

MORTALIDADE, SOBREVIVÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS NAS TRISSOMIAS 13 E 18: UM ESTUDO DE REVISÃO

MORTALITY, SURVIVAL AND ASSOCIATED FACTORS IN TRISOMIES 13 AND 18: A REVIEW STUDY

Aparecida Fernanda de Lima Bispo da Silva; Alessandra Bernadete Trovó de Marqui.

RESUMO:

As Síndromes de Patau e Edwards são condições genéticas resultantes principalmente de trissomias envolvendo os cromossomos 13 e 18, respectivamente. Esses distúrbios cromossômicos são graves, há presença de diversas malformações concomitantes, o prognóstico normalmente é ruim o que pode resultar em altas taxas de perdas fetais, neonatais e óbitos pós-natal precoce. Deste modo, o presente estudo tem por finalidade apresentar informações sobre sobrevivência e mortalidade nas trissomias dos cromossomos 13 e 18, incluindo fatores que interferem nessas variáveis. Trata-se de um estudo teórico, do tipo revisão da literatura, realizado na base de dados PubMed utilizando os seguintes descritores: trisomy 13 and trisomy 18 and survival and mortality. Foram considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, da categoria artigo original e dos idiomas português e inglês. Em síntese, os 24 estudos revelaram que houve predomínio de morte principalmente nos primeiros dias de vida para ambas as anomalias cromossômicas. Uma maior sobrevivência foi observada em indivíduos com cariótipos mosaico, principalmente, e translocação, bem como gênero feminino, maior peso, nascimento após 36 semanas gestacionais e aqueles submetidos à intervenção. Os fatores de risco para mortalidade precoce foram anomalias congênitas, principalmente defeito cardíaco e onfalocele, baixo ou muito baixo peso ao nascimento, idade gestacional/prematuridade e gênero masculino. O conhecimento dos possíveis desfechos e complicações nessas condições pode auxiliar os pais e as equipes multidisciplinares na tomada de decisões relacionadas ao manejo futuro dessas trissomias, visando diminuir a mortalidade precoce, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. As trissomias 13 e 18 estão associadas a altas taxas de mortalidade, baixa sobrevida e há fatores de risco que afetam essas variáveis em neonatos com essas aneuploidias autossômicas.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome da Trissomia do Cromossomo 13; Síndrome da Trissomia do Cromossomo 18; Mortalidade; Sobrevivência.

ABSTRACT:

Patau and Edwards Syndromes are genetic conditions resulting primarily from trisomies involving chromosomes 13 and 18, respectively. These chromosomal disorders are severe, there are several concomitant malformations, the prognosis is usually poor, which can result in high rates of fetal and neonatal losses and early postnatal deaths. Thus, the present study aims to present information on survival and mortality in trisomies 13 and 18, including factors that interfere in these variables. This is a theoretical study, of the literature review type, carried out in the PubMed database using the following descriptors: trisomy 13 and trisomy 18 and survival and mortality. Articles published in the last 10 years, in the original article category and in Portuguese and English, were considered. In summary, the 24 studies revealed that there was a predominance of death, mainly in the first days of life, for both chromosomal anomalies. A higher survival was observed in individuals with mainly mosaic karyotypes and translocation, as well as female gender, higher birth weight, birth after 36 gestational weeks and those undergoing the intervention. Risk factors for early mortality were congenital anomalies, mainly heart defect and omphalocele, low or very low birth weight, gestational age/prematurity, and male gender. Knowledge of possible outcomes and complications in these conditions can help parents and multidisciplinary teams to make decisions related to the future management of these trisomies, aiming to reduce early mortality, increase survival and improve the quality of life of these patients. Trisomies 13 and 18 are associated with high mortality rates, low survival, and there are risk factors that affect these variables in neonates with these autosomal aneuploidies.

KEYWORD: Trisomy 13 Syndrome; Trisomy 18 Syndrome; Mortality; Survivorship/Survival.

Como citar este artigo:

SILVA, A. F. L. B.; Trovó-Marqui, A. B.; Mortalidade, sobrevivência e fatores associados nas trissomias 13 e 18: um estudo de revisão. Revista Saúde (Sta. Maria). 2022; 48.

Autor correspondente:

Nome: Alessandra Bernadete Trovó de Marqui
E-mail: alessandra.marqui@ufm.edu.br

Formação: Bióloga. Graduada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. Mestrado e Doutorado em Genética Humana pela UNESP, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. Atualmente Professora Titular da Disciplina de Genética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba/MG
Filiação: Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba/MG

Endereço: Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais/ICBN, Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Disciplina de Genética, Campus I - Praça Manoel Terra, no. 330 - CEP: 38015-050 - Uberaba-MG.

Data de Submissão:

05/08/2022

Data de aceite:

26/01/2023

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse

INTRODUÇÃO

Os distúrbios cromossômicos mais comuns na espécie humana são a Síndrome de Down, Patau e Edwards e são causadas, principalmente, por trissomias (T) envolvendo os cromossomos autossomos 21 (Down – T21), 18 (Edwards – T18) e 13 (Patau – T13), sendo frequentes nessa ordem de citação^{1,2}. Duas revisões recentes mostraram que pacientes com T13³ e T18⁴ apresentam uma série de complicações (respiratórias, genitourinárias, abdominais, cardíacas, neurológicas, otorrinolaringológicas, ortopédicas e neoplásicas) que contribuem para uma baixa sobrevivência. Esses estudos relataram de maneira minuciosa tais complicações com a finalidade de auxiliar os profissionais de saúde quanto ao diagnóstico precoce, monitoramento e tratamento desses pacientes ao longo de suas vidas^{3,4}.

As trissomias autossômicas podem ser identificadas no pré-natal devido inúmeras malformações e, frequentemente logo após o nascimento pelo fenótipo característico. A confirmação diagnóstica é realizada por meio do exame do cariótipo, que analisa alterações nos cromossomos humanos^{1,2}. Um estudo brasileiro identificou 61 gestações com diagnóstico pré-natal de T21 (n=36) e T13/T18 (n=25, sendo 15 com T18 e 10 com T13) com frequências de 64% e 36% de morte intrauterina para T13/T18 e T21, respectivamente⁵. Outra pesquisa mostrou que 332 (29%) mulheres de um total de 1144 tiveram, no período pré-natal, um diagnóstico fetal de uma condição potencialmente limitante de vida⁶. A T13/T18 ocupou a terceira posição, com 57 casos (17%) tendo os seguintes desfechos: oito - nascidos vivos, 13 – mortes fetais intrauterina e 27 – abortos terapêuticos⁶.

Em relação aos cariótipos, a trissomia total dos cromossomos 18 e 13 é predominante (98% - T18 e 92% - T13), 8% dos pacientes exibiram trissomias parciais (translocação Robertsoniana) do cromossomo 13 e apenas cerca de 1% dos casos eram mosaicos⁷. Na trissomia total os indivíduos apresentam três cópias do cromossomo 13 ou 18 em todas as células somáticas e o mosaico é caracterizada pela presença do cromossomo supranumerário em apenas algumas células. Vale lembrar que, em casos de translocações é indicado o estudo cromossômico dos pais da criança, para identificar se a translocação é nova ou herdada, pois um dos genitores pode ser portador de rearranjo cromossômico equilibrado e ter risco aumentado para a futura prole^{1,2}.

Quanto à sobrevida, uma pesquisa em 17 pacientes brasileiros com Síndrome de Patau mostrou que nove (53%) foram a óbito ainda no primeiro mês de vida. A mediana de sobrevida foi de 26 dias e o óbito mais precoce ocorreu com quatro dias, havendo ainda dois pacientes vivos com mais de oito anos de idade⁸. Outro estudo conduzido no sul do Brasil com 10 pacientes com trissomia livre do cromossomo 18 relatou que a morte intraútero ocorreu em 50% dos casos e os cinco pacientes vivos apresentaram baixo peso, baixos escores de Apgar e a mediana de sobrevida após o nascimento de 18 dias⁹. Esses achados revelam que esses dois distúrbios cromossômicos geralmente estão associadas com alto risco de mortalidade. No entanto, 17 de um total de 22 com trissomia total do cromossomo 18 estavam vivos até a data de 01/junho/2013¹⁰ e seis dentre nove com trissomia completa do 13 encontravam-se vivos em 01/setembro/2013¹¹. Esses

dois estudos conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisadores analisaram as mesmas variáveis em indivíduos com idade superior a 1 ano de idade (12 – 59 meses).

Diante do exposto, nota-se que essas trissomias são graves, há presença de diversas malformações concomitantes, o prognóstico normalmente é ruim o que pode resultar em altas taxas de perdas fetais, neonatais e óbitos pós-natal precoce. Desse modo, é relevante uma compilação dos achados existentes, com foco na sobrevivência, mortalidade e fatores associados, para uma discussão sistematizada da literatura. A realização desse estudo visa sumarizar essas informações na forma de um artigo de revisão. O conhecimento dos possíveis desfechos e complicações nessas condições pode auxiliar os médicos, pais, cuidadores e as equipes multidisciplinares na tomada de decisões relacionadas ao manejo futuro dessas trissomias, visando diminuir a mortalidade precoce, aumentar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida desses pacientes e seus familiares.

OBJETIVOS

O presente estudo tem por finalidade apresentar informações sobre sobrevivência e mortalidade nas trissomias dos cromossomos 13 e 18, incluindo fatores que interferem nessas variáveis.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo teórico, do tipo revisão da literatura. Foi realizada uma busca eletrônica no PubMed utilizando os seguintes descritores: *trisomy 13 and trisomy 18 and survival and mortality*. Foram considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, visando obter informações atualizadas dessa temática, da categoria artigo original e nos idiomas português e inglês. Os resultados da pesquisa bibliográfica foram analisados pelos dois autores independentemente e, aqueles considerados relevantes, baseado na leitura do resumo/abstract, foram lidos na íntegra.

Devido sua categoria, o presente estudo não necessitou de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Os principais resultados sobre sobrevivência, mortalidade e os fatores associados em T13 e T18 constam sumarizados no Quadro 1, evidenciando que houve predomínio de estudos que analisaram concomitantemente pacientes com as duas cromossomopatias.

Em síntese, houve predomínio de morte principalmente nos primeiros dias de vida para ambas as anomalias

cromossômicas. Uma maior sobrevivência foi observada em indivíduos com cariótipos mosaico, principalmente, e translocação, bem como gênero feminino, maior peso, nascimento após 36 semanas gestacionais e aqueles submetidos à intervenção. Os fatores de risco para mortalidade precoce foram anomalias congênitas, principalmente defeito cardíaco e onfalocelo, baixo ou muito baixo peso ao nascimento, idade gestacional/prematuridade e gênero masculino.

Quadro 1 – Principais resultados de 24 estudos que analisaram mortalidade, sobrevivência e fatores associados em indivíduos com Síndrome de Patau e Edwards.

Estudo	Título	Principais resultados																											
Boghossian et al. ¹²	Major Chromosomal Anomalies among Very Low Birth Weight Infants in the Vermont Oxford Network	<p>- 539.509 bebês de muito baixo peso ao nascer, sendo que 1416 (0,26%) foram diagnosticados com T18 e 435 (0,08%) com T13</p> <p>- Tempo médio de sobrevivência: 4 dias - T18 e 3 dias - T13</p> <p>- Com 1 semana de vida, 67,4% das crianças com T18 e 73,1% dos bebês com T13 morreram</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>T18 (n=1416)</th> <th>T13 (n=435)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Óbitos</td> <td>1259 (89%)</td> <td>402 (92,4%)</td> </tr> <tr> <td>Momento do óbito</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤ 1 dia</td> <td>469</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>2-3 dias</td> <td>224</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>4-7 dias</td> <td>261</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>8-28 dias</td> <td>218</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>> 28 dias</td> <td>86</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>1259</td> <td>402</td> </tr> </tbody> </table>		T18 (n=1416)	T13 (n=435)	Óbitos	1259 (89%)	402 (92,4%)	Momento do óbito			≤ 1 dia	469	167	2-3 dias	224	70	4-7 dias	261	81	8-28 dias	218	67	> 28 dias	86	17	Total	1259	402
	T18 (n=1416)	T13 (n=435)																											
Óbitos	1259 (89%)	402 (92,4%)																											
Momento do óbito																													
≤ 1 dia	469	167																											
2-3 dias	224	70																											
4-7 dias	261	81																											
8-28 dias	218	67																											
> 28 dias	86	17																											
Total	1259	402																											
Janvier et al. ¹³	The Experience of Families With Children With Trisomy 13 and 18 in Social Networks	<p>- 216 crianças com trissomia completa dos cromossomos 13 (T13, n= 94) e 18 (T18, n=122)</p> <p>- 79 (37%) crianças com T13-T18 estão vivas (25 - T13 e 54 - T18), com idade mediana de 4 anos</p> <p>- 118 (55%) crianças com T13-T18 (64-T13 e 54-T18) viveram menos que 6 meses</p> <p>- 86 (40%) crianças com T13-T18 (27-T13 e 59-T18) viveram mais que 1 ano</p> <p>- 45 (21%) crianças com T13-T18 (17-T13 e 28-T18) viveram mais que 5 anos</p> <p>- 26 (12%) crianças com T13-T18 (8-T13 e 18-T18) viveram mais que 10 anos</p> <p>- 104 bebês - cuidados paliativos, 37 (36%) deles morreram antes da alta hospitalar, 36 (35%) morreram em menos de 1 semana, 54 (52%) morreram antes de 3 meses de vida, 31 (30%) viveram além de 1 ano e 17 (16%) viveram mais de 5 anos</p> <p>- 53 recém-nascidos - intervenção total, 17 (32%) morreram antes da alta, 9 (17%) morreram em menos de 1 semana, 19 (36%) morreram antes dos 3 meses, 28 (53%) viveram mais de 1 ano e 13 (25%) sobreviveram mais de 5 anos</p>																											
Wu et al. ¹⁴	Survival of Trisomy 18 (Edwards Syndrome) and Trisomy 13 (Patau Syndrome) in England and Wales: 2004–2011	<p>Trissomia 18 (T18) - Número de crianças: 326</p> <p><u>Trissomia completa (n=309)</u></p> <p>- 285 (92%) morreram no primeiro ano de vida</p> <p>- 10 (3%) morreram entre as idades de 1 e 5 anos</p> <p>- 14 (5%) estavam vivos até a data de extração de dados (3 delas tinham pelo menos 5 anos de idade)</p> <p>- Tempo mediano de sobrevivência para crianças com T18 total: 14 dias</p> <p>- 20% sobreviveram 3 meses</p> <p>- 8% sobreviveram mais de um ano</p> <p>- Sobrevivência mais longa: gênero feminino e crianças nascidas após 36 semanas gestacionais</p> <p>- Presença de defeito cardíaco não foi associado à sobrevivência</p> <p><u>Mosaicismo (n=17)</u></p> <p>- 6 (35%) morreram durante o período de estudo</p> <p>- 11 (65%) estavam vivas até a data de extração de dados</p> <p>- 7 crianças (41%) tinham mais de 5 anos</p> <p>- 70% sobreviveram mais de um ano</p> <p>Trissomia 13 (T13) - Número de crianças: 142</p> <p><u>Trissomia completa (n=120)</u></p> <p>- 110 (92%) morreram durante o primeiro ano de vida</p> <p>- 3 (3%) morreram entre a idade de 1 e 5 anos</p> <p>- 7 (6%) ainda estavam vivas na data de extração de dados (4 dos quais tinham mais do que 5 anos de idade)</p> <p>- Tempo mediano de sobrevivência para crianças com T13 total: 10 dias</p>																											

		<ul style="list-style-type: none"> - 18% sobreviveram 3 meses - 8% sobreviveram mais de um ano - Sobrevivência mais longa: gênero feminino e não houve associação com idade gestacional - Presença de defeito cardíaco não foi associado à sobrevivência <p><u>Trissomia parcial – translocação Robertsoniana (n=17)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 14 (82%) morreram durante o período de estudo - 3 (18%) que ainda estavam vivas tinham mais de 5 anos de idade - 29% sobreviveram um ano <p><u>Mosaicismo (n=5)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Uma morreu aos 4 meses de idade - As outras quatro crianças tinham 1, 3, 3 e 4 anos na data de extração dos dados - 80% sobreviveram mais de um ano 																											
Boghossian et al. ¹⁵	Mortality and Morbidity of VLBW Infants With Trisomy 13 or Trisomy 18	<ul style="list-style-type: none"> - 52.262 bebês com muito baixo peso ao nascer, sendo que 38 (0,07%) tinham T13 e 128 (0,24%) T18 - 36 bebês com T13 (4 sobreviveram a alta hospitalar e 32 morreram) - 125 bebês com T18 (11 sobreviveram a alta hospitalar e 114 morreram) - Aproximadamente 90% dos bebês com T13 (89%) ou T18 (91%) morreram durante a internação inicial - 11% das crianças com T13 e 9% dos bebês com T18 com muito baixo peso ao nascer, sobreviveram à alta hospitalar - Idade mediana de morte: 1 dia - T13 e 4 dias - T18 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo de morte</th> <th>T13</th> <th>T18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 12horas</td> <td>19</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>> 12-24horas</td> <td>02</td> <td>03</td> </tr> <tr> <td>> 1-3dias</td> <td>03</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>4-7dias</td> <td>06</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>8-14dias</td> <td>01</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>15-28dias</td> <td>01</td> <td>05</td> </tr> <tr> <td>29 dias ou +</td> <td>00</td> <td>05</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>32</td> <td>114</td> </tr> </tbody> </table>	Tempo de morte	T13	T18	≤ 12horas	19	38	> 12-24horas	02	03	> 1-3dias	03	23	4-7dias	06	28	8-14dias	01	12	15-28dias	01	05	29 dias ou +	00	05	Total	32	114
Tempo de morte	T13	T18																											
≤ 12horas	19	38																											
> 12-24horas	02	03																											
> 1-3dias	03	23																											
4-7dias	06	28																											
8-14dias	01	12																											
15-28dias	01	05																											
29 dias ou +	00	05																											
Total	32	114																											
Imai et al. ¹⁶	Differences in Mortality and Morbidity According to Gestational Ages and Birth Weights in Infants With Trisomy 18	<ul style="list-style-type: none"> - 36 bebês (15 a termo e 21 pré-termo) com trissomia total do 18 - 20 crianças (56%) sobreviveram à primeira semana - 16 crianças (44%) ao primeiro mês - 11 crianças (31%) o terceiro mês - 4 crianças (11%) o primeiro ano de vida - Sobrevivência mediana: 12,5 dias - Sobrevivência mediana: 2 dias (pré-termo) e 82 dias (termo) <p>Mediana da sobrevivência:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 35 dias para bebês nascidos a termo - 9 dias para bebês nascidos com 32-36 semanas de idade gestacional - 2 dias para bebês nascidos com <32 semanas de idade gestacional 																											
Dotters-Katz et al. ¹⁷	Management of Pregnancy and Survival of Infants with Trisomy 13 or Trisomy 18	<ul style="list-style-type: none"> - 26 nascidos vivos (T13: n=10 e T18: n=16) - 12 intervenção neonatal (T13: n=5 e T18: n=7) e 14 cuidados paliativos (T13: n=5 e T18: n=9) <table border="1"> <thead> <tr> <th>26 pacientes com T13 ou T18</th> <th>Intervenção (INT)</th> <th>Cuidados paliativos (CC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 hora (%)</td> <td>12/12 (100)</td> <td>14/14 (100)</td> </tr> <tr> <td>1 dia (%)</td> <td>11/12 (92)</td> <td>9/14 (64)</td> </tr> <tr> <td>1 semana (%)</td> <td>9/12 (75)</td> <td>5/14 (36)</td> </tr> <tr> <td>1 mês (%)</td> <td>5/10 (50)</td> <td>4/14 (29)</td> </tr> <tr> <td>1 ano (%)</td> <td>1/9 (11)</td> <td>2/12 (8,3)</td> </tr> <tr> <td>Sobrevivência média</td> <td>64</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Sobrevivência na alta hospitalar (%)</td> <td>7 (58,3)</td> <td>8 (57,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sobrevivência mais longa: grupo INT quando comparado ao CC (64 dias versus 3 dias) Sobrevivência na alta hospitalar: similar (58,3% versus 57,1%)</p>	26 pacientes com T13 ou T18	Intervenção (INT)	Cuidados paliativos (CC)	1 hora (%)	12/12 (100)	14/14 (100)	1 dia (%)	11/12 (92)	9/14 (64)	1 semana (%)	9/12 (75)	5/14 (36)	1 mês (%)	5/10 (50)	4/14 (29)	1 ano (%)	1/9 (11)	2/12 (8,3)	Sobrevivência média	64	3	Sobrevivência na alta hospitalar (%)	7 (58,3)	8 (57,1)			
26 pacientes com T13 ou T18	Intervenção (INT)	Cuidados paliativos (CC)																											
1 hora (%)	12/12 (100)	14/14 (100)																											
1 dia (%)	11/12 (92)	9/14 (64)																											
1 semana (%)	9/12 (75)	5/14 (36)																											
1 mês (%)	5/10 (50)	4/14 (29)																											
1 ano (%)	1/9 (11)	2/12 (8,3)																											
Sobrevivência média	64	3																											
Sobrevivência na alta hospitalar (%)	7 (58,3)	8 (57,1)																											
Janvier et al. ¹⁸	Parental Hopes, Interventions, and Survival of Neonates With Trisomy 13 and Trisomy 18.	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino, baixo peso ao nascer, anomalia cardíaca foram associados com redução da sobrevivência 																											

Meyer et al. ¹⁹	Survival of Children with Trisomy 13 and Trisomy 18: A Multi-State Population-Based Study	<p>Dados obtidos a partir de programas de vigilância de defeitos congênitos em nove estados em bebês nascidos vivos com T13 ou T18</p> <p>Trissomia 13 Número de crianças – 693 Sobrevivência mediana – 5 dias Sobrevivência: 74,6% (primeiro dia de vida) versus 25,5% (28 dias) 9,7% sobreviveram até os 5 anos</p> <p>Trissomia 18 Número de crianças – 1.113 Sobrevivência mediana – 8 dias</p>
		<p>Sobrevivência: 78,1% (primeiro dia de vida) versus 37,2% (28 dias) 12,3% sobreviveram até os 5 anos</p> <p>Idade gestacional: importante preditor de mortalidade para ambas condições (crianças que nasceram muito prematuras, <32 semanas de gestação, tiveram pelo menos um risco duas vezes maior de mortalidade em comparação com aqueles nascidos a termo)</p> <p>Onfalocele e defeito cardíaco congênito – risco elevado de morte para T18, mas não para T13</p> <p>Explicações para sobrevida maior: inclusão de pacientes com cariótipos variados e interrupção seletiva da gravidez</p>
Nelson et al. ²⁰	Survival and Surgical Interventions for Children With Trisomy 13 and 18	<p>-174 crianças com T13 (sendo 6 mosaicos e 11 translocações) e 254 crianças com T18 (sendo 6 mosaicos e 12 translocações)</p> <p>- Tempo médio de sobrevivência: 12,5 dias (T13) versus 9 dias (T18)</p> <p>- Sobrevivência de 1 ano: 19,8% (T13) versus 12,6% (T18)</p> <p>- Sobrevivência de 10 anos: 12,9% (T13) versus 9,8% (T18) - 10 a 13% sobreviveram por 10 anos</p> <p>- Sobrevivência mais longa</p> <p style="padding-left: 20px;">T13 e T18 - cariótipos mosaico e translocações</p> <p style="padding-left: 20px;">T18 - gênero feminino e maior peso ao nascimento</p> <p>- Sobrevivência após a primeira cirurgia</p> <p>T13 – 87,8% sobreviveram 30 dias e 70,7% sobreviveram 1 ano</p> <p>T18 – 82,9% sobreviveram 30 dias e 68,6% sobreviveram 1 ano</p> <p>Entre as crianças que sofreram intervenções cirúrgicas, a sobrevivência em 1 ano foi alta</p>
Acharya et al. ²¹	Major Anomalies and Birth Weight Influence NICU Interventions and Mortality in Infants with Trisomy 13 or 18	<p>- 841 bebês com diagnóstico de T13 (n=273) ou T18 (n=568) internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) Pediátrica</p> <p>- 47% dos bebês com T13 ou T18 morreram na UTIN</p> <p>- 40% sobreviveram à alta domiciliar</p> <p>Fatores de risco para maior mortalidade na UTIN: muito baixo peso ao nascer e anomalias cirúrgicas neonatais</p>
Kosiv et al. ²²	Congenital Heart Surgery on In-Hospital Mortality in Trisomy 13 and 18	<p>- 1020 bebês com T18, 925 com cardiopatia congênita (91%) e apenas 63 submetidos a cirurgia cardíaca (7%)</p> <p>- 648 bebês com T13, 555 com cardiopatia congênita (86%) e apenas 37 submetidos a cirurgia cardíaca (7%)</p> <p>- Mortalidade hospitalar foi menor nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (30% - T13 e 16% - T18 versus 55% - T13 e 44% - T18) e, portanto, a cirurgia pode ser benéfica em alguns casos</p> <p>- Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, houve um total de 21 óbitos (11- T13 e 10-T18)</p>
Peterson et al. ²³	Long Term Outcomes of Children with Trisomy 13 and 18 After Congenital Heart Disease Interventions	<p>- 50 pacientes com T13 e 29 submetidos a intervenção para Doença Cardíaca Congênita (DCC)</p> <p>- 121 pacientes com T18 e 69 foram submetidos a intervenção para DCC</p> <p>- Mortalidade hospitalar: 27,6% (8/29-T13) e 13% (9/69-T18)</p> <p>- Sobrevivência mediana</p> <p style="padding-left: 20px;">14,8 anos (T13) e 16,2 anos (T18)</p> <p style="padding-left: 20px;">32,2 anos (tratamento corretivo) e 10,1 anos (tratamento paliativo)</p> <p style="padding-left: 20px;">16,7 anos (cariótipo mosaico) e 14,5 anos (cariótipo não mosaico)</p> <p>- Pacientes com T13 ou T18 que foram selecionados como candidatos a intervenção cardíaca e que sobreviveram a DCC demonstraram maior sobrevida do que previamente relatado</p>

Akgün Dogan et al. ²⁴	Prenatal and Postnatal Follow-up in Trisomies 13 and 18: A 20-Year Experience in a Tertiary Center	<p>- 69 casos T13 - 26, sendo 23 com trissomia total (9 interrupção da gravidez e 16 nascidos vivos) T18 - 43, sendo 41 com trissomia total (31 interrupção da gravidez e 11 nascidos vivos)</p> <table border="1" data-bbox="379 210 1031 510"> <thead> <tr> <th>Sobrevivência</th> <th>T13 (n=16)</th> <th>T18 (n=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morreu em 1 semana</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Morreu no período de 1 semana a 1 mês</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Morreu no período de 1-3 meses</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Morreu no período de 3-12 meses</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Morreu com > 1 ano</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Continua vivo</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Média de sobrevivência (em pacientes com trissomia total)</td> <td>36 dias</td> <td>60 dias</td> </tr> </tbody> </table>	Sobrevivência	T13 (n=16)	T18 (n=11)	Morreu em 1 semana	5	1	Morreu no período de 1 semana a 1 mês	2	4	Morreu no período de 1-3 meses	5	2	Morreu no período de 3-12 meses	0	3	Morreu com > 1 ano	2	1	Continua vivo	2	0	Média de sobrevivência (em pacientes com trissomia total)	36 dias	60 dias
Sobrevivência	T13 (n=16)	T18 (n=11)																								
Morreu em 1 semana	5	1																								
Morreu no período de 1 semana a 1 mês	2	4																								
Morreu no período de 1-3 meses	5	2																								
Morreu no período de 3-12 meses	0	3																								
Morreu com > 1 ano	2	1																								
Continua vivo	2	0																								
Média de sobrevivência (em pacientes com trissomia total)	36 dias	60 dias																								
		<p>- Apenas 3 pacientes sobreviveram além de 1 ano - Quase metade dos pacientes morreram no período de 1 mês - A taxa de sobrevivência foi significativamente menor em pacientes com múltiplas anomalias e peso ao nascer <2.000 g - Fatores que afetaram a sobrevivência: peso ao nascimento, número e tipo de anomalia associada</p>																								
Nguyen et al. ²⁵	Survival and healthcare utilization of infants diagnosed with lethal congenital malformations	<p>- 786 crianças com malformações congênicas letais, sendo 350 com T18 e 206 com T13</p> <table border="1" data-bbox="379 730 1418 846"> <thead> <tr> <th></th> <th>Média de sobrevivência</th> <th>1 dia</th> <th>7 dias</th> <th>28 dias</th> <th>90 dias</th> <th>180 dias</th> <th>1 ano</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T18</td> <td>20 dias</td> <td>80,6%</td> <td>64,3%</td> <td>46,3%</td> <td>28,9%</td> <td>20,6%</td> <td>17,4%</td> </tr> <tr> <td>T13</td> <td>12 dias</td> <td>72,8%</td> <td>58,7%</td> <td>37,4%</td> <td>24,3%</td> <td>19,4%</td> <td>18,0%</td> </tr> </tbody> </table>		Média de sobrevivência	1 dia	7 dias	28 dias	90 dias	180 dias	1 ano	T18	20 dias	80,6%	64,3%	46,3%	28,9%	20,6%	17,4%	T13	12 dias	72,8%	58,7%	37,4%	24,3%	19,4%	18,0%
	Média de sobrevivência	1 dia	7 dias	28 dias	90 dias	180 dias	1 ano																			
T18	20 dias	80,6%	64,3%	46,3%	28,9%	20,6%	17,4%																			
T13	12 dias	72,8%	58,7%	37,4%	24,3%	19,4%	18,0%																			
Duque et al. ²⁶	The natural history of pregnancies with prenatal diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13: Retrospective cases of a 23-year experience in a Brazilian public hospital	<p>- 42 casos que tiveram diagnóstico pré-natal de trissomia completa dos cromossomos 13 e 18 por amniocentese - T13: 13 casos (0 aborto espontâneo, 6 mortes intrauterina e 7 nascidos vivos – 5 pacientes sobreviveram 1 dia, 1 paciente de 7-30 dias e 1 paciente > 30 dias) - T18: 29 casos (3 abortos espontâneos, 15 mortes intrauterina e 11 nascidos vivos – 5 pacientes sobreviveram 1 dia, 5 pacientes de 2-7 dias e 1 paciente > 30 dias) - Taxa de aborto: 10,3% (3/29 - T18) e 0% (T13) - Morte fetal intrauterina: 46,2% (6/13 - T13) e 51,7% (15/29 - T18) - A taxa de nascidos vivos para T13 foi 53,8% (7/13), a sobrevida mediana foi de um dia e 71,4% (5/7) morreram nas primeiras 24 horas de vida - A taxa de nascidos vivos para T18 foi 37,9% (11/29), a sobrevida mediana foi de dois dias e 90,9% (10/11) dos bebês morreram na primeira semana de vida, sendo 45% nas primeiras 24 horas - T13 - 2 casos ultrapassaram a primeira semana de vida, um com 14 dias e outro com 180 dias - T18 - 1 caso excedeu o primeiro mês de vida, com sobrevivência de 39 dias - Em ambas as trissomias, nenhum paciente atingiu o primeiro ano de vida - Para os pacientes que tiveram uma sobrevida mais longa, vários procedimentos invasivos e caros foram necessários, sem sucesso em prolongar a vida além de 180 dias</p>																								
Goel et al. ²⁷	Trisomy 13 and 18	Dados em T13 e T18 de 24 registros de vigilância de defeitos congênitos de base populacional e hospitalar de																								
	Prevalence and mortality- A multi-registry population based analysis	<p>18 países Mediana da mortalidade na primeira semana de vida (todos os registros) - 48% para T13 e 42% para T18, metade das quais ocorreram no primeiro dia de vida Mediana de mortalidade no primeiro ano de vida (16 registros) - 87% para T13 e 88% para T18</p>																								
Haghazarian et al. ²⁸	The association of Trisomy 13 and 18 and hospital discharge outcomes among neonates in California: A retrospective cohort study	<p>- 105 recém-nascidos com T13, 76 internados e mortalidade hospitalar de 27,6% - 185 recém-nascidos com T18, 115 internados e mortalidade hospitalar de 20,9%</p>																								

	retrospective cohort study													
Kato et al. ²⁹	Factors related to survival discharge in trisomy 18: A retrospective multicenter study	- 117 pacientes com T18 internados em nove instituições - As taxas de sobrevida em 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano foram de 72%, 64%, 43% e 29%, respectivamente (tempo médio de sobrevivência foi 166 dias)												
Ma et al. ³⁰	Congenital Heart Surgical Admissions in Patients with Trisomy 13 and 18:	- Entre as 73.107 admissões de cirurgia cardíaca congênita, T13 representou 0,03% (n=22) e a T18 0,08% (n=58) - Taxa de mortalidade geral: 4,5% - Taxa de mortalidade T13: 14% - Taxa de mortalidade T18: 12% - A cirurgia cardíaca em pacientes com T13 e T18 representa uma pequena minoria de casos e a mortalidade foi mais alta do que nos pacientes sem essas síndromes cromossômicas												
	Frequency, Morbidity, and Mortality													
Fick et al. ³¹	Trisomy 18 Trends over the Last 20 Years	- 10151 internações hospitalares em crianças com T18 - O número de crianças que morreram durante a hospitalização variou de 326 a 392 - A taxa de mortalidade geral nas crianças com T18 diminuiu (32% em 1997 e 21% em 2016) - O número de crianças que sofreram intervenções (cardíaca, gastrostomia e traqueostomia) aumentou - Embora o número de procedimentos tenha aumentado e houve diminuição na mortalidade, não está claro, no momento, se essas duas variáveis estão relacionadas												
Suto et al. ³²	Population-Based Analysis of Secular Trends in Age at Death in Trisomy 18 Syndrome in Japan from 1975 to 2016	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Proporção de morte</th> </tr> <tr> <th>Período</th> <th>24h após o nascimento</th> <th>≥ 1 ano</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1975-1980</td> <td>4%</td> <td>8,9%</td> </tr> <tr> <td>2011-2016</td> <td>21,9%</td> <td>17,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Maior tempo de sobrevivência: gênero feminino, bebês nascidos após 37 semanas de gestação e aqueles que receberam intervenção cirúrgica</p>	Proporção de morte			Período	24h após o nascimento	≥ 1 ano	1975-1980	4%	8,9%	2011-2016	21,9%	17,7%
Proporção de morte														
Período	24h após o nascimento	≥ 1 ano												
1975-1980	4%	8,9%												
2011-2016	21,9%	17,7%												
Matthews et al. ³³	Morbidity and mortality following noncardiac surgical procedures among children with autosomal trisomy	- 4202 crianças com trissomias autossômicas (T13: 152; T18: 335 e T21: 3715) - As taxas de mortalidade pós-operatória foram substancialmente maiores para T18 e T13 do que T21 (T18 vs. T21: 11,1% vs. 1,6%; T13 vs. T21: 8,1% vs. 1,6%) - Maior mortalidade cirúrgica em T13 e T18 (T13: 26,5%, T18: 31,8% e T21: 2,8%) - Aproximadamente um terço dos neonatos com T18 e T13 que realizaram cirurgia morreram												
Silva et al. ³⁴	Trisomy 18 - when the diagnosis is compatible with life	- Seis pacientes com T18 (4 com trissomia completa e 2 mosaicismos) - A sobrevida em 1 mês foi de 66,7% (n=4), 1 ano foi de 33,3% (n=2, ambos com mosaicismo) e 10 anos foi de 16,7% (n=1, com mosaicismo) - A idade mediana de morte foi 62 dias (mínimo 14 dias e máximo 9 anos) - 4 crianças com trissomia completa do 18 - expectativa de vida variou de 14 a 98 dias, com metade (n=2) morrendo antes de 1 mês de idade (sobrevivência em 1 ano: 0%) - 2 crianças com mosaicismo - uma delas viveu 9 anos e a outra ainda está viva no momento de conclusão desse estudo (12 anos de idade em 01/2021)												
Tamaki et al. ³⁵	Improving survival in patients with trisomy 18	- 56 pacientes com T18 (29 – período precoce/EP e 27 – período tardio/LP) - Aumento da taxa de sobrevivência a alta: 27,6% (EP, 8/29) e 81,5% (LP, 22/27) - Sobrevivência mediana: 314 dias (todos os pacientes), 180 dias (EP) e 535 dias (LP) - Taxas de sobrevivência geral em 1, 2 e 3 anos (todos os pacientes) foi de 46,4%, 35,7% e 28,6%, respectivamente - Taxa de sobrevivência em 3 anos: maior LP (EP: 13,8% vs. LP: 44,4%) - Dos 56 pacientes, 44 (78,6%) morreram durante o período do estudo (26 - EP e 18 - LP) - As intervenções cirúrgicas para atresia no esôfago e doença cardíaca congênita podem ter contribuído para uma melhor sobrevida												

DISCUSSÃO

Os estudos inclusos no Quadro 1 mostraram que há uma heterogeneidade dos achados analisados individualmente em cada estudo, o que dificulta a generalização e comparação dos dados. Em relação a mortalidade e sobrevivência devemos destacar a influência direta da interrupção eletiva da gravidez por anomalias fetais e as leis que permitem esse processo são variáveis entre os diferentes países. Como seria de se esperar, em países/regiões onde essa interrupção não é permitida, a proporção de nascidos vivos (NVs) com T13 e T18 foi alta²⁷. Ainda, em relação a interrupção da gravidez, uma pesquisa mostrou que 61% dos pais que receberam o diagnóstico pré-natal de T13 e T18 foram pressionados a encerrar a gestação¹⁸. Outro estudo revelou que houve 4088 diagnósticos pré-natais de T18 e 1471 de T13 com destaque para uma grande proporção de terminações (89%) e apenas 3 e 4% dos casos resultaram em nascidos vivos para T18 e T13, respectivamente³⁶. Nesse sentido, devemos considerar que a prevalência real de T13 e T18 é desconhecida devido a interrupção da gravidez e aborto espontâneo^{3,4}.

A tendência atual é um aumento no número de pacientes com essas aneuploidias cromossômicas, uma vez que as mulheres estão tendo filhos mais tardiamente. Segundo a literatura científica é consenso a relação entre aumento da incidência de trissomias autossômicas e idade materna avançada (> 35 anos)³⁷. Além disso, idade materna avançada é indicativo para exame do cariótipo durante o pré-natal^{1,2}, mas essa não é uma realidade brasileira. Em nosso país, apesar das mulheres terem acesso ao pré-natal, não há uma política nacional de rastreamento universal de aneuploidias nesse período o que pode contribuir para o diagnóstico tardio. Vale ainda destacar que, no Brasil, não é permitido a interrupção de gestação em caso de diagnóstico de anomalias cromossômicas²⁶.

É importante ressaltar o papel da família e dos profissionais de saúde no processo de cuidado de crianças com T13 e T18, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida por meio de cuidados prestados por equipe multidisciplinar³⁸. Ainda, o aconselhamento genético dos pais é indispensável visto que geralmente, a média de sobrevida desses pacientes é baixa, bem como a investigação da etiologia da condição por meio do exame do cariótipo, pois caso seja por alteração estrutural, o risco de recorrência é bem maior. O aconselhamento também deve incluir informações sobre as possíveis intervenções e complicações relacionadas à condição genética³⁹.

Apesar da gravidade e alta mortalidade nas Síndromes de Patau e Edwards, essas condições não devem serem vistas como letais ou incompatíveis com a vida¹⁹. Neste contexto, durante o processo de aconselhamento genético aos pais de crianças com essas condições, deve-se evitar o uso de linguagem com denotação negativa (por exemplo, letal, fatal, sem esperança, incompatível com a vida)⁴⁰. Um estudo prévio descreveu a experiência e perspectivas de pais de crianças com T13/T18 que pertencem a grupos de apoio e eles relataram ter ouvido que seu filho era incompatível com a vida (87%), levaria uma vida de sofrimento (57%), seria um vegetal (50%) ou arruinaria sua família/casamento (23%). Os pais afirmaram não terem gostado dos julgamentos nem das palavras usadas para descrever seu filho e referiram

que apesar do cuidado dessa criança ser bem difícil devido as suas deficiências graves, elas enriqueceram o ambiente independentemente da duração de suas vidas¹³.

Vale lembrar que a sobrevida a longo prazo é descrita na literatura, especialmente em raros estudos do tipo relato de caso (Case Report), que descreveram casos isolados de pacientes com essas condições genéticas⁴¹⁻⁴⁷. Um deles publicado em 2016 descreveu um paciente com 14 anos e diagnóstico de Síndrome de Patau, que segundo os autores é o quarto paciente com sobrevida longa e trissomia livre do cromossomo 1341. Outro relatou uma menina que nasceu em 01/2016 e foi diagnosticada com Síndrome de Patau em 2018. A paciente não possui visão, audição, apresenta má formação cerebral e rins policísticos e atualmente realiza acompanhamento multidisciplinar⁴⁴. Um menino com idade atual de 6 anos foi diagnosticado com cariótipo mosaico para T1347. Duas meninas apresentaram Síndrome de Edwards, sendo que uma delas possui 12 anos de idade, trissomia livre do cromossomo 18 (47,XX,+18) e síndrome de Dandy-Walker. Os autores concluem que, nesse caso, a realização de cirurgia cardíaca precoce e o acompanhamento multidisciplinar composto por geneticista, gastroenterologista, cardiologista, neurologista e nutricionista foram os principais agentes responsáveis pela evolução clínica alcançada, o que permitiu a paciente atingir a idade atual⁴². Os cuidados paliativos multidisciplinares também contribuíram para aumento de sobrevida em paciente com 11 anos de idade e Síndrome de Edwards⁴⁵. A outra garota de 16 anos com Síndrome de Edwards também possui trissomia completa do 1846. Na literatura também foi descrito um caso incomum de paciente adulto, ou seja, uma mulher de 26 anos de idade com diagnóstico de Síndrome de Edwards e condição estável⁴³. Um estudo de revisão apresentou fotos de uma menina com trissomia total do cromossomo 18 em diferentes fases da vida, que alcançou muitos marcos do desenvolvimento (sentar-se, ficar de pé, caminhar, ...) durante seus 19 anos⁴⁰. Essa mesma pesquisa mostrou que a sobrevivência mediana na T18 variou de 2,5 a 14,5 dias em sete estudos e a porcentagem de sobrevivência em um ano foi 0-8%⁴⁰. Outra revisão sobre T18 mostrou uma série de fotos de uma menina com T18 desde a infância até o início da idade adulta⁴. Apesar da escassez de informações sobre sobrevivência a longo prazo em pacientes com T13 e T18, uma pesquisa recente descreveu 11 indivíduos adultos com Síndrome de Patau, com idade mínima de 18 e máxima de 35 anos, bem como suas histórias médicas e de desenvolvimento⁴⁸. Segundo os autores, dois indivíduos foram capazes de andar de forma independente, e a maioria apresentou algumas habilidades além daquelas normalmente obtidas durante o primeiro ano de vida. Os dois adultos que completaram 35 anos são os mais velhos com T13 relatados na literatura médica⁴⁸.

Em relação ao cariótipo, sabe-se que as trissomias parciais ou mosaicismo são responsáveis por apenas uma pequena proporção dos casos de Síndrome de Patau e Edwards. Um dos estudos mostrou sobrevida de um ano em 70-80% daqueles com cariótipo mosaico¹⁴. Em outra pesquisa recente, os autores não disponibilizaram informações sobre o cariótipo dos casos investigados, mas sugerem que entre os sobreviventes podem ter indivíduos com mosaicismo²⁷. Já pesquisa publicada em 2016 incluiu na análise indivíduos com cariótipo por translocação e mosaicismo e comentam que

essa decisão pode ter aumentado a taxa de sobrevivência a longo prazo, quando comparado com estudos que incluíram apenas pacientes com trissomias totais dos cromossomos 13 e 1820. Vale destacar que, a maioria dos estudos inclusos nessa revisão analisaram indivíduos com trissomia completa dos cromossomos 13 e 18.

Geralmente a influência da intervenção, seja cuidados paliativos, cirurgia ou qualquer outro tipo, tende a aumentar a sobrevivência. Um estudo retrospectivo mostrou melhor prognóstico em 16 recém-nascidos com T13 (14 com trissomia completa) que receberam tratamentos intensivos, sendo que nove fizeram uso de ventilação mecânica e seis foram submetidos a intervenção cirúrgica⁴⁹. A sobrevivência mediana para esses 16 pacientes foi de 733 dias, sendo que sete deles viveram por mais que 180 dias e cinco por mais de três anos⁴⁹.

Uma recente revisão da literatura em T18 corrobora com os dados aqui apresentados e mostra que a frequência de sobrevivência é variável e difere de acordo com o tipo de tratamento recebido, variantes citogenéticas, etc⁵⁰. Nessa perspectiva, a sobrevida é maior nos casos de mosaicismo e menor quando associada à prematuridade, gênero masculino, nascimento múltiplo, doença cardíaca e tende a aumentar quando a criança vive além dos primeiros dias de vida. Os autores também concluem que denominar essa condição como letal é inadequado e incorreto⁵⁰.

Em suma, as síndromes de Edwards e Patau estão associadas geralmente com morte precoce, mas não devem ser consideradas letais ou incompatíveis com a vida. Somado a isso, as informações sobre os fatores associados a sobrevivência e mortalidade nessas condições genéticas são escassas, bem como a relação cariótipo/sobrevivência/mortalidade foi pouco explorada nos estudos analisados.

CONCLUSÃO

As trissomias 13 e 18 estão associadas a altas taxas de mortalidade, baixa sobrevida e há fatores de risco que afetam essas variáveis em neonatos com essas aneuploidias autossômicas.

REFERÊNCIAS

1. McInnes RR., Willard HF, Nussbaum R. Thompson & Thompson genética médica. Elsevier. 8ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genética médica. 5ª ed., Rio de Janeiro, Editora Elsevier, 2017.
3. Kepple JW, Fishler KP, Peebles ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 13. Am J Med Genet A. 2021;185:1631-37. doi: 10.1002/ajmg.a.62133.

4. Kepple JW, Fishler KP, Peeples ES. Surveillance guidelines for children with trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2021;185:1294-03. doi: 10.1002/ajmg.a.62097.
5. Goulart VV, Liao AW, Carvalho MH, Brizot M de L, Francisco RP, Zugaib M. Intrauterine death in singleton pregnancies with trisomy 21, 18, 13 and monosomy X. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62:162-70. doi: 10.1590/1806-9282.62.02.162.
6. Marc-Aurele KL, Hull AD, Jones MC, Pretorius DH. A fetal diagnostic center's referral rate for perinatal palliative care. *Ann Palliat Med*. 2018;7:177-85. doi: 10.21037/apm.2017.03.12.
7. Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1145-50. doi: 10.1002/ajmg.a.35337.
8. Rosa RF, Sarmiento MV, Polli JB, Groff D de P, Petry P, Mattos VF, et al. Gestational, perinatal and family findings of patients with Patau syndrome. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31:459-65. doi: 10.1590/S0103-05822013000400007.
9. Denardin D, Savaris FE, da Cunha AC, Betat Rda S, Telles JA, Targa LV, et al. Retrospective cohort of trisomy 18 (Edwards syndrome) in southern Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015;133:320-5. doi: 10.1590/1516-3180.2013.79900715.
10. Bruns D, Campbell E. Twenty-two survivors over the age of 1 year with full trisomy 18: presenting and current medical conditions. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:610-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36318.
11. Bruns DA, Campbell E. Nine children over the age of one year with full trisomy 13: a case series describing medical conditions. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:2987-95. doi: 10.1002/ajmg.a.36689.
12. Boghossian NS, Horbar JD, Carpenter JH, Murray JC, Bell EF; Vermont Oxford Network. Major chromosomal anomalies among very low birth weight infants in the Vermont Oxford Network. *J Pediatr*. 2012;160:774-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.005.
13. Janvier A, Farlow B, Wilfond BS. The experience of families with children with trisomy 13 and 18 in social networks. *Pediatrics*. 2012;130:293-8. doi: 10.1542/peds.2012-015.
14. Wu J, Springett A, Morris JK. Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau Syndrome) in England and Wales: 2004-2011. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:2512-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36127.
15. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Carey JC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality and morbidity of VLBW infants with

trisomy 13 or trisomy 18. *Pediatrics*. 2014;133:226-35. doi: 10.1542/peds.2013-1702.

16. Imai K, Uchiyama A, Okamura T, Ago M, Suenaga H, Sugita E, et al. Differences in mortality and morbidity according to gestational ages and birth weights in infants with trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:2610-7. doi: 10.1002/ajmg.a.37246.

17. Dotters-Katz SK, Carlson LM, Johnson J, Patterson J, Grace MR, Price W, et al. Management of Pregnancy and Survival of Infants with Trisomy 13 or Trisomy 18. *Am J Perinatol*. 2016;33:1121-7. doi: 10.1055/s-0036-1585580.

18. Janvier A, Farlow B, Barrington KJ. Parental hopes, interventions, and survival of neonates with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172:279-87. doi: 10.1002/ajmg.c.31526.

19. Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, et al. National Birth Defects Prevention Network. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *Am J Med Genet A*. 2016;170A:825-37. doi: 10.1002/ajmg.a.37495.

20. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttmann A. Survival and Surgical Interventions for Children With Trisomy 13 and 18. *JAMA*. 2016;316:420-8. doi: 10.1001/jama.2016.9819.

21. Acharya K, Leuthner S, Clark R, Nghiem-Rao TH, Spitzer A, Lagatta J. Major anomalies and birth-weight influence NICU interventions and mortality in infants with trisomy 13 or 18. *J Perinatol*. 2017;37:420-26. doi: 10.1038/jp.2016.245.

22. Kosiv KA, Gossett JM, Bai S, Collins RT. Congenital Heart Surgery on In-Hospital Mortality in Trisomy 13 and 18. *Pediatrics*. 2017;140;5. doi: 10.1542/peds.2017-0772.

23. Peterson JK, Kochilas LK, Catton KG, Moller JH, Setty SP. Long-Term Outcomes of Children With Trisomy 13 and 18 After Congenital Heart Disease Interventions. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:1941-49. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2017.02.068.

24. Akgün DÖ, Ürel DG, Arslan U, Şimşek-Kiper PÖ, Utine GE, Alikasıfoğlu M, et al. Prenatal and Postnatal Follow-up in Trisomies 13 and 18: A 20-Year Experience in a Tertiary Center. *Am J Perinatol*. 2018;35:427-33. doi: 10.1055/s-0037-1608632.

25. Nguyen JE, Salemi JL, Tanner JP, Kirby RS, Sutsko RP, Ashmeade TL, et al. Survival and healthcare utilization of infants diagnosed with lethal congenital malformations. *J Perinatol*. 2018;38:1674-84. doi: 10.1038/s41372-018-0227-3.

26. Duque JAP, Ferreira CF, Zachia SA, Sanseverino MTV, Gus R, Magalhães JAA. The natural history of pregnancies

with prenatal diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13: Retrospective cases of a 23-year experience in a Brazilian public hospital. *Genet Mol Biol.* 2019;42:286-96. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0099.

27. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK, Kancharla V, et al. Trisomy 13 and 18-Prevalence and mortality-A multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A.* 2019;179:2382-92. doi: 10.1002/ajmg.a.61365.
28. Hagnazarian E, Hu J, Song AY, Friedlich PS, Lakshmanan A. The association of Trisomy 13 and 18 and hospital discharge outcomes among neonates in California: A retrospective cohort study. *Pediatr Neonatol.* 2019;60:617-22. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.02.007.
29. Kato E, Kitase Y, Tachibana T, Hattori T, Saito A, Muramatsu Y, et al. Factors related to survival discharge in trisomy 18: A retrospective multicenter study. *Am J Med Genet A.* 2019;179:1253-59. doi: 10.1002/ajmg.a.61146.
30. Ma MH, He W, Benavidez OJ. Congenital Heart Surgical Admissions in Patients with Trisomy 13 and 18: Frequency, Morbidity, and Mortality. *Pediatr Cardiol.* 2019;40:595-601. doi: 10.1007/s00246-018-2032-3.
31. Fick TA, Sexson Tejtel SK. Trisomy 18 Trends over the Last 20 Years. *J Pediatr.* 2021;239:206-11.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.062.
32. Suto M, Isayama T, Morisaki N. Population-Based Analysis of Secular Trends in Age at Death in Trisomy 18 Syndrome in Japan from 1975 to 2016. *Neonatology.* 2021;118:47-53. doi: 10.1159/000512922.
33. Matthews LJ, Mpody C, Nafiu OO, Tobias JD. Morbidity and mortality following noncardiac surgical procedures among children with autosomal trisomy. *Paediatr Anaesth.* 2022;32:631-6. doi: 10.1111/pan.14415.
34. Silva C, Ferreira MC, Saraiva J, Cancelinha C. Trisomy 18-when the diagnosis is compatible with life. *Eur J Pediatr.* 2022;181:2809-19. doi: 10.1007/s00431-022-04477-w.
35. Tamaki S, Iwatani S, Izumi A, Hirayama K, Kataoka D, Ohyama S, et al. Improving survival in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2022;188:1048-55. doi: 10.1002/ajmg.a.62605.
36. Cavadino A, Morris JK. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2017;173:953-8. doi: 10.1002/ajmg.a.38123.
37. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:27-33. doi: 10.1038/ejhg.2012.94.

-
38. Weaver MS, Anderson V, Beck J, Delaney JW, Ellis C, Fletcher S, et al. Interdisciplinary care of children with trisomy 13 and 18. *Am J Med Genet A*. 2021;185:966-77. doi: 10.1002/ajmg.a.62051.
39. Mingroni Netto RC. Aconselhamento genético: será que eu preciso? *Genética na Escola* 2019;14:34-43.
40. Carey JC. Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: striving for balance. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:672-8. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283595031.
41. Imataka G, Hagsawa S, Nitta A, Hirabayashi H, Suzumura H, Arisaka O. Long-term survival of full trisomy 13 in a 14 year old male: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:919-22.
42. Souza LMF, Galvão E Brito Medeiros A, Júnior JPR, de Melo AN, Dias SAMM. Long Survival of a Patient with Trisomy 18 and Dandy-Walker Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:352. doi: 10.3390/medicina55070352.
43. Alshami A, Douedi S, Guida M, Ajam F, Desai D, Zales V, et al. Unusual Longevity of Edwards Syndrome: A Case Report. *Genes (Basel)*. 2020;11:1466. doi: 10.3390/genes11121466.
44. Lino CCTS, Wellichan D da SP, Mendonça MM. Desenvolvimento de uma criança com síndrome de Patau em um centro de atendimento especializado em surdocegueira. *Temas em Educ. e Saúde*. 2020;16:215-31. doi: 10.26673/tes.v16i1.13743
45. Porto NDA, Rosa LM, Reis TAG, Pereira VS, Amâncio N de FG. Síndrome de Edwards - relato de caso: importância dos cuidados paliativos. *Braz. J. Hea. Rev.*2020,3:10712-20. doi:10.34119/bjhrv3n4-280
46. Khan F, Jafri I. Characterization of a 16-Year-Old Long-Time Survivor of Edwards Syndrome. *Cureus*. 2021;13:e15205. doi: 10.7759/cureus.15205.
47. Albar RF, Alghamdi MS, Almasrahi AM, Aldawsari MK, Aljahdali FF, Alhwaity AS. A Six-Year-Old Child With Mosaic Trisomy 13. *Cureus*. 2021;13:e18346. doi: 10.7759/cureus.18346.
48. Lebedoff AN, Carey JC. Parent-reported histories of adults with trisomy 13 syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185:1743-56. doi: 10.1002/ajmg.a.62165.
49. Tsukada K, Imataka G, Suzumura H, Arisaka O. Better prognosis in newborns with trisomy 13 who received intensive treatments: a retrospective study of 16 patients. *Cell Biochem Biophys*. 2012;63:191-8. doi: 10.1007/s12013-012-9355-0.

50. Silberberg A, Robetto J, Grimaux G, Nucifora L, Moreno Villares JM. Ethical issues about the paradigm shift in the treatment of children with trisomy 18. *Eur J Pediatr.* 2020;179:493-7. doi: 10.1007/s00431-019-03531-4.