (casos 20, 22, 24, 37, 42, 46, 52, 60, 61, 62, 68)

- Hidrocefalia: 4 (casos 19, 36, 53, 75)

I.1.2 Sistema cardiovascular - 2 (casos 23, 48)

I.1.3 Sistema músculo-esquelético: linfangioma da parede torácica – 1 (caso 41)

I.2. MALFORMAÇÕES MÚLTIPLAS: 32 casos

I.2.1 Sequência de malformação: 10 (casos 8, 28, 38, 45, 47, 55, 58, 59, 64, 76)

I.2.2 Síndromes reconhecíveis com etiologia confirmada: (3 casos)

- Síndrome de Edwards: 2 (casos 13, 21)

- Síndrome de Pallister-Killian: 1 (caso 35)

I.2.3 Síndromes reconhecíveis sem etiologia confirmada: (11 casos)

- Fenótipo sugestivo de síndrome de Edwards: 3 (casos 7, 30, 72)

- Fenótipo sugestivo de síndrome de Patau: 1 (caso 9)
- Fenótipo sugestivo de síndrome de Turner: 1 (caso 39)
- Fenótipo sugestivo de síndrome de Down: 1 (caso 1)-
- Fenótipo sugestivo de síndrome de Pallister-Killian: 1 (caso 73)
- Fenótipo sugestivo de síndrome de Pena-Shokeir: 1 (caso 67)
- Fenótipo sugestivo de síndrome de Ohdo: 1 (caso 40)
- Fenótipo sugestivo de síndrome de Goldenhar: 2 (casos 70, 79)

I.2.4 Associação não preferencial: 5 (casos 2,15, 65, 69, 71)

I.2.5 Defeito do campo primário de desenvolvimento: 3 (casos 16, 34, 43)

GRUPO II: DEFORMAÇÃO E SEQUÊNCIA DE DEFORMAÇÃO: nenhum caso

GRUPO III: DISRUPÇÃO E SEQUÊNCIA DE DISRUPÇÃO: 14 casos

III.1 - Banda amniótica: 5 (casos 3, 32, 33, 66, 77)

III.2 - Complexo limb-body-wall: 5 (casos 4, 10, 12, 27, 49)

III.3 - Sirenomelia: 2 (casos 11, 25)

III.4 - Gastrosquise: 2 (casos 31, 78)

GRUPO IV: DISPLASIA E SEQUÊNCIA DE DISPLASIA: 9 casos

IV.1 – Acondrogênese: 4 (casos 6, 44, 50, 63)

IV.2 – Osteogênese imperfeita tipo II: 2 (casos 29, 74)

IV.3 – Displasia tanatofórica tipo I: 1 (caso 56)

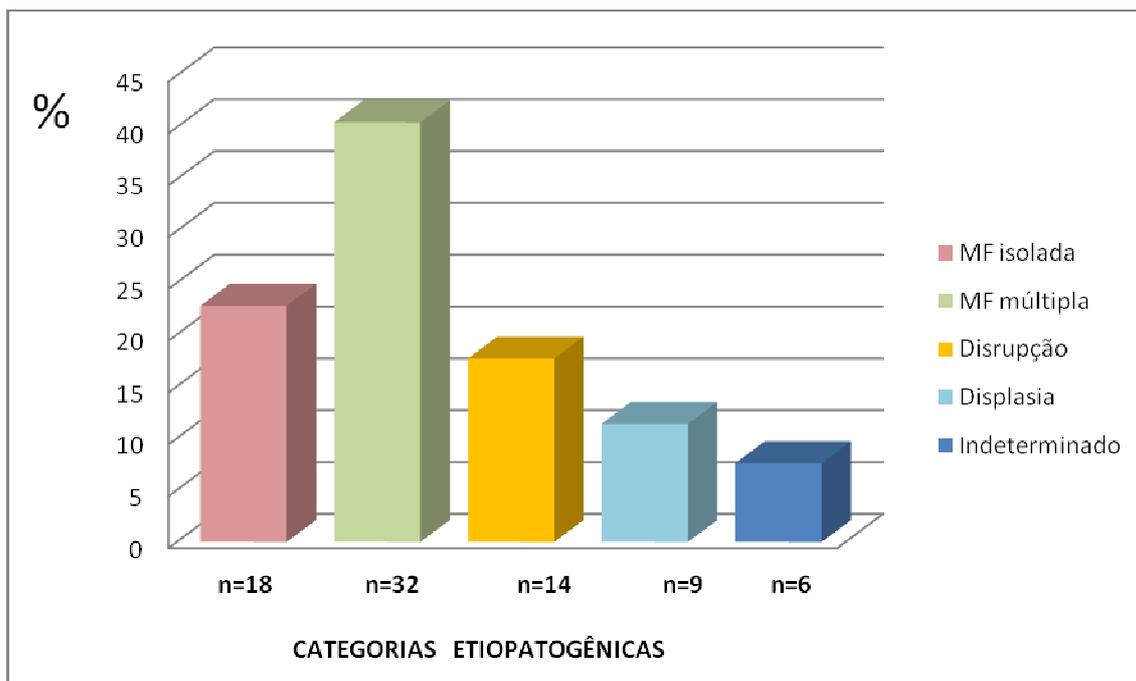
IV.4 – Hipofosfatasia: 1 (caso 14)

IV.5 – Não classificado: 1 (caso 5)

GRUPO V: INDETERMINADO: 6 (casos 17, 18, 26, 51, 54, 57)

O gráfico 7 mostra a distribuição dos casos por grupo de categoria etiopatogênica.

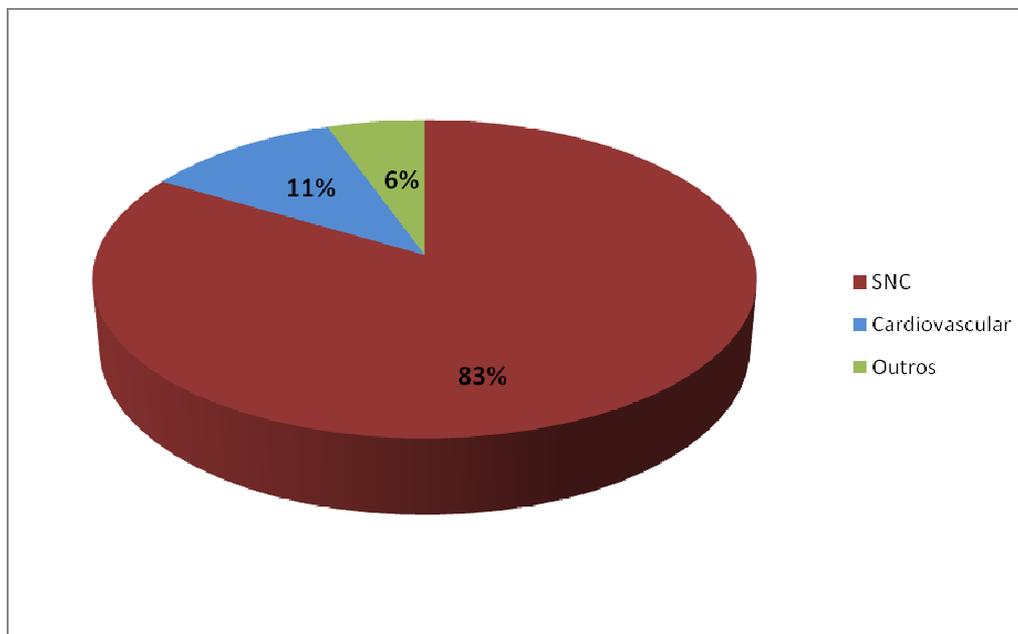
Gráfico 7: Proporção de casos distribuídos em categorias etiopatogênicas



n = número de casos; MF = Malformação

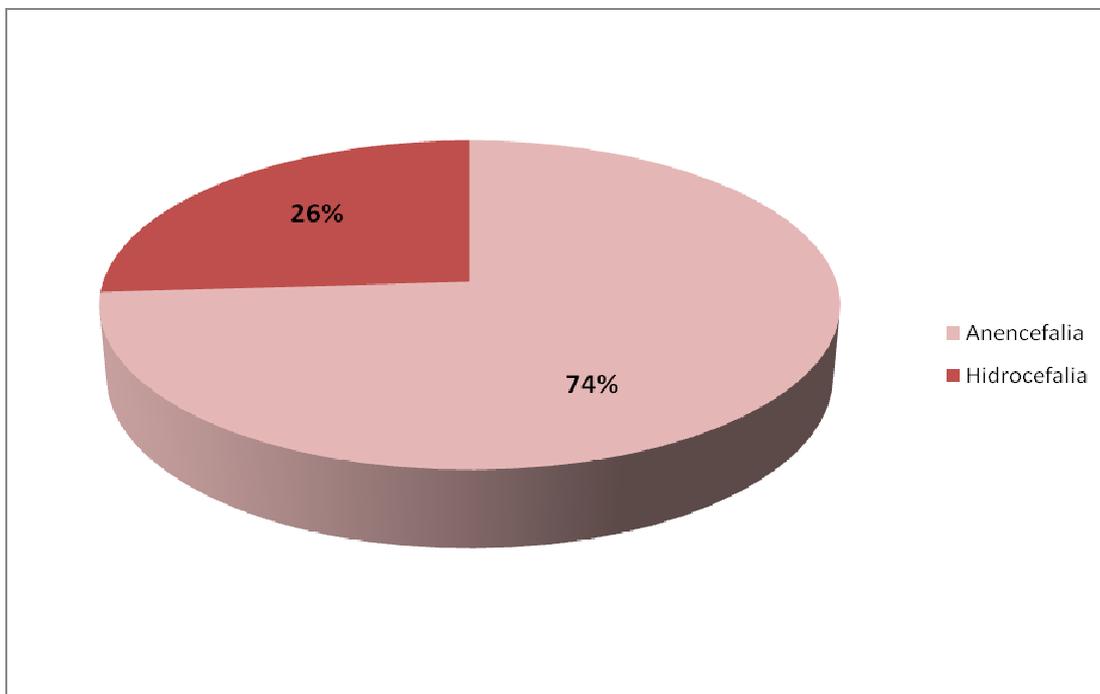
No gráfico 8 pode ser observada a distribuição da frequência das malformações isoladas, de acordo com os sistemas ou órgãos comprometidos.

Gráfico 8: Frequência de malformações isoladas de acordo com os sistemas ou órgãos comprometidos

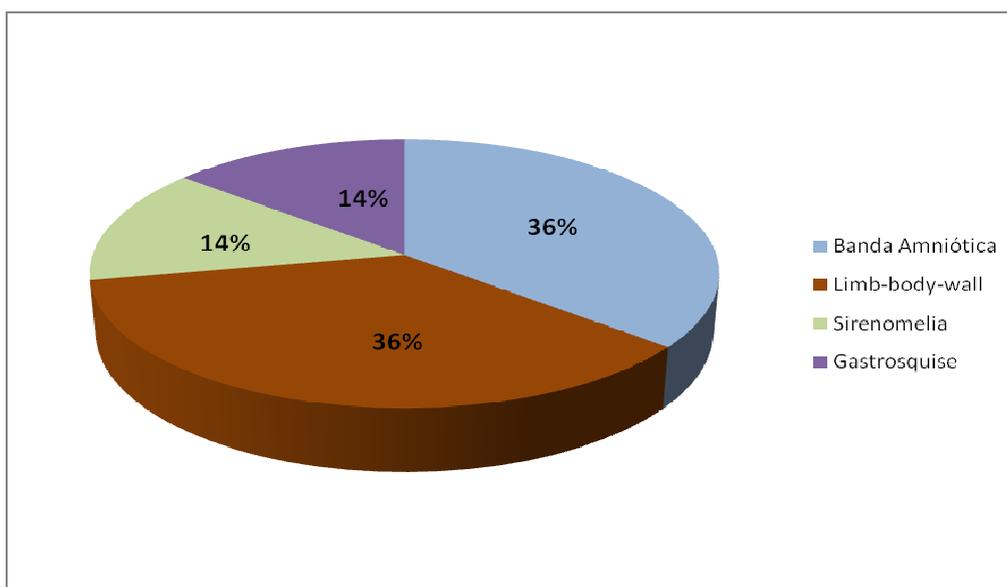
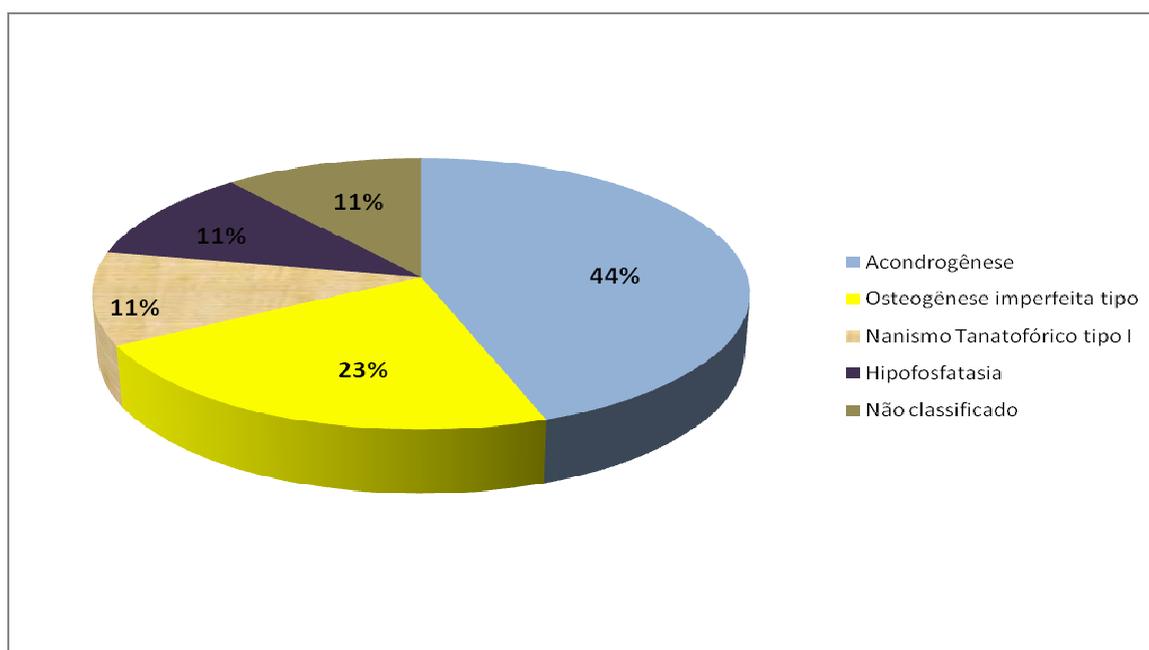


O gráfico 9 mostra a proporção de casos de anencefalia e hidrocefalia no subgrupo de malformação isolada do sistema nervoso central.

Gráfico 9: Proporção de casos de anencefalia e hidrocefalia



A proporção de casos de disrupção e sequência de disrupção, e os casos de displasia e sequência de displasia estão representados nos gráficos 10 e 11.

Gráfico 10: Proporção de casos de disrupção e sequência de disrupção**Gráfico 11: Proporção de casos de displasia e sequência de displasia**

Os seis casos (7,6% do total de casos) inseridos no **Grupo V** (gráfico 7), estão descritos abaixo, sucintamente, acompanhados de sua documentação fotográfica.

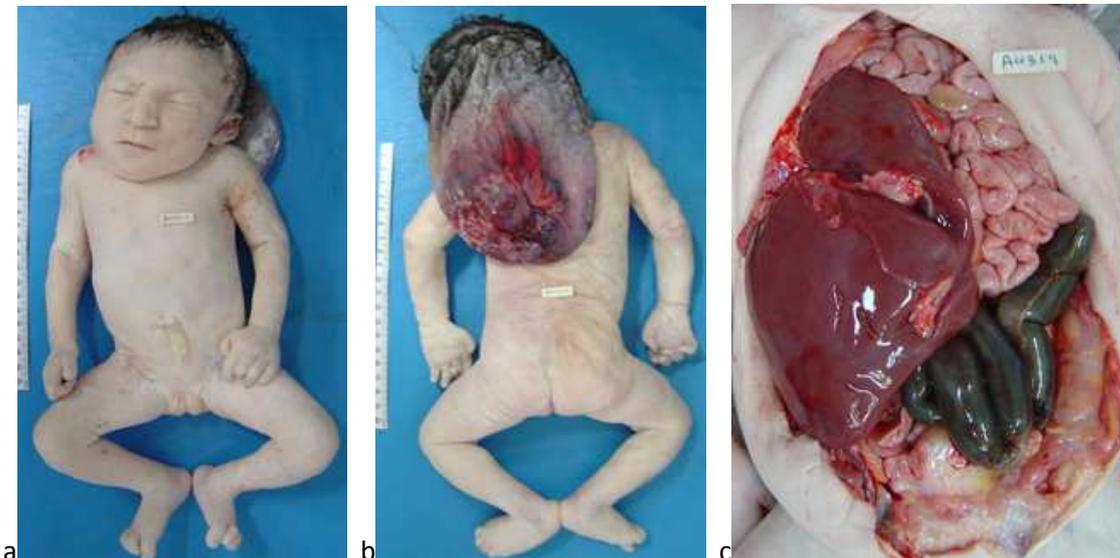
Casos 17 e 18:

Estes dois casos são descritos em conjunto por tratar-se de gêmeos monozigóticos. Gestação pré-termo (32/33 semanas), mãe com 23 anos de idade, sem história prévia de abortos ou de uso de medicamentos na gravidez. USG mostrou oligodramnia acentuada e malformações múltiplas nos dois fetos. KTP 46,XX (ambos os fetos). À necropsia, o primeiro gêmeo pesou 1230g e o segundo, 1195g e mediram 31cm, cada um. Placenta única, monoamniótica, monocoriônica, com artéria umbilical única no segundo gêmeo. As anormalidades observadas eram semelhantes nos dois casos: defeito extenso de fechamento da parede tóraco-abdominal com exposição de vísceras torácicas, abdominais e pélvicas; escoliose tóraco-lombar; deformidade de membros; genitália externa indefinida; ânus imperfurado; polidactilia pós-axial com sindactilia de pododáctilo esquerdo (1º gêmeo). Internamente, ambos apresentavam cloaca, agenesia renal bilateral (1º gêmeo) e unilateral (2º gêmeo); duplicação de colo e corpo uterinos (2º gêmeo).

**Caso 17: 1º gêmeo****Caso 18 – (a, b) 2º gêmeo**

Caso 26:

Neomorto a termo, do sexo feminino, pesando 1900g e medindo 42cm (pequeno para a idade gestacional). Pais jovens (mãe: 22 anos e pai, 25 anos de idade), sem história familiar de malformações. Primeira gestação, pré-natal sem intercorrências, USG mostrando malformações múltiplas. Colhido KTP, porém não houve crescimento. A necropsia identificou: volumosa encefalocele occipital, hérnia diafragmática à esquerda, cardiopatia complexa e hipoplasia pulmonar bilateral. Deformidade cervical associada à encefalocele.



Caso 26 - (a, b) deformidade cervical e volumosa encefalocele occipital; (c) hérnia diafragmática à esquerda.

Caso 51:

Pré-termo (32 semanas e 3 dias), sexo masculino, 1440g e 41,5cm. Pais oriundos de Cabo Verde, sem história familiar de malformações. Mãe com 33 anos de idade e história obstétrica de um aborto espontâneo e um filho saudável. Gestação atual: sorologias maternas negativas e USG realizado em

outro hospital com relato de hérnia diafragmática, não confirmada à necropsia que revelou eventração diafragmática à direita, comunicação interatrial e pneumonia bacteriana. O exame ectoscópico revelou *facies* grosseira e achatada, hipertelorismo ocular, palato em ogiva, microretrognatia, redundância de pele na nuca e em membros inferiores, desvio axial de quirodáctilos esquerdos com clino e camptodactilia. Pés equinovaros, calcâneos proeminentes e falanges distais dos háluces alargadas. Cutis laxa. Arcos costais afilados (Rx de tórax). O exame microscópico afastou as possibilidades de fenocópia e de doença metabólica.



Caso 51: (a) Cutis laxa com sobras de pele em abdômen e membros inferiores; (b) detalhe da *facies*; (c) eventração diafragmática à direita.

Caso 54:

Pré-termo com 30 semanas e 5 dias, sexo feminino, pesando 1420g e medindo 42cm (adequado para a idade gestacional). Mãe com 31 anos e pai com 32 anos de idade. Multípara com história obstétrica de dois abortos não espontâneos. Disrafismo na história familiar (primo de 2º grau). Gestação atual:

sorologias maternas negativas e glicemia normal, KTP fetal 46,XX. À necropsia, dismorfias faciais graves assemelhando-se àquelas associadas à brida: arrinia, dois orifícios na região frontal, microstomia, microftalmia, hipertelorismo ocular, palato em ogiva e fenda palatina posterior. Amputação e constrictão de 3º e 4º quirodáctilos; prega palmar única unilateral. Hiperpigmentação de vulva (pequenos lábios). Ao exame interno, holoprosencefalia.



Caso 54: (a) Macrocefalia e dismorfias faciais graves; (b) detalhe da *fácies* (arrinia, orifícios na região frontal, microftalmia, hipertelorismo ocular e microstomia; (c) amputação do 3º e 4º quirodáctilos esquerdos, prega palmar única.

Caso 57:

Pré-termo de 29 semanas e 4 dias, sexo masculino, pesando 900g e medindo 34cm. Mãe com 20 anos e pai com 23 anos de idade. Primeira gestação, sem história prévia de abortos. Sorologias maternas negativas, sem relato de uso de medicamentos ou drogas ilícitas. Grupo sanguíneo 0 Rh+. À

USG, polihidramnia, hidropisia fetal, pés e mãos tortos. À necropsia, hidropisia feto-placentária grave com anquilose de todas as articulações e hipoplasia pulmonar. Ausência de sinais histológicos de infecção intrauterina.



a

b

Caso 57: (a) Hidropisia fetal e anquilose das articulações;
(b) detalhe dos membros inferiores.

8 - DISCUSSÃO

3.1 - Objetivo geral:

A contribuição dos achados morfológicos de necropsia de neomortos com defeitos congênitos na construção de hipóteses diagnósticas.

Este trabalho teve como escopo enfatizar a contribuição dos achados morfológicos evidenciados à necropsia de neomortos com defeitos congênitos na construção de hipóteses diagnósticas visando o aconselhamento genético.

De acordo com Husain e O'Connor³⁸, há pouca informação sobre necropsia perinatal nos países em desenvolvimento. Os autores referem-se à necropsia perinatal como uma fonte negligenciada de descobertas e que poderia prover informações, não somente sobre as causas de mortalidade, mas também permitir o reconhecimento de padrões de enfermidades, tão críticos para o planejamento dos serviços de saúde.

No Brasil, o papel da necropsia foi ressaltado em simpósio durante o XXVIII Congresso da *International Academy of Pathology*³⁹, realizado em São Paulo, entre 10 e 15 de outubro de 2010. Foram discutidos os resultados do panorama sobre os serviços acadêmicos que realizam necropsia no Brasil, através de análise de questionário enviado pela Sociedade Brasileira de Patologia entre março e junho de 2009. Felipe-Silva e cols.⁴⁰ destacaram que 38% dos entrevistados referiram discrepâncias significativas observadas entre os laudos de necropsia, quando comparados aos diagnósticos clínicos, levando a mudanças de conduta nas respectivas instituições. Este dado é importante considerando que 44% dos entrevistados não souberam informar sobre tais discrepâncias. Afirmaram os autores que há um campo significativo para melhorias no atendimento à população com base na análise das necropsias

(controle de qualidade no atendimento médico), além de fornecer dados fidedignos para estatísticas de saúde e construção do conhecimento (melhoria do ensino, pesquisa e formação de profissionais), todos estes aspectos reforçando sua importância atual.

Ao particularizarmos as necropsias de recém-nascidos com defeitos congênitos nesta pesquisa, lançamos mão da confrontação entre os achados de necropsia com os dados obtidos de ultrassonografias realizadas entre 18 e 24 semanas de gestação, e com os dados do campo 34 das Declarações de Nascido Vivo. Optamos por utilizar estes métodos considerando que, assim como a necropsia perinatal visam, também, avaliar a morfologia fetal, seja do ponto de vista da imagem pré-natal (USG), seja do ponto de vista do exame clínico pós-natal (campo 34 da DNV).

Os achados morfológicos obtidos à necropsia superaram os resultados dos dois métodos mencionados, acrescentando dados e refinando os diagnósticos finais, conforme discutiremos a seguir.

Objetivo específico:

3.2.1 Comparar os dados dos laudos de ultrassonografia pré-natal do segundo trimestre com os achados morfológicos de necropsia.

O método pré-natal mais utilizado atualmente para detecção de defeitos estruturais fetais é a ultrassonografia. Yeo e cols.⁸ afirmam que, apesar da alta sensibilidade deste método na detecção de anormalidades maiores (75%), a sensibilidade é muito baixa para as anormalidades menores (18%), mesmo quando são utilizados dispositivos sonográficos de última geração. Em contrapartida, a necropsia perinatal permite detectar todos estes defeitos congênitos.

Para comprovar o real papel da necropsia perinatal na avaliação dos defeitos congênitos, utilizamos a análise comparativa interobservadores, comparando os dados dos laudos de ultrassonografia do 2º trimestre pré-natal com os achados morfológicos de necropsia.

Nossos resultados (Gráfico 3) demonstraram que, autor e avaliador atingiram forte consenso ao compararem os casos de necropsia com os resultados de ultrassom, tanto no item concordância total diagnóstica (subgrupo IA), quanto no subgrupo de concordância parcial (IB) sendo que, mais da metade dos casos (57,7%) foram classificados no subgrupo IB, revelando a potencialidade da necropsia no aprimoramento diagnóstico, ao acrescentar dados relevantes àqueles de imagem.

As discordâncias observadas (Quadro 4) ocorreram nos casos 75 e 60, que diziam respeito a defeitos do sistema nervoso central: hidrocefalia com dismorfias faciais secundárias ao defeito primário (caso 75 – subgrupo IA) e anencefalia associada à fenda labial e palatina (caso 60 – subgrupo IB), não tendo sido, estas últimas, identificadas à USG. Neste caso (nº 60), embora não haja relato de diabetes gestacional e/ou obesidade materna, a associação destas entidades com defeitos de fechamento do tubo neural e sua correlação com outras malformações, incluindo a fenda palatina, foi descrita por Stothard e cols.⁴¹.

No caso 4 (subgrupo IB) a USG questionou a possibilidade diagnóstica de pentalogia de Cantrell, porém, mencionou, apenas, dois dos componentes da pentalogia (“coração herniado e defeito de parede abdominal”). À necropsia, foram identificados, além dos dois achados anteriores, descritos ao ultrassom,

volumosa onfalocele e deformidade de membros favorecendo o diagnóstico de complexo *limb-body-wall*. Finalmente no caso 54, ocorreu situação inversa ao caso 4: a USG identificou microgastria (“estômago pequeno”), não confirmada à necropsia, que acrescentou amputação e constrictão de quirodáctilos. Os demais defeitos congênitos (holoprosencefalia, hidrocefalia, braquicefalia e dismorfias faciais) foram concordantes nos dois métodos.

No subgrupo IC, o Avaliador alocou 5 dos 7 casos aí classificados pelo Autor. No caso 7, o achado de rins em ferradura à necropsia, foi totalmente discordante da descrição ultrassonográfica de rim esquerdo normal e rim direito não visualizado. A necropsia também acrescentou dismorfias faciais, campto e clinodactilia, hipoplasia dos háluces e agenesia do esterno. Houve concordância, apenas, em relação à cardiopatia congênita (única malformação descrita ao ultrassom). A análise do caso mostra que, para o aconselhamento genético, haveria mudança de conduta clínica, pois o caso passaria do grupo de malformação isolada (cardiopatia congênita) para o grupo de malformações múltiplas. As cardiopatias congênitas isoladas constituem um grupo heterogêneo de anomalias que tem, comumente, herança multifatorial⁴². No que se refere a malformações múltiplas, o risco de recorrência dependeria da inserção do caso em grupos diversos, tais como: síndromes malformativas (implicando em estudo dos pais), associação de malformações e defeitos do campo primário do desenvolvimento, dentre outros.

No caso 76, à semelhança do que ocorreu no caso anterior, não foram identificadas, ao ultrassom, muitas das malformações detectadas à necropsia (agenesia do reto, da uretra e da vagina, volumosa cloaca, útero bicornio, hidronefrose bilateral). O método de imagem identificou aumento da

circunferência abdominal (“*prune-belly*”), porém a bexiga foi descrita como normal. Este caso, também ilustra o valor da necropsia perinatal na detecção das malformações múltiplas em contrapartida aos achados pouco expressivos, particularmente fornecidos pela imagem.

A análise estatística de concordância interobservador, após treinamento do Avaliador (Tabela 3), mostrou que a concordância com o Autor aumentou, tanto na avaliação dos casos do subgrupo IA (passando de 89,3% para 96,2%), quanto nos do subgrupo IB, passando de 93,3% para 97,8%. Nos casos do subgrupo IC, a avaliação permaneceu estatisticamente pouco significativa, em virtude do número reduzido de casos. O índice kappa passou de 0,86 para 0,93 (excelente), o que demonstrou que o Avaliador alcançou maior consenso com o Autor.

O treinamento do Avaliador, minimizando eventuais dúvidas e esclarecendo que não estávamos objetivando acertos ou erros diagnósticos mas, essencialmente, o grau de concordância dos achados morfológicos, mostrou que o número de casos discordantes ficou reduzido à metade, passando de 6 para 3 casos, demonstrando maior consenso com o Autor.

Destes casos discordantes (Quadro 6), os de número 7 e 60 foram discutidos acima (avaliação inicial). Já no caso 42, a anencefalia estava associada à rigidez articular, que pode ser observada nestes casos, pela própria condição defeituosa do sistema neurológico, com conseqüente falha dos estímulos neuromusculares, assumindo o feto, por vezes, postura simiesca. Representa uma deformação e não constitui, propriamente, uma malformação. A hipoplasia de suprarrenais e a hiperplasia do timo fazem parte

da tríade clássica da anencefalia, o que justifica a sua inserção no subgrupo IA (Quadro 6).

A análise estatística intra-observador revelou índice kappa 0,88, demonstrando coerência entre as duas análises feitas pelo Avaliador.

A revisão da literatura mostra vários estudos comparando os resultados de exames ultrassonográficos pré-natais aos achados de necropsias^{8,24,27,30,43,44,45,46}. Em alguns trabalhos, somente sistemas ou órgãos selecionados foram estudados, em especial os que se referem aos defeitos do tubo neural^{47,48,49} e às cardiopatias congênitas^{50,51}. Em todos eles, a necropsia forneceu dados adicionais de relevância clínica.

Nossos resultados diferem daqueles encontrados por Antonsson e cols.²⁷ e por Kaasen e cols.²⁹ no que se refere à frequência de concordância total entre os dois métodos (45% para Antonsson, 58,4% para Kaasen e 33,4% para o nosso material). Em 57,7% dos nossos casos os achados de necropsia acrescentaram dados relevantes ao diagnóstico de imagem, à semelhança do que foi observado pelo grupo de Antonsson²⁷, que relatou frequência de 51% neste grupo de concordância parcial. Para o grupo de Kaasen²⁹, este índice foi de 31,4%. Para os dois Autores acima mencionados, e para nós, as frequências encontradas no grupo de discordância total foram, respectivamente, 4%, 9,9% e 9%.

Podemos considerar que as diferenças entre as frequências observadas nestas duas casuísticas e em nosso material, no que se refere aos grupos de concordância total e parcial, possam ser atribuídas ao tipo da amostragem. Nos estudos sueco²⁷ e norueguês²⁹ a amostra era constituída de abortos do

segundo trimestre (interrupção de gravidez entre 12 e 24 semanas) com defeitos congênitos de menor complexidade. A nossa casuística trata de neomortos com número significativo de malformações múltiplas e complexas.

Deve ser lembrado, também, que a ultrassonografia é altamente dependente da habilidade e experiência do operador e da qualidade do equipamento. Outros fatores que contribuem para a limitação do diagnóstico ultrassonográfico, além da gravidade e da multiplicidade dos defeitos congênitos, são: idade gestacional, posicionamento e estática fetal, decesso intra-útero, obesidade materna e volume de líquido amniótico^{44,52}.

Algumas anormalidades anatômicas, cruciais ao reconhecimento de síndromes, dificilmente são detectadas pelo ultrassom pré-natal, independente da habilidade do examinador, da idade gestacional ou de outras circunstâncias como, por exemplo, o que ocorre nos casos de poliesplenia, ânus imperfurado e atimia⁵². Outros defeitos, como as cardiopatias congênitas, são passíveis de detecção, porém, nem sempre bem caracterizadas, como nos casos de coarctação da aorta, defeitos de septo atrial e defeitos valvulares. Assim, por estas razões, deve ser estimulada uma íntima cooperação entre ultrassonografistas e patologistas perinatais.

Baseados na experiência adquirida com a patologia perinatal ao longo dos anos, podemos afirmar que a necropsia é realmente indispensável na investigação diagnóstica dos neomortos malformados, seja do ponto de vista de confirmação diagnóstica, justificando possíveis interrupções de gestação, seja do ponto de vista de acréscimos diagnósticos, modificando condutas.

Objetivo específico:

3.2.2 Comparar os dados do preenchimento do campo 34 das Declarações de Nascido Vivo com os achados morfológicos de necropsia.

Em relação à confrontação dos dados do campo 34 das DNVs com os achados morfológicos de necropsia e, considerando que as descrições dos dados do campo 34 foram mais sucintas em comparação àquelas das ultrassonografias, entendemos que o Avaliador necessitaria de esclarecimentos para dirimir eventuais dúvidas e melhor interpretasse tais dados.

A análise estatística interobservador (Tabela 5) refletiu, exatamente, este consenso mostrando que o grau de concordância foi alto passando, no subgrupo A, de 93,3% (avaliação inicial) para 96,7% (avaliação após treinamento). Em relação ao subgrupo B, que demonstra que os achados adicionais de necropsia podem modificar o diagnóstico, o grau de concordância após treinamento, foi ainda mais significativo, passando de 88,1% para 92,9%. Para o subgrupo C, o número de casos permaneceu baixo (2 ou 4 casos para Avaliador e Autor, respectivamente) e, portanto, pouco significativo do ponto de vista estatístico.

O índice kappa passou de 0,77 (substancial), na primeira avaliação para 0,82 (excelente) na avaliação após treinamento.

Analisando em detalhe o subgrupo B (Quadro 8), no qual os acréscimos de dados de necropsia foram fundamentais para o aprimoramento dos diagnósticos clínicos, observamos que os cinco casos (casos 41, 63, 64, 66 e 72) avaliados inicialmente como concordância total (subgrupo A), foram realocados pelo Avaliador no subgrupo B. Entendemos que os detalhes minuciosos fornecidos pelos relatos de necropsia, bem como a não notificação

de defeitos congênitos visíveis ao exame clínico ectoscópico, foram os responsáveis pela realocação destes casos no subgrupo B.

No caso 41, há referência de hidropisia fetal e “hemangiomas” no campo 34. A menção de “hemangiomas” poderia ser erroneamente interpretada como pequenas lesões cutâneas sem maiores significados clínicos. No entanto, o achado necroscópico foi de linfangioma da parede torácica, tratando-se de um hamartoma vascular comumente de grandes dimensões, podendo estar relacionado à hidropisia fetal.

No caso 63, não houve menção à fenda palatina e à hérnia inguino-escrotal direita, ambas evidentes ao exame clínico. O mesmo ocorreu no caso 64, no qual a meningocele occipital poderia ter sido identificada ao exame físico. No caso 66, a não notificação da amputação de quirodáctilos, deformidade facial e ausência de globos oculares, deixou de fornecer outros indícios que corroborassem com a hipótese diagnóstica de brida amniótica.

Vale ressaltar que no caso 32 (Quadro 10) houve relato, apenas, de malformação complexa, sem qualquer explicação quanto à topografia da mesma. Após comparar com os achados de necropsia, verificamos tratar-se de seqüência da banda amniótica. Deduzimos, então, que a “complexidade” atribuída a este caso pudesse ser explicada pelo comprometimento grave e simultâneo da cabeça, tronco e membros em consequência à disrupção por banda amniótica. No entanto, para efeito de diagnóstico, não há menção a esta etiologia. À semelhança deste caso, no de número 49, o campo 34 está notificado, apenas, como “malformação complexa de parede abdominal e membros” que, apesar de abrangente, é terminologia incompleta, levando o intérprete a pensar em um leque de possibilidades, como, por exemplo:

onfalocele, gastrosquise, banda amniótica, extrofia de cloaca ou da bexiga, complexo *limb-body-wall*.

Finalmente, no caso 9, os achados adicionais de necropsia de: persistência de canal arterial, atresia de vagina e malformação do sistema nervoso central (Dandy-Walker), poderiam aumentar o espectro de indícios para corroborar a hipótese de síndrome malformativa. Acrescente-se que, neste caso, os achados de lábio leporino, fenda palatina, polidactilia pós-axial, onfalocele e coloboma de Iris, puderam nos remeter ao fenótipo de provável síndrome de Patau, propiciando melhor encaminhamento do caso clínico.

Os dados oriundos dos sistemas de informação sobre nascidos vivos constituem uma fonte importante para a construção dos indicadores de qualidade em saúde e para a formulação de políticas assistenciais. Tais fontes, por terem abrangência nacional e fácil acesso, podem fornecer informações valiosas no campo da saúde pública.

A literatura aponta diversos trabalhos analisando a validade das informações contidas nas DNVs em diferentes regiões do Brasil^{16,31,35,53,54,55,56,57,58}. Nenhum deles, porém, confronta os dados do campo 34 das DNVs com os achados de necropsia, evidenciando, assim, a importância da presente pesquisa.

Mello-Jorge e cols.⁵⁷ relataram um excelente histórico sobre as estatísticas vitais brasileiras, a implantação do SIM e do SINASC em níveis federal, estadual e municipal. Abordam desde o primeiro modelo de DNV, suas sucessivas modificações e a análise de suas variáveis. Observaram que, após a implantação da DNV vem havendo declínio significativo da “não informação”, com melhorias na cobertura e qualidade dos dados.

Nosso trabalho fornece subsídios para análise adequada quanto ao preenchimento do campo 34 das DNVs e demonstrou que os achados de necropsia, por serem mais abrangentes, podem contribuir para o aprimoramento dos dados junto ao SINASC.

Tendo em vista os nossos resultados (discordância total de 5,3% dos casos) e os do relato de Righetto e cols.⁵⁶, que compararam a qualidade das informações do campo 34 das DNVs com as informações registradas nos prontuários médicos, evidenciando uma discordância em 4,8% dos casos, constata-se que o campo 34 da DNV poderia ser melhor preenchido, à medida que melhores e mais abrangentes fossem os relatos de achados clínicos e morfológicos.

Luquetti e Koifman³⁵, em trabalho realizado em um hospital de Campinas, São Paulo, relataram a subnotificação nas DNVs em 46,8% dos casos de malformações congênitas, especificando que esta proporção passou para 36,4% quando a análise se restringia a anomalias congênitas maiores. Os autores sugerem que o SINASC seria, ainda, fonte limitada para observação da prevalência das malformações congênitas naquele município.

Guerra e cols.⁵⁵ no município do Rio de Janeiro, procederam à análise da confiabilidade das informações sobre defeitos congênitos relatados nas DNVs comparando-as com os dados dos prontuários médicos destes recém-nascidos e de suas mães. Embora a concordância tenha sido acima de 50% para o relato dos defeitos dos sistemas digestivo, urinário e osteomuscular, órgãos genitais e anomalias cromossômicas, os autores afirmam que os piores índices de concordância foram encontrados no sistema nervoso central e cardiovascular, além das malformações da face, olhos, pescoço, orelhas e

fendas labiais e/ou palatinas. Afirmaram, também, que o preenchimento adequado das DNVs é inversamente proporcional à complexidade da malformação. Concluem que os resultados são insatisfatórios, havendo necessidade de investimentos na qualificação do pessoal envolvido no preenchimento das DNVs, bem como a padronização dos critérios de codificação dos defeitos congênitos descritos.

De Nicola e cols.⁵³ mostraram a eficácia da *internet* no auxílio à notificação dos defeitos congênitos nas DNVs em quatro maternidades públicas do município de São Paulo, ao longo do ano de 2008. Foram estabelecidas parcerias com centros especializados no diagnóstico e registro de defeitos congênitos, abreviando o tempo e aumentando a confiabilidade dos dados. Os prontuários eletrônicos continham anamnese, exame físico e fotos do recém-nascido, permitindo que as análises fossem mais fidedignas. À semelhança deste Autor, nosso estudo também preconiza e se valeu de rica documentação fotográfica e, quando pertinentes, de radiografias, fundamentais para análise de cada caso e constituindo um verdadeiro banco de dados disponível para consultas, subsidiando o aconselhamento genético.

Na literatura mundial, os trabalhos de Watkins et al.⁵⁹ e Kirby⁶⁰ também atestam a importância dos certificados de nascimento (denominação correspondente às nossas DNVs) na construção de indicadores de qualidade em saúde pública e formulação de políticas assistenciais. Gould e cols.⁶¹, avaliaram a relação entre o preenchimento incompleto dos certificados de nascimento (DNVs) e mortalidade infantil, em número significativo de casos, no estado da Califórnia (EUA). Verificaram que a falta de completitude dos dados ocorria mais comumente em casos de gestantes de alto risco fetal e em recém-

natos que evoluíam para o óbito no primeiro dia de vida, à semelhança de nossa casuística. Os autores declararam a importância da inclusão de tais certificados de nascimento na análise geral do sistema de informações sobre nascidos vivos naquele País.

Os relatos acima demonstram que, apesar de relevante para políticas de saúde pública relacionadas a defeitos congênitos, o preenchimento do campo 34 das DNVs, ainda é muito limitado.

Valdes-Dapena e Arey⁶², nos idos da década de 70, já alertavam que os certificados de nascimento (DNVs) deveriam ser interpretados com muita cautela. Ao compararem os resultados de 501 necropsias de recém-nascidos com as estatísticas locais e nacionais, oriundas dos certificados de nascimento, na Filadélfia (EUA) revelaram discrepâncias que punham em dúvida tais documentos oficiais.

Em nosso trabalho, a adesão ao preenchimento do campo 34 foi de 100%, porém a qualidade da informação registrada é questionável refletindo, diretamente, no relato incompleto das malformações congênitas e, conseqüentemente, não orientando a formulação de hipóteses diagnósticas mais fidedignas.

As falhas observadas no preenchimento do campo 34 das DNVs também podem ser atribuídas a fatores de interferência, isoladamente ou em conjunto, indo desde o despreparo do profissional, até a subestimação do valor do preenchimento completo das DNVs junto aos órgãos de saúde pública⁵⁵. Estas falhas interferem diretamente no aconselhamento genético, uma vez que, nos locais onde não haja disponibilidade de realização de necropsias, muitas das informações para condutas de prevenção e recorrência de defeitos

congênitos, são obtidas através das DNVs e/ou dos diagnósticos pré-natais de imagem (USG).

Em nenhum dos trabalhos acima referidos e em pesquisa realizada através a biblioteca Lilacs houve comparação das informações contidas no campo 34 com os achados morfológicos de necropsias. Tal fato ressalta a importância da presente pesquisa, que teve como um de seus objetivos, comparar os dados do campo 34 das DNVs com os achados de necropsia, e mostrou que, grande proporção da nossa casuística (55,3%), estava inserida no subgrupo de discordância parcial. Isto enfatiza que acréscimos diagnósticos revelados pelas necropsias podem modificar o diagnóstico final e, conseqüentemente, a conduta no aconselhamento genético.

Objetivo específico:

3.2.3 Classificar os defeitos congênitos identificados nas necropsias, inserindo-os em categorias etiopatogênicas.

A interpretação dos defeitos estruturais, sob o ponto de vista do desenvolvimento anatômico, tenta identificar qual teria sido o insulto mais precoce na morfogênese. Para o patologista, cujo perfil básico de formação é a anatomia humana, a afinidade para interpretação destes defeitos seria, didaticamente, complementar. No entanto, quando o paciente apresenta defeitos estruturais múltiplos, que não podem ser explicados com base em um único defeito inicial e suas conseqüências, poderíamos estar diante de síndromes malformativas, cuja etiopatogenia inclui anormalidades cromossômicas, mutações gênicas, teratógenos ambientais e causas outras, ainda desconhecidas.

Tentar classificar os casos de necropsias de neomortos com defeitos congênitos em categorias foi tarefa extremamente difícil, especialmente, se considerarmos que 40,5% de nosso material (32 de 79 casos) correspondiam a malformações múltiplas com graus variados de complexidade. Mais ainda, por compreendermos que, não sendo a Medicina uma ciência exata, toda e qualquer classificação incorre em excepcionalidades. Além disto, as classificações, no geral, habitualmente interessam ao grupo de estudo especificamente voltado para aquela finalidade.

Levando em conta todas estas dificuldades optamos, mesmo assim, pela classificação dos casos em categorias etiopatogênicas, justificada pela necessidade de complementar dados morfológicos que pudessem direcionar o aconselhamento genético, prevenindo futuras gestações e reduzindo os riscos de recorrência.

A classificação que utilizamos foi proposta por Smith³ com modificações feitas por nós, que descrevemos a seguir.

Subdividimos o grupo **MALFORMAÇÃO** em **MALFORMAÇÃO ISOLADA** e **MALFORMAÇÕES MÚLTIPLAS**, este último com distinção para **sequência de malformações, síndromes reconhecíveis com etiologia confirmada, síndromes reconhecíveis sem etiologia confirmada, associação preferencial ou não, e defeitos do campo primário de desenvolvimento**. Acrescentamos, ainda, um grupo que denominamos **INDETERMINADO**, para inserir os casos cuja categorização não pôde ser definida até o final deste trabalho.

Passamos a utilizá-la nas reuniões de equipe multidisciplinar, tendo sido bem aceita, sendo sua adequação à nossa casuística bastante satisfatória.

A formação de uma equipe multidisciplinar para atender à demanda do ECLAMC na abordagem do recém-nascido com defeitos congênitos, foi de extrema importância, não somente para equacionar as dificuldades relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento, minimizando o sofrimento destas crianças e de suas famílias, como também para desconstruir alguns paradigmas. Um deles diz respeito à expectativa, tanto do clínico quanto do próprio patologista de que, ao final da realização de uma necropsia, um laudo definitivo estaria disponibilizado.

Pudemos constatar que as necropsias perinatais, particularmente as relacionadas aos defeitos congênitos, devem fornecer o máximo de indícios morfológicos que serão, posteriormente, somados aos dados clínicos, laboratoriais e radiológicos, dentre outros, para que seja, então, formulada uma ou mais hipótese(s) diagnóstica(s). O patologista passaria, assim, de detentor único do diagnóstico final, a partícipe da elaboração de um diagnóstico ou hipótese(s) diagnóstica(s) construída(s) interdisciplinarmente e essencial(ais) ao aconselhamento genético.

Os achados morfológicos, minuciosamente descritos nos relatos de necropsia, discutidos em reunião multidisciplinar, juntamente com a documentação fotográfica, radiológica e acrescidos de dados clínicos e laboratoriais (ficha de análise) formaram o cerne que norteou a classificação dos casos em categorias etiopatogênicas.

Assim, o grupo que compreendeu as **Malformações isoladas (Grupo I.1)**, definidas como defeitos que afetam uma única região do corpo, constituiu o nosso segundo maior grupo de casos – gráficos 7 e 8 (18 casos ou 22,8% da totalidade). Dentre elas, as do **sistema nervoso central** (gráfico 9), em

particular a **anencefalia** (Anexo 8: Fig. 1a, 1b) foi a de maior frequência (11 casos ou 14% de 79 casos de necropsia), seguida de **hidrocefalia** (4 casos ou 5% do total de casos).

Dentre os defeitos isolados, algumas séries mostram predomínio de defeitos do sistema nervoso central. Na série de 151 necropsias relatadas por Parkar e cols.²⁶, a frequência destas anomalias foi de 38,2% (58 casos), a metade delas (29 casos ou 19,1%) correspondeu à anencefalia, à semelhança do observado em nossa casuística.

Já na série de Kaasen e cols.²⁹, das 274 necropsias realizadas em abortos do segundo trimestre (12 a 24 semanas), as malformações do SNC constituíram o grupo mais frequente (25%).

Os dois casos de malformação isolada do **sistema cardiovascular** (2,5% da casuística total) correspondiam a defeitos septais: comunicação interventricular e interatrial. As cardiopatias congênitas constituem um grupo heterogêneo de anomalias, tem frequentemente herança multifatorial e sua prevalência é variável, segundo estudos epidemiológicos populacionais^{42,63}. Duas dissertações de mestrado realizadas, respectivamente, em Ribeirão Preto, São Paulo⁶⁴ e em Belo Horizonte, Minas Gerais⁶⁵, avaliaram casos de necropsias perinatais e encontraram, respectivamente, 9,8% e 5,8% de malformações cardíacas isoladas, mostrando a variabilidade da prevalência de cardiopatia congênita em suas casuísticas.

O caso 41, hamartoma vascular da parede torácica, era constituído, predominantemente, por vasos linfáticos dilatados ou císticos. A lesão é considerada hamartomatosa por apresentar diferentes tecidos dispostos desorganizadamente, neste caso, com predomínio do elemento vascular. A

terminologia displasia vascular pode ser empregada²², porém sua utilização é restrita.

Os casos de malformação isolada não ofereceram dificuldades diagnósticas, do ponto de vista morfológico, porém a necropsia foi importante para sua categorização neste grupo. Uma vez excluídas as dismorfias faciais e os defeitos congênitos menores, o grupo geralmente recai na etiologia multifatorial, com baixo risco de recorrência no que se refere ao aconselhamento genético.

Grupo I.2: Malformações múltiplas (gráfico 7)

Frente a um neonato com múltiplas anomalias na morfogênese, torna-se essencial definir se, do ponto de vista embriológico, houve conexão entre os defeitos. Caso esta relação seja identificada, poderemos afirmar que a cascata de eventos é consequência de um defeito único inicial, configurando o que denominamos **sequencias**. Nos outros casos, nos quais os defeitos estruturais múltiplos não puderem ser explicados com base em um defeito único inicial, mas, sim, como resultantes de defeitos múltiplos de um ou mais tecidos/órgãos, estaremos diante dos casos de **associação de malformações**, de **síndromes** e de **defeitos do campo de desenvolvimento**.

Para que possamos inferir a análise causal a partir de seus efeitos, o achado de toda e qualquer variante da morfologia fetal, encontrada à necropsia, é de extrema relevância para a orientação e categorização destes casos.

I.2.1 Sequência de malformação

Dez casos (12,6% dos 79 casos) foram classificados neste subgrupo por ter sido possível identificar o defeito inicial que gerou secundariamente todas as outras anormalidades, muito embora a primeira impressão tenha sido a da existência de múltiplos defeitos congênitos. Todos estes casos da nossa série, em particular, mostraram que, o defeito inicial da morfogênese localizou-se no sistema urinário. As anormalidades secundárias observadas fazem parte da morfogênese tardia, configurando o quadro de sequencia do oligoâmnio (Anexo 8: Fig. 2a, 2b). Em realidade, tais anormalidades são resultantes da oligo/adramnia, configurando deformações. Optamos, contudo, por inserir estes casos como sequencia de malformação, tomando por base o insulto mais precoce do ponto de vista do desenvolvimento anatômico.

Dentre os dez casos, sete mostraram displasia renal multicística (Anexo 8: Fig. 3a,b,c) e dois, agenesia renal bilateral. Cinco destes nove casos estavam associados a defeitos da uretra (válvulas, estenoses ou agenesia).

Agenesia renal bilateral associada à sequencia do oligoâmnio é extremamente heterogênea. A maioria dos casos é esporádica e com herança multifatorial. Nos casos de síndromes associadas a defeitos renais, tais como agenesia, displasia e defeitos obstrutivos, todos os tipos de herança tem sido implicados e, até mesmo o diabetes materno⁶⁶.

Na nossa série das sequências, os casos não eram sindrômicos, fato corroborado pela descrição minuciosa do exame ectoscópico dos neomortos. Por outro lado, a possibilidade de diabetes gestacional foi afastada pela microscopia da placenta, reforçando a contribuição do exame anátomo-patológico no binômio feto-placentário. Contudo, os dados acima descritos não

excluem a necessidade de realização de análise citogenética para melhor orientação do aconselhamento genético parental.

Vale ressaltar, que evidências no campo da genética indicam que a agenesia renal bilateral e a displasia renal multicística devam ser agrupadas em uma única categoria nosológica. Há registros documentando diferentes combinações de agenesia renal uni ou bilateral e displasia renal multicística em uma mesma família, postulando-se herança autossômica dominante com baixa penetrância e expressividade variável⁶⁶.

A ultrassonografia renal dos pais e irmãos do propósito é aconselhável nos casos de agenesia ou displasia renal multicística bilaterais e nos casos de agenesia ou displasia renal multicística unilaterais. Acredita-se que 9% dos parentes de primeiro grau possam cursar com malformações renais assintomáticas³.

No caso restante (caso 64) a necropsia (Anexo 8: Fig. 4a,b) mostrou que a sequência do oligoamnio era decorrente de doença policística renal (“rins em esponja” ou tipo I de Potter), condição autossômica recessiva cursando, também, com sequência da oligodramnia e deformidades faciais (*facies* de Potter). Nestes casos, julgamos a necropsia essencial, pois o diagnóstico diferencial entre displasia renal multicística e doença policística renal muda inteiramente o aconselhamento genético definindo, para esta última, um risco de recorrência de 25%.

1.2.2 Síndromes reconhecíveis com etiologia confirmada

Neste grupo todos os casos tiveram o diagnóstico etiológico firmado pelo cariótipo fetal. Dois deles corresponderam à trissomia livre do cromossomo 18

(síndrome de Edwards – Anexo 8: Fig. 5a, 5b) e um, à tetrassomia 12p em mosaico (síndrome de Pallister-Killian – Anexo 8: Fig. 6a, 6b).

Nos casos de diagnóstico etiológico firmado no pré-natal, o papel da necropsia continua sendo importante: do ponto de vista acadêmico, por inventariar e acrescentar outros defeitos congênitos não descritos em síndromes já estabelecidas, ampliando o espectro destas entidades. Do ponto de vista do ensino da dismorfologia, é um rico material a ser aplicado.

O caso de síndrome de Pallister-Killian merece alguns comentários e será descrito no item 1.2.3: o exame citogenético realizado em linfócitos periféricos é, geralmente, normal, havendo necessidade de complementação com cultura de fibroblastos. No nosso caso, em particular, o cariótipo fetal, obtido por amniocentese, foi normal, tendo sido assinaladas alterações do cromossomo 12 em duas células. Considerando as anormalidades descritas à ultrassonografia gestacional, foi, então, colhido material para cultura de fibroblastos imediatamente após o óbito do recém-nascido, confirmando a tetrassomia 12p em mosaico.

1.2.3 Síndromes reconhecíveis sem etiologia confirmada

Em cerca de 50% dos polimalformados sindrômicos, não se consegue estabelecer uma etiologia³. Acrescente-se o fato de que diferentes etiologias podem resultar em fenótipos similares e, muitas vezes, há grande variabilidade na expressão fenotípica entre indivíduos com uma mesma síndrome. Em indivíduos com defeitos estruturais múltiplos, nem sempre é possível fazer o diagnóstico clínico do padrão de malformação, baseado em um único defeito, ainda que raro, uma vez que este único defeito pode fazer parte do espectro de várias síndromes de etiologia variável. Para que seja feito um diagnóstico

específico, há necessidade do reconhecimento do padrão comum de anomalias e do distúrbio que está sendo considerado, ressaltando-se que este diagnóstico somente poderá ser estabelecido se houver uma grande semelhança com o padrão global da malformação. Sendo assim, em alguns casos, uma discriminação refinada do fenótipo pode tornar possível distinguir entidades similares³.

Desta forma, o achado de toda e qualquer variante da morfologia fetal, encontrada à necropsia, pode ser de extrema relevância para a orientação e categorização dos casos.

Por outro lado, eventualmente o diagnóstico de algumas síndromes conhecidas é gestáltico e dependente da experiência do dismorfologista, reforçando a importância da descrição detalhada do exame anátomo-patológico e da necessidade da documentação fotográfica. Porém, em que pese a meticulosidade do exame anátomo-patológico, na grande maioria dos casos não se deve firmar um diagnóstico etiológico baseado na descrição fenotípica.

Diante do exposto, a discussão que se segue, refere-se aos casos em que o fenótipo sugeriu uma provável síndrome.

Dentre os dez casos alocados neste grupo, em sete deles, o fenótipo nos remeteu a possíveis síndromes cromossômicas: síndrome de Edwards (3 casos); síndrome de Pallister-Killian (1 caso); síndrome de Patau (1 caso), síndrome de Turner (1 caso) e síndrome de Down (1 caso). Não dispusemos do cariótipo, mas lançamos mão de todos os recursos, tais como, exame clínico, história obstétrica e familiar, exames de imagem e, principalmente, dos

achados morfológicos de necropsia na tentativa de construção destas hipóteses diagnósticas.

Nos três casos de provável síndrome de Edwards, o fenótipo foi bastante característico (Anexo 8: Fig. 7a). Dismorfias faciais (hipertelorismo ocular, microstomia, micrognatia, orelhas baixas e faunescas, face pequena), deformidade de flexão dos membros, mãos “em garra” (Anexo 8: Fig. 7b) com clinodactilia, do 2º/3º quirodáctilos, pés “em cadeira de balanço” e encurtamento de háluces, foram observados. Segundo Gilbert-Barness²², o fenótipo pode ser reconhecido até mesmo em fetos do 2º trimestre gestacional. Quanto aos defeitos viscerais propriamente ditos, o espectro dos achados morfológicos é muito amplo, com mais de 130 anormalidades relatadas³. Porém, ao considerarmos os defeitos congênitos mais frequentemente descritos (50% ou mais dos casos), pudemos valorizar os que foram detectados nestes três casos (cardiopatias congênitas, agenesia ou encurtamento do esterno, rins em ferradura, criptorquidia, onfalocele, divertículo de Meckel e pâncreas ectópico).

No caso de provável síndrome de Pallister-Killian, o fenótipo foi semelhante ao caso já mencionado de síndrome de Pallister-Killian com cariótipo confirmado. Apresentava *facies* grosseira, lábios espessos, o inferior evertido, base nasal alargada, fronte proeminente, hipertelorismo ocular, *filtrum* alargado, orelhas grandes e pescoço curto (Anexo 8: Fig. 8). As malformações internas maiores foram semelhantes nos dois casos: cardiopatia complexa e eventração/hérnia diafragmática. O principal diagnóstico diferencial seria com a síndrome de Fryns, que tem herança autossômica recessiva (OMIM # 229850). Nestas circunstâncias, o cariótipo teria um papel primordial e diferencial: se por

um lado uma anomalia cromossômica, como no caso da síndrome de Pallister-Killian, teria risco de recorrência praticamente desprezível, por outro lado, a não disponibilidade do cariótipo, implicaria na necessidade de se considerar a possibilidade da síndrome de Fryns, cujo risco de recorrência é de 25%.

Dos três casos restantes, por nós classificados como prováveis síndromes cromossomiais, – síndromes de Patau, Turner e Down – os fenótipos, relatados ao exame ectoscópico, foram valiosos, porém, exames complementares mais sofisticados deveriam, sempre que possível, ser incluídos na investigação diagnóstica, como, por exemplo, FISH (citogenética molecular) de células interfásicas.

Em um dos casos, os achados de lábio leporino bilateral, fenda palatina, hipotelorismo ocular, coloboma de íris, polidactilia pós-axial, associados à cardiopatia, onfalocele e malformações do sistema nervoso central (cisto cerebelar - malformação de Dandy-Walker) nos remeteram à probabilidade de síndrome de Patau (Anexo 8: Fig. 9).

O caso que sugeriu a síndrome de Turner (Anexo 8: Fig. 10a,b,c) correspondeu a recém-nascido a termo, filho de paciente com 16 anos de idade, com diagnóstico pré-natal de hidropisia fetal não imune. As sorologias maternas foram negativas e o óbito ocorreu por insuficiência respiratória, secundária à hipoplasia pulmonar bilateral. À necropsia, foram identificados: higroma cervical, rins em ferradura (fazendo parte das anomalias renais presentes em 40-75% dos casos de síndrome de Turner) e coarctação da aorta, uma das cardiopatias mais frequentemente observadas nesta síndrome.

No último caso, levantou-se a hipótese de síndrome de Down, cujo fenótipo é muito bem conhecido. Esta sugestão diagnóstica não foi gestáltica uma vez que, algumas das malformações não se enquadravam nas principais características da síndrome de Down como: fenda lábio-palatina bilateral, onfalocele e raquisquise. Em contrapartida, os dados da anamnese (idade materna avançada – 42 anos – e histórico de dois abortos espontâneos de primeiro trimestre), aliados ao exame ectoscópico do neomorto, revelaram características frequentemente observadas nesta síndrome: braquicefalia com microcefalia limítrofe, fendas palpebrais oblíquas e direcionadas para cima, epicanto bilateral, perfil plano, orelhas pequenas e de implantação baixa, pescoço curto e braquimesofalangismo. Internamente havia cardiopatia (defeito de septo ventricular), baços acessórios, hipoplasia do timo, onze pares de costelas e, no sistema nervoso, hipoplasia cerebelar.

Segundo Jones³, 12% dos pacientes com síndrome de Down apresentam anomalias do trato gastrintestinal, incluindo onfalocele; outros 12% tem apenas onze pares de costelas e, em cerca de 37%, há fusão incompleta dos arcos vertebrais da porção inferior da coluna, o que incluiria a raquisquise lombo-sacra. Baço acessório é um achado de necropsia que, neste caso, não teve significado maior. Já a presença de fenda lábio-palatina não tem sido descrita nesta síndrome. O exame microscópico revelou parada de maturação vilosa, obliteração e redução numérica de arteríolas, o que levaria à diminuição do aporte sanguíneo ao feto. Também foi observada artéria umbilical única. Estes achados não são específicos da síndrome de Down, porém, são encontrados, com frequência, nos casos de trissomias²², demonstrando a contribuição da necropsia fetal em seus diversos segmentos.

Os três casos restantes que passamos a discutir, nos remeteram a outras síndromes, não especificamente causadas por anomalias cromossômicas.

Em 1974, Pena e Shokeir⁶⁷, descreveram o fenótipo facial associado à artrogripose neurogênica letal e hipoplasia pulmonar, como resultado de hipo/acinesia fetal intra-útero. O caso que classificamos neste grupo se refere a 2º gêmeo de pais jovens (mãe com 22 anos de idade e pai com 25 anos), sem história de consanguinidade ou de malformação familiar. Gestação de 33 semanas com polidramnia, placenta biamniótica e monocoriônica. O 1º gêmeo era saudável e sem malformações. A necropsia do 2º gêmeo (Anexo 8: Fig. 11) mostrou pregas cutâneas múltiplas (*pterygium*) em axilas, cotovelos e membros inferiores, deformidade da coxa esquerda, pés tortos, camptodactilia de quirodáctilos e anquiloses múltiplas. A facies mostrava hipertelorismo ocular, palato arqueado, microretrognatia, achatamento da ponta do nariz, orelhas de baixa implantação e pescoço curto. Internamente havia hipoplasia pulmonar, atresia do jejuno e rim esquerdo com displasia multicística.

Os termos “sequência da acinesia fetal” e “fenótipo Pena-Shokeir” foram propostos em substituição ao termo síndrome, por não se tratar efetivamente de uma síndrome, mas de um fenótipo consequente à redução da motilidade fetal intra-útero, sem etiologia definida. A forma letal da síndrome do *pterygium* múltiplo (autossômica recessiva) poderia representar uma forma extrema deste fenótipo²². Os padrões de herança são variáveis dependendo da associação clínica, incluindo desde defeitos cromossômicos (trissomias), condições ligadas ao cromossomo X, forma autossômica recessiva e, até, multifatorial, tornando

difícil o aconselhamento genético preciso. Parece mais apropriado falar em risco de recorrência de 0 a 25%, em casos esporádicos³.

O caso 40 desta série de polimalformados sindrômicos chamou a atenção pelo seu fenótipo facial semelhante ao observado na síndrome de Ohdo (Anexo 8: Fig.12a,b): blefarofimose com epicanto, base nasal achatada, microstomia, *filtrum* alargado, micrognatia e orelhas com hélices incompletamente formadas, de baixa implantação. Adicionalmente, foram observados braquidactilia, prega palmar única bilateral, pés “em cadeira de balanço”, mamilos hipoplásicos divergentes e invertidos e hipospádia peniana. Ao exame interno, havia hipoplasia renal bilateral, eventração diafragmática à direita e testículos hipoplásicos, de localização pélvica ou no canal inguinal. Tratava-se de 1º filho de casal não consanguíneo, mãe com 34 anos e pai com 54. Sorologias maternas negativas e oligodramnia acentuada, ao US. Recém-nato a termo, com 2300g e 42cm, pequeno para a idade gestacional. A síndrome de Ohdo⁶⁸, descrita pelo próprio em 1986, tem poucos casos relatados até os dias atuais e hereditariedade desconhecida, sendo aparentemente esporádica. As anomalias descritas são variadas: cardiopatia congênita, fenda palatina, divertículo de bexiga, surdez, dentes hipoplásicos, hipotonia e retardo de desenvolvimento. Entendemos ser temeroso falar em qualquer hipótese diagnóstica neste caso, em particular, porém deixamos registrado apenas o fenótipo facial *Ohdo-like*.

Fazendo parte, ainda, deste grupo inserimos dois casos de provável síndrome de Goldenhar que, apesar de pouco frequentes, foram detectados em um curto espaço de tempo, quase que simultaneamente. Trata-se de condição considerada, atualmente, heterogênea e complexa, preferindo-se a

denominação *espectro óculo-aurículo-vertebral* ⁶⁶. Há inúmeros termos para descrevê-la, o que denota a variedade de anomalias que podem estar presentes. Apesar da inexistência de critérios diagnósticos mínimos, o fenótipo facial é característico, variando desde microtia com ou sem apêndices pré-auriculares (anomalias dos 1º e 2º arcos branquiais) nas formas leves, até assimetria e microssomia facial, cistos dermóides bulbares, hipoplasia de mandíbula/maxilar. Malformações internas graves são relatadas, principalmente do sistema cardiovascular e do sistema nervoso, sendo melhor denominada, nos casos associados a múltiplas malformações, *síndrome de Goldenhar expandida*. Em sua etiologia podem estar implicados teratógenos, diabetes materno e várias cromossomopatias. A maioria dos casos é esporádica, podendo haver casos de expressão variável em uma mesma família^{22,66}.

Nossos dois casos apresentavam alterações faciais similares: assimetria facial, microtia associada à atresia de conduto auditivo, apêndices pré-auriculares, coloboma de pálpebra e fenda naso-palatina bilateral (caso 79 – Anexo 8: Fig. 13a,b), associada à cardiopatia complexa. No caso 70 (Anexo 8: Fig. 14a,b), o fenótipo facial se repetiu, porém, internamente, havia hidrocefalia, atresia do esôfago com fístula traqueal, agenesia do pulmão direito e rins em ferradura. Nos dois casos havia defeitos de vértebras cervicais, evidenciados ao RX. Defeitos do sistema nervoso central podem ser encontrados em 5% a 15% dos casos, sendo descritos encefalocele e hidrocefalia. Já as cardiopatias congênitas tem frequência variável (5% a 58%), dependendo da série⁶⁶. Anormalidades tráqueo-esofágicas podem ocorrer em 5% e as anomalias

pulmonares variam de lobulação incompleta, hipoplasia até agenesia pulmonar, esta última presente em um dos nossos casos⁶⁹.

I.2.4 Associação não preferencial

As associações são reconhecidas como entidades à parte. Tendem a ser esporádicas, de baixo risco de recorrência e o diagnóstico de síndromes deve ser excluído. Do ponto de vista causal, parecem ser heterogêneas e não específicas, diferentemente das síndromes, sendo necessário, então, o estudo cromossomial para afastá-las. Segundo Gilbert-Barness²², uma boa definição seria “associações representam a ocorrência idiopática de múltiplas anomalias congênitas durante a blastogênese”.

Em nossa série, não tivemos casos de associação preferencial (MURCS, VACTER, CHARGE, etc). Relatamos cinco casos de associação não preferencial, nos quais havia dois defeitos maiores não associados a dismorfias faciais ou de membros. Em um deles (caso 69) observamos a associação Schisis, constituída por defeito de fechamento de tubo neural e onfalocele, relatada por Czeizel⁷⁰ e de etiologia desconhecida. Três outros casos foram representados pela associação de cardiopatia e hidrocefalia (caso 71); cardiopatia e hérnia diafragmática (caso 15), com cariótipo normal e história familiar de cardiopatia congênita (primo de 1º grau); cardiopatia e traqueomalácia (caso 65) com cariótipo normal e, finalmente, um caso de onfalocele e atresia do reto (caso 2), com história familiar de pai com 52 anos e mãe com 32 anos de idade.

I.2.5 Defeito do campo primário de desenvolvimento

O caso 34, síndrome de Cantrell (Anexo 8: Fig. 15a,b), cujos defeitos envolviam o esterno (agenesia parcial), diafragma (hérnia diafragmática), parede tóraco-abdominal com *ectopia cordis* e cardiopatia complexa. Não houve concomitância de dismorfias faciais, nem tão pouco associação a fenômenos disruptivos do tipo banda amniótica/complexo *limb-body-wall*. O cariótipo foi 46,XY e o defeito pode ser explicado como da linha média do desenvolvimento.

Os dois outros casos (casos 16 e 43) corresponderam a defeito de lateralidade, nos quais foram observados poliesplenia, lobulação anômala pulmonar e cardiopatia complexa. No caso 16, o cariótipo foi normal (46,XY) e no caso 43 não houve crescimento. O posicionamento dos órgãos quanto à localização direita ou esquerda, no embrião, é definida pela formação do eixo anteroposterior e dorsoventral, não sendo aleatória a orientação de posicionamento do coração e demais vísceras. Os determinantes moleculares da assimetria normal do corpo fazem parte de discussões atuais e malformações viscerais associadas a defeitos de lateralidade são descritas tendo relação com o desenvolvimento anormal dos cílios e de sua função. Alterações da configuração ultraestrutural dos cílios e/ou da função de transporte ciliar poderiam interferir com o posicionamento ou *situs visceral*^{71,72}.

Em resumo, o **grupo de malformações múltiplas** representou 40,5% da totalidade das necropsias e, tais cifras, reforçam a necessidade de maiores esclarecimentos para o encaminhamento dos casos quanto às opções de condutas reprodutivas mais adequadas para cada família. Ao tentarmos nos

aproximar da etiopatogenia de cada caso com defeitos congênitos, estaremos norteando o clínico (no caso, o geneticista) na ampliação do aconselhamento genético lembrando que, se o único exame complementar disponível for a necropsia, ela será, obrigatoriamente, o instrumento indispensável que conduzirá todo o raciocínio clínico e a investigação futura, na tentativa de alcançar um diagnóstico mais próximo da realidade.

No **Grupo II, deformação e sequência de deformação**, nenhum caso foi encontrado, o que era esperado, uma vez que a maioria das deformações tem bom prognóstico e, geralmente, não cursam com óbito neonatal.

O grupo **disrupção e sequência de disrupção (Grupo III)** correspondeu a 17,8% (14 casos) do total de casos de nossa série (gráficos 7 e 10). A incidência total de anomalias estruturais resultantes dos diversos tipos de disrupção não é conhecida e, tão pouco, a sua prevalência em recém-nascidos²². Van Allen⁷³ afirma que, das anomalias estruturais detectadas ao ultrassom, 9,2% corresponderiam a fenômenos disruptivos. São, geralmente, esporádicas e o risco de recorrência, desprezível.

A nossa casuística compreendeu cinco casos de **sequência da banda ou brida amniótica**, cinco casos de **complexo *limb-body-wall***, dois casos de **sirenomelia** e dois outros de **gastrosquise**.

Em todos os casos de banda amniótica, houve comprometimento do crânio e do sistema nervoso central, representado por encefalocele, exencefalia e anencefalia. Dismorfias faciais graves (Anexo 8: Fig. 16), estrangulamentos, amputações (anexo 8: Fig. 17a,b) ou redução de membros foram observados em quatro casos, simultaneamente ao comprometimento do sistema nervoso central. Em um destes quatro casos havia, também,

alterações do tronco (defeito de fechamento do tórax e do abdômen). Em um único caso, o comprometimento pela banda amniótica, levou à anencefalia isolada (Anexo 8: Fig. 18). O achado macroscópico da membrana amniótica aderida à massa encefálica rudimentar foi patognomônico, o que comprova o valor do exame feto-placentário.

Os casos de *limb-body-wall* (Anexo 8: Fig. 19a,b), que, neste grupo, estavam representados por número idêntico ao de casos de banda amniótica, apresentaram fenótipos similares entre si, não oferecendo grandes dificuldades diagnósticas ao exame externo do neomorto.

É mais provável, do ponto de vista etiológico, que o complexo *limb-body-wall* seja heterogêneo, esporádico e com risco desprezível de recorrência³, embora haja casos de repetição na mesma família, podendo estar associados ao uso de tabaco, maconha e/ou álcool⁷⁴. Considerado, segundo Kalousek e Bamforth⁷⁵, um defeito precoce do saco amniótico, ocorrendo entre a terceira e a sexta semanas de vida intra-uterina, não havendo fusão do âmnio à placa coriônica, afetando o eixo do corpo (*body-stalk*), o que resultaria em cordão umbilical curto, podendo associar-se, ainda, a disrupções vasculares viscerais⁷⁶. A tração exercida pelo cordão curto (presente em todos os nossos casos) explicaria a frequência da escoliose (presente também em 100% dos nossos casos) e as disrupções vasculares, provavelmente explicariam a hipoplasia/aplasia diafragmática, observadas em dois dos cinco casos de nossa série.

Os dois casos de **sirenomelia** foram bastante peculiares porque, além da raridade desta entidade (prevalência de 0,98 :100000 nascimentos⁷⁷), havia associação com outros defeitos congênitos infreqüentemente observados e não

relacionados ao defeito básico, e somente puderam ter seus diagnósticos firmados através da necropsia⁷⁸.

Em um dos casos (caso11 – anexo 8: Fig. 20a,b,c), havia atresia do esôfago com fístula distal para a traqueia, o que representa exemplo de associação com defeito do campo primário de desenvolvimento. No outro caso (caso25 – anexo 8: Fig. 21a,b), a associação com lobulação pulmonar invertida pode ser considerada parte do fenótipo de *situs inversus*, outro defeito da blastogênese.

Do ponto de vista etiopatogênico, duas hipóteses são aventadas para explicar a substituição dos membros inferiores normalmente pareados, por um único membro mediano⁷⁷: uma delas está baseada em evento vascular disruptivo, no qual o desenvolvimento anormal dos vasos umbilicais resultaria em aporte sanguíneo insuficiente para suprir a porção caudal do embrião. A outra hipótese diz respeito a erro primário da blastogênese. Garrido-Allepuz e cols.⁷⁹ defendem que as duas hipóteses não se excluem mutuamente, motivo pelo qual pudemos optar pela inserção deste caso em qualquer uma das duas categorias etiopatogênicas acima mencionadas, entendendo que a primeira seria mais didática, do ponto de vista de utilização de nossa classificação.

Estes dois casos fazem parte de artigo elaborado pelo grupo de pesquisa em defeitos congênitos do IFF, envolvendo os departamentos de Anatomia Patológica e de Genética Médica⁷⁸.

Finalmente, os dois casos de **gastrosquise** (Anexo 8: Fig. 22) apresentavam este único defeito disruptivo e os óbitos não estavam relacionados diretamente à anomalia estrutural: ocorreram, respectivamente, por aspiração maciça de líquido amniótico meconial e por infecção no período

neonatal que evoluiu com anasarca e choque. Embora a etiopatogenia da gastrosquise não esteja totalmente definida, a teoria disruptiva de acidente vascular (disrupção da artéria umbilical direita) ou desenvolvimento vascular anormal (persistência da veia umbilical direita) é aceita, e somente 10% dos casos de gastrosquise morrem intra-útero²².

Deve ser enfatizado que neste grupo de casos de disrupção e sequência de disrupção, o estudo necroscópico pode categorizá-los sem maiores dificuldades, considerando que os fenótipos, para cada subgrupo, permitiram o seu reconhecimento. Corroborando este dado, no estudo comparativo com os achados ultrassonográficos e os dados do campo 34 das DNVs, houve discordância diagnóstica total entre o Autor e o Avaliador (subgrupos IC e IIC) em apenas dois do total de 14 casos classificados no grupo **disrupção**.

No **Grupo IV, displasia e sequência de displasia** (gráficos 7 e 11), classificamos 9 casos (11,3% do total de casos), todos eles representados por displasia esquelética. Trata-se de grupo significativamente letal, no qual os achados morfológicos de necropsia, isoladamente, teriam papel secundário quando comparados aos achados radiológicos. Isto torna obrigatória a realização de radiografias em posições antero-posterior, perfil, detalhes da cabeça e de membros, devendo fazer parte do protocolo de investigação diagnóstica feita pelo anátomo-patologista, na abordagem do recém-nascido com displasias esqueléticas.

De todo modo, a necropsia, nestes casos, é aconselhável, lembrando sempre que, em casos de impossibilidade de realização das mesmas, o

recurso da documentação radiológica é essencial à classificação do tipo de displasia.

Academicamente, a necropsia deve sempre ser realizada pois, embora raramente os casos de displasia esquelética estejam associados a outras malformações, devemos contar que, a possibilidade de identificação de novos defeitos associados, poderia expandir os fenótipos, definindo novos padrões de enfermidades.

Gaffney e cols.⁸⁰ ressaltam que esta conduta pode mudar a probabilidade do risco de recorrência sendo baixo nos casos de nanismo tanatofórico e alto na acondrogênese tipo IA e na síndrome de Jeune, por exemplo.

Embora as descobertas no campo da biologia molecular venham ajudando a identificar o defeito básico ou a etiopatogenia das displasias esqueléticas, a definição destas condições ainda permanece em bases tradicionalmente radiológica, anátomo-patológica e clínica, nesta ordem²², o que ressalta o valor da necropsia perinatal.

Oito dos 9 casos integrantes deste grupo, 4 casos de acondrogênese tipos I ou II (anexo 8: Fig. 23 a,b), 2 casos de osteogênese imperfeita tipo II (Anexo 8: Fig. 24 a,b), 1 caso de displasia tanatofórica tipo I (anexo 8: Fig. 25 a,b,c) e 1 caso de hipofosfatase são descritos como formas graves e letais de osteocondrodisplasias. Tem herança, ora autossômica recessiva (acondrogênese tipo I, hipofosfatase), ora autossômica dominante (osteogênese imperfeita tipo II, acondrogênese tipo II), ora de ocorrência esporádica e/ou resultado de mutação nova autossômica dominante (displasia

tanatofórica tipo I), algumas destas displasias com forma de transmissão ainda em definição. Nosso caso de displasia esquelética não classificado, foi inicialmente suspeitado de displasia Schneckenbecken⁸¹, porém os dados radiológicos e de biologia molecular não confirmaram totalmente esta hipótese, permanecendo, até o momento, sem diagnóstico conclusivo.

A história familiar pouco acrescentou nestes casos. A necropsia revelou, em todos eles, hipoplasia pulmonar, presente devido à redução da caixa torácica (“tórax em sino”), sendo invariavelmente a causa imediata de morte. Em um dos casos foi encontrado baço acessório e hérnia inguino-escrotal direita (caso de osteogênese imperfeita tipo II) e, no caso de acondrogênese tipo II, associavam-se, além de hérnia inguino-escrotal direita, agenesia de testículo esquerdo e fenda palatina completa bilateral. Estes defeitos congênitos não tiveram maior significado e não costumam estar associados às displasias esqueléticas mencionadas²².

Grupo V: Indeterminado

Seis casos (7,6% do total de casos) (gráfico 7), não puderam ser classificados em nenhum dos grupos acima descritos até o final deste estudo, com os recursos disponíveis. Assim, acrescentamos o grupo indeterminado, lembrando, uma vez mais que, em cerca de 50% dos polimalformados sindrômicos, não se consegue estabelecer uma etiologia³.

9 - CONCLUSÕES

9.1 - A necropsia perinatal é fundamental na abordagem multidisciplinar do recém-nascido com defeitos congênitos e agrega informações essenciais à formulação de hipóteses diagnósticas, direcionando o aconselhamento genético.

9.2 - A necropsia perinatal, na avaliação dos defeitos congênitos, requer uma metodologia sistematizada, conhecimento de embriologia, de biologia do desenvolvimento e de dismorfologia, devendo ser idealmente realizada por anátomo-patologista com especialização em patologia perinatal.

9.3 - A necropsia perinatal acrescenta dados que podem modificar o diagnóstico final em mais de 50% dos casos, quando confrontados com ultrassonografia e com o campo 34 da Declaração de Nascido Vivo. A discordância diagnóstica total ocorreu, respectivamente, em 9% e em 5,3% dos casos.

9.4 - Em cerca de 52% dos casos, o diagnóstico etiopatogênico foi estabelecido; em 40%, uma hipótese diagnóstica foi proposta e cerca de 8% dos casos foram considerados indeterminados.

9.5 - A necropsia perinatal, no campo dos defeitos congênitos deve, sempre que possível, estabelecer a natureza da lesão, determinar sua extensão e o grau de comprometimento dos órgãos e tecidos, tendo como meta, particularmente, influenciar o curso do aconselhamento genético.

10 - CONSIDERAÇÕES FINAIS e RECOMENDAÇÕES

- Considerando a relevância dos defeitos congênitos na morbi-mortalidade infantil;
- Considerando a necessidade de estratégias específicas na política de saúde pública, que possam minimizar o impacto dos defeitos congênitos na saúde física e mental dos indivíduos afetados e de seus familiares;
- Considerando que o aconselhamento genético é uma das formas de prevenção dos defeitos congênitos na população;
- Considerando que a necropsia perinatal, realizada segundo o protocolo preconizado por Edith Potter²² (modificado por Aparecida Garcia), fornece indícios sobre o mecanismo etiopatogênico, principalmente se extrínseco ou intrínseco ao embrião, além de informações detalhadas referentes às anomalias maiores e menores, possibilitando o reconhecimento de padrões de defeitos congênitos e, conseqüentemente, a construção de hipóteses diagnósticas, direcionando a investigação e o aconselhamento genético;
- Considerando que, no município do Rio de Janeiro, das dezenove maternidades integrantes do Sistema Único de Saúde, apenas cinco (26%) possuem serviços capacitados para a realização de necropsias perinatais,

O Autor sugere que sejam implantadas, no município do Rio de Janeiro, políticas de incentivo e capacitação de recursos humanos no campo da patologia perinatal. Poderiam ser criados centros de referência, estrategicamente localizados, para atender a demanda de unidades de saúde que não dispusessem de serviço de anatomia patológica especializado. Idealmente, estes centros deveriam contar com o apoio de geneticistas, visando o aconselhamento genético, além de promoverem parcerias a fim de capacitar anátomo-patologistas nesta subespecialidade.

Por outro lado,

- Considerando que a condição da anatomia patológica, em particular da patologia perinatal, está distante da ideal;
- Considerando que as medidas sugeridas acima demandam tempo relativamente longo para serem implantadas;
- Considerando que, atualmente, as tecnologias de comunicação permitem, a baixo-custo, a troca de informações em tempo real, possibilitando a discussão simultânea com outros especialistas, via teleconferência, independente das distâncias geográficas,

O Autor sugere o seguinte **protocolo simplificado** de descrição e documentação do exame ectoscópico de fetos e recém-nascidos malformados, a ser utilizado pelo anátomo-patologista geral ou, na sua falta, por um médico da área de saúde materno-infantil:

1. **Documentação fotográfica:** cadáver em posições ventral e dorsal, incluindo detalhes da *facies* (com perfil), membros superiores e inferiores, genitália e eventuais malformações externas.

2. **Peso e medidas:** comprimento total, crânio-caudal e dos pés; perímetros cefálico, torácico e abdominal (informar sempre a idade gestacional).

3. **Sexo:** nos casos indeterminados, documentar com fotos e descrever minuciosamente a genitália externa.

4. **Crânio e face:**

- **Crânio** – configuração, medida das fontanelas anterior e posterior, sinostoses, tipo de implantação de pelos e anormalidades externas;
- **Olhos** – medida das fendas palpebrais, tipo de inclinação e medida da distância interocular;
- **Nariz** – medida da distância naso-labial (*filtrum*);
- **Boca** – dimensões, fendas completas ou incompletas, uni ou bilaterais, integridade do palato, língua;
- **Mento** – retraído, protraído ou pequeno;
- **Orelhas** – implantação acima, abaixo ou ao nível da linha ocular.

5. **Tórax:** medida da distância interareolar e quaisquer anormalidades externas.
6. **Abdomen:** descrição de possíveis aberturas, suas dimensões e localização em relação à inserção do cordão umbilical.
7. **Dorso:** defeitos de alinhamento da coluna, possíveis aberturas, suas dimensões, localização e exposição da medula espinhal.
8. **Ânus:** perfurado ou imperfurado.
9. **Membros superiores e inferiores:** encurtamentos proximais, distais e simetria, amputações, pregas palmares e plantares, redução numérica, fusão, encurtamento ou excesso de quiro e pododáctilos e seu posicionamento em relação ao eixo do corpo (pré / pós-axial).
10. **Documentação radiológica** dos casos que se fizerem necessários, em incidências anterior, posterior e perfil com os detalhamentos (cabeça, membros, coluna) pertinentes ao caso.

Esta seria uma medida efetiva, que possibilitaria a discussão dos casos por equipe multidisciplinar à distância, nos moldes daquelas realizadas no Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ-RJ, lembrando sempre a orientação do ECLAMC:

“UM CASO NÃO DOCUMENTADO É UM CASO NÃO CONSULTADO”

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde. Prevenção e controle de enfermidades genéticas e os defeitos congênitos: relatório de um grupo de consulta. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 1984.
2. Guideline Justification. Evaluation and management of newborns with one or more malformations. Disponível em: [http:// www.health.state.ny/nysdoh](http://www.health.state.ny/nysdoh) (acessado em 10/09/2008).
3. Jones KL, editor. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006.
4. Baldasso E. Dismorfologia: termos e conceitos. In: Leite JCL, Comunello LN, Giuliane R, organizadores. Tópicos em defeitos congênitos. Porto Alegre: Editora da Universidade UFRGS;2002. p. 32-39.
5. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health 2000;54:660-66.
6. Departamento de Informação e Informática do SUS. Sistema de Informações sobre mortalidade-SIM. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtm.htm> (acessado em 20/08/2010).
7. D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Additional benefits of first trimester screening. Semin Perinatol 2005;29:405-11.
8. Yeo L, Guzman ER, Shen-Schwarz S, Walters C, Vintzileos AM. Value of a complete sonographic survey in detecting fetal abnormalities. Correlation with perinatal autopsy. J Ultrasound Med 2002;21:501-10.
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Wilard HF. Thompson and Thompson's Genetics in Medicine. 7thed. Philadelphia: WB Saunders Co;2007.
10. Llerena Jr JC. Genética médica, sistema único de saúde brasileiro (SUS) e integralidade na atenção e no cuidado à saúde. Ciência & Saúde Coletiva 2002;7(1):17-41.
11. Brunoni D. Estado atual do desenvolvimento dos serviços de genética médica no Brasil. Rev Bras Gen 1997;20(1):11-23.
12. Castro ML, Cunha CJ, Moreira PB, Fernandez RR, Garcias GL, Martino-Roth MG. Frequency of multiple neonatal malformations in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and associated socio-demographic factors. Cad Saúde Pública 2006;22:1009-15.

13. Santa Rosa AA, Correia P, Horovitz D, Cabral de Almeida JC, Llerena Jr. JC. Distribuição nosológica e mortalidade das doenças genéticas e/ou malformações congênitas em 93 pareceres solicitados pelo departamento de neonatologia do IFF. In: Anais da II Jornada Científica do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ. Outubro 22-23, 1996. Rio de Janeiro; 1996. p. J7.
14. Avvad-Portari E, Novaes H. Estudo comparativo das causas de morte em necropsias realizadas no Instituto Fernandes Figueira nos períodos de 1953 a 1962 e de 1995 a 2004. XII Congresso da Sociedade Latino-Americana de Patologia Pediátrica; novembro 01-04, 2006; Ribeirão Preto, Brasil.
15. Horovitz DDG, Cardoso MHCA, Llerena Jr JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. Cad. Saúde Pública 2006;22(12):2599-609.
16. Guerra FAR, Llerena Jr. JC, Gama SGN, Cunha CB, Theme Filha MM. Defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil: uma avaliação através do SINASC (2000- 2004). Cad Saude Publica 2008;24:140-49.
17. Villar MAM, Novaes H. Sobre o número de nativos e natimortos com e sem malformações congênitas no IFF no período de março de 2007 e fevereiro de 2008 [comunicação pessoal]; 2010.
18. Manual operacional do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas). Rio de Janeiro: 2007.
19. Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E. Causes and pathogenesis in birth defects. In: Gilbert-Barness, editor. Potter's Pathology of the Fetus, Infant. And Child. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 65-95.
20. Maternidades rede SUS no município do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br> (acessado em 31/08/2010).
21. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia Clínica. Rio de Janeiro: 6^aed. Editora Guanabara Koogan; 2000.
22. Gilbert-Barness E, editor. Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child. 2nd ed. Philadelphia: Mosby - Elsevier Inc.; 2007.
23. Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, et al. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). Am J Med Genet Part A 2006;140A:1573-79.
24. Sun C-C, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. Pediatr Dev Pathol 1999;2:131-42.
25. Papp Z, Fekete T. The evolving role of ultrasound in obstetrics gynecology practice. Int J Gynecol Obstet 2003;82:339-46.

26. Parkar AP, Olsen OE, Maartmann-Mor H, Daltveit AK, Gjelland K, Rosendahl K. Antenatal ultrasound and postnatal autopsy findings in terminations after 12 weeks' gestation due to fetal abnormality: population-based study in Western Norway, 1988-2002. *Acta Radiol* 2009;50:816-22.
27. Antonsson P, Sundberg A, Kublickas M, Pilo C, Ghazi S, Westgren M, et al. Correlation between ultrasound and autopsy findings after 2nd trimester terminations of pregnancy. *J Perinat Med* 2008;36:59-69.
28. Akgun H, Basbug M, Ozgun MT, Canoz O, Tokat F, Murat N, et al. Correlation between prenatal ultrasound and fetal autopsy findings in fetal anomalies terminated in the second trimester. *Prenat Diagn* 2007;27:457-62.
29. Kaasen A, Tuveng J, Heiberg A, Scott H, Haugen G. Correlation between prenatal ultrasound and autopsy findings: a study of second-trimester abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:925-33.
30. Amini H, Antonsson P, Papadociannakis N, Eircson K, Pilo C, Eriksson L, et al. Comparison of ultrasound and autopsy findings in pregnancies terminated due to fetal anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1208-16.
31. Mello-Jorge MHP, Gotlieb SLD, Soboll MLMS, Almeida MF, Latorre MRDO. Avaliação do sistema de informação sobre nascidos vivos e o uso de seus dados em epidemiologia e estatísticas de saúde. *Rev Saúde Pública* 1993;27(Supl. 6):1-46.
32. Baldijão MFA. Sistemas de informação em saúde. *São Paulo Perspec* 1992; 6(4):21-28.
33. FUNASA – Fundação Nacional de Saúde. Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. Brasília: Ministério da Saúde; 2001a.
34. FUNASA - Fundação Nacional de Saúde. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001b.
35. Luquetti DV, Koifman RJ. Qualidade da notificação de defeitos congênitos nas declarações de nascido vivo: estudo de caso em hospital de referência no Brasil. *Cad Saude Publica* 2009;25(8):1721-31.
36. Gruenwald P, Minh HN. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. *Am J Clin Pathol* 1960;34:247-53.
37. Behmer AO. Manual de técnicas para histologia normal e patológica. 2ª Ed. São Paulo: Manole; 2003.
38. Husain NA, O'Connor GT. The perinatal autopsy: a neglected source of discovery. *IARC* 1991;112:151-62.

39. XXVIII Congresso da *International Academy of Pathology*;2010 out 10-15; São Paulo, SP.
40. Felipe-Silva A, Mauad T, Ishigai M. Autópsia acadêmica no Brasil. *O Patologista* 2011;103:10-12.
41. Stothard KJ, Tennant Pw, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636-50.
42. Grabitz RG, Joffres MR, Collins-Nakai RL. Congenital heart disease: incidence in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1998;128:381-88.
43. Weston MJ, Porter HJ, Andrews HS, Berry PJ. Correlation of antenatal ultrasonography and pathological examination in 153 malformed fetuses. *J Clin Ultrasound* 1993;21:387-92.
44. Chescheir NC, Reitnauer PJ. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. *J Ultrasound Med* 1994;13:451-56.
45. Tennstedt C, Chaoui R, Bollmann R, Körner H, Dietel M. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and morphological findings of fetal autopsy. *Pathol Res Pract* 1998;194:721-24.
46. Johns N, Al-Salti W, Cox P, Kilby MD. A comparative study of prenatal ultrasound findings and post-mortem examination in a tertiary referral centre. *Pren Diagn* 2004;24:339-46.
47. Isaksen CV, Elk-Nes SH, Blaas H-G, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with central nervous system anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:246-53.
48. Carroll SGM, Porter H, Abdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:149-53.
49. Wald M, Lawrenz K, Deutinger J, Weninger M. Verification of anomalies of the central nervous system detected by prenatal ultrasound. *Ultraschall Med* 2004;25:214-17.
50. Isaksen CV, Elk-Nes SH, Blaas H-G, Tegnander E, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:117-26.
51. Meyer-Wittkopf MM, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:392-97.

52. Lebel RR, Avery JM, Broome PJ, Collins JS. Prenatal diagnostic accuracy in South Carolina demonstrated by autopsy. *Fetal Ped Pathol* 2009;28:253-61.
53. De Nicola PDR, Cernach MCSP, Perez ABA, Brunoni D. A utilização da Internet na notificação dos defeitos congênitos na declaração de nascido vivo em quatro maternidades públicas do município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2010;26:1383-90.
54. Costa JMBS, Frias PG. Avaliação da completude das variáveis da declaração de nascido vivo de residentes em Pernambuco, Brasil, 1996 a 2005. *Cad Saúde Pública* 2009;25:613-24.
55. Guerra FAR, Llerena Jr. JC, Gama SGN, Cunha CB, Theme Filha MM. Confiabilidade das informações das declarações de nascido vivo com registro de defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 2004. *Cad Saude Publica* 2008;24:438-46.
56. Righetto ALC, Huber J, Machado JC, Melo DG. Anomalias congênitas: validade das informações nas declarações de nascido vivo em uma maternidade de Ribeirão Preto, São Paulo. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30:159-64.
57. Mello-Jorge MH, Laurenti R, Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2007;12:643-54.
58. Almeida MF, Alencar GP, França Jr I, Novaes HMD, Siqueira AAF, Schoeps D, et al. Validade das informações das declarações de nascidos vivos com base em estudo caso-controle. *Cad Saúde Pública* 2006;22:643-52.
59. Watkins ML, Edmonds L, McClearn A, Mullins L, Mulinare J, Khoury M. The surveillance of birth defects: the usefulness of the revised US standard birth certificate. *Am J Public Health* 1996;86:731-34.
60. Kirby RS. The quality of data reported on birth certificates. *Am J Public Health* 1997;87:301.
61. Gould JB, Chavez G, Marks AR, Liu H. Incomplete birth certificates: A risk marker for infant mortality. *Am J Publ Health* 2002;92:79-81.
62. Valdes-Dapena MA, Arey JB. The causes of neonatal mortality: na analysis of 501 autopsies on newborn infants. *J Pediat* 1970;77:366-75.
63. Samanek M, Slavik Z, Zborilova B, Hrobonova V, Voriskova M. Prevalence, treatment and outcome of heart disease in live-born children: a prospective analysis of 91.823 live-born children. *Pediatr Cardiol* 1989;10:205-11.
64. Piram A. Determinação do risco de recorrência em pacientes submetidos a necropsia no HCRP – USP [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2001.

65. Salles MAA. Estudo das anomalias congênitas em necropsias perinatais no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2004.
66. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. Branchial arch and oroacral disorders. In: Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE, eds. Gorlin's syndromes of the head and neck. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 879-87.
67. Pena SDJ, Shokeir MHK. Syndrome of camptodactyly, multiple ankylosis, facial anomalies and pulmonary hypoplasia: a lethal condition. *J Pediatr* 1974;85:373-75.
68. Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Hayakawa K. Mental retardation associated with congenital heart disease, blepharophimosis, blepharoptosis, and hypoplastic teeth. *J Med Genet* 1986;23:242-44.
69. Milani D, Selicorni A. Right pulmonary agenesis with ipsilateral microtia: a new laterally association or part of the oculoauriculovertebral spectrum? *Prenat Diag* 2002;22:1053-54.
70. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993;306:1645-48.
71. Afzelius BA. Cilia-related diseases. *J Pathol* 2004;204:470-7.
72. van's Gravesande KS, Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Annals of Medicine* 2005;37:439-49.
73. Van Allen MI. Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:255-77.
74. Luehr B, Lipset J, Quinlivan JÁ, Limb-body-wall complex: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:132-7.
75. Kalousek DK, Bamforth S. Amnion rupture sequence in previable fetuses. *Am J Med Genet* 1988;31:63-73.
76. Colpaert C, Borges J, Hertveldt K, Loquet P, Dumon J, Willems P. Limb-body-wall complex: 4 new cases illustrating the importance of examining placenta and umbilical cord. *Pathol Res Pract* 2008;196:783-90.
77. Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, et al. Sirenomelia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:358-78.

78. Lima MAFD, Novaes H, Dock DCA, Villar MAM, Llerena Jr. JC. Sirenomelia associada a defeitos congénitos raros: relato de três casos. J Bras Patol Med Lab. No prelo 2012.

79. Garrido-Allepuz C, Haro E, González-Lamuño D, Martínez-Frias ML, Bertocchini F, Ros MA. A clinical and experimental overview of sirenomelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. Dis Models Mech 2011;4:289-99.

80. Gaffney G, Manning N, Gould S, Boyd PA, Chamberlain P. An ultrasonographic assessment of skeletal dysplasias – a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. Prenat Diagn 1998;18:357-62.

81. Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y et al. Identification of loss-of-function mutations of *SLC35D1* in patients with Schenekenbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. J Med Genet 2009;46:562-68.

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e informado

ANEXO 1



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

APROVADO
Válido Até 30/04/2012
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2552-8491 / 2554-1700 f. 1730



IFF
Instituto Fernandes Figueira
Departamento de Anatomia
Patológica e Citopatologia

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Termo de Consentimento livre Informado
Autorização para Realização de Necropsia

Nome do Paciente: _____

Nº do Prontuário: _____ Data Óbito: ____/____/____ Hora do Óbito: _____

Origem:
() Maternidade () Berçário () Cir. Pediátrica () Neo () DIP () Outros: _____

Eu, _____, Identidade/CPF: _____, responsável pelo paciente acima, autorizo o exame de necrópsia de _____, conforme o CFM 1081/82. Esta autorização subentende a concordância de reter para documentação e estudo, qualquer tecido que seja removido durante o exame, caso necessário (resolução do CNS 196/96).

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__

Assinatura do Responsável

Testemunhas:

1) _____
Assinatura/Identidade

2) _____
Assinatura/Identidade

Nome pesquisador: Hgloisa Novaes Machado
Telefones: (21) 2554-1801
(21) 9627-2007

O Comitê de ética em pesquisa do IFF, FioCruz (CEP) está à disposição para eventuais esclarecimentos e outras providências que se façam necessárias através dos telefones: (21) 2554-1730 e email: cepiff@iff.fiocruz.br

**Anexo 2 – Parecer do comitê de ética em pesquisa com seres humanos
do IFF/FIOCRUZ-RJ**

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: A necropsia perinatal na construção de hipóteses diagnósticas no campo dos defeitos congênitos: estudo comparativo com ultrassonografia, declaração de nascido vivo e declaração de óbito

Pesquisador Responsável Heloisa Novaes Machado

Data da Versão 18/04/2011

Cadastro FR-41562

Data do Parecer 26/05/2011

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

Comparar resultados de necropsia com achados ultra-sonográficos pre-natais, relato de malformações congênitas detectadas ao nascimento na declaração de nascido vivo e na declaração de óbito; demonstrar a importância da necropsia na definição diagnóstica e aconselhamento genético.

Sumário do Projeto

A autora fará revisão de dados de prontuário e arquivo do departamento de patologia. Serão avaliados apenas neonatos com malformações, nascidos em período pre-estabelecido e que foram submetidos a necropsia, todas autorizadas pelos responsáveis. As informações das necropsias serão confrontadas com dados clínicos registrados em prontuário.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de identificação
questões éticas estão de acordo

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a introdução
introdução bem colocada para o tema a ser abordado

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os objetivos
Objetivos claros e bem abordados

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total NÃO Local IFF
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não se aplica
Avaliação dos dados	Adequada - qualitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Não se aplica
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

APROVADO

Válido Até 30/04/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2552-0401 / 2554-1700 f. 1730

Heloisa Novaes Machado
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	
Data de término prevista	
Orçamento	Ausente
Fonte de financiamento externa	Não
Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento tese de doutorado em andamento	
Referências Bibliográficas	Adequadas
Comentários sobre as Referências Bibliográficas	

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Trata-se de tema relevante e projeto bem elaborado. Os resultados serão importantes para aplicação em aconselhamento genético para casos de fetos com malformações. A metodologia envolve revisão de prontuários e de necropsias que foram autorizadas pelas famílias.

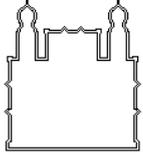
APROVADO

Válido Até 30/04/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefons. 2552-8491 / 2564-1700 e. 1730

M. L. M. M.
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Anexo 3 – Protocolo de necropsias e placentas

	<p>Ministério da Saúde</p> <p>FIOCRUZ</p> <p>Fundação Oswaldo Cruz</p> <p>Instituto Fernandes Figueira</p> <p>Departamento de Anatomia Patológica e Citopatologia</p>	 <p>INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA</p>
---	---	---

Nome: Necropsia nº

Prontuário:

Procedência:

Data de Nascimento:

Idade:

Data Óbito:

Data Necropsia:

Tempo de Gestação:

Pedido:

Idade da Mãe:

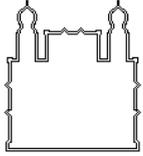
Patologista:

Idade de Pai:

Diagnósticos Anatômicos

- Rx
- Virologia
- Microbiologia
- Outros

Médico (a)

	Ministério da Saúde	
	FIOCRUZ	
	Fundação Oswaldo Cruz	
	Instituto Fernandes Figueira	
	Departamento de Anatomia Patológica e Citopatologia	

Exame Externo

Sexo	Pele	Peso	Pés
Comprimento total			Crânio-caudal
Perímetros: cefálico		Torácico	Abdominal

Cabeça

Pelos (cor)

Configuração

Fontanela Anterior

Fontanela Posterior

Diâmetros:

Fácies

Olhos: Fendas palpebrais Inclinação Distância interocular

Iris Pupilas Escleras Conjuntivas

Córneas

Região Malar:

Nariz:

Filtrum:

Boca:

Mento:

Orelhas:

Pescoço

Tórax/Papilas e Aréolas

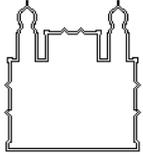
Abdomen

Genitália Externa

Dorso / Anus

Membros Superiores

Membros Inferiores:

	<p>Ministério da Saúde</p> <p>FIOCRUZ</p> <p>Fundação Oswaldo Cruz</p> <p>Instituto Fernandes Figueira</p> <p>Departamento de Anatomia Patológica e Citopatologia</p>	
---	--	---

Exame Interno

Cabeça

Tecido celular subcutâneo

Periósteo

Fontanela Anterior

Fontanela Posterior

Peso Encéfalo

Meninges

Giros

Bulbos Olfatórios

Base Crânio

Hipófise

Após Fixação:

Cavidade Tóraco-Abdominal

Cúpulas Diafragmáticas

Fígado

Baço

Bexiga

Intestinos

Gônadas

Área Cardíaca

Hemitórces

Pulmões

Linfonodos

Glândulas Salivares**Tireóide****Timo****Coração / Vasos da Base**

Pericárdio

Epicárdio

Miocárdio

Endocárdio

Aorta

Pulmonar

Canal arterial

Coronárias

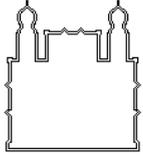
Peso

Septos

Foramen Oval

Espessura do ventrículo direito

Espessura do ventrículo esquerdo

	<p>Ministério da Saúde</p> <p>FIOCRUZ</p> <p>Fundação Oswaldo Cruz</p> <p>Instituto Fernandes Figueira</p> <p>Departamento de Anatomia Patológica e Citopatologia</p>	
---	---	---

Pulmões

Esquerdolobos

Direitolobos

Pleura

Superfície de corte

Traquéia

Esôfago

Estômago

Intestino Delgado

Intestino Grosso

Baço

Cápsula

Superfície de corte

Fígado

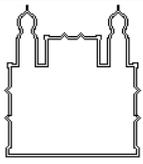
Cápsula

Superfície de corte

Vias Biliares

Vesícula Biliar

Pâncreas

	<p>Ministério da Saúde</p> <p>FIOCRUZ</p> <p>Fundação Oswaldo Cruz</p> <p>Instituto Fernandes Figueira</p> <p>Departamento de Anatomia Patológica e Citopatologia</p>	
---	---	---

Supra-Renais

Superfície de corte

Rins

Cápsula

Superfície de corte

Pelve

Ureteres**Aorta abdominal e ramos****Artérias e veias renais****Bexiga****Uretra****Útero****Gônadas****Extremidade Distal do Fêmur**

Altura Cartilagem

Diâmetro Metáfise

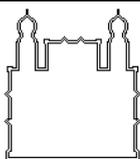
Núcleo Ossificação

Cortical

Diáfise

Linha Epifisária

**Medula espinhal
Rochedo****Músculo Panturrilha****Olhos**



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

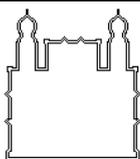
**Departamento de Anatomia
Patológica e Citopatologia**



Clivagem

1 -
2 -
3 -
4 -
5 -
6 -
7 -
8 -
9 -
10 -
11 -
12 -
13 -
14 -
15 -
16 -
17 -
18 -
19 -

20 –
21 –
22 –
23 –
24 –
25 –
26 –
27 –
28 –
29 –
30 –



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

**Departamento de Anatomia
Patológica e Citopatologia**


MACROSCOPIA PLACENTA

Nº ____/____/____

Data: ____/____/____

Placenta: ovóide discóide irregular cordiforme outras.

 medindo ____X____cm e pesando ____g. Bordas: regulares irregulares marginata parcialmente marginata. valata. ____lobo(s) acessório(s) medindo ____X____cm.

Face fetal: pardo azulada rosada amarelada esverdeada hipo transparente e com trabeculação leve moderada acentuada, apresentado metaplasia escamosa âmnio nodoso cistos depósitos subcoriônicos de fibrina e ____ troncos vasculares não pouco congestos de distribuição margistral dispersa. Âmnio totalmente parcialmente destacado com hemorragia subcoriônica.

Face materna com lobos vinhosos avermelhados rosados pálidos bem mal pouco delimitados, intactos esgarçados com calcificações infartos trombose depressão hematoma medindo ____X____cm.

Superfície de corte, tecido: vinhoso avermelhado rosado pálido esponjoso friável com sem desenho lobar bem pouco evidente e ____ cm de espessura média / espessura variando entre ____ e ____ cm.

Cordão umbilical medindo ____X____cm com geléia: branca

 branco-amarelada parda pardo-esverdeada vinhosa, ____vasos, varicosidades, nó verdadeiro falso nó. Inserção para central marginal velamentosa plicata a ____cm da borda.

Córon leve róseo avermelhado pardo amarelado

 esverdeado ____ e hipo transparente. Medida da menor distância de rotura das membranas prejudicada ____ cm.

Anexo 4 – Ficha de Análise

<u>IDENTIFICAÇÃO:</u>		ECLAMC:
		Necropsia:
Neomorto/ Natimorto		Prontuário:
Sexo:	Idade gestacional:	Comprimento:
Peso:	KTP:	Data de nascimento:
		Data do óbito:
Diagnóstico principal:		
Outros diagnósticos:		
Placenta:		
Categoria etiopatogênica:		
Outros:		

Anexo 5 – Declaração de Nascido Vivo (DNV)



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde
1ª Via - Secretaria de Saúde

Declaração de Nascido Vivo Nº _____

I	Cartório	1 Cartório <input type="text"/>		2 Registro <input type="text"/>		3 Data <input type="text"/>				
	4 Município <input type="text"/>		5 UF <input type="text"/>							
II	Local de ocorrência	6 Local da ocorrência <input type="checkbox"/> 1 - Hospital <input type="checkbox"/> 2 - Outros estabelecimentos de saúde <input type="checkbox"/> 3 - Domicílio <input type="checkbox"/> 4 - Outros <input type="checkbox"/> 5 - Ignorado		7 Estabelecimento <input type="text"/>				8 Código <input type="text"/>		
	9 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência da mãe (rua, praça, avenida, etc)		Número <input type="text"/>		Complemento <input type="text"/>		10 CEP <input type="text"/>			
	11 Bairro/Distrito <input type="text"/>		12 Código <input type="text"/>		13 Município de ocorrência <input type="text"/>		14 UF <input type="text"/>			
III	Mãe	15 Nome da mãe <input type="text"/>						16 RGC <input type="text"/>		
	17 Idade (anos) <input type="text"/>		18 Estado civil <input type="checkbox"/> 1 - Solteira <input type="checkbox"/> 2 - Casada <input type="checkbox"/> 3 - Viúva <input type="checkbox"/> 4 - Separada judicialmente <input type="checkbox"/> 5 - União consensual <input type="checkbox"/> 6 - Ignorado		19 Escolaridade (último nível concluído) <input type="checkbox"/> 1 - Nenhuma <input type="checkbox"/> 2 - De 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3 - De 4 a 7 <input type="checkbox"/> 4 - De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5 - 12 e mais <input type="checkbox"/> 6 - Ignorado		20 Ocupação habitual e ramo de atividade <input type="text"/>		21 Num de filhos vivos em gestações anteriores (obs: utilizar 00 se ignorado) <input type="text"/>	
	22 Residência da mãe		23 Logradouro <input type="text"/>		24 Número <input type="text"/>		25 Complemento <input type="text"/>		26 CEP <input type="text"/>	
	27 Bairro/distrito <input type="text"/>		28 Código <input type="text"/>		29 Município <input type="text"/>		30 Código <input type="text"/>		31 UF <input type="text"/>	
IV	Estatísticas gestacionais	32 Duração da gestação (em semanas) <input type="checkbox"/> 1 - Menos de 22 <input type="checkbox"/> 2 - De 22 a 27 <input type="checkbox"/> 3 - De 28 a 31 <input type="checkbox"/> 4 - De 32 a 36 <input type="checkbox"/> 5 - De 37 a 41 <input type="checkbox"/> 6 - 42 e mais <input type="checkbox"/> 7 - Ignorado		33 Tipo de gravidez <input type="checkbox"/> 1 - Única <input type="checkbox"/> 2 - Dupla <input type="checkbox"/> 3 - Tripla e mais <input type="checkbox"/> 4 - Ignorado		34 Tipo de parto <input type="checkbox"/> 1 - Vaginal <input type="checkbox"/> 2 - Cesáreo <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado		35 Número de consultas de pré-natal <input type="checkbox"/> 1 - Nenhuma <input type="checkbox"/> 2 - De 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3 - De 4 a 6 <input type="checkbox"/> 4 - 7 e mais <input type="checkbox"/> 5 - Ignorado		
	V	Recorrido do parto	36 Nascimento Dia <input type="text"/> Hora <input type="text"/>		37 Sexo <input type="checkbox"/> M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado		38 Índice de Apgar 1º minuto <input type="text"/> 5º minuto <input type="text"/>			
39 Raça/cor <input type="text"/>		40 Peso ao nascer <input type="text"/>		41 Anomalias <input type="text"/>						
42 Detectada alguma malformação congênita ou anomalia cromossômica? <input type="checkbox"/> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado		43 Qual? <input type="text"/>		44 Código <input type="text"/>						
VI	Identificação	45 Polegar direito da mãe <input type="text"/>		46 Pé direito da criança <input type="text"/>						
	47 Responsável pelo preenchimento Nome <input type="text"/>		48 Função <input type="text"/>		49 Identidade <input type="text"/>		50 Órgão Emissor <input type="text"/>		51 Data <input type="text"/>	
VII	<p>ATENÇÃO : ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO O Registro de Nascimento é obrigatório por lei Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.</p>									

Anexo 6 - (Quadro 1): Dados de ultrassonografia x achados morfológicos de necropsia

Nº	REG. Nº	ULTRASSONOGRAFIA	NECROPSIA
1	A - 4266	<p>Arnold-Chiari tipo II Onfalocele Microcefalia? Fenda labial? AUU</p>	<p>Arnold-Chiari tipo II + microcefalia + raquisquise lombosacra Facies sindrômica (hipertelorismo + inclinação mongólica + fenda nasolabial e palatina bilateral + orelhas baixas) Pés tortos em cadeira de balanço Onfalocele íntegra Derrames pericárdico e pleural CIV alto, cardiomegalia, hipertr. VE Hipoplasia tímica Esplenomegalia+baços acess.(3) Brevidade de cordão + AUU</p>
2	A - 4267	<p>Onfalocele Area cardíaca aumentada</p>	<p>Onfalocele volumosa e íntegra Atresia reto+ânus imperfurado Eventração diafragm.bilateral Hipertrofia miocárdica Canal arterial amplo Hipoplasia pulmonar bilateral Dilatação de ureter E</p>
3	A - 4268	<p>Encefalocele frontal Não visualizados ossos antebraço e mão D</p>	<p>Seqüência banda amniótica: encefalocele fronto-têmporoparietal E, fenda palatina e nasolabial bilateral, anoftalmia bilateral, hipertelorismo, orelhas baixas, agenesia ossos frontais+temporais +parietais, amputação parcial/total dedos mãos e pés, encurtamento antebraço D+anquilose cotoveloD Hipoplasia pulmonar bilateral</p>
4	A - 4272	<p>Defeito parede abdominal anterior Escoliose acentuada Ápice coração herniado pelo diafragma (Pentalogia Cantrell?)</p>	<p>Defeito fechamento linha média abdominal (<i>limb-body-wall</i>): onfalocele volumosa e íntegra, aderida à placenta; ectopia cordis Hipoplasia pulmonar bilateral Escoliose tóraco-lombar Pés tortos Hidronefrose bilateral discreta Brevidade cordão umbilical+AUU</p>
5	A - 4273	<p>Micromelia 4 membros Tórax estreitado</p>	<p>Displasia óssea Hipoplasia pulmonar</p>
6	A - 4277	<p>Displasia esquelética</p>	<p>Acondrogênese tipo IA Hipoplasia pulmonar bilateral Hematoma retroplacentário</p>
7	A - 4278	<p>CIV perimembranoso Cisto pequeno de cordão umbilical Rim D não visualizado;rim E e bexiga normais Crescimento intrauterino retardado</p>	<p>CIV alto + cardiomegalia Agenesia do esterno Rins em ferradura Hipoplasia tímica Hipoplasia adrenal bilateral Facies sindrômica (hipertelorismo + filtrum alargado + boca e mento pequenos + nariz afilado + orelhas baixas Camptodactilia generalizada</p>

			<p>Clinodactilia quirodáctilos 2ºs pododáctilos >s que os 1ºs Rigidez articular dos joelhos Rotação dos pés para a D</p>
8	A – 4285	<p>Hidronefrose bilateral+parênquima de aspecto displásico Megabexiga sem espessamento da parede</p>	<p>Sequência oligoamnio: VUP, bexiga hipertrofiada e dilatada, Dolicomegareteres, rins displásicos multicísticos, abdomen em ameixa, criptorquidia bilateral Hiperplasia tímica Hipoplasia pulmonar bilateral</p>
9	A – 4286	<p>Aumento da área cardíaca Aparente aumento calibre aorta e veia cava inferior nas porções intratorácicas. Defeito fechamento parede abdominal? Crescimento intrauterino retardado?</p>	<p>PCA + cardiomegalia Lábio leporino Fenda nasolabial bilateral Atresia de vagina Polidactilia pós-axial m.sups. Coloboma íris E Onfalocele Malformação de <i>Dandy-Walker</i></p>
10	A – 4288	<p>Defeito parede abdominal anterior sugestivo onfalocele Avaliação coração dificultada por estática fetal</p>	<p>Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo limb-body-wall) Onfalocele+brevidade c.umbilical Eventração diafragmática D Ureter E curto Rotação renal D incompleta CIA Criptorquidia + macropênis Escoliose lombar Deformidade membros inferiores + encurtamento à E Hipoplasia pulmonar bilateral Assimetria de gradil costal</p>
11	A – 4289	<p>Ausência membro inferior D: Síndrome de regressão caudal ? Obs: avaliação impossibilitada pela adramnia</p>	<p>Sirenomelia Atresia de esôfago+fístula traqueal distal Agenesia rins+ureteres, bexiga, uretra e genitália externa Atresia do reto+imperfuração anal Hipoplasia pulmonar Fácies de Potter Brevidade cordão umbilical+AUU</p>
12	A – 4291	<p>Defeito fechamento parede tóraco-abdominal + ectopia cordis Escoliose tóraco-lombar</p>	<p>Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo limb-body-wall) com ectopia cordis Escoliose toracolombar Deformidade de m.inferiores Agenesia cúpula diafragmática E Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade de cordão umbilical</p>
13	A – 4292	<p>Cisto plexo coróide bilateral + Cabeça em morango + onfalocele sugestivos trissomia 18 Cisto cordão umbilical Pé torto E CIV Hipoplasia rádios+desvio radial mãos</p>	<p>Onfalocele Artrogripose membros superiores Agenesia polegares Rotação interna dos pés Rins ferradura+dilatação pelve D Cerebelo normal sem cistos</p>
14	A – 4294	<p>Displasia esquelética provavelmente letal</p>	<p>Displasia esquelética CIA Hipoplasia pulmonar</p>

15	A – 4297	Hérnia diafragmática E Pés valgos CIUR acentuado Avaliação cardíaca prejudicada	Hérnia diafragmática E CIA + CIV Hipoplasia pulmonar
16	A – 4298 1º gêmeo	Hérnia diafragmática Placenta única Avaliação prejudicada pela oligodramnia	Hérnia diafragmática E Cardiopatia complexa Hipoplasia pulmonar bilateral Poliesplenia Pesçoço alado
17	A – 4301 1º gêmeo Ver A - 4302	Sugestivo defeito fechamento tóraco- abdominal+ectopia <i>cordis</i> + onfalocele Placenta gemelar única diamniótica + cordões curtos Oligodramnia acentuada em ambas cavidades	Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo <i>limb- body-wall</i>) c/ ectopia cordis Extrofia de cloaca Ânus imperfurado+atresia reto Agenesia renal bilateral Escoliose toracolombar Deformidade membros inferiores Hipoplasia pulmonar bilateral Polidactilia pós-axial E+ Sindactilia 5º/6º pododáctilos E AUU
18	A – 4302 2º gêmeo Ver A - 4301	Sugestivo defeito fechamento tóraco- abdominal+ectopia cordis + onfalocele Placenta gemelar única diamniótica + cordões curtos Oligodramnia acentuada em ambas cavidades	Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo <i>limb- body-wall</i>) c/ ectopia cordis Extrofia de cloaca Ânus imperfurado Agenesia renal E Escoliose toracolombar Hipoplasia pulmonar bilateral Genitália ambígua Duplicação corpo e colo uterino
19	A – 4306	Hidrocefalia	Hidrocefalia Hipoplasia pulmonar bilateral AUU
20	A – 4307	Anencefalia	Anencefalia Agenesia de suprarenais Criptorquidia bilateral Micropênis Brevidade de cordão umbilical
21	A – 4308	Disrafia coluna lombo-sacra CIV Malformação Arnold-Chiari tipo II?	CIV alto Cisto de colédoco Pâncreas ectópico no duodeno Divertículo de Meckel Rins anteriorizados ectópicos + Duplicação E+estenose JUP à D Mielomeningocele lombosacra rota Esplenomegalia Linfonodomegalia generalizada Pés tortos c/ rotação interna Anquilose de joelhos Campto e clinodactilia em mãos Facies síndrome (hipertelorismo + nariz, boca e mento pequenos + <i>filtrum</i> alargado)
22	A – 4314	Anencefalia Exame prejudicado estática fetal	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais
23	A – 4316 1º gêmeo	Higroma cístico septado+derrame pleural+ascite+edema subcutâneo Massa placentária única	CIA + CIV Higroma cístico cervical Hipoplasia pulmonar bilateral

			Hidropisia fetal AUU
24	A – 4317	USG não disponível	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais Hidrocele
25	A – 4318	Agenesia renal bilateral e da bexiga Tórax diminuído Provável AUU	Sirenomelia Agenesia rins, ureteres e bexiga Atresia reto+imperfuração anal Hipoplasia pulmonar bilateral + lobulação anômala CIA AUU
26	A – 4319	Múltiplas imagens císticas septadas região occipital+ exteriorização+desorganização tecido cerebral	Encefalocele occipital Hérnia diafragmática E Cardiopatia complexa Hipoplasia pulmonar bilateral Hipoplasia de polegar E
27	A – 4321	Defeito extenso fechamento parede abdominal com exteriorização alças intestinais, fígado e ponta coração Escoliose acentuada+torção da coluna	Defeito fechamento linha média abdominal (complexo <i>limb-body-wall</i>) com ectopia <i>cordis</i> Onfalocele Escoliose toraco-lombar Criptorquidia Agenesia apêndice xifóide Deformidade membros inferiores Hipoplasia pulmonar bilateral Fenda labial D Brevidade de cordão umbilical + AUU
28	A – 4331	Rins multicísticos bilaterais Redução da circunferência torácica Avaliação difícil morfologia fetal devido à adramnia	Seqüência do oligoamnio: rins multicísticos, duplicação renal e ureteral D, hipoplasia de bexiga, <i> fácies de Potter</i> Útero unicorno Lobulação anômala do fígado Hipoplasia pulmonar bilateral AUU
29	A – 4336	Displasia esquelética Redução circunferência torácica	Displasia esquelética:osteogênese imperfeita tipo II Hipoplasia pulmonar bilateral Baço acessório Hérnia inguino-escrotal D
30	A – 4337	Provável CIV Defeito fechamento coluna sacral Pé torto congênito à D CIUR	CIV Mielomeningocele lombo-sacra Criptorquidia + Micropênis Divertículo de Meckel Defeito fixação mesentério Hipoplasia timo e suprarenais Eventração diafragmática D Pés tortos Clinodactilia 2º/3º quirodáctilos <i>Facies</i> síndrômica (hipertelorismo + nariz, boca e mento pequenos + filtrum alargado)
31	A – 4339	Sugestivo de gastrosquise	Gastrosquise Hipoplasia pulmonar
32	A – 4340	Defeito extenso fechamento parede tóraco-abdominal + ectopia <i>cordis</i> Cifose + provável escoliose	Seqüência banda amniótica comprometendo parede tóraco-abdominal, membros

		<p>Defeito complexo membros (difícil avaliação) Polo cefálico c/ irregularidade de calota craniana+dilatação ventrículos laterais e <i>cisterna magna</i></p>	<p>superiores e inferiores, cabeça, ectopia <i>cordis</i> Hipoplasia pulmonar bilateral Esvolose tóraco-lombar AUU</p>
33	A – 4341	<p>Sugestivo malformação Dandy-Walker (provável agenesia verme cerebelar+alargamento fossa posterior) Sinais indiretos agenesia corpo caloso Ventrículo lateral no limite normal</p>	<p>Sequência banda amniótica: encefalocele occipital + hidrocefalia leve + displasia frontonasal (fenda labial e palatina bilateral) + amputação parcial quirodáctilos E + agenesia quirodáctilo D + encurtamento antebraço D + anquilose punho D</p>
34	A – 4342	<p>Defeito fechamento parede abdominal (onfalocele?) Ectopia <i>cordis</i></p>	<p>Defeito fechamento parede toraco-abdominal: exposição apenas coração (ectopia <i>cordis</i>) Cardiopatia complexa Agenesia apend. xifóide Hipoplasia pulmonar bilateral Cólon E redundante</p>
35	A – 4346	<p>Hérnia diafragmática E CIV perimembranoso + cavalgamento aorta sobre o septo +artéria pulmonar não visualizada Sugestivo agenesia corpo caloso CIUR Polihidramnia leve</p>	<p>Eventração diafragmática E Cardiopatia complexa: CIA, CIV, hipoplasia artéria pulmonar Facies grosseira Baço acessório Redundância cólon E Imperfuração anal Criptorquidia bilateral Sinus sacral Micropênis Hipoplasia pulmonar AUU</p>
36	A – 4352	<p>Hidrocefalia grave Circunferência abdominal diminuída Avaliação dificultada pela polihidramnia grave</p>	<p>Malformação de <i>Dandy-Walker</i> (hidrocefalia + cisto cerebelo) Cifoesciose Rigidez articular m. sup/inf/quadril Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical</p>
37	A – 4353	<p>Anencefalia</p>	<p>Anencefalia Hiperplasia timo Hipoplasia suprarrenais Criptorquidia E</p>
38	A – 4354	<p>Rins aparentemente normais Não enchimento de bexiga(alteração funcional de trato urinário)</p>	<p>Seqüência oligoâmnio:agenesia renal bilateral + estenose uretra Atresia do reto + fístula uretral Hipoplasia pulmonar AUU</p>
39	A – 4356	<p>Derrame pleural bilateral+compressão pulmonar Edema subcutâneo generalizado Crânio c/ proeminência osso frontal Hidropisia fetal Displasia esquelética?</p>	<p>Coarctação pré-ductal aorta Rins em ferradura Hipoplasia pulmonar bilateral Hidropisia fetoplacentária Higroma cístico cervical</p>
40	A – 4357	<p>Higroma cístico cervical septado Rins não visualizados Circunferência torácica reduzida</p>	<p>Hipoplasia renal bilateral Hipoplasia pulmonar bilateral Eventração diafragmática D Hipoplasia+ectopia testículos Hipospádia Persistência do úraco Prega palmar única bilateral +</p>

			<p>braquidactilia Pés em cadeira de balanço e rodados externamente Aréolas divergentes+mamilos hipoplásicos invertidos Facies sindrômica (estrabismo convergente bilateral +microstomia + micrognatia + orelhas baixas c/ hélices incompl.+ <i>filtrum</i> alargado + nariz adunco) Pesçoço curto e alado</p>
41	A – 4358	<p>Hemangioma?linfohemangioma? em hemitórax D Derrame pleural D Desvio de estruturas cardíaca e pulmonares</p>	<p>Linfangioma parede torácica D Derrame pleural D Atelectasia pulmão D</p>
42	A – 4365	<p>Anencefalia Ossos longos antebraços.D encurtados + articulação fixa do punho</p>	<p>Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais Anquilose punho E AUU</p>
43	A – 4366	<p>Cisto fossa posterior+hemisférios cerebelares diminuídos+ausência verme cerebelar (<i>Dandy-Walker</i>) Ventricúlos laterais + 3º ventrículo aumentados e hemisférios cerebrais deslocados anterior/ (hidrocefalia) Malformação cardíaca a esclarecer CIUR</p>	<p>Defeito de lateralidade Hidrocefalia + <i>Dandy-Walker</i> (cisto 4º ventrículo) Cardiopatia complexa Pulmão D com 4 lobos Pulmão E com 3 lobos Poliesplenia Má-rotação intestinal</p>
44	A – 4367	<p>Micromelia 4 membros + tórax sino + abdômen proeminente + platispondilia vértebras torácicas (nanismo tanatofórico tipo I) Edema subcutâneo pele cabeça</p>	<p>Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical</p>
45	A – 4368	<p>Rins displásicos+dilatação ureteral e ureterocele D + espessamento parede bexiga (válvula uretra)</p>	<p>Seqüência oligoâmnia: displasia renal multicística bilateral + Agenesia uretral e peniana Imperfuração anal Sinus sacral Criptorquidia Hipoplasia pulmonar AUU</p>
46	A – 4369	<p>Anencefalia</p>	<p>Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais</p>
47	A – 4373	<p>Rins multicísticos com possível fusão polos inferiores (rim ferradura?)</p>	<p>Seqüência oligoâmnia: rins multicísticos displásicos + bexiga hipoplásica + fácies de Potter Baço acessório Criptorquidia Hipoplasia pulmonar bilateral</p>
48	A – 4374	<p>Morfologia fetal s/ alters. aparentes Não foram avaliados face, coração e parede abdominal anterior devido estática fetal</p>	<p>CIA + CIV Baço acessório Linfadenomegalia generalizada Esplenomegalia</p>
49	A – 4377	<p>Complexo <i>limb-body-wall</i>? Brida amniótica?</p>	<p>Defeito fechamento parede abdominal (Complexo <i>limb-body-wall</i>) Deformidade membros inferiores</p>

			Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical+AUU
50	A – 4378	Displasia esquelética Tórax em sino Edema subcutâneo Higroma cístico	Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar bilateral Linfadenomegalia cervical e mesentérica Útero+ovários volumosos
51	A – 4381	USG não disponível Pré-natal externo c/ história MFF +hérnia diafragmática+alterações extremidades	Eventração diafragmática D CIA Calcâneos proeminentes+rotação interna dos pés Palato em ogiva
52	A – 4384	Anencefalia Polidramnia acentuada	Anencefalia Raquisquite cervical Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais Divertículo de Meckel
53	A – 4385	Hidrocefalia grave a esclarecer	Hidrocefalia+lisencefalia CIA Hipoplasia pulmonar bilateral Eventração diafragmática D Facies síndrome (hipertelorismo + nariz e mento pequenos + filtrum alargado)
54	A – 4386	Holoprosencefalia Braquicefalia acentuada + macrocefalia Anomalias faciais: hipertelorismo +arrinia+lábios normais Estômago pequeno Inserção marginal cordão umbilical	Holoprosencefalia Hidrocefalia Braquicefalia Agenesia hipófise e bulbos olfatórios Hipertelorismo+microftalmia Arrinia Microstomia Palato ogiva+fenda palatina post. Prega palmar única E Amputação+constricção 3º/4º quirodáticos E
55	A – 4388	Displasia renal multicística bilateral	Seqüência oligoâmnio: rins displásicos multicísticos, hipoplasia pulmonar bilateral, fácies Potter
56	A – 4390	Nanismo tanatofórico? Tórax em sino	Displ. esquelética tanatofórica tipo I Hipoplasia pulmonar bilateral Sigmóide redundante Dilatação+angulação ureteres Lobulação anômala baço
57	A – 4394	Derrame pleural + ascite + edema subcutâneo Pés + mãos tortos	Hidropisia fetoplacentária não-imune Anquilose todas as articulações Hipoplasia pulmonar bilateral
58	A – 4395	Megabexiga + hidronefrose bilateral + ausência evidências sonográficas de displasia (sugestivos obstrução baixa trato urinário: válvula uretra posterior Tórax em sino Avaliação prejudicada por adramnia	Seqüência oligoâmnio: rins displásicos multicísticos, estenose ureteral proximal bilateral, hipertrofia+dilatação bexiga, válvula uretra posterior, criptorquidia, fácies Potter Hipoplasia pulmonar bilateral
59	A – 4398	Rins+bexiga não visualizados Redução circunferência torácica Avaliação prejudicada por adramnia	Seqüência oligoâmnio: agenesia renal e ureteral bilateral, hipoplasia bexiga, fácies Potter Útero didelfo Vagina septada parcial/ atrésica Hipoplasia pulmonar bilateral Clinodactilia pododáticos D e E

60	A – 4401	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia timo Hipoplasia suprarrenais Lábio leporino Fenda palatina D
61	A – 4403	Anencefalia/acrania	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais
62	A – 4406	Ausência calota craniana Fenda labial mediana	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais Fenda nasolabial+palatina bilateral
63	A – 4409	Displasia esquelética (encurtamento micromélico acentuado+circunferência torácica diminuída)	Displasia esquelética Fenda palatina completa bilateral Hérnia inguino-escrotal D Agenesia testículo E Hipoplasia pulmonar bilateral
64	A - 4413	Hidrocefalia grave Rins policísticos Avaliação prejudicada por adramnia	Hidrocefalia volumosa+cisto plexo coróide+meningocistocele occipital Rins policísticos em esponja Hipoplasia bexiga Hérnia inguinal D Hiperplasia timo Hipoplasia pulmonar bilateral
65	A – 4416	Atresia de traquéia (árvore brônquica dilatada + pulmões hiperecogênicos volume aumentado, evertendo cúpula diafragmática) Hiperextensão coluna cervical Ascite Sugestivo agenesia corpo caloso + 4º ventrículo dilatado+fossa posterior alargada de difícil avaliação AUU Avaliação da face impossibilitada	Traqueomalácia Hiperplasia pulmonar bilateral CIA+Coarctação preductal da aorta Agenesia istmo tiróide Excesso de pele da nuca Agenesia de corpo caloso AUU Fácies sindrômica (hipertelorismo, nariz achatado, mento pequeno)
66	A – 4425	Volumoso acúmulo líquido intracraniano Difícil avaliação morfologia fetal pela estática	Sequência banda amniótica: amputação quirodáctilos E + deformidade facial + ausência globos oculares Hidrocefalia (Arnold-Chiari tipo II)
67	A – 4427 2º Gêmeo	Hidropisia fetal Dilatação ventrículos laterais (hidrocefalia) Possível pé torto bilateral	Hidropisia fetal Pterigium axilas,cotovelos,quadril Atresia do jejuno Assimetria tronco e membros Ossificação anômala costelas c/encurtamento à E Rim E displásico Pés tortos Avaliação prejudicada do SNC
68	A – 4429 2º gêmeo	Anencefalia Estômago, coração e face não visualizados devido estática fetal	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia suprarrenais Baço anômalo
69	A – 4430	Acrania Defeito fechamento parede abdominal anterior sugestivo onfalocele	Anencefalia+raquisquise cervical Onfalocele Hiperplasia do timo Hipoplasia suprarrenais Hipoplasia pulmonar bilateral Fenda palatina posterior Brevidade cordão umbilical

70	A – 4432	Hidrocefalia volumosa Fenda lábio-palatina D Aorta descendente à D da coluna Agenesia de pulmão D?	Hidrocefalia+dolicocefalia Agenesia pulmão D Atresia esôfago com fístula distal Rins em ferradura Fenda nasopalatina total Opacidade de córneas Pólipos nasais e na orelha E Microtia D+atresia conduto auditivo externo Coloboma pálpebra E Micro+retrognatismo Aorta normal
71	A – 4434	Hidrocefalia grave + poroencefalia Provável malformação cardíaca complexa Pés tortos Micrognatia (lábios/palato difícil avaliação) Redução circunferência abdominal Não foi possível identificar diafragma	Hidrocefalia+agen.corpo caloso Cardiopatia complexa Fenda palatina posterior + micrognatia Hipoplasia pulmonar bilateral Criptorquidia Bexiga hipertrófica Pés tortos
72	A – 4437	Sugestivo de onfalocele Pés tortos Rins hiperecogênicos, o D de volume aumentado Megaureteres Agenesia parcial verme cerebelar Cisto de fossa posterior CIV membranoso? Face e coluna sem alterações aparentes	Seqüência oligoâmnio: rins displásicos multicísticos, dolicomegaureter D, estenose ureteral bilateral, persistência úraco. Fácies Potter Onfalocele íntegra CIV alto + cardiomegalia + hipertrofia VD <i>Dandy-Walker</i> (cisto fossa posterior + agenesia parcial verme cerebelar) Pâncreas ectópico Divertículo de Meckel Útero bicorno Ânus anteriorizado Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade de cordão umbilical
73	A – 4441	Hérnia diafragmática E Malformação cardíaca Higroma cístico cervical Rins aparentemente hiperecóticos e aumentados (doença policística?)	Hérnia diafragmática bilateral, maior à E Cardiopatia Hipoplasia pulmonar <i>Sinus sacral</i> Fácies grosseira: macrostomia +fenda palatina posterior+narinas hipoplásicas+columelo amplo+ sobras pele pescoço Sindactilia 4º/5º pododáctilos D+ agenesia falanges distais 4º/5º quirodáctilos D+agenesia unhas pés
74	A – 4443	Sugestivo de displasia esquelética Crânio em trevo	Displasia esquelética:osteogênese imperfeita tipo IIA
75	A – 4447	Hidrocefalia acentuada + macrocefalia (sugestivos estenose aqueduto Sylvius) Pés tortos Microftalmia + nariz curto + micrognatismo Prega cutânea occipital aumentada Cifose cervicotorácica Tórax em sino	Hidrocefalia volumosa Derrames cavitários Pés tortos Nariz pequeno +micrognatia+orelhas baixas

76	A – 4449	<p><i>Prune-belly</i> (circunferência abdominal aumentada) Bexiga aspecto normal Sexo fetal não identificado Circunferência torácica diminuída Ascite fetal Dolicocefalia</p>	<p>Seqüência urogenital (agenesia uretral,vaginal e retal retal c/ fístula para cloaca volumosa Útero bicorno Hidronefrose bilateral leve Hipoplasia pulmonar bilateral + lobulação anômala pulmão D Hipoplasia do timo Luxação do quadril E Tórax em sino Facies de Potter Hidropisia fetoplacentária</p>
77	A – 4456	<p>Acrania com exencefalia</p>	<p>Seqüência banda amniótica: acrania +exencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais</p>
78	A – 4457	<p>Gastrosquise CIUR</p>	<p>Gastrosquise</p>
79	A – 4458	<p>Fenda labial bilateral CIV AUU</p>	<p>Fenda nasopalatina bilateral Coloboma pálpebra superior E Micrognatia Microtia E+atresia condto auditivo +pólipo fibro-epitelial orelha CIA + CIV + dupla via saída VD + persistência artéria vertebral Sigmóide redundante Assimetria base crânio+ fontanela anterior ampla Cordão umbilical com 3 vasos</p>

Anexo 7 – (Quadro 2): Dados do campo 34 da Declaração de Nascido Vivo (DNV) X achados morfológicos de necropsias

Nº	REG. Nº	DNV	NECROPSIA
1	A - 4266	Não localizado	Arnold-Chiari tipo II + microcefalia + raquisquise lombosacra Facies sindrômica (hipertelorismo + inclinação mongólica + fenda nasolabial e palatina bilateral + orelhas baixas) Pés tortos em cadeira de balanço Onfalocele íntegra Derrames pericárdico e pleural CIV alto, cardiomegalia, hipertr.VE Hipoplasia tímica Esplenomegalia+baços acess.(3) Brevidade de cordão + AUU
2	A - 4267	Onfalocele	Onfalocele volumosa e íntegra Atresia reto+ânus imperfurado Eventração diafragmática bilateral Hipertrofia miocárdica Canal arterial amplo Hipoplasia pulmonar bilateral Dilatação de ureter E
3	A – 4268	Encefalocele frontal Lábio leporino Hipoplasia antebraço D Agenesia pododáctilos Agenesia quirodáctilos	Seqüência banda amniótica: encefalocele fronto-têmporoparietal E, fenda palatina e nasolabial bilateral, anoftalmia bilateral, hipertelorismo, orelhas baixas, agenesia ossos frontais+temporais +parietais, amputação parcial/total dedos mãos e pés, encurtamento antebraço D+anquilose cotoveloD Hipoplasia pulmonar bilateral
4	A – 4272	Defeito parede tóraco-abdominal Exteriorização vísceras Ecoliose	Defeito fechamento linha média abdominal (limb-body-wall): onfalocele volumosa e íntegra, aderida à placenta; ectopia cordis Hipoplasia pulmonar bilateral Ecoliose tóraco-lombar Pés tortos Hidronefrose bilateral discreta Brevidade cordão umbilical+AUU
5	A – 4273	Encurtamento 4 membros Hipoplasia pulmonar	Displasia óssea Hipoplasia pulmonar
6	A – 4277	Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar	Acondrogênese tipo IA Hipoplasia pulmonar bilateral Hematoma retroplacentário
7	A – 4278	Síndrome de Edwards	CIV alto + cardiomegalia Agenesia do esterno

			<p>Rins em ferradura Hipoplasia tímica Hipoplasia adrenal bilateral Facies sindrômica (hipertelorismo + filtrum alargado + boca e mento pequenos + nariz afilado + orelhas baixas Camptodactilia generalizada Clinodactilia quirodáctilos 2^{os} pododáctilos maiores que os 1^{os} Rigidez articular dos joelhos Rotação dos pés para a D</p>
8	A – 4285	<p>Hidronefrose bilateral Parede abdominal flácida Hipoplasia pulmonar</p>	<p>Sequência oligoamnio: VUP, bexiga hipertrofiada e dilatada, Dolicomegareteres, rins displásicos multicísticos, abdome em ameixa, criptorquidia bilateral Hiperplasia tímica Hipoplasia pulmonar bilateral</p>
9	A – 4286	<p>Catarata congênita bilateral Onfalocele Lábio leporino Fenda palatina Dedo supra-numerário</p>	<p>PCA + cardiomegalia Lábio leporino Fenda nasolabial bilateral Atresia de vagina Polidactilia pós-axial m.sups. Coloboma íris E Onfalocele Malformação de Dandy-Walker</p>
10	A – 4288	<p>Não localizado</p>	<p>Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo limb- body-wall) Onfalocele+brevidade c.umbilical Eventração diafragmática D Ureter E curto Rotação renal D incompleta CIA Criptorquidia + macropênis Esvástica lombar Deformidade membros inferiores + encurtamento à E Hipoplasia pulmonar bilateral Assimetria de gradil costal</p>
11	A – 4289	<p>Fêmur único Ausência de genitália Ânus imperfurado</p>	<p>Sirenomelia Atresia de esôfago+fístula traqueal distal Agenesia rins+ureteres, bexiga, uretra e genitália externa Atresia do reto+imperfuração anal Hipoplasia pulmonar Facies de Potter Brevidade cordão umbilical+AUU</p>

12	A – 4291	Ectopia <i>cordis</i> Exteriorização de fígado Exteriorização de intestino	Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo limb-body-wall) com ectopia cordis Ecoliose toracolombar Deformidade de m.inferiores Agenesia cúpula diafragmática E Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade de cordão umbilical
13	A – 4292	Síndrome de Edwards Onfalocele	Onfalocele Artrogripose membros superiores Agenesia polegares Rotação interna dos pés Rins ferradura+dilatação pelve D Cerebelo normal sem cistos
14	A – 4294	Displasia esquelética	Displasia esquelética CIA Hipoplasia pulmonar
15	A – 4297	Hérnia diafragmática à E	Hérnia diafragmática E CIA + CIV Hipoplasia pulmonar
16	A – 4298 1º gêmeo	Hérnia diafragmática	Hérnia diafragmática E Cardiopatia complexa Hipoplasia pulmonar bilateral Poliesplenia Pesçoço alado
17	A – 4301 1º gêmeo Ver A - 4302	Ectopia <i>cordis</i> Onfalocele Ecoliose	Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo limb-body-wall) com ectopia cordis Extrofia de cloaca Ânus imperfurado+atresia reto Agenesia renal bilateral Ecoliose toracolombar Deformidade membros inferiores Hipoplasia pulmonar bilateral Polidactilia pós-axial E+ Sindactilia 5º/6º pododáctilos E AUU
18	A – 4302 2º gêmeo Ver A - 4301	Ectopia <i>cordis</i> Onfalocele Ecoliose	Defeito fechamento linha média tóraco-abdominal (complexo limb-body-wall) com ectopia <i>cordis</i> Extrofia de cloaca Ânus imperfurado Agenesia renal E Ecoliose toracolombar Hipoplasia pulmonar bilateral Genitália ambígua Duplicação corpo e colo uterino
19	A – 4306	Hidrocefalia comunicante	Hidrocefalia Hipoplasia pulmonar bilateral AUU

20	A – 4307	Anencefalia	Anencefalia Agenesia de suprarrenais Criptorquidia bilateral Micropênis Brevidade de cordão umbilical
21	A – 4308	Mielomeningocele rota	CIV alto Cisto de colédoco Pâncreas ectópico no duodeno Divertículo de Meckel Rins anteriorizados ectópicos + Duplicação E+estenose JUP à D Mielomeningocele lombosacra rota Esplenomegalia Linfonodomegalia generalizada Pés tortos c/ rotação interna Anquilose de joelhos Campto e clinodactilia em mãos Facies sindrômica (hipertelorismo + nariz, boca e mento pequenos + filtrum alargado)
22	A – 4314	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais
23	A – 4316 1º gêmeo	Hidropisia fetal	CIA + CIV Higroma cístico cervical Hipoplasia pulmonar bilateral Hidropisia fetal AUU
24	A – 4317	Não localizado	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais Hidrocele
25	A – 4318	Agenesia renal bilateral Sirenomelia	Sirenomelia Agenesia rins, ureteres e bexiga Atresia reto+imperfuração anal Hipoplasia pulmonar bilateral + lobulação anômala CIA AUU
26	A – 4319	Encefalocele occipital rota Hérnia diafragmática E	Encefalocele occipital Hérnia diafragmática E Cardiopatia complexa Hipoplasia pulmonar bilateral Hipoplasia de polegar E
27	A – 4321	Body-stalk	Defeito fechamento linha média abdominal (complexo limb-body- wall) com ectopia <i>cordis</i> Onfalocele Escoliose tóraco-lombar Criptorquidia Agenesia apêndice xifóide

			Deformidade membros inferiores Hipoplasia pulmonar bilateral Fenda labial D Brevidade de cordão umbilical + AUU
28	A – 4331	Rins multicísticos bilaterais	Seqüência do oligoamnio: rins multicísticos, duplicação renal e ureteral D, hipoplasia de bexiga, fácies de Potter Útero unicorno Lobulação anômala do fígado Hipoplasia pulmonar bilateral AUU
29	A – 4336	Displasia esquelética	Displasia esquelética:osteogênese imperfeita tipo II Hipoplasia pulmonar bilateral Baço acessório Hérnia inguino-escrotal D
30	A – 4337	Mielomeningocele Pé torto congênito	CIV Mielomeningocele lombo-sacra Criptorquidia + Micropênis Divertículo de Meckel Defeito fixação mesentério Hipoplasia timo e suprarrenais Eventração diafragmática D Pés tortos Clinodactilia 2º/3º quirodáctilos Facies sindrômica (hipertelorismo + nariz, boca e mento pequenos + filtrum alargado)
31	A – 4339	Gastrosquise	Gastrosquise Hipoplasia pulmonar
32	A – 4340	Malformação complexa	Sequência banda amniótica comprometendo parede tóraco-abdominal, membros superiores e inferiores, cabeça, ectopia <i>cordis</i> Hipoplasia pulmonar bilateral Escoliose tóraco-lombar AUU
33	A – 4341	Encefalocele Fenda palatina Dandy-Walker	Sequência banda amniótica: encefalocele occipital + hidrocefalia leve + displasia frontonasal (fenda labial e palatina bilateral) + amputação parcial quirodáctilos E + agenesia quirodáctilo D + encurtamento antebraço D + anquilose punho D
34	A – 4342	Ectopia <i>cordis</i> Malformação cardíaca complexa	Defeito fechamento parede toraco-abdominal: exposição apenas coração (ectopia <i>cordis</i>) Cardiopatia complexa

			<p>Agenesia apend. xifóide Hipoplasia pulmonar bilateral Cólon E redundante</p>
35	A – 4346	Hérnia diafragmática Ânus imperfurado	<p>Eventração diafragmática E Cardiopatia complexa: CIA, CIV, hipoplasia artéria pulmonar Facies grosseira Baço acessório Redundância cólon E Imperfuração anal Criptorquidia bilateral Sinus sacral Micropênis Hipoplasia pulmonar AUU</p>
36	A – 4352	Malformação não especificada	<p>Malformação de Dandy-Walker (hidrocefalia + cisto cerebello) Cifoesciose Rigidez articular m. sup/inf/quadril Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical</p>
37	A – 4353	Anencefalia	<p>Anencefalia Hiperplasia timo Hipoplasia suprarrenais Criptorquidia E</p>
38	A – 4354	Agenesia renal bilateral	<p>Seqüência oligoâmnio:agenesia renal bilateral + estenose uretra Atresia do reto + fístula uretral Hipoplasia pulmonar AUU</p>
39	A – 4356	Hidropisia fetal não-imune	<p>Coarctação pré-ductal aorta Rins em ferradura Hipoplasia pulmonar bilateral Hidropisia fetoplacentária Higroma cístico cervical</p>
40	A – 4357	Agenesia renal bilateral Prega palmar única	<p>Hipoplasia renal bilateral Hipoplasia pulmonar bilateral Eventração diafragmática D Hipoplasia+ectopia testículos Hipospádia Persistência do úraco Prega palmar única bilateral + braquidactilia Pés em cadeira de balanço e rodados externamente Aréolas divergentes+mamilos hipoplásicos invertidos Facies sindrômica (estrabismo convergente bilateral +microstomia + micrognatia + orelhas baixas c/ hélices incompl.+</p>

			filtrum alargado + nariz adunco) Pesçoço curto e alado
41	A – 4358	Hidropisia fetal Hemangiomas	Linfangioma parede torácica D Derrame pleural D Atelectasia pulmão D
42	A – 4365	Anencefalia Flexão de punho E	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais Anquilose punho E AUU
43	A – 4366	Hidrocefalia Dandy-Walker	Defeito de lateralidade Hidrocefalia + Dandy-Walker (cisto 4º ventrículo) Cardiopatia complexa Pulmão D com 4 lobos Pulmão E com 3 lobos Poliesplenia Má-rotação intestinal
44	A – 4367	Displasia esquelética	Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical
45	A – 4368	Genitália ambígua Implantação baixa orelhas Pesçoço alado	Seqüência oligoâmnio: displasia renal multicística bilateral + Agenesia uretral e peniana Imperfuração anal Sinus sacral Criptorquidia Hipoplasia pulmonar AUU
46	A – 4369	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais
47	A – 4373	Rins multicísticos displásicos	Seqüência oligoâmnio: rins multicísticos displásicos + bexiga hipoplásica + fácies de Potter Baço acessório Criptorquidia Hipoplasia pulmonar bilateral
48	A – 4374	Pterigium coli	CIA + CIV Baço acessório Linfadenomegalia generalizada Esplenomegalia
49	A – 4377	Malformação complexa de parede abdominal e membros	Defeito fechamento parede abdominal (Complexo limb-body- wall) Deformidade membros inferiores Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade cordão umbilical+AUU
50	A – 4378	Displasia óssea Hipoplasia pulmonar	Displasia esquelética Hipoplasia pulmonar bilateral Linfadenomegalia cervical e

			mesentérica Útero+ovários volumosos
51	A – 4381	Hérnia diafragmática	Eventração diafragmática D CIA Calcâneos proeminentes+rotação interna dos pés Palato em ogiva
52	A – 4384	Anencefalia	Anencefalia Raquisquite cervical Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais Divertículo de Meckel
53	A – 4385	Hidrocefalia	Hidrocefalia+lisencefalia CIA Hipoplasia pulmonar bilateral Eventração diafragmática D Facies sindrômica (hipertelorismo + nariz e mento pequenos + filtrum alargado)
54	A – 4386	Holoprosencefalia Braquicefalia Arrinia Hipertelorismo Baixa implantação de orelhas Pálato em ogiva	Holoprosencefalia Hidrocefalia Braquicefalia Agenesia hipófise e bulbos olfatórios Hipertelorismo+microftalmia Arrinia Microstomia Palato ogiva+fenda palatina post. Prega palmar única E Amputação+constricção 3º/4º quirodáctilos E
55	A – 4388	Rins displásicos multicísticos	Seqüência oligoâmnia: rins displásicos multicísticos, hipoplasia pulmonar bilateral, fácies Potter
56	A – 4390	Displasia esquelética tanatofórica	Displ. esquelética tanatofórica tipo I Hipoplasia pulmonar bilateral Sigmóide redundante Dilatação+angulação ureteres Lobulação anômala baço
57	A – 4394	Hidropisia fetal não-imune	Hidropisia fetoplacentária não- imune Anquilose todas as articulações Hipoplasia pulmonar bilateral
58	A – 4395	Hidronefrose bilateral Hipoplasia pulmonar	Seqüência oligoâmnia: rins displásicos multicísticos, estenose ureteral prox. Bilateral, hipertrofia+dilatação bexiga, válvula uretra posterior, criptorquidia, fácies Potter Hipoplasia pulmonar bilateral
59	A – 4398	Agenesia renal bilateral Pés com sobreposição dedos	Seqüência oligoâmnia: agenesia renal e ureteral bilateral, hipoplasia

		Baixa implantação orelhas	bexiga, fâcies Potter Útero didelfo Vagina septada parcial/ atrésica Hipoplasia pulmonar bilateral Clinodactilia pododáctilos D e E
60	A – 4401	Anencefalia Lábio leporino Fenda palatina	Anencefalia Hiperplasia timo Hipoplasia suprarrenais Lábio leporino Fenda palatina D
61	A – 4403	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais
62	A – 4406	Anencefalia Fenda palatina Lábio leporino	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarrenais Fenda nasolabial+palatina bilateral
63	A – 4409	Displasia esquelética letal	Displasia esquelética Fenda palatina completa bilateral Hérnia inguino-escrotal D Agenesia testículo E Hipoplasia pulmonar bilateral
64	A - 4413	Hidrocefalia severa Rins policísticos	Hidrocefalia volumosa+cisto plexo coróide+meningocistocele occipital Rins policísticos em esponja Hipoplasia bexiga Hérnia inguinal D Hiperplasia timo Hipoplasia pulmonar bilateral
65	A – 4416	Múltiplas malformações	Traqueomalácia Hiperplasia pulmonar bilateral CIA+Coarctação preductal da aorta Agenesia istmo tiróide Excesso de pele da nuca Agenesia de corpo caloso AUU Fâcies sindrômica (hipertelorismo, nariz achatado, mento pequeno)
66	A – 4425	Hidrocelacia Brida amniótica	Seqüência banda amniótica: amputação quirodáctilos E + deformidade facial + ausência globos oculares Hidrocefalia (Arnold-Chiari tipo II)
67	A – 4427 2º Gêmeo	Hidropisia fetal Hidrocefalia	Hidropisia fetal Pterigium axilas,cotovelos,quadril Atresia do jejuno Assimetria tronco e membros Ossificação anômala costelas c/encurtamento à E Rim E displásico Pés tortos

			Avaliação prejudicada do SNC
68	A – 4429 2º gêmeo	Anencefalia	Anencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia suprarrenais Baço anômalo
69	A – 4430	Anencefalia Onfalocele	Anencefalia+raquisquise cervical Onfalocele Hiperplasia do timo Hipoplasia suprarrenais Hipoplasia pulmonar bilateral Fenda palatina posterior Brevidade cordão umbilical
70	A – 4432	Hidrocefalia Fenda labial e palatina Catarata congênita	Hidrocefalia+dolicocefalia Agenesia pulmão D Atresia esôfago com fístula distal Rins em ferradura Fenda nasopalatina total Opacidade de córneas Pólipos nasais e na orelha E Microtia D+atresia conduto auditivo externo Coloboma pálpebra E Micro+retrognatismo Aorta normal
71	A – 4434	Hidrocefalia Fenda palatina Pé torto congênito	Hidrocefalia+agen.corpo caloso Cardiopatia complexa Fenda palatina posterior + micrognatia Hipoplasia pulmonar bilateral Criptorquidia Bexiga hipertrófica Pés tortos
72	A – 4437	Onfalocele Tórax estreito Palato em ogiva Persistência do úraco Baixa implatação de orelhas Pedículos pré-auriculares E Pele rudimentar em pescoço Hipertricose em membros Desvio ulnar 3ºs quirodáctilos Dilatação pelve renal Mega-ureter Agenesia parcial verme cerebelar Cisto de fossa posterior	Seqüência oligoâmnio: rins displásicos multicísticos, dolico megaurter D, estenose ureteral bilateral, persistência úraco. Fácies Potter Onfalocele íntegra CIV alto + cardiomegalia + hipertrofia VD Dandy-Walker (cisto fossa posterior + agenesia parcial verme cerebelar) Pâncreas ectópico Divertículo de Meckel Útero bicorno Ânus anteriorizado Hipoplasia pulmonar bilateral Brevidade de cordão umbilical
73	A – 4441	Hérnia diafragmática Higroma cístico Hipoplasia de VE	Hérnia diafragmática bilateral, maior à E Cardiopatia

		Polidramnia Malfação 4º, 5º dedos mãos e pés	Hipoplasia pulmonar Sinus sacral Fácies grosseira: macrostomia +fenda palatina posterior+narinas hipoplásicas+columelo amplo+ sobras pele pescoço Sindactilia 4º/5º pododáctilos D+ agenesia falanges distais 4º/5º quirodáctilos D+agenesia unhas pés
74	A – 4443	Displasia esquelética micromélica	Displasia esquelética.:osteogênese imperfeita tipo IIA
75	A – 4447	Hidrocefalia volumosa Pés tortos congênicos	Hidrocefalia volumosa Derrames cavitários Pés tortos Nariz pequeno +micrognatia+orelhas baixas
76	A – 4449	Múltiplas malformações	Seqüência urogenital (agenesia uretral,vaginal e retal retal com fístula para cloaca volumosa Útero bicorno Hidronefrose bilateral leve Hipoplasia pulmonar bilateral + lobulação anômala pulmão D Hipoplasia do timo Luxação do quadril E Tórax em sino Facies de Potter Hidropisia fetoplacentária
77	A – 4456	Anencefalia	Seqüência banda amniótica: acrania +exencefalia Hiperplasia do timo Hipoplasia de suprarenais
78	A – 4457	Gastrosquise	Gastrosquise
79	A – 4458	Lábio leporino Fenda palatina Artéria umbilical única	Fenda nasopalatina bilateral Coloboma pálpebra superior E Micrognatia Microtia E+atresia cond.audit. +pólipo fibro-epitelial orelha CIA + CIV + dupla via saída VD + persistência artéria vertebral Sigmóide redundante Assimetria base crânio+ fontanela anterior ampla Cordão umbilical com 3 vasos

ANEXO 8: ILUSTRAÇÕES



Fig. 1a – Anencefalia: *facies* de batráquio (caso 52).

a



Fig. 1b – Anencefalia e raquisquise cervical (caso 52).

b



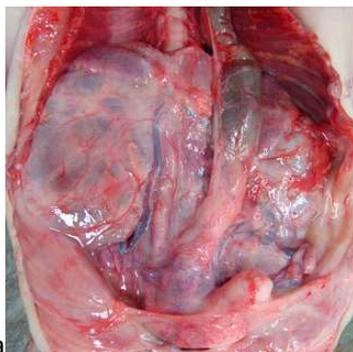
Fig. 2a – Sequência da oligodramnia, agenesia renal bilateral (caso 38).

a



b

Fig. 2b – *Facies* de Potter (Caso 38).



a



b



c

Fig. 3a,b,c – Sequência do oligoâmnio: rins displásicos multicísticos, volumosos (caso 45).

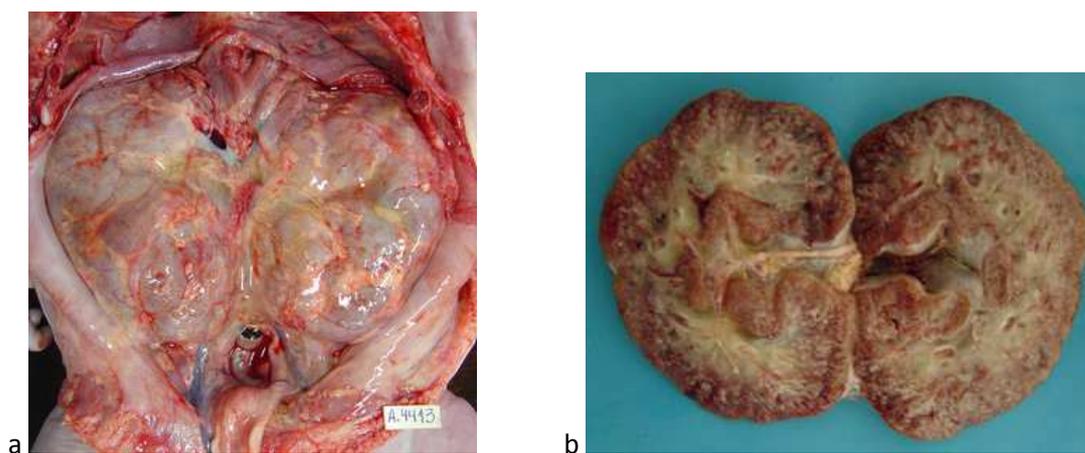


Fig. 4a,b – Doença policística renal: rins "em esponja" (caso 64).



Fig. 5a – Síndrome de Edwards
(KTP 47,XY+18) – Caso 13.



Fig. 5b – *Facies* típica da
síndrome de Edwards.
(Caso 13)



Fig. 6a,b – *Facies* grosseira da síndrome de Pallister-Killian;
(b) perfil: orelha com lóbulo alargado. KTP
46,XY/47,XYi(12p)[12] - Caso 35.



Fig. 7a – Fenótipo sugestivo de síndrome de Edwards (caso 7).

Fig. 7b – mão “em garra” (caso 7).



Fig. 8 – *Facies grosseira* sugestiva da síndrome de Pallister-Killian (caso 73).



Fig. 9 – Fenótipo sugestivo de síndrome de Patau: fenda nasolabial bilateral, hipotelorismo ocular, polidactilia pós-axial. Onfalocele íntegra (caso 9).

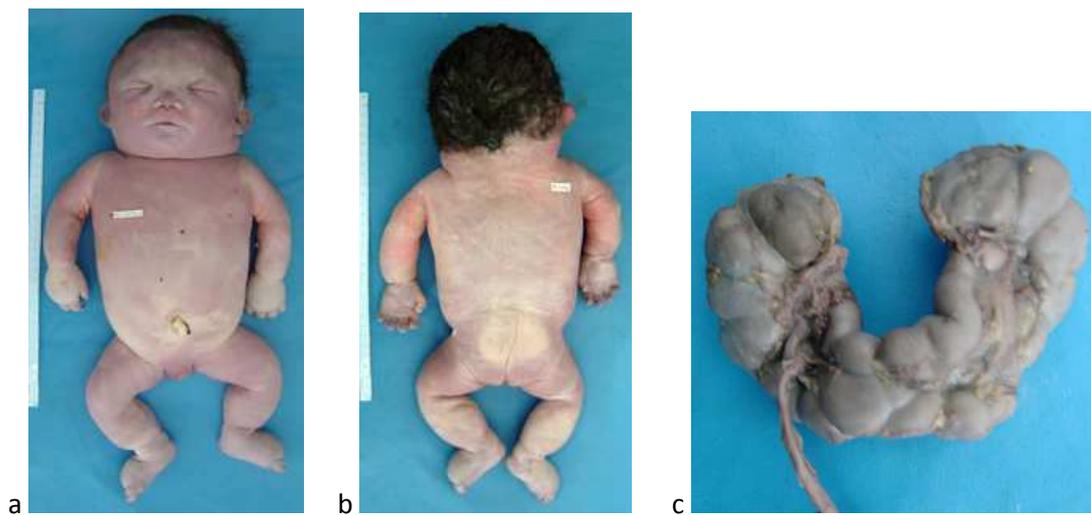


Fig. 10 – (a,b) RN hidrópico, higroma cervical; (c) rins “em ferradura” (fenótipo sugestivo de síndrome de Turner) - Caso 39.



Fig. 11 – Caso 67: *pterygium* e anquiloses múltiplos. sugestivos.



Fig. 12a,b – Caso 40: blefarofimose com epicanto, base nasal achatada, *filtrum* alargado, orelhas baixas com hélices incompletamente formadas: fenótipo facial *Ohdo like*.



Fig. 13a,b – Dismorfias faciais graves: fenda nasopalatina bilateral, coloboma de pálpebra, micrognatia, microtia, atresia do conduto auditivo externo (fenótipo sugestivo de síndrome de Goldenhar) - Caso 79.



Fig. 14a,b – Caso 70: dismorfias faciais semelhantes ao caso 79 (fig. 13a,b).

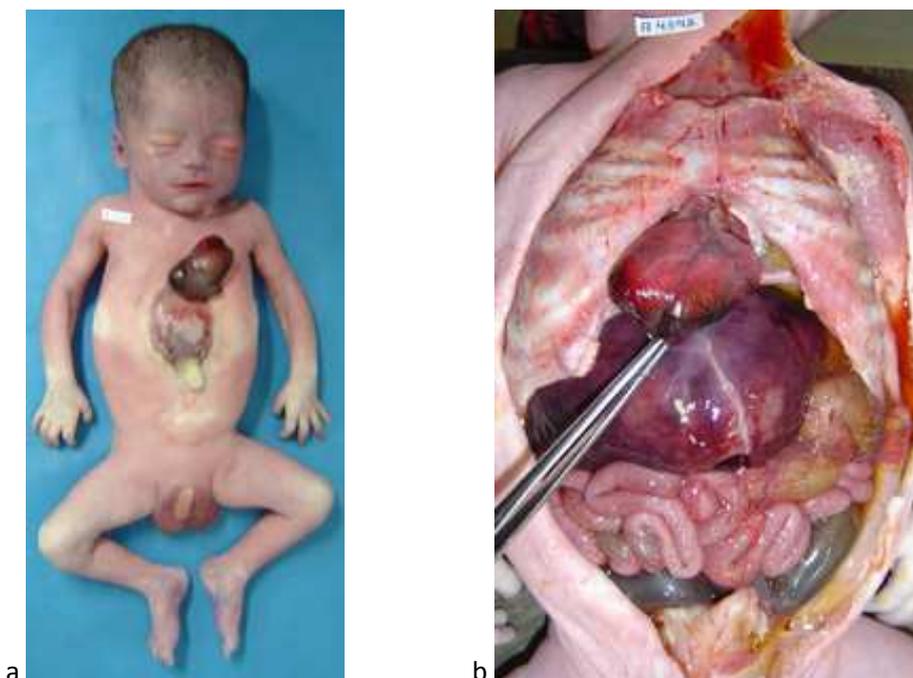


Fig. 15a,b – Defeito de fechamento tóraco-abdominal, ectopia *cordis*, agenesia parcial de esterno, hérnia diafragmática, cardiopatia complexa: síndrome de Cantrell (caso 34).



Fig. 16 – Caso 66: dismorfias faciais graves por brida amniótica.



Fig. 17a,b – Amputação e estrangulamento de quiro e pododáctilos por brida (Caso 33).

Fig. 18 – Caso 77: anencefalia por brida amniótica.



Fig. 19a,b – Caso 27: complexo *limb-body-wall*.

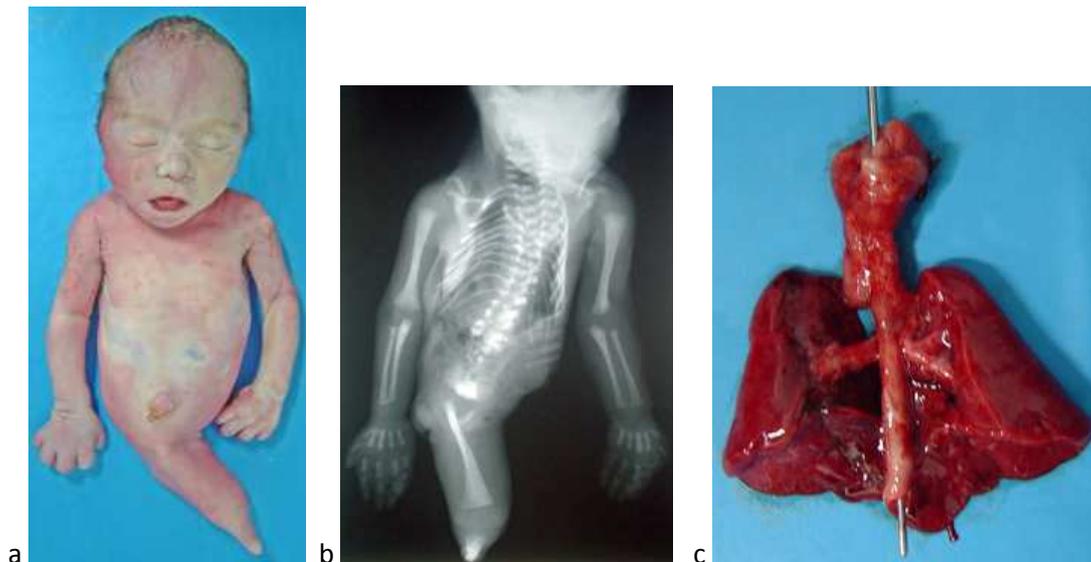
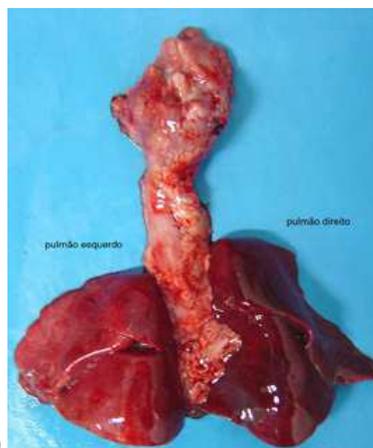


Fig. 20 – Caso 11: (a) sirenomelia. (b) Rx com fêmur único. (c) Atresia do esôfago com fístula traqueal distal.



Fig. 21 – (a) Sirenomelia. (b) associação rara com lobulação anômala pulmonar (caso 25).



a

b

Fig. 22 – Caso 31: gastrosquise. Ausência de dismorfias faciais.





Fig. 23 – Caso 6: (a) acondrogênese; (b) Rx: ausência de corpos vertebrais e do calvário. Encurtamento de ossos dos membros com espículas metafisárias.



Fig. 24 – Caso 29: (a) osteogênese imperfeita tipo II. (b) Rx: fêmures alargados e sanfonados. Fraturas múltiplas de costelas (rosário).



Fig. 25 – Caso 56: (a) displasia tanatofórica tipo I. (b) Rx: fêmures em “gancho de telefone”. (c) Corte longitudinal de fêmur encurtado e recurvado.

