

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Aristóteles dos Santos Chaves

CURVAS DE NORMALIDADE
ULTRA-SONOGRÁFICAS:
CONTRIBUIÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE
CROMOSSOMOPATIAS EM GESTAÇÕES
ENTRE 11 e 14 SEMANAS

Belo Horizonte-MG
2006

Aristóteles dos Santos Chaves

**CURVAS DE NORMALIDADE
ULTRA-SONOGRÁFICAS:
CONTRIBUIÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE
CROMOSSOMOPATIAS EM GESTAÇÕES
ENTRE 11 e 14 SEMANAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Jorge Barreto Viegas Castro

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte-MG
2006**

Ao meu amor, Márcia,
por entender e me apoiar neste momento tão meu.
Obrigado por você fazer parte da minha vida.

Sofia, minha flor de laranjeira,
e Beatriz, minha flor de pitangueira.

Valdir e Helite,
que mesmo em espírito rezam e
acreditam em mim.

AGRADECIMENTOS

Prof. Mário Jorge Barreto Viegas Castro, meu orientador e colega, por ter me apoiado em cada momento desta dissertação. Sem sua participação talvez fosse possível, mas seria muito mais difícil. A você, meu reconhecimento.

Eliane Drumond, Paulo Camargos e Maria Rita, vocês foram das coisas mais gratificantes que me aconteceram nestes últimos anos. Obrigado pela amizade incondicional, pelo incentivo constante e pela ajuda na concretização deste trabalho. Obrigado pelo eterno “sim”.

Marcos Murilo de Lima Faria e Heverton Neves Pettersen, pela amizade, pelo apoio científico e desprendimento, oferecendo todo o material necessário para a realização deste estudo.

Gui Mazzoni, amigo que, com sua determinação, mostrou-me não só o não desistir, como também o acreditar que posso.

Luciano Teixeira da Silva, sempre disponível, pelas orientações sensatas que demonstraram sua amizade.

Adriana Belo, amiga que fiz na Pós-Graduação, por compartilhar comigo do esforço que foi para nós conseguir finalizar esta etapa.

Odilon Campos de Queiroz, pela confiança em mim depositada em todos esses anos e por estar sempre aprendendo em sua convivência.

Prof. Mário Dias Corrêa Júnior, jovem exemplo de estudo e dedicação.

Tias Tina e Maria, meus irmãos, cunhados e sobrinhas que, mesmo distantes, torceram pela realização deste trabalho.

Família Amaral, em especial à tia Ângela, que me acolheram como membro da família e por compartilharem e vibrarem com cada conquista nossa.

Luiz e Paula Aguiar, Rita Teles, Ronaldo Carvalho, Denise Guimarães e Vanessa Lopes, amizade é tudo. Obrigado pelo apoio e incentivo.

Lena, Dita e Kelly, pelo carinho e pela presença constante em minha vida.

Hélio Diniz e Ivete de Ávila, pela disponibilidade e paciência com que me ensinaram a arte da ultra-sonografia.

Manuel Mauricio Gonçalves, pela importância na minha caminhada profissional e por ter me introduzido no mundo do ultra-som.

Magda Carvalho Pires, pela paciência e preciosa ajuda na análise dos dados.

Magda Barbosa Roquette Taranto, cuja correção gramatical competente e amiga me fez acreditar que posso acertar.

Todos os colegas e funcionários da Eccos-Clínica da Imagem e da Maternidade Odete Valadares, em especial: Adelaide, Andressa, Vânia Helena Drumond, pelo carinho que sempre dispensaram a mim e pela pronta disponibilidade em ajudar sempre que solicitados.

Às funcionárias do Setor de Comutação da Biblioteca Baeta Vianna, em especial Vera Chaves (minha prima) e a Maria do Rosário (bibliotecária), pela cordialidade com que sempre me trataram e pela presteza em me ajudar.

A Deus, que me deu forças para transpor todas as barreiras.

“A ciência pode classificar e nomear os órgãos de um sabiá, mas não pode medir seus encantos. A ciência não pode calcular quantos cavalos de força existem nos encantos do sabiá. Quem acumula muita informação perde o condão de adivinhar: divinare. Os sabiás divinam.”

Manoel de Barros

RESUMO

O diagnóstico precoce das cromossomopatias por meio de procedimentos não invasivos vem crescendo em importância no período pré-natal. A associação entre o aumento da medida da translucência nucal (TN) e as cromossomopatias está bem estabelecida, oferecendo boa sensibilidade e especificidade. Para melhor indicar os procedimentos invasivos, existe hoje uma tendência em associar a TN à avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso (DV) e à avaliação do osso nasal (ON). O objetivo deste trabalho foi testar a sensibilidade e a especificidade de três curvas de normalidade ultra-sonográficas (translucência nucal, ducto venoso e osso nasal) realizadas pelo mesmo grupo, em gestações entre 11 e 14 semanas, e avaliar a associação de duas ou mais curvas no diagnóstico precoce de cromossomopatias, destacando-se a trissomia 21. Trata-se de estudo transversal com realização de exames ultra-sonográficos em 744 fetos de gestações simples entre 11 e 14 semanas. Empregou-se o percentil 95 para a curva de normalidade da translucência nucal e o percentil 5 para as curvas de normalidade do DV e ON. Após a avaliação de cada uma das curvas de normalidades separadamente e de três possibilidades de suas associações em série (TN + DV, TN + ON e TN + DV+ ON), concluiu-se que: a) a translucência nucal, de todos os métodos isolados, é o que apresentou a melhor especificidade, apenas com discreta perda na sensibilidade para o ducto venoso; b) a associação das medidas da TN e DV mostrou no diagnóstico da T21, pequena perda na sensibilidade e discreto ganho na especificidade; c) a associação das medidas da TN e ON, verificou-se tanto para o diagnóstico da T21 isoladamente como no diagnóstico da cromossomopatias em conjunto, perda expressiva na sensibilidade e ganho inexpressivo na especificidade, em relação à TN; d) a associação dos três marcadores mostrou ganho total na especificidade; e) não houve aumento na sensibilidade para o diagnóstico precoce de cromossomopatias com a associação dos três marcadores, em especial da T21.

Palavras-chave: Translucência nucal. Ducto venoso. Osso nasal. Trissomia 21.
Cromossomopatias. Diagnóstico Pré-Natal. Valores de referência.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β -HCG	Fração beta da gonadotrofina coriônica humana
CCN	Comprimento cabeça-nádega
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Δ TN	Delta TN
DP	Desvio-padrão
DV	Ducto Venoso
FCF	Frequência cardíaca fetal
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IPV	Índice de pulsatilidade para veias
IPVV	Índice de Pico de velocidade para veias
MOM	Múltiplos da Mediana
ON	Osso nasal
PAPP-A	<i>pregnancy-associated plasma protein A</i>
Rh	<i>Rhesus</i>
S/A	Sístole ventricular/ contração atrial
S/D	Sístole ventricular/ diástole ventricular
Tmax	Média das velocidades máximas
TN	Translucência nucal
T21	Trissomia do cromossomo 21
T18	Trissomia do cromossomo 18
T13	Trissomia do cromossomo 13
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VM	Velocidade média durante o ciclo cardíaco

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cuidados que devem ser tomados na medida da translucência nugal.....	23
Figura 2 – Direcionamento do fluxo sanguíneo do ducto venoso para o átrio direito sem se misturar com o proveniente da veia cava inferior..	39
Figura 3 – Imagem ultra-sonográfica do feto mostrando a medida da translucência nugal.....	83
Figura 4 – Janela do doppler pulsátil no interior do ducto venoso	84
Figuras 5a e 5b –Posição correta do perfil da face fetal em feto de primeiro trimestre com osso nasal normal.....	85
Gráfico 1 – Curva de normalidade da translucência nugal em relação à medida do comprimento cabeça-nádega, calculada por regressão linear.....	28
Gráfico 2 – Comprimento cabeça nádega <i>versus</i> velocidade da onda A...	53
Gráfico 3– Intervalo de referencia de 95% para o comprimento do osso nasal.....	70
Gráfico 4 – Distribuição das medidas da translucência nugal em função do comprimento cabeça-nádega entre os fetos selecionados.....	101
Gráfico 5 – Distribuição das medidas do ducto venoso (onda A) em função do comprimento cabeça-nádega entre os fetos selecionados.	101
Gráfico 6 – Distribuição das medidas do osso nasal em função do comprimento cabeça-nádega entre os fetos selecionados.....	102
Gráfico 7 - Medida da translucência nugal em fetos normais.....	103

Gráfico 8 - Medida da translucência nucal em fetos com trissomia 21....	103
Gráfico 9 - Avaliação do ducto venoso em fetos normais.....	104
Gráfico 10 - Avaliação do ducto venoso em fetos com trissomia 21.....	104
Gráfico 11 - Avaliação do osso nasal em fetos normais.....	105
Gráfico 12 - Avaliação do osso nasal em fetos com trissomia 21.....	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fórmulas que estimam a curva de normalidade para a medida da translucência nucal.....	27
Tabela 2 – Percentis 5; 50 e 95 da medida da translucência nucal, de acordo com o comprimento cabeça-nádega.....	29
Tabela 3 – Incidência de defeitos cromossômicos em fetos com aumento da translucência nucal, segundo Kagan <i>et al.</i> (2006).....	35
Tabela 4 – Parâmetros dopplervelocimétricos do ducto venoso em população cromossomicamente normal e os respectivos pontos de corte.....	43
Tabela 5 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a medida da translucência nucal acima do percentil 95 e ducto venoso alterado na detecção de cromossomopatias.....	48
Tabela 6 – Valores normais da velocidade média das ondas S, A e D e relação S/D, índice de pulsatilidade para veias, velocidade média durante o ciclo cardíaco e frequência cardíaca fetal no ducto venoso entre 10 e 13 semanas de gestação.....	51
Tabela 7 – Relação entre o comprimento cabeça-nádega e o pico das velocidades das ondas S e A, média das velocidades máximas durante o ciclo cardíaco e índice de pulsatilidade para veias.....	52
Tabela 8 – Média e desvio-padrão da velocidade da onda A por idade gestacional.....	53
Tabela 9 – Percentis da velocidade das ondas S, D e A.....	55
Tabela 10 – Taxa de detecção da síndrome de Down no primeiro trimestre com taxas fixas de falso-positivo usando a porção livre do β -hCG, PAPP-A e TN com e sem avaliação do osso nasal.....	64
Tabela 11 – Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da translucência nucal com risco ajustado e osso nasal no rastreamento da trissomia 21 nas gestações de baixo e alto risco.....	66

Tabela 12 – Valores de normalidade do comprimento do osso nasal fetal (em mm).....	69
Tabela 13 – Valores de referência do comprimento do osso nasal fetal.....	71
Tabela 14 – Concordância entre a translucência nucal – com risco ajustado e o exame do ducto venoso em 47 fetos com trissomia 21.....	76
Tabela 15 - Concordância entre a translucência nucal – com risco ajustado e o exame do osso nasal em 47 fetos com trissomia 21.....	76
Tabela 16 - Concordância entre ducto venoso e a medida do osso nasal em 47 fetos com trissomia 21.....	76
Tabela 17 – Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da translucência nucal com risco ajustado, ducto venoso e osso nasal no rastreamento da trissomia 21 na população geral estudada.....	77
Tabela 18 – Esquema do resultado de estudos de testes diagnósticos.....	89
Tabela 19 – Probabilidades necessárias ao cálculo de valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.....	90
Tabela 20 – Distribuição das cromossomopatias e prevalência.....	93
Tabela 21 – Variação das medidas da translucência nucal, do ducto venoso e osso nasal entre as outras cromossomopatias e trissomia do cromossomo 21.....	94
Tabela 22 - Variação das medidas da translucência nucal, do ducto venoso e osso nasal entre as outras cromossomopatias e trissomia do cromossomo 21.....	95
Tabela 23 – Número de fetos avaliados pelos diferentes métodos.....	95
Tabela 24 – Número de fetos e medidas dos diferentes métodos segundo a idade gestacional.....	96
Tabela 25 – Concordância entre translucência nucal e ducto venoso em 56 fetos cromossomopatas.....	96
Tabela 26 – Concordância entre translucência nucal e osso nasal em 33 fetos cromossomopatas.....	97
Tabela 27 – Concordância entre osso nasal e ducto venoso em 33 fetos cromossomopatas.....	97

Tabela 28 – Diagnóstico das cromossomopatias utilizando marcadores isolados (translucência nucal, ducto venoso e osso nasal).....	99
Tabela 29 – Diagnóstico das cromossomopatias com associação dos marcadores (translucência nucal, ducto venoso e osso nasal).....	99
Tabela 30 – Diagnóstico de trissomia 21 utilizando marcadores isolados (translucência nucal, ducto venoso e osso nasal).....	100
Tabela 31 – Diagnóstico de trissomia 21 com associação dos marcadores (translucência nucal, ducto venoso e osso nasal).....	100
Tabela 32 – Diagnóstico da trissomia 21 com utilização simultânea da medida da translucência nucal e osso nasal.....	115

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Evolução do rastreamento de cromossomopatias no primeiro trimestre de gestação.....	19
2.2 Translucência nucal.....	22
2.2.1 Fisiologia da translucência nucal.....	23
2.2.2 Fisiopatologia do aumento da translucência nucal.....	24
2.2.3 Medida normal da translucência nucal.....	25
2.2.4 Emprego de curvas de normalidade da translucência nucal no rastreamento de cromossomopatias.....	30
2.2.5 Reprodutibilidade da medida da translucência nucal.....	36
2.3 Ducto venoso.....	38
2.3.1 Ducto venoso e cromossomopatias.....	40
2.3.2 Curvas de normalidade.....	49
2.3.3 Reprodutibilidade da dopplervelocimetria do ducto venoso.....	56
2.4 Osso nasal.....	57
2.4.1 Avaliação do osso nasal fetal.....	57
2.4.2 Utilização simultânea das medidas do osso nasal e translucência nucal.....	62
2.4.3 Curvas de normalidade do osso nasal fetal.....	67
2.4.4 Reprodutibilidade da medida do osso nasal fetal.....	72
2.5 Associação dos três métodos.....	73
3 OBJETIVOS.....	79
3.1 Objetivo geral.....	79
3.2 Objetivo específico.....	79
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	80
4.1 Tipo de estudo.....	80
4.2 Pacientes.....	80

4.2.1 Critérios de inclusão.....	83
4.2.2 Critérios de exclusão.....	80
4.3 Métodos.....	81
4.3.1 Exame ultra-sonográfico.....	81
4.3.2 Cálculo da idade gestacional.....	81
4.3.3 Medida da translucência nucal.....	82
4.3.4 Dopplervelocimetria do ducto venoso.....	83
4.3.5 Medida do osso nasal.....	85
4.3.6 Diagnóstico da presença ou ausência de cromossomopatias.....	86
4.3.7 Exames invasivos.....	87
4.3.8 Método de análise.....	88
4.3.8.1 Tamanho amostral.....	88
4.3.8.2 Qualidade de testes diagnósticos.....	88
4.3.8.3 Combinação de testes diagnósticos.....	90
4.3.9 Método da pesquisa bibliográfica.....	91
4.3.10 Aspectos éticos.....	92
5 RESULTADOS.....	93
5.1 Concordância dos testes diagnósticos.....	96
5.2 Avaliação dos testes diagnósticos.....	97
6 DISCUSSÃO.....	106
7 CONCLUSÕES.....	120
REFERÊNCIAS.....	121
APÊNDICES E ANEXO.....	134

1 INTRODUÇÃO

Como resultado de melhor educação e devido a mudanças sociológicas, a idade materna média tem aumentado nos últimos 40 anos (EIBEN; GLAUBITZ, 2005). Concomitantemente, a assistência materno-fetal e perinatal evoluiu, crescendo em importância as malformações congênitas no perfil da morbimortalidade neonatal, com a consequente redução da morbimortalidade por causas evitáveis.

Com isso as malformações passaram a constituir um problema crescente de saúde pública, além de afetar profundamente as famílias (VICTORA; BARROS, 2001). Entre essas alterações, os distúrbios cromossômicos incidem em aproximadamente 0,5% das gestações. A síndrome de Down é a aneuploidia cromossômica que se apresenta com mais frequência e também a que mais se associa ao nascimento de uma criança viva. De acordo com os dados apresentados por Cuckle (1999), sua prevalência mudou de 1:722 em 1990 para 1:553 em 2000.

O nascimento de uma criança afetada por cromossomopatia, em especial a trissomia do cromossomo 21 (T21), é gerador de alto custo familiar e social, ocupando hoje lugar de destaque no diagnóstico pré-natal. Assim, crianças acometidas pela trissomia do cromossomo 21 podem necessitar de cuidados clínicos especiais, intervenção precoce e esforços integrados de educação, além de, principalmente, ambiente familiar preparado para recebê-las e estimulá-las de forma a influenciar positivamente em seu desenvolvimento.

Desde a introdução da ultra-sonografia na prática obstétrica, o crescimento fetal tem sido intensivamente estudado, principalmente no segundo e terceiro trimestres de gestação. Entretanto, com o aprimoramento tecnológico e das técnicas de exame ultra-sonográfico, uma poderosa ferramenta foi introduzida na prática pré-natal: o rastreamento de primeiro trimestre. A partir desses exames, criou-se a possibilidade de avaliarem-se diversos marcadores ultra-sonográficos e de estudar, cada vez mais precocemente, a morfologia fetal. Esses testes também proporcionam ao obstetra a segurança necessária na tomada de decisões que irão interferir de maneira significativa na evolução desse novo ser.

A associação entre o aumento da medida da translucência nugal e as cromossomopatias está muito bem estabelecida, oferecendo boa sensibilidade e especificidade (NICOLAIDES; BRIZOT; SNIJDERS, 1994). Contudo, existe hoje uma tendência à associação de diversos marcadores, entre eles os ultra-sonográficos. Com esse objetivo, a avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso (MATIAS *et al.*, 1998a) e a investigação ultra-sonográfica do osso nasal (CICERO *et al.*, 2001) foram pesquisadas de forma isolada ou associadas à translucência nugal para aumentar o arsenal propedêutico do rastreamento do primeiro trimestre.

O ponto de partida para a avaliação da validade de um método diagnóstico é o estabelecimento de uma curva de normalidade para a população estudada. As várias curvas de normalidade descritas na literatura para translucência nugal (BIAGIOTTI *et al.*, 1997; BRAITHWAITE *et al.*, 1996; JOU *et al.*, 2001; MICHAILIDIS; ECONOMIDES, 2001; ZOPPI *et al.*, 2001), ducto venoso (CARVALHO, 2001; MONTENEGRO *et al.*, 1997; PREFUMO; RISSO; VENTURINI, 2002) e osso nasal (ORLANDI *et al.*, 2003; SONEK *et al.*, 2003) foram incorporadas ao arsenal propedêutico ultra-sonográfico utilizado no

rastreamento de cromossomopatias no primeiro trimestre. Em nosso meio há curvas de normalidade para translucência nucal (FARIA, 2004), para o ducto venoso (TEIXEIRA, 2004) e para a medida do osso nasal (MAZZONI, 2005), construídas a partir de população local, ainda não validadas para o diagnóstico de cromossomopatias.

O objetivo deste trabalho, que faz parte de uma linha de pesquisa com enfoque no primeiro trimestre, é, a partir da utilização do cariótipo como padrão ouro, avaliar a sensibilidade e especificidade das curvas de normalidade ultra-sonográficas da medida da translucência nucal, ducto venoso e osso nasal no diagnóstico de cromossomopatias.

Apesar de Nicolaides *et al.* (2005), com base nos dados atuais, terem afirmado não existir uma perspectiva realista que num futuro próximo procedimentos não invasivos venham a substituir os testes invasivos, espera-se que este estudo possa contribuir para a diminuição da necessidade de realizá-los ou que os faça de maneira cada vez mais precisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Evolução do rastreamento de cromossomopatias no primeiro trimestre de gestação

A disseminação dos programas de rastreamento de anomalias fetais foi observada a partir da década de 1970. Nesses programas, técnicas invasivas, como amniocentese e amostras de vilo corial, apresentavam custos elevados e risco de abortamento, o que limitava sua indicação (EIBEN; GLAUBITZ, 2005). Essas técnicas invasivas eram indicadas naquela época principalmente em gestações de mulheres acima de 35 anos, devido ao seu reconhecido risco de cromossomopatias, em particular a trissomia do cromossomo 21 (DRUGAN *et al.*, 1996). Segundo Eiben e Glaubitz (2005), a utilização apenas da idade materna como único critério para a indicação de procedimentos invasivos no rastreamento de cromossomopatia limitava o diagnóstico pré-natal a apenas 30% dos casos de trissomia 21.

Assim, no final da década de 1980, outro programa de rastreamento de anomalias fetais foi introduzido na medicina materno-fetal, no qual se atribuiu risco individualizado para cada mulher. O risco de conceber uma criança com T21, dependendo da idade materna, foi determinado por cálculos estatísticos baseados na detecção de marcadores bioquímicos (α feto proteína, gonadotrofina coriônica humana - hCG - e o estriol). O chamado tríplice teste pode ser feito entre 15 e 19 semanas de gestação. Com a introdução desses novos critérios, a seleção das pacientes de risco tornou-se mais eficiente e permitiu a detecção de aproximadamente 50 a 60% de todos os casos de trissomia do cromossomo 21. Entretanto,

verificou-se, com esses critérios de rastreamento, taxa de falso-positivo de 10% (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

A constante evolução tecnológica da ultra-sonografia, introduzida na Ginecologia e Obstetrícia por Ian Donald em 1958, permitiu a ampliação de sua utilização como método propedêutico. Assim, a partir da década de 1980, passou a ser utilizada não apenas na detecção de diversos defeitos estruturais, externos ou internos em fetos cromossomopatas, como também na melhoria da eficácia e segurança dos procedimentos invasivos (DONALD; MACVICAR; BROWN, 1958; NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000). O conceito de ultra-sonografia morfológica foi introduzido por Jones (1988) com o objetivo de estudar diversos marcadores ultra-sonográficos.

Os primeiros trabalhos que descreveram os marcadores ultra-sonográficos da trissomia do cromossomo 21 no primeiro trimestre foram publicados no início dos anos 90. Schulte-Valentin e Schindler (1992) relataram edema nucal não ecogênico, que foi mais tarde denominado translucência nucal (TN), servindo como marcador para a trissomia do cromossomo 21. Eles estudaram 632 pacientes com gestações entre 10 e 14 semanas e detectaram sete casos de T21 cuja medida do edema nucal ficou entre 4 e 7mm. Sabe-se hoje que a TN pode ser detectada em 99% dos fetos no final do primeiro trimestre (EIBEN; GLAUBITZ, 2005). Nicolaidis *et al.* (1999), utilizando posteriormente essa técnica, relacionaram o aumento da translucência nucal não só à trissomia do cromossomo 21, como também às triploidias, trissomias do cromossomo 18 e 13 e à monossomia do X.

A integração entre a ultra-sonografia e os marcadores bioquímicos maternos *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) e fração beta da gonadotrofina coriônica humana

(β -hCG livre) de primeiro trimestre resultou na melhora das técnicas de rastreamento, alcançando taxa de detecção de 90% para a maioria das mais importantes cromossomopatias, com falso-positivo de 5% (AVIGIDOU *et al.*, 2005; MALONE, 2005; SPENCER *et al.*, 1999; WENSTROM, 2005).

Nicolaides; Sebire; Snijders (2000) sugeriram que a avaliação do ducto venoso pode representar um método secundário de rastreamento para obter redução na taxa de falso-positivo. O estudo funcional por meio da dopplervelocimetria do ducto venoso no primeiro trimestre permitiu a Zoppi *et al.* (2001) concluir que uma alteração da velocidade de fluxo da onda A é mais freqüente quando a medida da translucência nucal está aumentada e, também, que a probabilidade de fetos com cromossomopatias é maior se a translucência nucal está aumentada e o ducto venoso alterado (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000; ZOPPI *et al.*, 2001).

Atenção especial deve ser dada aos casos em que se tenha TN aumentada e cariótipo normal. As medidas de TN acima do 95º percentil e cariótipos normais estão geralmente associadas a diferentes malformações e síndromes genéticas (CHENG *et al.*, 2004; NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 1999).

Em relação aos próximos passos para o rastreamento, Cícero *et al.* (2001) publicaram estudo sobre a ossificação do osso nasal e relataram a não visualização desse osso no primeiro trimestre em 73% dos fetos portadores da síndrome de Down e em apenas 0,5% dos fetos normais. Uma combinação entre a avaliação ultra-sonográfica do osso nasal e os outros marcadores de primeiro trimestre (idade materna, TN, PAPP-A e β -hCG) elevaria a taxa de detecção da trissomia 21 para 97% e a diminuição da taxa de falso-positivo para

3%. Contudo, mais estudos multicêntricos precisam ser realizados antes desse novo marcador ser incluído na rotina de pré-natal (EIBEN; GLAUBITZ, 2005).

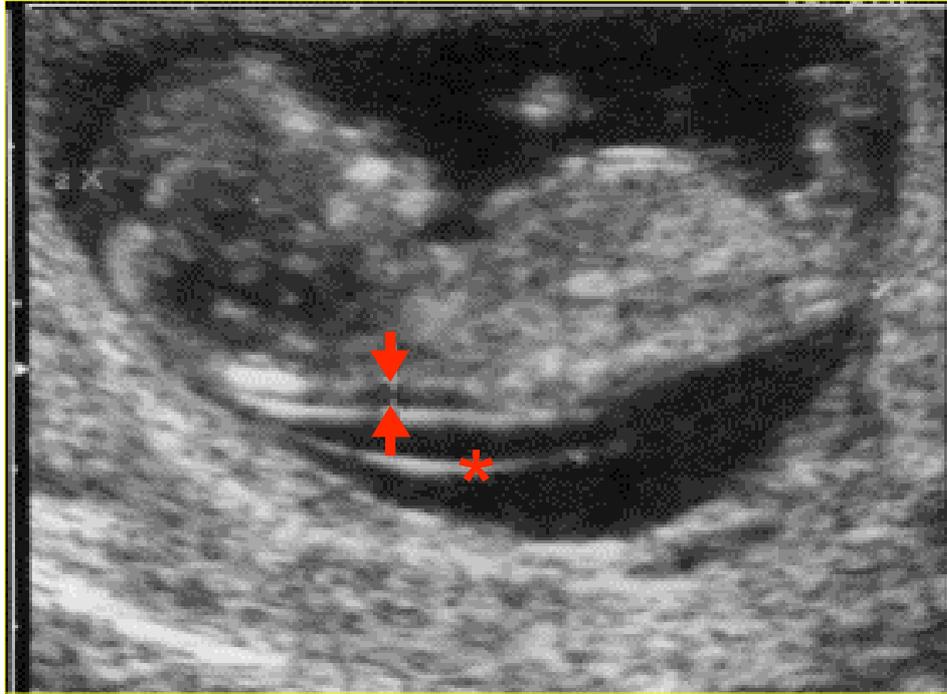
2.2 Translucência nugal

Em 1966, Hall publicou importante trabalho resumindo as principais características anatômicas da síndrome de Down no neonato, entre elas as anomalias na região nugal. Posteriormente, durante o segundo e terceiro trimestres de gestação, Benacerraf, Barss e Laboda (1985) e Chevernack *et al.* (1983) descreveram e classificaram o acúmulo anormal de líquido na região posterior da nuca fetal como higroma cístico ou edema nugal. Segundo Azar *et al.* (1991), existe a possibilidade de que aproximadamente 75% dos fetos com higroma cístico sejam afetados por cromossomopatias, sendo a síndrome de Turner a mais freqüente (95% dos casos).

No primeiro trimestre, o termo “translucência” foi inicialmente utilizado por Nicolaides *et al.* (1992a) para descrever coleção líquida septada ou não, restrita ao pescoço ou envolvendo todo o feto. O aumento da translucência nugal está associado à trissomia 21, outras anomalias cromossômicas e muitas malformações fetais e síndromes genéticas (SOUKA *et al.*, 2001).

Segundo Nicolaides (2005), o treinamento adequado e a escolha de uma técnica padronizada são necessários para se obterem medida de confiança da translucência nugal e uniformidade dos resultados entre os diferentes operadores (NICOLAIDES, 2005).

Cuidados devem ser tomados para que a membrana amniótica e a pele sejam distinguidas e seja descartada a possibilidade de mensuração de ambas (MALONE; D'ALTON, 2003) - (FIG 1).



↓ : tecido mole que recobre a coluna cervical ↑ :pele fetal *: membrana amniótica afastada da pele

FIGURA 1 – Cuidados que devem ser tomados na medida da translucência nucal.

2.2.1 Fisiologia da translucência nucal

O espaço anecóico observado à ultra-sonografia na região cervical fetal traduz o acúmulo de líquido fisiológico na região subcutânea dorsal de todo feto em período compreendido entre oito/nove e 14 semanas de gestação, sendo encontrada em todos os fetos (intervalo de confiança - IC 95%: 94-100%) por volta da 12ª semana (BRAMBATI *et al.*, 1995; PAJKRT *et al.*, 1998a; VILLE *et al.*, 1992). Esse espaço está intimamente relacionado ao desenvolvimento do sistema linfático que ocorre a partir da oitava semana de gestação

(CASTELLI *et al.*, 2003; VAN DER PUTTE; VAN LIMBORGH, 1980) e o seu tamanho aumenta com a idade gestacional (NICOLAIDES, 2005; PAJKRT *et al.*, 1998a).

2.2.2 Fisiopatologia do aumento da translucência nugal

Nicolaides *et al.* (1992) referenciaram que o aumento da TN era resultado do acúmulo de líquido no subcutâneo, podendo ser considerado um sinal precoce de hidropisia fetal, evoluindo ou não como tal.

Existe uma heterogeneidade de condições associadas ao aumento da TN, sugerindo haver vários mecanismos fisiopatológicos responsáveis por essa condição (SOUKA *et al.*, 2005), como:

- os associados a anomalias cardíacas e das grandes artérias (HYETT; MOSCOSO; NICOLAIDES, 1997; MAKRYDIMAS; SOTIRIADIS.; IOANNIDIS, 2003);
- os associados à congestão venosa na cabeça e no pescoço, causados pela constrição do corpo fetal após a ruptura do âmnio, na compressão do mediastino superior encontrada na hérnia diafragmática e no tórax pequeno nas displasias esqueléticas (SEBIRE *et al.*, 1997a; SOUKA *et al.*, 1998);
- os associados a alterações no desenvolvimento dos vasos linfáticos (SOUKA *et al.*, 2002a; VON KAISENBERG; NICOLAIDES; BRAND-SABERI, 1999);
- falha na drenagem linfática por restrição da movimentação fetal nas várias desordens neuromusculares (HYETT *et al.*, 1997; STILLER *et al.*, 1999);
- anemia ou hipoproteinemia fetal (LAM *et al.*, 1999; SOUKA *et al.*, 2002b; TERCANLI *et al.*, 2001);
- os associados à alteração da matriz extracelular;

- os associados à infecção congênita que age através de anemia ou disfunção cardíaca (SEBIRE *et al.*, 1997b).

2.2.3 Medida normal da translucência nucal

Nos primeiros relatos, a medida da translucência nucal não tinha limite definido, com valores máximos variando entre 2,0 e 5,0mm (CULLEN *et al.*, 1990; JOHNSON *et al.*, 1993; NICOLAIDES *et al.*, 1992; SHULMAN *et al.*, 1992; VAN ZALEN-SPROCK; VUGT; VAN GEIJN, 1992). Após essa fase inicial, estabeleceram-se critérios para a obtenção da medida da TN entre 11 e 14 semanas de gestação (NICOLAIDES *et al.*, 1992) e a maioria dos estudos passou a utilizar o valor menor que 3,0mm como o ideal para a TN (BRAMBATI *et al.* 1995; NICOLAIDES; BRIZOT; SNIJDERS, 1994; PANDYA *et al.*, 1994; VILLE *et al.*, 1992). Depois, a ultra-sonografia permitiu escalas menores que 1,0mm e o limite passou a ser 2,5mm (BRAITHWAITE; MORRIS; ECONOMIDES, 1996; PANDYA *et al.*, 1995a). Posteriormente, veio a consideração de que a medida deveria ser comparada a uma curva de normalidade e não a valores pré-fixados de limite (PANDYA *et al.*, 1995c).

Pandya *et al.* (1995c) observaram que existe aumento da medida da TN com o aumento da idade gestacional e correlação linear entre 36 e 64mm ($r=0,895$, $p<0,0001$), estando os percentis 95 e 99 com 0,8 e 1,5mm, respectivamente, acima da mediana.

Braithwait, Morris e Economides (1996) avaliaram 1.707 fetos entre 22 e 92mm de comprimento cabeça-nádega (CCN) e Pajkrt *et al.* (1998a) realizaram estudo longitudinal do crescimento da TN medido semanalmente entre 10 e 15 semanas de gestação, em 64 fetos normais. Ambos os trabalhos relataram aumento progressivo da TN até 13 semanas

de gestação, o que, posteriormente, era acompanhado pela diminuição constante da medida.

Ao compararem a validade da medida da TN utilizando como valores de corte a curva de normalidade e a medida fixa de TN de 3,0mm, Yagel *et al.* (1998) observaram que ambos possuíam sensibilidade (85,7%) e valor preditivo negativo - VPN - (99,6%) semelhantes. Porém, o desempenho da curva de normalidade foi melhor para a especificidade (94,6 *versus* 87,9%) e para o valor preditivo positivo - VPP - (28,6 *versus* 15%). Dessa forma, o consenso atual é de que a medida da TN deva ser comparada a uma curva de normalidade que tenha como parâmetro a idade gestacional ou a medida do CCN, diminuindo-se, assim, o número de procedimentos invasivos desnecessários para a investigação do cariótipo fetal (HAFNER *et al.*, 1998; JOU *et al.*, 2001; YAGEL, *et al.*, 1998; ZOPPI *et al.*, 2001).

Curvas de normalidade foram publicadas por vários serviços no mundo inteiro, com o objetivo de estabelecer um parâmetro de normalidade para a medida da translucência nugal (TAB. 1).

TABELA 1

Fórmulas que estimam a curva de normalidade para a
medida da translucência nugal

Autor	Fórmula Para Cálculo de TN
Braithwait <i>et al.</i> (1996)	$\text{Log}_{10}(\text{TN}) = -1,03 + 0,0314 \times \text{CCN} - 2,20 \times 10^{-4} \times \text{CCN}^2$
Biagiotti <i>et al.</i> (1997)	$\text{TN} = 0,9382 \pm 0,0120 \times \text{CCN}$
Snijders <i>et al.</i> (1998)*	$\text{Log}_{10}(\text{TN}) = -0,3599 + 0,0127 \times \text{CCN} - 0,000058 \times \text{CCN}^2$
Yagel <i>et al.</i> (1998)	$\text{Log}_{10}(\text{TN} + 3) = 2,1208 - 0,0271 \times \text{dias} + 0,00025 \times \text{dias}^2$
Schuchter <i>et al.</i> (1998)	$\text{Log}_{10}(\text{TN MOM}) = -0,2419 + 0,0053 \times \text{CCN}$
Jou <i>et al.</i> (2001)	$\text{TN} = 0,953904 + 0,014459 \times \text{CCN}$
Jou <i>et al.</i> (2001)	$\text{TN} = 0,798052 + 0,020629 \times \text{CCN} + (-0,000056312 \times \text{CCN}^2)$
Jou <i>et al.</i> (2001)	$\text{Log}_{10}(\text{TN}) = 0,007463 + 0,003945 \times \text{CCN}$
Jou <i>et al.</i> (2001)	$\text{Log}_{10}(\text{TN}) = -0,093627 + 0,007947 \times \text{CCN} + (-0,000036525 \times \text{CCN}^2)$
Michailidis;Economides(2001)	$\text{Log}_{10}(\text{TN}) = -0,392 + 0,01172 \times \text{CCN} - 0,000065 \times \text{CCN}^2$
Zoppi <i>et al.</i> (2001)	$\text{TN} = 0,3496 + 0,018 \times \text{CCN}$

CCN= comprimento cabeça-nádega em mm; IG= idade gestacional em semanas; $\log_{10}(\text{TN})$ = função logarítmica da medida da TN em mm na base 10; $\log_{10}(\text{TN MOM})$ = função logarítmica de múltiplos da mediana da medida da TN em mm.

**Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group*

No Brasil, Faria (2004), em sua dissertação de mestrado, investigou a relação entre a medida da translucência nugal e o comprimento cabeça-nádega para a elaboração de curva de normalidade. Foram selecionados 1.250 fetos com CCN médio de 62,4mm (desvio-padrão - dp \pm 9,2mm) e TN média de 1,8mm (dp \pm 0,4mm). Nessa pesquisa foi utilizada a técnica estatística de regressão linear. A correlação entre a medida da TN e a idade gestacional foi diretamente proporcional e a expressão matemática dessa relação foi:

$$\text{TN (mm)} = 0,029 \times \text{CCN (mm)} - R^2 = 0,9553 \quad (\text{GRÁF. 1}).$$

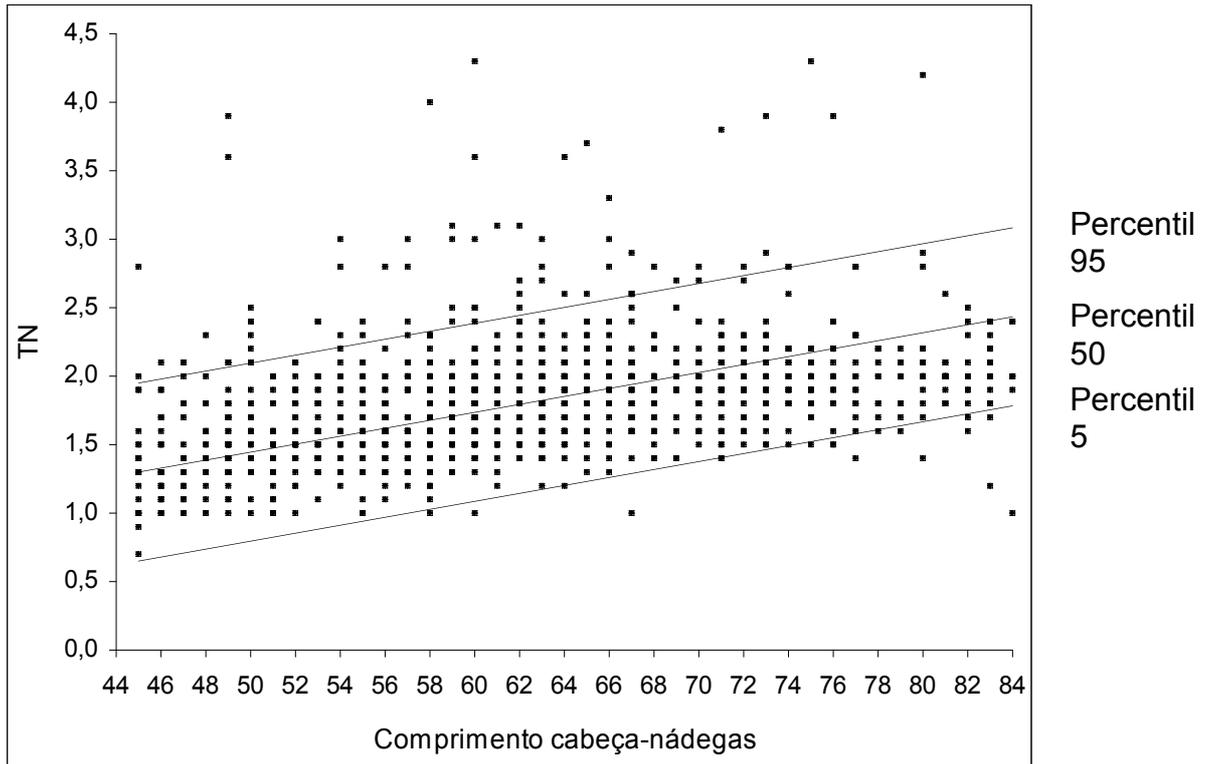


GRÁFICO 1 – Curva de normalidade da translucência nucal em relação à medida do comprimento cabeça-nádega, calculada por regressão linear (percentis 5; 50 e 95).

Fonte: Faria (2004).

A TAB. 2 mostra os valores da medida da TN (percentil 5, 50 e 95) para os CCN de 45 e 84mm.

TABELA 2

Percentis 5; 50 e 95 da medida da translucência nugal,
de acordo com o comprimento cabeça-nádega

CCN mm	Percentil 5mm	Percentil 50mm	Percentil 95mm
45	0,7	1,3	2,0
46	0,7	1,3	2,0
47	0,7	1,4	2,0
48	0,7	1,4	2,0
49	0,8	1,4	2,1
50	0,8	1,5	2,1
51	0,8	1,5	2,1
52	0,9	1,5	2,2
53	0,9	1,5	2,2
54	0,9	1,6	2,2
55	0,9	1,6	2,2
56	1,0	1,6	2,3
57	1,0	1,7	2,3
58	1,0	1,7	2,3
59	1,1	1,7	2,4
60	1,1	1,7	2,4
61	1,1	1,8	2,4
62	1,2	1,8	2,5
63	1,2	1,8	2,5
64	1,2	1,9	2,5
65	1,2	1,9	2,5
66	1,3	1,9	2,6
67	1,3	1,9	2,6
68	1,3	2,0	2,6
69	1,4	2,0	2,7
70	1,4	2,0	2,7
71	1,4	2,1	2,7
72	1,4	2,1	2,7
73	1,5	2,1	2,8
74	1,5	2,1	2,8
75	1,5	2,2	2,8
76	1,6	2,2	2,9
77	1,6	2,2	2,9
78	1,6	2,3	2,9
79	1,6	2,3	2,9
80	1,7	2,3	3,0
81	1,7	2,4	3,0
82	1,7	2,4	3,0
83	1,8	2,4	3,1
84	1,8	2,4	3,1

CCN-comprimento cabeça-nádega
Fonte: Faria (2004).

2.2.4 Emprego de curvas de normalidade da translucência nucal no rastreamento de cromossomopatias

Pandya *et al.* (1995c) avaliaram 20.804 gestantes entre 10 e 14 semanas, 32,7% das quais possuíam idade ≥ 35 anos. Considerando-se $\geq 2,5$ mm a medida da TN indicativa de estudo cromossômico, os autores classificaram 5,7% da população como de alto risco. Com esse valor de corte, a sensibilidade foi de 77% para a trissomia do cromossomo 21 e 78% para outras cromossomopatias. Utilizaram a medida da TN dos fetos com cariótipo normal ou com o resultado da gestação normal e elaboraram uma curva de normalidade para a medida da TN em relação ao comprimento cabeça-nádega (CCN). Quando empregaram essa curva e adotaram como valor de corte para a medida da TN o percentil 95, verificaram a mesma sensibilidade anterior para as trissomias maiores.

Biagiotti *et al.* (1997) avaliaram 3.241 gestantes entre nove e 13 semanas antes de serem submetidas ao cariótipo fetal, 50% delas com mais de 38 anos. Cortes fixos da TN (2,5 e 3,0mm) foram comparados com os estabelecidos pelo cálculo do risco fetal individual. Esse risco foi estipulado a partir multiplicação da idade materna por um fator de risco calculado pelo delta TN (Δ TN) ou pelos múltiplos da mediana (MOM) da TN. Os valores de corte de 2,5 e 3,0mm apresentaram a mesma sensibilidade no rastreamento da trissomia do cromossomo 21 (53,1%), porém os falso-positivos foram maiores na primeira medida (6,7 *versus* 3,9%, $p < 0,000001$). O VPP para a medida de TN $\geq 2,5$ mm foi de 7,4%. Quando utilizaram riscos estipulados pelo Δ TN ou pelos MOMs da TN, constataram que para as mesmas sensibilidades o falso-positivo estimado pelos cálculos de MOM da TN era menor.

Avaliando 2.256 fetos cujas mães (18,7%) tinham 37 anos ou mais, Economides *et al.* (1998) consideraram de risco aqueles com medida de TN \geq ao percentil 99 -baseado na curva de normalidade elaborada por Braithwaite, Morris e Economides (1996) - ou, ainda, aqueles com malformações diagnosticadas no primeiro trimestre. Utilizando esses valores de corte, obtiveram para o rastreamento de cromossomopatias sensibilidade e especificidade de 44 e 99,6%, respectivamente. Considerando-se somente a trissomia 21, a sensibilidade foi de 63% (5/8). Com o estudo anatômico associado à medida da TN, identificaram 75% das trissomias do cromossomo 21.

Foram acompanhadas 2.224 gestantes entre 10 e 14 semanas, encaminhadas para a realização de estudo citogenético. A validade da medida da TN como método de rastreamento de cromossomopatias foi avaliada a partir de valor de corte fixo (3,0mm), que selecionou 5,4% da população, ou da estimativa de risco fetal determinada pelo Δ TN ou pelos MOMs da TN. A sensibilidade, falso-positivo e valor preditivo positivo para a trissomia do 21 foram, respectivamente, de 69; 4 e 25%. Quando utilizaram Δ TN e MOM da TN, a sensibilidade do diagnóstico foi a mesma (69%), porém, houve diferença nas taxas de falso-positivos, que foram, respectivamente, 3,5 e 7,5% (PAJKRT *et al.*, 1998b).

O estudo multicêntrico de Snijders *et al.* (1998) realizado em 22 centros britânicos envolvendo 96.127 gestações entre 10 e 14 semanas cuja idade materna mediana foi de 31 anos utilizou como parâmetro para classificar a gestação como de alto risco de cromossomopatias o risco fetal de 1/300. Com esse valor de corte, selecionaram 8,8% da população, sendo 7.907 (8,3%) fetos cromossomicamente normais. A sensibilidade para a trissomia do 21 foi de 82,2% e para as outras cromossomopatias de 77,8%. A especificidade e o VPP foram, respectivamente, de 91,7 e 6,6% para a prevalência de

anomalias cromossômicas de 0,7%. Calculou-se, ainda, a validade do teste considerando-se o percentil 95 para a medida da TN como valor de corte, encontrando-se 4,9% da população com teste positivo. O percentil 95 para a TN aumentou linearmente entre os CCN 45 e 84mm de 2,1 a 2,7mm, enquanto que o percentil 99 não mudou com o CCN, permanecendo em aproximadamente 3,5mm. Nessas condições, as sensibilidades para T21 e para outras cromossomopatias foram, respectivamente, de 71,8 e 70,5%, com especificidade de 95,6%.

Em 1998, Theodoropoulos *et al.* avaliaram 3.550 gestações simples entre 10 e 14 semanas em uma população na qual 7,8% das mulheres possuíam idade ≥ 37 anos. Compararam a validade da medida da TN para cromossomopatias utilizando como valor de corte a idade materna ≥ 37 anos, percentil 95 da curva de normalidade e risco fetal estimado de 1/300 e de 1/100 (os três últimos valores baseados nos dados estipulados pela *The Fetal Medicine Foundation*). As sensibilidades encontradas para a T21 foram, respectivamente, 18; 91; 91 e 82%. Para os mesmos valores de corte, o VPP e o falso-positivo foram, respectivamente, 0,7 e 7,8% (idade), 9,9 e 3% (percentil 95), 5,8 e 4,6% (risco $\geq 1/300$) e 9,8 e 2,3% (risco $\geq 1/100$).

Em avaliação retrospectiva de 287 gestantes entre nove e 14 semanas cuja idade era superior a 35 anos, Yagel *et al.* (1998) compararam o valor de corte de 3,0mm com aquele estipulado por dois desvios-padrão de um normograma descrito no estudo. A medida da TN foi superior a 3,0mm em 13,9% dessa população e superior a dois desvios-padrão em 7,3% do grupo. Os autores verificaram que a sensibilidade (85,7%) e o VPN (99,6%) foram semelhantes para ambos os parâmetros utilizados. A curva de normalidade, porém, apresentou melhor especificidade (94,6 *versus* 87,9%) e melhor VPP (28,6 *versus* 15%).

Sem levar em consideração a idade materna, Whitlow *et al.* (1999) avaliaram 6.443 fetos entre 11 e 14 semanas de gestação, registrando incidência de anomalias cromossômicas fetais de 0,66% (43/6443), incluindo 23 casos de T21 (0,36%). Foram considerados de risco os fetos com a medida da TN \geq percentil 99 ou aqueles que apresentaram anormalidades estruturais. Utilizando esses critérios, os autores conseguiram detectar 78% (31/40) das anormalidades cromossômicas (foram excluídos três casos de síndrome de Klinefelter). Dos 23 fetos com T21, 57% (13) apresentaram TN \geq percentil 95 e 9% (dois) exibiram alguma anomalia estrutural, totalizando 65% (15/23) dos casos.

Foram avaliadas 21.959 gestantes entre 10 e 14 semanas por Gasiorek-Wiens *et al.* (2001), 36,1% com 35 anos ou mais. O estudo comparou os valores de corte para selecionar fetos de risco utilizando o percentil 95 da curva de normalidade (*The Fetal Medicine Foundation*) e o risco fetal estimado $\geq 1/300$. As sensibilidades para a curva e para o risco $\geq 1/300$ no rastreamento da T21 foram, respectivamente, de 82,9 e 87,2%. A partir desse valor, 13% da população foram selecionadas como de alto risco.

Na Sardenha, Itália, Zoppi *et al.* (2001) avaliaram 12.495 gestações entre 10 e 14 semanas. Essa população foi classificada como de risco de cromossomopatia por meio de dois critérios de avaliação da medida da TN. O primeiro utilizou os valores 1,5 MOM e 2 MOMs da medida da TN, calculados a partir da população normal; e o segundo empregou o risco para cromossomopatias de 1/300. A sensibilidade e o falso-positivo do teste com valor de corte superior a 1,5 MOM foram, para a T21, respectivamente, de 81 e 5% e para 2 MOMs, a sensibilidade para a T21 e outras cromossomopatias foi, respectivamente, de 64 e 70%, com falso-positivo de 2%. Utilizando risco de 1/300 após a medida da TN, a

sensibilidade, o VPP e o falso-positivo para a cromossomopatias foram, respectivamente, de 88; 9,9 e 9%.

Em estudo realizado nos Estados Unidos, Chasen *et al.* (2003) investigaram 2.131 gestações entre 11 e 14 semanas, cujas 36,2% possuíam idade ≥ 35 anos. Consideraram-se gestações de risco aquelas em que a medida da TN associada à idade materna estipulava risco fetal maior que 1/300 (cálculo do risco realizado pelo programa fornecido pela *The Fetal Medicine Foundation*). Com esse valor de corte, 8,3% dos fetos foram tidos como de alto risco para cromossomopatias. Para as trissomias dos cromossomos 21, 18 e para outras cromossomopatias, as sensibilidades foram de 83,3, 90 e 70%, respectivamente. Quando se utilizou o percentil 95 da curva de normalidade, as sensibilidades no rastreamento das trissomias 21, 18 e de outras cromossomopatias foram, respectivamente, 75, 90 e 60%.

Em 2006, Kagan *et al.* estudaram 11.315 gestações, das quais 2.168 (19,2%) apresentaram cariótipo fetal alterado. Avaliaram a prevalência e distribuição dos defeitos cromossômicos dos fetos com aumento da translucência nucal. A incidência de anomalias cromossômicas aumentou com a espessura da TN de aproximadamente 7% para a medida entre o percentil 95 e 3,4mm para 75% com TN maior ou igual a 8,5mm. Na maioria dos fetos com T21, a espessura da TN foi menor do que 4,5mm, enquanto que nos fetos com trissomia 13 (T13) ou trissomia 18 (T18) ela se manteve acima desse valor. Esses autores elaboraram uma tabela com a incidência dos defeitos cromossômicos em fetos com aumento da espessura da translucência nucal.

TABELA 3

Incidência de defeitos cromossômicos em fetos com aumento da translucência nucal,
segundo Kagan *et al.* (2006)

TN (mm)	Idade materna média Variação(A)	N	Total	Cariótipo anormal				Outros		
				T21	T18	T13	Sind. Turner	Outros		
								Sexo*	Trip loidi a	Outros **
95rh-3.4	35.0 (15.7-49.9)	7,109	507 (7.1)	335 (66.1)	49 (9.7)	37 (7.3)	6 (1.2)	30 (5.9)	10 (2.0)	40 (7.9)
3.5-4.4	33.5 (15.0-47.1)	2.101	423 (20.1)	290 (68.6)	47 (11.1)	30 (7.1)	6 (1.4)	13 (3.1)	12 (2.8)	25 (5.9)
4.5-5.4	34.1 (15.0-47.1)	707	321 (45.4)	185(57.0)	67 (20.9)	28 (8.7)	9 (2.8)	5 (1.6)	4 (1.8)	18 (5.6)
5.5-6.4	33.5 (16.5-47.4)	437	291 (50.1)	108(49.3)	62 (28.3)	27 (12.3)	9 (4.1)	2 (0.9)	6 (1.8)	7 (3.2)
6.5-7.4	35.2 (17,0-47,0)	309	218 (70.6)	99 (45.4)	65 (29.8)	17 (7.8)	23 (10.6)	1 (0.5)	6 (2.8)	7 (3.2)
7.5-8.4	35.0 (17.7-48.0)	209	148 (70.8)	59 (39.9)	55 (37.2)	14 (9.5)	12 (8.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	5 (3.4)
8.5-9.4	33.9 (18.7-46.3)	168	126 (75.0)	45 (35.7)	35 (27.8)	4 (3.2)	38 (30.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
9.5-10.4	33.3 (18.1-44.7)	88	74 (74.9)	22 (29.7)	18 (24.3)	5 (2.9)	27 (36.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
10.5-11.4	34.6 (17.8-45.5)	64	45 (70.3)	14 (31.1)	9 (20.0)	1 (1.6)	19 (42.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
>11.5	32.6 (15.0-49.9)	123	87 (70.7)	13 (14.9)	11 (12.6)	0 (0.0)	61 (70.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (23.)
Total	34.5 (15.0-49.9)	11,315	2,168(19.2)	1,170 (54.0)	418 (19.3)	163 (7.5)	210 (9.7)	53 (2.4)	46 (2.1)	108 (5.0)

Baseado em Kagan *et al.* (2006).

Valores são n (%);

* Outras cromossomopatias ligadas ao sexo

** translocação não balanceada (n = 49), cromossomos marcadores (n = 6), mosaicismo (n = 8), e duplicações e deleções (n = 45).

No Brasil, dois trabalhos utilizaram curva de normalidade da translucência nucal no rastreamento de cromossomopatias (BRIZOT *et al.*, 2001; MURTA; FRANÇA, 2002).

A maior série foi publicada por Brizot *et al.* (2001), com o objetivo de investigar a validade da medida da TN na população brasileira. Eles estudaram 2.996 gestações simples entre 10 e 14 semanas, com idade materna ≥ 35 anos em 19,4% dos casos. Compararam os valores de corte da medida da TN empregando os percentis 95 e 99, bem como os riscos

fetais estimados para cromossomopatia de 1/100 e de 1/300 a partir da idade materna e da medida da TN. Os riscos foram estimados com base no programa fornecido pela *The Fetal Medicine Foundation*. Considerando o percentil 95 da curva de normalidade, selecionaram 5,8% das gestantes com sensibilidade de 70% para T21 e de 75% para outras cromossomopatias. Quando utilizaram o percentil 99, 1% das pacientes foi selecionada como de risco e a sensibilidade para as principais cromossomopatias foi de 54,5%. Ao considerarem o risco fetal estimado para cromossomopatias com pontos de corte em 1/300 (para 7,4% da população) e 1/100 (para 3,1% da população), as sensibilidades foram iguais (90% para T21 e de 75% para as outras). Esse resultado foi semelhante ao obtido por estudo multicêntrico da população britânica.

Murta e França (2002) avaliaram 1.152 fetos em uma população onde 22% das gestantes possuíam 35 anos ou mais. Os autores elaboraram um normograma baseado nos casos normais e consideraram fetos de risco aqueles cuja medida da TN foi superior ao percentil 95. Encontraram 4,9% da população classificados como de alto risco. O estudo demonstrou que nessa população a sensibilidade foi de 69,5%, a especificidade de 96,3%, o VPP de 28% e a taxa de falso-positivo de 3,7%. Ao utilizarem valores fixos de corte para a medida da TN reduzindo o valor de 3,0 para 2,5mm, obteve-se sensibilidade semelhante (65,2 e 69,6%, respectivamente), porém houve aumento das taxas de falso-positivo de 1,9 para 6,9%, bem como da probabilidade de falso-positivos de 59,5 para 82%.

2.2.5 Reprodutibilidade da medida da translucência nucal

Uma grande crítica feita aos métodos ultra-sonográficos é que eles são operadores-dependentes. Foi preciso provar a reprodutibilidade da medida da translucência nucal para

que esta se tornasse um método de rastreamento de cromossomopatias universal (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000).

O estabelecimento de critérios para a obtenção da medida da TN (NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000) bem como o treinamento adequado do operador (HERMAN *et al.*, 1998; NICOLAIDES; SEBIRE; SNIJDERS, 2000) foram importantes para que a reprodutibilidade fosse atingida.

Em estudo prospectivo, Pandya *et al.* (1995b) analisaram a reprodutibilidade da medida da TN envolvendo 200 gestantes entre 10 e 14 semanas. A variação intra-observador foi menor que 0,54mm, a variação interobservador foi menor que 0,62mm e no posicionamento dos cálipers (mesma imagem para ambos os observadores) foi menor que 0,58mm. Braithwaite *et al.* (1996) avaliaram dois ultra-sonografistas que participaram de programa de treinamento para a medida da TN. Foram acompanhadas 883 gestações entre 10 e 13 semanas. As variáveis avaliadas nesse estudo foram: taxa de sucesso nas medidas, boa reprodutibilidade e concordância entre as medidas obtidas pelos alunos e examinador experiente. Pajkrt *et al.* (2000) acompanharam 161 gestações entre 10 e 14 semanas e observaram que 95% das variações nas medidas realizadas intra-observadores foram menores que 0,70mm e interobservadores menores que 0,88mm. Todos os estudos concluíram que para operadores bem treinados a mensuração da TN é um método altamente reproduzível.

Ao longo de três anos consecutivos, Pajkrt *et al.* (1998b) compararam as taxas de diagnóstico com o ganho de experiência dos examinadores. Verificaram aumento de 50%

da sensibilidade (IC 95%: 19–81%) no primeiro ano, 70% (IC 95%: 57–98%) no segundo e 86% (IC 95%: 57–98%) no terceiro.

2.3 Ducto venoso

Em 1977, Fitzgerald e Drumm iniciaram o estudo da circulação feto-placentária pela metodologia doppler, que permitiu na atualidade a avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo fetal por meio do exame ultra-sonográfico abdominal ou transvaginal no período de 10 a 14 semanas

No começo da última década, Kiserud *et al.* (1991) realizaram o primeiro estudo sobre o ducto venoso em humanos, descrevendo seu padrão de fluxo e o formato de sua onda, sugerindo também a sua utilização na investigação de fetos com distúrbios hemodinâmicos.

O sistema venoso fetal, em especial o ducto venoso, foi intensamente investigado nos últimos anos (MATIAS *et al.*, 1998a; 1999; 2000; MAVRIDES *et al.*, 2001b; 2002; MURTA; FRANÇA, 2002; PREFUMO; RISSO; VENTURINI, 2002). Esses estudos revelaram a importância desse pequeno vaso, que funciona como *shunt*, ocupando posição privilegiada na circulação fetal.

O ducto venoso apresenta características de esfíncter, agindo como importante regulador do sistema hemodinâmico fetal, levando sangue oxigenado da veia umbilical diretamente ao átrio direito. Após atingir essa câmara, é conduzido através do forame oval ao átrio

esquerdo e distribuído à circulação coronariana e cerebral, fazendo dele o principal distribuidor do sangue fetal oxigenado (BORRELL *et al.*, 2003; BREZINKA, 2001; MAVRIDES *et al.*, 2001b) - (FIG. 2).

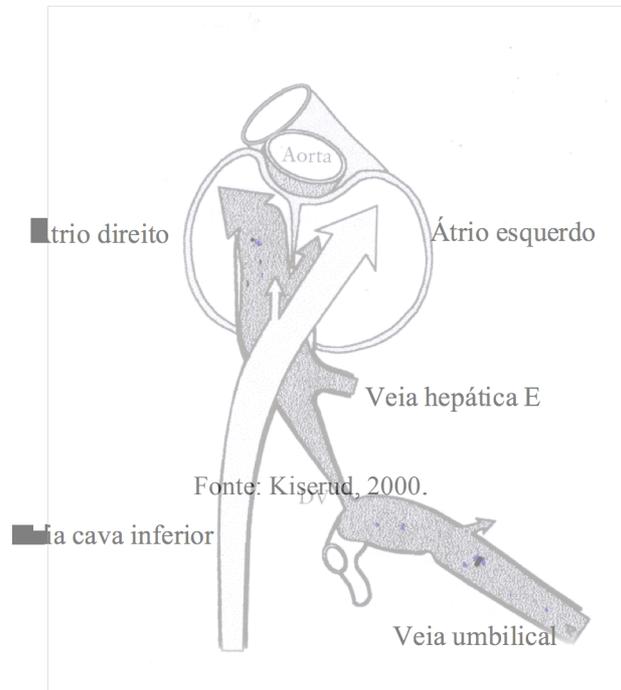


FIGURA 2 - Direcionamento do fluxo sanguíneo do ducto venoso para o átrio direito sem se misturar com o proveniente da veia cava inferior.

Fonte: Kiserud; Rasmussen; Skulstad (2000).

O fluxo no ducto venoso reflete o gradiente de pressão existente entre a veia umbilical e o átrio direito, cuja alteração pode indicar a falência do músculo cardíaco fetal, pois, nesse caso, o gradiente pode estar diminuído devido ao aumento da pressão nas câmaras direitas (HECHER *et al.*, 1995; MATIAS *et al.*, 1999).

O ducto venoso desempenha importante papel na regulação da fisiologia circulatória fetal. Alterações em seu fluxo podem ser significativas em fetos com descompensação hemodinâmica associada ou não a defeitos cardíacos. Como as cardiopatias são freqüentemente encontradas em fetos com cromossomopatias, a investigação da velocimetria e da morfologia da onda de fluxo do ducto venoso nas gestações iniciais pode ser utilizada como método complementar no rastreamento precoce de determinadas anomalias cromossômicas (ACHIRON *et al.*, 2000; BORREL *et al.*, 1998; CONTRATTI *et al.*, 2001; CRESPO *et al.*, 2003; GEMBRUCH *et al.*, 1998; GUERRERO; OLAVARRÍA, 2000; HECHER; CAMPBELL, 1996; HOFSTAETTER; PLATH; HANSMANN, 2000; HOPPER *et al.*, 2000; HUISMAN *et al.*, 1994; KISERUD; RASMUSSEN; SCKULSTAD, 2000; MATIAS *et al.*, 1998a; 1998b; 1999; MURTA; MOROM; ÁVILA, 1999; 2001).

2.3.1 Ducto venoso e cromossomopatias

A insuficiência cardíaca precoce e transitória tem sido considerada um importante mecanismo fisiopatológico na associação entre o aumento da translucência nucal, síndromes genéticas e aneuploidia. A forma da onda corresponde à velocidade do fluxo no ducto venoso e sua alteração, para muitos autores, é um sinal indireto associado a cromossomopatias ou comprometimento da função cardíaca fetal (ANTOLIN *et al.*, 2001; BILARDO *et al.*, 2001 ; BORRELL *et al.*, 1998; FAVRE *et al.*, 2003; GUERRERO; OLAVARRÍA, 2000; HYETT *et al.* 1996; HYETT, MOSCOSO, NICOLAIDES, 1997; MATIAS *et al.*, 1999; MAVRIDES *et al.*, 2002; NICOLAIDES; BRIZOT; SNIJDERS, 1994).

Em 1996, Hyett *et al.* sugeriram a insuficiência cardíaca transitória como mecanismo para explicar o aumento do fluido nucal. A insuficiência cardíaca é decorrente do aumento da pressão atrial ao final da diástole, que leva à regurgitação venosa central resultando em diástole reversa no ducto venoso e na veia cava inferior.

Fetos com cromossomopatias têm maior prevalência de defeitos cardíacos, segundo Zoppi *et al.* (2002). Alguns sinais de insuficiência cardíaca podem ser evidentes mesmo no primeiro trimestre de gestação e o ducto venoso parece ser um sítio importante onde esse “mau funcionamento” pode se manifestar.

Murta *et al.* (2002) relataram que fetos cromossomopatas teriam atraso no desenvolvimento do miocárdio, particularmente em relação à emergência das unidades contráteis (sarcômeros), resultando também em insuficiência cardíaca. Essa falência cardíaca prematura está entre os diversos mecanismos responsáveis pela conhecida associação entre o aumento da translucência nucal e cromossomopatias em gestações entre 11 e 14 semanas.

As anomalias cardíacas em fetos afetados por cromossomopatias desencadeiam intensa alteração hemodinâmica no primeiro trimestre da gravidez. A presença de lesões obstrutivas, como válvulas imperfuradas e grandes vasos hipoplásicos, pode causar fluxo reverso no ducto venoso, congestão venosa e, conseqüentemente, acúmulo excessivo de líquido na região nucal (HYETT; MOSCOSO; NICOLAIDES, 1995a). Isto indica que a sobrecarga, mesmo que temporária, do coração fetal reflete na circulação venosa central de

maneira retrógrada, sendo essa, talvez, a explicação para o desenvolvimento do edema nuczal na trissomia do 18 (HUISMAN; BILARDO, 1997).

A normalização espontânea da translucência nuczal e do fluxo no ducto venoso em fetos com cromossomopatias demonstra que o momento exato para o exame pode ser uma importante variável. Essa normalização pode tanto advir simultaneamente do fechamento espontâneo de defeitos septais ventriculares, como também da correção dos distúrbios hemodinâmicos no transcorrer da gestação (HUISMAN; BILARDO, 1997; HYETT; MOSCOSO; NICOLAIDES, 1995b; MATIAS *et al.*, 1998a; NIR *et al.*, 1990).

A presença de fluxo reverso no ducto venoso durante a contração atrial em fetos cromossomopatas entre 10 e 13 semanas de gestação foi evidenciada por Matias *et al.* (1998a) e Montenegro *et al.* (1997). Eles estudaram o retorno venoso no ducto venoso com o propósito de associar o aumento da translucência nuczal à deterioração da função cardíaca. Concluíram que tanto o aumento da translucência nuczal quanto a alteração velocimétrica do ducto venoso ocorrem por disfunção cardíaca e/ou malformações cardíacas e afirmaram que a avaliação do ducto venoso associada à translucência nuczal pode reduzir a incidência de falso-positivo no rastreamento de cromossomopatias e de cardiopatias.

Borrell *et al.* (1998) e Matias *et al.* (1998b) demonstraram que a dopplervelocimetria do ducto venoso pode ser utilizada em associação à translucência nuczal alterada no diagnóstico de cromossomopatias ou de doenças fetais entre 10 e 18 semanas de gestação. Entretanto, esses estudos mostraram variação na sensibilidade entre 65 e 100%. Borrell *et al.* (1998) avaliaram o fluxo no ducto venoso em 436 gestações entre 10 e 18 semanas. O

cariótipo mostrou-se alterado em 22 fetos com cromossomopatias, sendo 11 fetos com T21, três com T13 e oito com outras aneuploidias. Encontraram correlação entre os parâmetros analisados, observando-se nos fetos com T21 índice de pulsatilidade para veias (IPV) acima do percentil 95 em 73% (8/11) dos fetos e onda A abaixo do 5º percentil em 27% (3/11) deles. Apesar dos dois parâmetros terem sido estatisticamente significativos, apenas as mudanças na velocidade durante a contração atrial foram consideradas clinicamente relevantes e tiveram sua expressão em percentis de acordo com a idade gestacional. Borrel *et al.* (1998) construíram a TAB. 4 com os parâmetros dopplervelocimétricos do ducto venoso em população cromossomicamente normal e os respectivos pontos de corte.

TABELA 4

Parâmetros dopplervelocimétricos do ducto venoso em população cromossomicamente normal e os respectivos pontos de corte

	Média	Média entre 10-14 semanas	Média entre 15-18 semanas	Valor do ponto de corte
Velocidade da contração atrial (cm/s)	8.32	4.49	10.0	<1.5(10-14sem.)* <4.0(15-18sem.)*
Índice de pulsatilidade para veias	0.97	1.04	0.93	**>1.26

Adaptado de Borrell *et al.* (1998)

* correspondendo ao 5º percentil; ** correspondendo ao 95º percentil

A grande maioria dos fetos cromossomopatas (90,5%) com translucência nucal aumentada também apresentaram fluxo alterado no ducto venoso no estudo de Matias *et al.* (1998b) avaliando gestações entre 10 e 14 semanas. Eles sugeriram que a probabilidade de um feto

com aumento da translucência nucal ter uma cromossomopatia é maior quando se verifica alteração no fluxo do ducto venoso.

A partir da investigação da velocidade do fluxo no ducto venoso de fetos com translucência nucal aumentada e idade gestacional entre 10 e 17 semanas, Bilardo *et al.* (2001) referenciaram 65% de fluxo anormal no ducto venoso de portadores de cromossomopatias (19 casos de T21 e 27 casos de outras cromossomopatias) e 68% naqueles com desenvolvimento anormal secundário à malformação estrutural ou decesso fetal inexplicado, porém sem cromossomopatias. Para os autores, esses resultados sugeriram prognóstico fetal reservado para os casos de translucência nucal aumentada associada a ducto venoso alterado.

Em todos os 1.371 fetos entre 10 e 16 semanas da casuística de Antolin *et al.* (2001) o IPV do ducto venoso foi calculado e correlacionado à idade materna e à translucência nucal. A medida do fluxo no ducto venoso mostrou-se método auxiliar útil para reduzir o índice de falso-positivo no rastreamento das cromossomopatias quando combinado com a medida da translucência nucal em fetos entre 10 e 16 semanas de gestação, podendo identificar 55% de todas as cromossomopatias e 69% das trissomias autossômicas. Como é improvável a incorporação do estudo da velocidade do fluxo no ducto venoso à rotina obstétrica no primeiro trimestre, os autores sugeriram que sua avaliação deve ser restrita a casos selecionados: idade materna superior a 35 anos, história familiar de aneuploidia, translucência nucal aumentada e malformação estrutural fetal.

Zoppi *et al.* (2002) estudaram 333 fetos, encontrando 156 (grupo A) com translucência nucal \geq percentil 95 e 174 fetos (grupo B) com a medida da translucência nucal abaixo desse percentil. O fluxo do ducto venoso foi medido nos dois grupos. O ducto foi

considerado anormal quando a velocidade da contração atrial foi igual a zero ou negativa. Encontraram 59 (39%) fetos do grupo A com ducto venoso alterado. Todas as 34 anomalias cromossômicas (22%) foram encontradas nesse grupo (20 T21 e 13 outras cromossomopatias), sendo que 23 delas (70%) tiveram a onda A anormal e 10 (30%) a onda A normal. Em um caso de T18 não foi possível avaliar o ducto venoso. No grupo B, 171 (99%) fetos tiveram fluxo normal na onda A. Considerando-se os grupos A e B, houve forte correlação entre o aumento da medida da TN e o ducto alterado ($p < 0,05$). Concluiu-se que a onda A anormal é mais freqüente em fetos que apresentam aumento na medida da translucência nugal e que a probabilidade de se estar diante de uma cromossomopatia deve ser considerada maior quando comparada a fetos que apresentaram a onda A normal.

No acompanhamento a 256 gestações entre 11 e 14 semanas, todas tiveram a translucência nugal medida e o fluxo no ducto venoso avaliado durante a contração atrial. A sensibilidade do fluxo anormal do ducto venoso foi de 59%, quando avaliada isoladamente, na detecção da T21. Já a sensibilidade na detecção das aneuploidias passou para 94%, combinando a dopplervelocimetria do ducto venoso e a medida da translucência nugal (MAVRIDES *et al.*, 2002). Esse resultado foi semelhante aos achados de Antolin *et al.* (2001) e Bilardo *et al.* (2001). A translucência nugal e o ducto venoso foram considerados variáveis dependentes por Matias *et al.* (1998a), Bilardo *et al.* (2001) e Mavrides *et al.* (2002).

O doppler do ducto venoso e a medida da translucência nugal foram medidos por Murta *et al.* (2002) em 372 fetos entre 10 e 14 semanas de gestação. Suspeitou-se de cromossomopatia diante de uma translucência nugal acima do 95º percentil ou na presença de fluxo ausente ou reverso no ducto venoso durante a contração atrial. Foram detectados

29 fetos com cromossomopatias (18 casos de T21 e 11 casos de outras cromossomopatias), sendo 27 (93,1%) com fluxo na onda A ausente ou reverso. Nos fetos cromossomicamente normais, apenas seis (1,7%) tiveram perfil de doppler anormal do ducto venoso. Os autores concluíram que o estudo do ducto venoso associado à medida da translucência nugal é excelente ferramenta de rastreamento na detecção de fetos com alguma cromossomopatia.

Dando extensão à série publicada em 1998, Borrel *et al.* (2003) estudaram o ducto venoso (IPV e a onda A) e a translucência nugal em 3.382 gestações entre 10 e 14 semanas. Os resultados mostraram que a taxa de detecção para a T21 utilizando a onda A foi de 58% (abaixo do 5º percentil), o IPV de 75% (acima do 95º percentil) e a translucência nugal de 81% (\geq ao 95º percentil). Em referência às trissomias 18 e 13, a taxa de detecção alcançada pelas duas variáveis foram similares àquelas verificadas na T21. Os autores concluíram que grande percentagem de fetos trissômicos pode ser detectada com a avaliação do ducto venoso entre 10 e 14 semanas de gestação e que essa proporção é similar à alcançada pela translucência nugal.

Trabalhos na literatura demonstram que a avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso no primeiro trimestre é factível, porém tecnicamente mais difícil (MAVRIDES *et al.*, 2002). O estudo do compartimento venoso fetal não é muito fácil, não apenas por problemas técnicos (o feto como um todo é pequeno e os vasos muito estreitos), mas também por problemas éticos, devido às incertezas sobre a segurança do doppler em fetos muito pequenos, o que é fator limitante para sua incorporação à rotina ultra-sonográfica de primeiro trimestre. Entretanto, o estudo dopplervelocimétrico do ducto venoso associado à translucência nugal deve ser considerado principalmente em fetos com alto risco de cromossomopatias, podendo diminuir para menos de 1% a incidência de biopsia de

vilocorial (ANTOLIN *et al.*, 2001; KELEKCI *et al.*, 2004; MATIAS *et al.*, 1998b; NICOLAIDES *et al.*, 2005; ZOPPI *et al.*, 2002).

A despeito de existir forte correlação entre anomalias cardíacas, cromossomopatia com translucência nucal alterada e anormalidade do fluxo no ducto venoso, Matias *et al.* (1999) relataram que entre os fetos cromossomicamente normais com translucência nucal aumentada (acima do percentil 95), apenas aqueles com fluxo anormal no ducto venoso apresentaram risco de cardiopatia congênita.

Entretanto, Campbell *et al.* (2001) relataram caso de trissomia do 8 em um feto com 12 semanas de gestação, translucência nucal normal e fluxo anormal no ducto venoso. E, ainda, Crespo *et al.* (2003) registraram feto com trissomia do 18 com hipoplasia cardíaca esquerda, fluxo anormal no ducto venoso e translucência nucal normal. Esses achados sugeriram que o ducto venoso e a translucência nucal são variáveis independentes que, quando combinadas, podem aumentar a detecção das aneuploidias fetais.

No Brasil, três trabalhos foram publicados sobre gestações entre 10 e 14 semanas utilizando o doppler do ducto venoso em fetos com translucência nucal alterada. Murta, Morom e Ávila (1999) encontraram fluxo ausente ou reverso no ducto venoso em todos os fetos com cromossomopatia, observando sensibilidade de 100% para a detecção de anomalias cromossômicas. Em 2000, os mesmos autores, analisando a velocidade do fluxo no ducto venoso de fetos com anomalias cromossômicas, encontraram fluxo ausente ou reverso em 92% deles. O terceiro trabalho foi de Toyama *et al.* (2004), uma análise prospectiva da associação entre o fluxo anormal do ducto venoso (fluxo da onda A ausente/reverso) e o aumento da medida da TN (acima do percentil 95) no diagnóstico de

cromossomopatias em 1.217 gestações únicas. Nessa amostra, o fluxo no ducto venoso (onda A) foi anormal em 84 (7,75%) dos fetos, a translucência nucal ficou acima do percentil 95 em 160 (14,6%) casos e ambos os marcadores foram alterados em 41 (48,8%). Foram diagnosticados 22 (2%) anomalias cromossômicas, incluindo sete T21, cinco T18, quatro ocorrências de síndrome de Turner e seis de outras cromossomopatias. A TAB. 5 elaborada por Toyama *et al.* (2004) mostra a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a translucência nucal acima do percentil 95, fluxo anormal do ducto venoso e a combinação de ambos os marcadores.

TABELA 5

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a medida da translucência nucal acima do percentil 95 e ducto venoso alterado na detecção de cromossomopatias*

	Cariótipo alterado		
	TN > 95º percentil	Fluxo anormal no DV	TN > 95º percentil + fluxo anormal no DV
Sensibilidade (%)	86,4	68,2	68,2
Especificidade (%)	86,9	96,9	97,6
VPP (%)	11,9	31,3	36,6
VPN(%)	99,7	99,3	99,3

*Adaptado de Toyama *et al.* (2004).

Toyama *et al.* (2004) demonstraram que a avaliação do ducto venoso em gestações entre 11 e 14 semanas é útil no rastreamento de anomalias cromossômicas e pode reduzir a taxa de falso-positivo quando associada à medida da translucência nucal. A alteração no fluxo

do ducto venoso também está associada a aumento dos resultados perinatais adversos em fetos com aumento da translucência nucal.

2.3.2 Curvas de normalidade

Diversos trabalhos na literatura, além de demonstrarem o comportamento da onda de velocidade de fluxo do ducto venoso em fetos humanos com idade gestacional variando entre oito e 41 semanas, também descreveram seu padrão de fluxo, o formato de sua onda e sua utilização na investigação de fetos com distúrbios hemodinâmicos (BAHLMANN *et al.*, 2000; CARVALHO, 1998; HECHER *et al.*, 1994; HUISMAN; STEWART; WLADIMIROFF, 1992; HUISMAN *et al.*, 1993a; KISERUD *et al.*, 1991; KISERUD *et al.*, 1992; MONTENEGRO *et al.* 1997; VAN SPLUNDER; STIJNEN; WLADIMROFF, 1996).

Os pioneiros no estudo da onda de velocidade do ducto venoso em fetos humanos em gestações normais foram Kiserud *et al.* (1991). Foram estudados 29 fetos entre 18 e 40 semanas de gestação, verificando-se aumento progressivo nas velocidades máxima e mínima e na média das velocidades máximas durante o ciclo cardíaco no transcorrer da gestação.

Na elaboração de curvas de normalidade além do estudo da morfologia da onda, das velocidades do pico sistólico (onda s), do pico diastólico (onda D) e do pico da contração atrial (onda A), foram utilizados os seguintes índices dopplervelocimétricos ângulo independentes: índice de pulsatilidade para veias (IPV), índice de pico de velocidade para

veias (IPVV) e as relações sístole ventricular/ diástole ventricular (S/D) e sístole ventricular/ contração atrial (S/A) (CALLEN,1996; CAPPONI *et al.*,1995; HECHER *et al.*,1994).

Estudando gestações de primeiro trimestre, Montenegro *et al.* (1997) avaliaram 61 fetos entre 10 e 13 semanas de gestação a fim de determinar a velocidade normal do fluxo no ducto venoso, utilizando os seguintes parâmetros hemodinâmicos: picos de velocidade sistólico e diastólico, da velocidade média, velocidade máxima durante a contração atrial, índice de pulsatilidade e frequência cardíaca fetal. Exceto pela frequência cardíaca fetal, não foi observada variação significativa entre os diferentes parâmetros avaliados. A ausência de mudanças importantes no volume do fluxo ou na complacência cardíaca talvez possa explicar a constância nos valores da velocidade do fluxo no ducto venoso no final do primeiro trimestre, o que está mostrado na TAB. 6 construída por Montenegro *et al.* (1997).

TABELA 6

Valores normais da velocidade média das ondas S, A e D e relação S/D, índice de pulsatilidade para veias, velocidade média durante o ciclo cardíaco e frequência cardíaca fetal no ducto venoso entre 10 e 13 semanas de gestação

Idade Gestacional (semanas)	Onda S# (cm/s)	Onda D# (cm/s)	S/D #	IPV#	VM (cm/s)	Onda A* (cm/s)	FCF (bpm)
10	23.3+/-11.1	17.1+/- 8.0	1.3+/-0.03	1.3+/-0.2	15.7+/-7.2	5.7+/-4.0	164.8 +/-6.3
11	24.5+/-10.5	17.9+/-9.0	1.3+/-0.2	1.3+/-0.2	18.8+/-8.9	4.9+/-3.1	161.1 +/-6.1
12	25.1+/-10.5	19.0+/-9.2	1.3+/-0.09	1.3+/-0.2	17.9+/-6.5	3.5+/-1.4	160.9 +/-7.4
13	23.8+/-7.48	19.5+/-6.6	1.3+/-0.06	1.3+/-0.1	14.1+/-3.4	4.1+/-1.9	158.1 +/-6.1
Média	24.8+/-10.0	18.6+/-8.4	1.3+/-0.09	1.3+/-0.2	16.5+/-2.0	4.5+/-0.9	162.4 +/-7.8
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,02

Montenegro *et al.* (1997).

onda S= velocidade para pico sistólico; onda D= velocidade para pico diastólico; onda A= velocidade máxima de fluxo durante contração atrial; S/D =relação entre sistole e diástole; IPV= índice de pulsatilidade para veia, FCF= frequência cardíaca fetal. VM= velocidade média durante ciclo cardíaco; $p < 0,05$. NS= não significativo.

os resultados apresentados correspondem à média +/- desvio-padrão.

Carvalho (2001) avaliou 276 fetos normais entre 10 e 14 semanas e observou aumento da velocidade durante a contração ventricular (onda S) e durante a diástole ventricular precoce (onda D). Outros parâmetros avaliados, como onda S-D, onda A e índices ângulo-independentes, permaneceram constantes ao longo das idades gestacionais analisadas.

Para a elaboração de uma curva de referência das medidas do fluxo no ducto venoso, Prefumo, Risso e Venturini (2002) acompanharam 198 fetos normais entre 10 e 14 semanas de gestação com CCN entre 38 e 88mm. Foram avaliados IPV, onda S, onda A e média das velocidades máximas (Tmax). Os autores constataram aumento significativo na velocidade média do fluxo nas ondas S, A e no Tmax, com aumento do CCN e tendência

do IPV a diminuir, porém sem significado estatístico. Esses dados estão na TAB. 7, obtidos por Prefumo, Risso e Venturini (2002).

TABELA 7

Relação entre o comprimento cabeça-nádega e o pico das velocidades das ondas S e A, média das velocidades máximas durante o ciclo cardíaco e índice de pulsatilidade para veias

CCN (mm)	Onda S (cm/s)	Onda A (cm/s)	Tmax (cm/s)	IPV
33	27,0	5,9	19,4	1.07
88	33,6	7,8	25,3	1.00

Adaptado de Prefumo, Risso, Venturini (2002).

No Brasil, Teixeira (2004), em dissertação de mestrado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, estudou 843 fetos que se apresentaram ao nascimento fenotipicamente normais, no período gestacional entre 10 e 14 semanas, utilizando a mesma metodologia de Prefumo, Risso e Venturini (2002). A velocidade do fluxo sanguíneo no ducto venoso aumentou de maneira lenta e progressiva nas ondas S, D, A e Tmax, com o evoluir da gestação. Esses dados estão de acordo com a literatura (BAHLMANN *et al.*, 2000; CARVALHO, 1998; HECHER *et al.*, 1994; HUISMAN; STEWART; WLADIMIROFF, 1992; HUISMAN *et al.*, 1993a; KISERUD *et al.*, 1991; KISERUD *et al.*, 1992; VAN SPLUNDER; STIJNEN; WLADIMIROFF, 1996). Os resultados obtidos em relação à velocidade da onda A são apresentados no GRÁF. 2 e na TAB. 8.

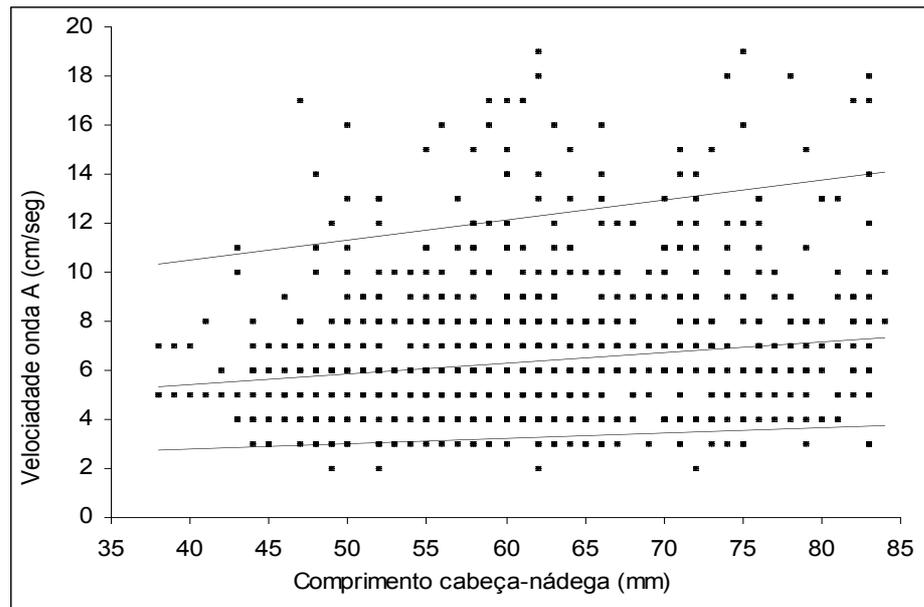


GRÁFICO 2 - Comprimento cabeça-nádega *versus* velocidade da onda A.

Fonte: Teixeira (2004).

TABELA 8

Média e desvio-padrão da velocidade da onda A por idade gestacional

Variável	Idade gestacional (semanas)	Média ± DP		Valor-p
Velocidade da onda A	10	5,857 ±	1,069	0,990
	11	6,154 ±	2,654	
	12	6,836 ±	2,955	
	13	7,232 ±	2,980	
	14	7,836 ±	3,565	

Fonte: Teixeira (2004)

Houve correlação positiva estatisticamente significativa ($r=0,164$, valor $p=0,000$) com os dados da velocidade da onda A. A reta ajustada é ascendente, demonstrando aumento da velocidade da onda A com o aumento do comprimento cabeça-nádega. A velocidade média

da onda A foi de 6,9 cm/seg, com intervalo 95% de confiança variando de 6,73 a 4,13. Comparando as médias por idade gestacional, a análise de variância não mostrou diferença estatisticamente significativa entre 10 e 11 semanas, entre 11 e 12 semanas, entre 12 e 13 e de 13 para 14 semanas, mas ocorreu aumento médio significativo na velocidade da onda A entre 11 e 13 semanas (valor- $p=0,009$) e entre 11 e 14 semanas (valor- $p=0,003$). A TAB. 9 apresenta os percentis da curva de normalidade (TEIXEIRA, 2004)

TABELA 9
Percentis da velocidade das ondas S, D e A

CCN	S			D			A		
	Centil 5	Centil 50	Centil 95	Centil 5	Centil 50	Centil 95	Centil 5	Centil 50	Centil 95
38	20	33	46	16	28	40	2,81	5,42	10,44
39	21	34	47	17	29	41	2,83	5,46	10,52
40	22	35	48	17	29	41	2,85	5,50	10,59
41	22	35	48	18	30	42	2,87	5,52	10,64
42	23	36	49	18	30	42	2,89	5,56	10,71
43	23	36	49	19	31	43	2,91	5,60	10,79
44	24	37	50	19	31	43	2,93	5,64	10,86
45	24	37	50	20	32	44	2,95	5,68	10,94
46	25	38	51	20	32	44	2,97	5,71	11,01
47	25	38	51	20	32	44	2,99	5,75	11,09
48	26	39	52	21	33	45	3,01	5,79	11,16
49	26	39	52	21	33	45	3,03	5,83	11,24
50	27	40	53	22	34	46	3,04	5,86	11,29
51	27	40	53	22	34	46	3,06	5,90	11,37
52	28	41	54	22	34	46	3,08	5,94	11,45
53	28	41	54	23	35	47	3,11	5,98	11,53
54	28	41	54	23	35	47	3,13	6,03	11,61
55	29	42	55	24	36	48	3,15	6,07	11,69
56	29	42	55	24	36	48	3,17	6,11	11,77
57	29	42	55	24	36	48	3,19	6,15	11,85
58	30	43	56	24	36	48	3,21	6,19	11,94
59	30	43	56	25	37	49	3,23	6,22	11,99
60	30	43	56	25	37	49	3,25	6,27	12,07
61	31	44	57	25	37	49	3,27	6,31	12,16
62	31	44	57	26	38	50	3,30	6,35	12,24
63	31	44	57	26	38	50	3,32	6,40	12,33
64	31	44	57	26	38	50	3,34	6,44	12,41
65	32	45	58	26	38	50	3,37	6,49	12,50
66	32	45	58	26	38	50	3,39	6,53	12,58
67	32	45	58	27	39	51	3,41	6,58	12,67
68	32	45	58	27	39	51	3,43	6,61	12,73
69	33	46	59	27	39	51	3,45	6,65	12,82
70	33	46	59	27	39	51	3,48	6,70	12,91
71	33	46	59	27	39	51	3,50	6,75	13,00
72	33	46	59	27	39	51	3,52	6,79	13,09
73	33	46	59	27	39	51	3,55	6,84	13,18
74	33	46	59	28	40	52	3,57	6,89	13,27
75	33	46	59	28	40	52	3,60	6,93	13,36
76	33	46	59	28	40	52	3,62	6,97	13,42
77	33	46	59	28	40	52	3,64	7,01	13,52
78	34	47	60	28	40	52	3,67	7,06	13,61
79	34	47	60	28	40	52	3,69	7,11	13,70
80	34	47	60	28	40	52	3,72	7,16	13,80
81	34	47	60	28	40	52	3,74	7,21	13,89
82	34	47	60	28	40	52	3,77	7,26	13,99
83	34	47	60	28	40	52	3,79	7,31	14,09
84	34	47	60	28	40	52	3,82	7,36	14,19

Fonte: Texeira (2004).

2.3.3 Reprodutibilidade da dopplervelocimetria do ducto venoso

Há poucos relatos na literatura sobre a reprodutibilidade da dopplervelocimetria do ducto venoso no primeiro e no início do segundo trimestres de gestação. Huisman *et al.* (1993b), ao avaliarem os parâmetros velocimétricos do ducto venoso em fetos entre 11 e 16 semanas, verificaram que as ondas de fluxo obtidas apresentaram boa reprodutibilidade para o mesmo observador, tendo sido constatada maior variabilidade interobservador.

Prefumo, Biasio e Venturini (2001) realizaram estudo semelhante em fetos entre 11 e 14 semanas de gestação e avaliaram: IPV, onda S, onda A e a média das velocidades máximas durante o ciclo cardíaco (Tmax). Eles relataram melhor reprodutibilidade intra e interobservador, garantindo confiabilidade de 95% para todos os parâmetros analisados.

Mavrides *et al.* (2001a) estudaram fetos entre 10 e 14 semanas de gestação, avaliando: IPV, onda S, onda A e S/D. Eles encontraram apenas boa reprodutibilidade intra-observador para a medida do IPV. As medidas de velocidade apresentaram coeficientes de variação insatisfatórios. Ao contrário dos outros autores, os resultados da reprodutibilidade interobservador foram considerados insatisfatórios. Já a interpretação intra e interobservador do espectro da onda, classificada como normal e anormal, foi considerada satisfatória.

2.4 Osso nasal

2.4.1 Avaliação do osso nasal fetal

Sandikcioglu, Moelsted e Kjaer (1994) foram os primeiros a estudar o desenvolvimento do osso nasal durante o período pré-natal, por meio de dissecação, estudo radiológico e histomicroscópico de fetos abortados, correlacionando seus achados com a idade gestacional. Constatou-se crescimento linear do osso nasal paralelamente ao aumento do comprimento do CCN, o que tem sido corroborado pelos estudos ultra-sonográficos publicados posteriormente (BUNDUKI *et al.*, 2003; GUIIS *et al.*, 1995; ORLANDI *et al.*, 2003).

A partir da ultra-sonografia, Guis *et al.* (1995) definiram o crescimento normal do nariz fetal com uma curva de normalidade para o comprimento do osso nasal entre 14 e 34 semanas. Os resultados demonstraram relação linear do crescimento do osso com o comprimento do fêmur e dos diâmetros biparietal e abdominal, ao longo da gestação.

Desperto o interesse pelo osso nasal, surgiram diversos trabalhos na literatura utilizando a ultra-sonografia na avaliação de gestações de primeiro trimestre. Em 2001, Cícero *et al.*, estudando gestações entre 11 e 14 semanas, identificaram a ausência ecográfica do osso nasal em 43 (73%) de 59 casos de T21, ao passo que tal achado só foi notado em três (0,5%) de 603 fetos cromossomicamente normais. Notou-se, também, ausência do osso nasal em 11 dos 20 fetos com T18 e dois entre oito fetos como síndrome de Turner. Esse trabalho sugeriu a possibilidade de se utilizar esse parâmetro como rastreamento pré-natal para cromossomopatias, mais notadamente para a T21 (BROMLEY *et al.*, 2002).

Um ano mais tarde, Cicero *et al.* (2002) demonstraram correlação significativa entre a ausência do osso nasal no estudo ecográfico do primeiro trimestre e síndrome de Down, porém ainda sem diferença em relação ao tamanho desse osso entre os fetos cromossomicamente normais e os com T21 nessa fase da gestação.

Um estudo ecográfico foi desenvolvido por Otaño *et al.* (2002), que acompanharam fetos entre 11 e 14 semanas de gestação antes da realização de biopsia do vilo corial. Detectaram ausência do osso nasal em 60% (três em cinco) dos fetos com síndrome de Down e apenas em 0,6% (um em 175) dos fetos cromossomicamente normais. Esse achado é concordante com os encontrados por Cicero *et al.* (2001).

Foram registrados 36 casos (2,05%) de hipoplasia ou ausência do osso nasal em fetos entre 11 e 14 semanas. Esse achado de Viora *et al.* (2003) foi baseado na tabela de Orlandi *et al.* (2003), que consideraram hipoplásico o osso nasal abaixo do percentil 10. Esse osso estava presente em 1.709 (98,6%) dos 1.733 fetos com cariótipo normal e ausente em 24 (1,4%). Nos fetos com aneuploidia, ele foi hipoplásico ou ausente em 12/19 (63%); em 10 ocorrências de síndrome de Down houve hipoplasia em dois e ausência em seis. A ausência permitiu a detecção de 60% dos casos de síndrome de Down para uma taxa de falso-positivo de 1,4%. Quando se incluiu a hipoplasia como critério diagnóstico, a taxa de detecção subiu para 80% para falso-positivo de 3,7%. Apesar da elevação dessa taxa, a mensuração do osso nasal no primeiro trimestre melhorou a eficácia do teste diagnóstico na síndrome de Down.

Ao contrário, De Biasio e Venturini (2002) e Malone *et al.* (2004) não associaram a ausência do osso nasal no primeiro trimestre à T21. De Biasio e Venturini (2002) examinaram retrospectivamente fotografias de fetos obtidas quando da medida da translucência nugal. Eles relataram que o osso nasal estava presente em todos os cinco fetos com T21. Segundo Malone *et al.* (2004), quase todos os estudos que demonstraram a utilidade da avaliação do osso nasal como rastreamento de primeiro trimestre foram feitos em gestações de risco em centros de referência (CICERO *et al.* 2004; ORLANDI *et al.* 2003; OTAÑO *et al.* 2002; VIORA *et al.* 2003). Malone *et al.* (2004) conseguiram medir o osso nasal em apenas 76% dos 6.324 fetos que se submeteram ao exame ultra-sonográfico entre 10 e 13 semanas. O osso foi descrito como presente em nove dos 11 (82%) fetos acometidos pela T21 e em um dos dois casos de T18. Os resultados indicaram que essa medida não melhora a taxa de detecção para aneuploidias em populações não selecionadas.

Entretanto, em revisão bibliográfica publicada por Nicolaides (2004), o autor critica os achados anteriores, uma vez que as técnicas para a obtenção das medidas do osso nasal utilizadas por De Biasio e Venturini (2002) e Malone *et al.* (2004) foram consideradas inapropriadas por ele.

Apesar de diversos autores associarem essa alteração anatômica do osso nasal à síndrome de Down, ela pode ser encontrada em outras aneuploidias. Em trabalho publicado por Cicero *et al.* (2003c), ao estudarem 3.829 fetos entre 11 e 14 semanas, com sucesso na avaliação do osso nasal em 98,9% dos casos, constatou-se sua ausência em 66,9% dos fetos com T21, em 57,1% com T18, em 31,8% com T13, em 8,8% com síndrome de Turner e em 8,3% com outros defeitos. Notou-se, ainda, aumento na ausência do osso nasal

em fetos cromossomicamente normais, cuja origem racial materna era afro-caribenha ou asiática, quando comparados aos de origem caucasiana.

Prefumo *et al.* (2004), avaliando gestantes de diferentes origens étnicas, também evidenciaram diferença na taxa de visibilização do osso nasal no primeiro trimestre. Eles verificaram, ao estudo ecográfico, razão de chances de 2,33 de não se identificar esse osso em fetos normais entre 11 e 14 semanas, filhos de africanas, em relação aos filhos de caucasianas. Nestas, quando comparadas às asiáticas, não se encontrou diferença significativa.

No intuito de rastrear a T21, Cícero *et al.* (2006) realizaram estudo prospectivo em 20.165 fetos entre 11 e 14 semanas utilizando a medida da TN, marcadores bioquímicos e a medida do osso nasal. Os resultados desse trabalho confirmaram a grande associação entre a ausência do osso nasal com a T21 e com outros defeitos cromossômicos, bem como a origem afro-caribenha das pacientes examinadas. Esses achados sugeriram que correções na etnia materna deveriam ser feitas para assegurar a equidade do rastreamento do osso nasal fetal em populações multirraciais. Todavia, Sonek *et al.* (2003) não encontraram diferença no comprimento do osso entre os subgrupos compostos por mulheres de origem afro-caribenha e caucasiana, em gestações de 11 a 40 semanas.

A despeito das variações étnicas, o predomínio da ausência do osso nasal é determinado pela incidência de síndrome de Down na população em estudo, bem como a idade gestacional em que se examina, uma vez que há crescimento linear do osso nasal ao longo da gestação (WILDSCHUT, 2004). A probabilidade da ausência do osso nasal em fetos

euplóides e aneuplóides aumenta quanto mais precoce for a gestação, sendo, portanto, mais apropriado nessa fase referir-se a ele como não visibilizado do que ausente (VILLE, 2006).

Assim, Cicero *et al.* (2003c) não encontraram osso nasal em 3,9 a 4,6% dos fetos euplóides cujos CCN variavam entre 45 e 64mm, ao passo que essa incidência se reduzia para 1,0 a 1,5% com CCN entre 65 e 84mm. Com isso, o risco de T21 foi 17 vezes maior na ausência do osso nasal em fetos cujos CCNs variaram entre 45 e 64mm. No entanto, o mesmo achado diante de um CCN entre 65 e 84mm teve risco elevado em 44 a 48 vezes (CICERO *et al.*, 2003c).

Em recente revisão da literatura, Wenstrom (2005) encontrou, além da variação étnica, outros fatores que poderiam ser responsáveis pela grande diferença entre os resultados encontrados na avaliação do osso nasal. O uso de aparelhos ultra-sonográficos com pobre resolução de imagem, obesidade materna e posição fetal inadequada podem dificultar a visibilização de osso nasal presente, porém pequeno. Ao contrário, uma excelente resolução da imagem pode identificar aquele osso nasal hipoplásico que outros provavelmente iriam considerar ausente. A avaliação do osso nasal hipoplásico parece ser responsável por grande parte dos resultados discordantes (WENSTROM, 2005).

A avaliação da ausência ecográfica do osso nasal é considerada mais difícil do que o estudo da translucência nucal e ainda não está totalmente incorporada ao rastreamento da T21 e de outras cromossomopatias. Mesmo assim, aumenta o grau de suspeição de tais aneuploidias (MONNI *et al.*, 2005). Com isso, torna-se imperativo que os ultrasonografistas que se propõem a examinar o perfil fetal recebam treinamento apropriado e

certificação de sua competência na realização do procedimento (CICERO *et al.*, 2006; MONNI *et al.*, 2005; NICOLAIDES, 2004).

2.4.2 Utilização simultânea das medidas do osso nasal e translucência nugal

O método mais efetivo de rastreamento para a T21 entre 11 e 14 semanas de gestação é a associação da idade materna, translucência nugal e dosagem dos marcadores bioquímicos maternos (PAPP-A e β -hCG). Essa associação relaciona-se à taxa de detecção de 90% para taxa de falso-positivo de 5% (BINDRA *et al.*, 2002; CICERO *et al.*, 2003a; CICERO *et al.*, 2006; MALONE; 2005; NICOLAIDES, 2004; SPENCER *et al.*, 2000; WENSTROM, 2005).

Cicero *et al.* (2003a) realizaram estudo de caso-controle retrospectivo de 100 fetos com T21 e 400 fetos cromossomicamente normais em gestações simples entre 11 e 14 semanas. A partir da análise ultra-sonográfica do osso nasal, da medida da translucência nugal, idade materna e dos marcadores bioquímicos maternos (PAPP-A e fração livre β -hCG), a taxa de detecção da T21 para o falso-positivo de 5% foi de 97%; e para o falso-positivo de 0,5% foi de 91%. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com T21 (presença e ausência do osso nasal) em relação aos outros marcadores de cromossomopatias utilizados. Essa independência entre os marcadores permite efetivamente reduzir a taxa de falso-positivo no rastreamento da T21 ao combiná-los para o cálculo de risco. Viora *et al.* (2003) também consideraram essas variáveis independentes para o cálculo de risco de T21.

Após a medida da translucência nucal, a avaliação do osso nasal demonstrou 70% (19 em 27) de sua ausência nos fetos com T21, 80% (quatro em cinco) nos com T18, 66% (dois em três) nos afetados pela síndrome de Turner, um caso de trissomia parcial do cromossomo 9 e em apenas 0,2% dos fetos euplóides (ZOPPI *et al.*, 2003). Após correlacionar a medida da translucência nucal com a presença ou ausência do osso nasal, constatou-se que fetos com osso nasal ausente apresentavam espessura da translucência nucal aumentada, fossem euplóides ou apresentassem cromossomopatias, divergindo do observado por Cicero *et al.* (2003a).

Em 2005, Orlandi *et al.* demonstraram o papel do osso nasal como método de rastreamento isolado e como parte do exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre. A avaliação do osso nasal foi conduzida em 2.411 pacientes com CCN entre 45 e 84mm, incluindo 15 pacientes com T21, considerando-o ausente apenas diante da inexistência de evidência ultra-sonográfica de sua presença. Os autores avaliaram o osso nasal isoladamente, considerando-o ausente em apenas nove (0,4%) das 2.396 gestações normais e em oito (53,3%) das 15 gestações anormais. Ao se incluir a medida do osso no *screening* de primeiro trimestre (translucência nucal, PAPP-A e porção livre do β -hCG), passou-se a ter taxa de detecção de 84 a 88% para falso-positivo de 1% ou 92 a 95% para falso-positivo de 5%, dependendo da idade gestacional (TAB. 10) Os autores concluíram que a avaliação do osso nasal como marcador de cromossomopatias no primeiro trimestre pode ajudar a aumentar as taxas de detecção e reduzir os falso-positivos.

TABELA 10

Taxa de detecção da síndrome de Down no primeiro trimestre com taxas fixas de falso-positivo usando a porção livre do β -hCG, PAPP-A e TN com e sem avaliação do osso nasal

Idade gestacional	Taxa de 1% de falso-positivo	Rastreamento padrão do primeiro trimestre + osso nasal (%)	Taxa de 5% de falso-positivo	Rastreamento padrão do primeiro trimestre + osso nasal (%)
	Rastreamento padrão do primeiro trimestre (%)		Rastreamento padrão do primeiro trimestre (%)	
10 sem 0 d	80	88	91	95
11 sem 1 d	76	86	88	94
12 sem 0 d	74	85	87	93
13 sem 0 d	73	84	86	92
13 sem 6 d	76	84	86	92
Média	76	86	88	93

Fonte: Orlandi *et al.* (2005).

Monni *et al.* (2005) avaliaram 16.654 fetos de gestações entre 11 e 14 semanas, focando a viabilidade da avaliação da translucência nucal (\geq ao percentil 95) e do osso nasal (presente/ausente), isolados ou em conjunto, no rastreamento da T21. O osso nasal, quando avaliado isoladamente, apresentou sensibilidade e especificidade de 58,3% (IC 95%: 48,3-67,7%) e 99,5% (IC 95%: 99,4-99,6), respectivamente; e quando associado ao aumento da TN, a sensibilidade foi de 80,2% (IC 95%: 71,1-86,9). Esse estudo confirmou que o aumento da TN concomitante à ausência do osso nasal foi mais freqüente nos fetos com T21 do que nos fetos cromossomicamente normais, aumentando, assim, a sensibilidade da detecção. Esses autores consideraram o aumento da TN e a ausência do osso nasal marcadores dependentes.

Foi observado desempenho diferente da avaliação do osso nasal fetal no rastreamento da T21 em populações de alto e baixo risco. Prefumo *et al.* (2006) obtiveram esse dado estudando 7.626 gestações simples entre 11 e 14 semanas. O osso nasal foi avaliado concomitantemente com a medida da translucência nucal em gestações de baixo risco (n= 7116 e 12 casos de T21) em gestantes de alto risco (n= 510 e 23 casos de T21). A análise de regressão logística demonstrou que a ausência do osso nasal e a medida da translucência nucal são variáveis independentes na predição da T21 em populações de alto risco. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da translucência nucal com risco ajustado e osso nasal na detecção da T21 nas gestantes de alto e baixo risco são demonstradas na TAB. 11 elaborada por Prefumo *et al.* (2006).

TABELA 11

Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da translucência nugal com risco ajustado e osso nasal no rastreamento da trissomia 21 nas gestações de baixo e alto risco

Gestações de baixo risco	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo positivo	Valor Preditivo negativo
TN –risco ajustado >1:300	9/12 (75%) (42,8-94,5%)	6792/7098 (95,7%) (95,2-96,1%)	9/314 (2,9%) (1,3-5,4%)	6792/6795 (100%) (99,9-100,0%)
Osso nasal ausente	2/12 (16,7%) (2,1-48,4%)	6182/6354 (97,3%) (96,9-97,7%)	2/174 (1,1%) (0,1-4,1%)	6182/6192 99,8% (99,7-99,9%)
TN –risco ajustado > 1:300 e	2/12 (16,7%) (2,1-48,4%)	6334/6354 (99,7%) (99,5-99,8%)	2/22 (9,1%) (1,1-29,2%)	6334/6344 (99,8%) (99,7-99,9%)
Gestações de alto risco				
TN –risco ajustado >1:300	21/23 (91,3%) (72,0-98,9%)	304/463 (65,7%) (61,1-70,0%)	21/180 (11,7%) (7,4-17,3%)	304/306 (99,3%) (97,7-99,9%)
Osso nasal ausente	10/21 (47,6%) (25,7-70,2%)	407/427 (95,3%) (92,9-97,1%)	10/30 (33,3%) (17,3-52,8%)	407/418 (97,4%) (95,3-98,7%)
TN –risco ajustado > 1:300 e	9/21 (42,9%) (21,8-66,0%)	414/427 (97,0%) (94,9-98,4%)	9/22 (40,9%) (20,7-63,6%)	414/426 (97,2%) (95,1-98,5%)

TN= Translucência nugal; Valores são n/N, % e 95% de intervalo de confiança.

Fonte: Prefumo *et al.* (2006).

Prefumo *et al.* (2006) confirmaram a importância da avaliação do osso nasal no rastreamento de aneuploidias em gestações de alto risco. Porém, o achado paradoxal foi a fraca performance na população de baixo risco, sugerindo considerável dificuldade na

introdução efetiva da avaliação do osso nasal no rastreamento de cromossomopatias no primeiro trimestre.

2.4.3 Curvas de normalidade do osso nasal fetal

As curvas elaboradas por Bunduki *et al.* (2003), Gámez, Ferreiro e Salmeán (2004) e Guis *et al.* (1995) restringiram-se ao segundo trimestre de gravidez, ao passo que Kelekci *et al.* (2004) e Orlandi *et al.* (2003) enfocaram o primeiro trimestre. Mazzoni (2005) e Sonek *et al.* (2003) realizaram estudo englobando desde o primeiro trimestre até o termo.

Estudo multicêntrico realizado por Orlandi *et al.* (2003) compreendeu três serviços: dois italianos e um holandês, totalizando 1.089 fetos entre 11 e 14 semanas. A curva de normalidade do osso nasal foi construída em fetos com CCN entre 45 e 84mm. O critério de inclusão utilizado pelos autores na elaboração da curva foi a presença de cariótipo por biópsia do viló corial, amniocentese ou o período pós-natal. O estudo ecográfico foi realizado por via abdominal, constituindo-se na visão sagital média do perfil facial e feixe acústico perpendicular ao osso nasal, caracterizado por linha ecogênica fina. Um ângulo de insonação de 45° com o plano da face fetal foi utilizado para assegurar que esse osso não estivesse falsamente ausente. A medida foi feita pela colocação dos *cálipers* na posição fora a fora das extremidades do osso. Obteve-se sucesso na avaliação em 1.027 dos 1.089 casos (94,3%). O modelo estatístico de regressão linear foi o utilizado para determinar a taxa de crescimento do comprimento do osso nasal *versus* o CCN. O aumento do tamanho do osso nasal foi de 25,8% (2,48mm para 3,12mm), comparando-se ao CCN de 45mm para 84mm. Os percentis 10, 50 e 90 dos MOMs do osso nasal foram 0,80; 1,01 e 1,24, respectivamente. Nesse grupo de 1.027 casos, o osso nasal esteve ausente em 1%

(10/1000) dos fetos normais e em 66,7% (10/15) dos fetos com T21. Nos cinco casos da T21, em que o osso nasal esteve presente, ele estava abaixo do percentil 50 (ORLANDI *et al.*, 2003).

Kelekci *et al.* (2004) avaliaram 642 gestações simples entre 11 e 14 semanas, sendo o osso nasal medido com sucesso em 600 (93,4%) fetos. A medida foi obtida posicionando-se os *cálipers* nas extremidades do osso. Os resultados não foram incluídos na avaliação do risco para a T21. A análise de regressão linear mostrou curva positiva acompanhando o aumento do CCN. O osso nasal cresceu 1,8 a 3,4mm para o aumento de 46 a 82mm do CCN. Os percentis 5, 50 e 95 dos múltiplos da mediana do osso nasal foram, respectivamente, 0,75, 1,04 e 1,28. Segundo Kelekci *et al.* (2004), as diferenças entre esse estudo e o de Orlandi *et al.* (2003) podem ser devidas à precisão das medidas, especialmente ao ângulo de insonação e às diferenças raciais.

Nesse estudo de Kelekci *et al.* (2004), o osso nasal foi detectado abaixo do 5º percentil em 5,5% (33/594) dos fetos normais e 66,6% (4/6) dos fetos acometidos, sendo dois casos de T21, um de T18, um de síndrome de Turner e duas outras condições anômalas. O osso nasal esteve ausente em um dos dois casos de T21 (50%), enquanto a frequência do osso nasal abaixo do 5º percentil foi de 100%. O osso nasal esteve ausente em dois dos quatro casos de aneuploidia (50%) e a sua frequência abaixo do 5º percentil foi de 75%. Esses achados são compatíveis com os encontrados por Cicero *et al.* (2001) e Otano *et al.* (2002).

A curva de normalidade de Sonek *et al.* (2003) foi construída utilizando-se amostra de 3.537 fetos de origem norte-americana. A técnica empregada incluiu o perfil fetal na linha mediana, com ângulo de insonação de 45º ou 135º. O modelo estatístico de regressão

polinomial de grau 2 foi o que melhor apresentou ajuste para a correlação entre o comprimento do osso nasal e a idade gestacional. A taxa de crescimento do tamanho do osso desacelerou com o evoluir da gestação. Inversamente, a diferença entre os percentis 2,5 e 97,5 aumentou com o avançar da gestação (TAB. 12).

TABELA 12

Valores de normalidade do comprimento do osso nasal fetal (em mm)

Idade Gestacional (semanas)	Indivíduos (N)	2.5%	5%	50%	95%	97.5%
11	16	1.3	1.4	2.3	3.3	3.4
12	54	1.7	1.8	2.8	4.2	4.3
13	59	2.2	2.3	3.1	4.6	4.8
14	82	2.2	2.5	3.8	5.3	5.7
15	103	2.8	3.0	4.3	5.7	6.0
16	134	3.2	3.4	4.7	6.2	6.2
17	203	3.7	4.0	5.3	6.6	6.9
18	252	4.0	4.3	5.7	7.0	7.3
19	388	4.6	5.0	6.3	7.9	8.2
20	440	5.0	5.2	6.7	8.3	8.6
21	322	5.1	5.6	7.1	9.0	9.3
22	208	5.6	5.8	7.5	9.3	10.2
23	157	6.0	6.4	7.9	9.6	9.9
24	121	6.6	6.8	8.3	10.0	10.3
25	123	6.3	6.5	8.5	10.7	10.8
26	96	6.8	7.4	8.9	10.9	11.3
27	80	7.0	7.5	9.2	11.3	11.6
28	103	7.2	7.6	9.8	12.1	13.4
29	95	7.2	7.7	9.8	11.8	12.3
30	104	7.3	7.9	10.0	12.6	13.2
31	92	7.9	8.2	10.4	12.6	13.2
32	66	8.1	8.6	10.5	13.6	13.7
33	54	8.6	8.7	10.8	12.8	13.0
34	41	9.0	9.1	10.9	12.8	13.5
35	37	7.5	8.5	11.0	14.1	15.0
36	40	7.3	7.8	10.8	12.8	13.6
37	36	8.4	8.7	11.4	14.5	15.0
38	13	9.2	9.3	11.7	15.7	16.6
39	12	9.1	9.2	10.9	14.0	14.8
40	6	10.3	10.4	12.1	14.5	14.7

Fonte: Sonek *et al.* (2003).

No Brasil, Mazzoni (2005) realizou estudo observacional, seccional de 625 fetos com idades gestacionais entre 10 e 39 semanas. Os exames foram realizados por via abdominal, por um entre dois observadores com especialização em Medicina Fetal. O cálculo da idade gestacional foi feito por medida do CCN na ultra-sonografia de primeiro trimestre. A metodologia e o modelo estatístico adotados nesse estudo foram semelhantes ao de Sonek *et al.* (2003). Ambos os autores relataram diferença do tamanho do osso nasal cada vez menor entre duas semanas sucessivas, com o avançar da idade gestacional. O GRÁF. 5 mostra a curva de regressão linear construída por Mazzoni (2005) e a TAB. 13 os valores de normalidade estabelecidos por esse autor.

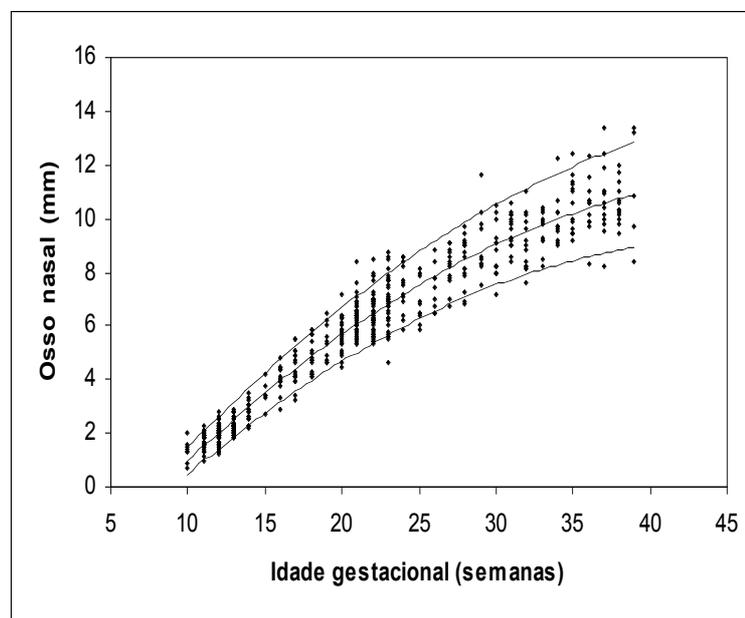


GRÁFICO 3 – Intervalo de referência de 95% para o comprimento do osso nasal.

Fonte: Mazzoni (2005).

TABELA 13

Valores de referência do comprimento do osso nasal fetal

Idade Gestacional (semanas)	N	Média	Desvio	2,5%	5%	10%	50%	90%	95%	97,5%
10	8	1,0	0,26	0,5	0,6	0,7	1,0	1,3	1,4	1,5
11	38	1,5	0,28	1,0	1,0	1,1	1,5	1,9	2,0	2,1
12	83	2,0	0,31	1,4	1,5	1,6	2,0	2,4	2,5	2,6
13	48	2,5	0,33	1,9	2,0	2,1	2,5	3,0	3,1	3,2
14	16	3,0	0,36	2,3	2,4	2,6	3,0	3,5	3,6	3,7
15	6	3,5	0,38	2,7	2,9	3,0	3,5	4,0	4,1	4,2
16	17	4,0	0,41	3,2	3,3	3,4	4,0	4,5	4,6	4,8
17	20	4,4	0,43	3,6	3,7	3,9	4,4	5,0	5,1	5,3
18	17	4,8	0,46	3,9	4,1	4,3	4,8	5,4	5,6	5,7
19	10	5,3	0,49	4,3	4,5	4,6	5,3	5,9	6,1	6,2
20	25	5,7	0,51	4,7	4,8	5,0	5,7	6,3	6,5	6,7
21	56	6,1	0,54	5,0	5,2	5,4	6,1	6,8	7,0	7,1
22	54	6,5	0,56	5,4	5,5	5,7	6,5	7,2	7,4	7,6
23	34	6,8	0,59	5,7	5,9	6,1	6,8	7,6	7,8	8,0
24	13	7,2	0,61	6,0	6,2	6,4	7,2	8,0	8,2	8,4
25	10	7,5	0,64	6,3	6,5	6,7	7,5	8,3	8,6	8,8
26	9	7,8	0,66	6,5	6,8	7,0	7,8	8,7	8,9	9,2
27	13	8,2	0,69	6,8	7,0	7,3	8,2	9,0	9,3	9,5
28	16	8,5	0,72	7,1	7,3	7,5	8,5	9,4	9,6	9,9
29	11	8,8	0,74	7,3	7,5	7,8	8,8	9,7	10,0	10,2
30	14	9,0	0,77	7,5	7,8	8,0	9,0	10,0	10,3	10,5
31	15	9,3	0,79	7,7	8,0	8,3	9,3	10,3	10,6	10,8
32	14	9,5	0,82	7,9	8,2	8,5	9,5	10,6	10,9	11,1
33	11	9,8	0,84	8,1	8,4	8,7	9,8	10,8	11,1	11,4
34	11	10,0	0,87	8,3	8,6	8,9	10,0	11,1	11,4	11,7
35	13	10,2	0,89	8,4	8,7	9,0	10,2	11,3	11,7	11,9
36	12	10,4	0,92	8,6	8,9	9,2	10,4	11,6	11,9	12,2
37	13	10,6	0,95	8,7	9,0	9,4	10,6	11,8	12,1	12,4
38	13	10,7	0,97	8,8	9,1	9,5	10,7	12,0	12,3	12,6
39	5	10,9	1,00	8,9	9,2	9,6	10,9	12,2	12,5	12,8

Fonte: Mazzoni (2005).

Nos estudos que compreenderam faixa de idade gestacional mais ampla, a variabilidade do osso nasal foi maior quanto mais avançada a gestação (GUIS *et al.*, 1995; MAZZONI, 2005; SONEK *et al.*, 2003). Os trabalhos de Bunduki *et al.* (2003) e Gàmez, Ferreiro e Sálman (2004), contudo, desenvolvidos especificamente no segundo trimestre demonstraram variabilidade estável.

Todas as curvas de normalidade elaboradas demonstraram que o osso nasal é maior quanto maior for a idade gestacional (BUNDUKI *et al.*, 2003; GÀMEZ; FERREIRO; SALMEÁN, 2004; GUIIS *et al.*, 1995; KELEKCI *et al.*, 2004; MAZZONI; 2005; ORLANDI *et al.*, 2003; SONEK *et al.*, 2003).

2.4.4 Reprodutibilidade da medida do osso nasal fetal

A avaliação ecográfica do osso nasal fetal no primeiro trimestre exige adequado treinamento profissional, uma vez que é mais difícil do que a mensuração da translucência nugal (CICERO *et al.*, 2006; OTAÑO *et al.*, 2002; VIORA *et al.*, 2003; ZOPPI *et al.*, 2003;). Cicero *et al.* (2003b) afirmaram que entre os ultra-sonografistas experientes há boa concordância na definição de presença e ausência do osso nasal.

Guis *et al.* (1995) descreveram variações inter e intra-observador de 6,2% e 10,7%, respectivamente.

Em estudo no qual a avaliação da medida do osso nasal foi feita por meio de filmagens dos exames ultra-sonográficos, Senat, Bernard e Boulvain (2003) registraram razoável concordância entre os observadores e índice Kappa em torno de 0,40 na avaliação intra-observador.

É possível avaliar e mensurar o osso nasal a partir da 10ª semana. Esta foi a conclusão a que chegaram Kanellopoulos, Katsetos e Economides (2003), em estudo ultra-sonográfico

do primeiro trimestre. As mensurações foram reprodutíveis, com variação mínima tanto inter quanto intra-observador.

2.5 Associação dos três métodos

A busca pelo melhor método de rastreamento das cromossomopatias tem sido uma constante nos últimos 25 anos. A medida da translucência nucal ganhou espaço, oferecendo boa sensibilidade e especificidade (NICOLAIDES; BRIZOT; SNIJDERS, 1994). Outros métodos ultra-sonográficos, como a avaliação do ducto venoso (MATIAS *et al.*, 1998b) e a avaliação do osso nasal (CICERO *et al.*, 2001) foram pesquisados de forma isolada ou associados para aumentar o arsenal propedêutico do rastreamento do primeiro trimestre. Na busca por melhores sensibilidades e especificidades, as associações dos métodos de rastreamento vêm sendo descritas principalmente no primeiro trimestre da gestação (NICOLAIDES *et al.*, 2005).

Nos exames ultra-sonográficos realizados entre 11 e 14 semanas de gestação, demonstrou-se que a T21 está associada à ausência do osso nasal e ao aumento da impedância do fluxo do ducto venoso durante a contração atrial (NICOLAIDES *et al.*, 2005).

Na associação de dados de nove estudos, o osso nasal esteve ausente em 176/12.652 (1,4%) dos fetos cromossomicamente normais e em 274/397 (69%) dos fetos com T21, portanto, a razão de probabilidade para a ausência do osso nasal foi de 49,3 (CICERO *et al.*, 2001; 2003c; 2004; ORLANDI *et al.*, 2003; OTANO *et al.*, 2002; SENAT;

BERNARD; BOULVAIN, 2003; VIORA *et al.*, 2003; WONG; CHOI; HO, 2003; ZOPPI *et al.*, 2003).

Nos dados de seis estudos, o fluxo normal do ducto venoso foi observado em 273/5.462 (5%) dos fetos cromossomicamente normais e em 108/131 (84,2%) dos fetos com T21, logo, a razão de probabilidade do fluxo anormal do ducto venoso foi de 16,5 (ANTOLIN *et al.*, 2001; BORRELL *et al.*, 2003; MATIAS *et al.*, 1998b; MAVRIDES *et al.*, 2002; MURTA *et al.*, 2002; ZOPPI *et al.*, 2002).

Nicolaides *et al.* (2005), em estudo multicêntrico, avaliaram em duas etapas 75.821 gestações simples entre 11 e 14 semanas. Após a combinação da TN com os marcadores bioquímicos maternos (fração livre do β -hCG e PAPP-A) e utilizando um risco individual com *cut-off* de 1/100, as pacientes foram agrupadas em três grupos de risco: alto, intermediário e baixo. No primeiro grupo, com risco fetal $\geq 1/100$, todas as pacientes fizeram biopsia de vilo corial, representando 2,5% do total da população estudada, contendo 81,5% dos casos de T21 e 72,6% das outras cromossomopatias. O segundo grupo, com risco fetal $< 1/1.000$, constituiu-se de 80% da população estudada e teve apenas 4% de todas as cromossomopatias. No terceiro grupo, com risco fetal entre 1/101 e 1/1.000, novas avaliações de risco foram feitas por meio de exames ultra-sonográficos para determinar a ausência ou a presença do osso nasal e doppler normal ou anormal do ducto venoso. Nesse estudo foram identificadas 544 gestações com anomalias cromossômicas, sendo 325 casos de T21, 122 de T18 ou 13, 38 de síndrome de Turner e 59 de outras cromossomopatias (NICOLAIDES *et al.*, 2005).

Os achados desse estudo prospectivo no rastreamento de primeiro trimestre da T21 combinando a idade materna à TN e marcadores bioquímicos maternos estiveram associados à taxa de detecção de 90, 75 e 80% para as respectivas taxas de falso-positivo de 5, 1 e 2%. No rastreamento em duas etapas, utilizado no grupo considerado intermediário, as taxas de detecção variaram dependendo do método utilizado na segunda etapa, de 92,0% para a ausência do osso nasal e 94,2% para o aumento da impedância no ducto venoso, sendo as respectivas taxas de falso-positivos de 2,1 e 2,7%. Segundo Nicolaidis *et al.* (2005), na reavaliação de tais fetos seria necessário o exame de apenas um dos marcadores (osso nasal ou ducto venoso) variando com a experiência do ultrasonografista, bem como com a posição do feto (NICOLAIDES *et al.*, 2005).

Prefumo *et al.* (2005) realizaram estudo prospectivo em centro de referência para Medicina Fetal, onde avaliaram o valor de se agregarem à medida da translucência nucal a avaliação do osso nasal (presente/ ausente) e o fluxo no ducto venoso durante a contração atrial (presente/ ausente/ reverso), no rastreamento da T21 no primeiro trimestre. Foram consideradas gestações de risco aquelas em que a medida da TN associada à idade materna estipulava risco fetal maior de 1/300, anormalidade fetal em gestação anterior e suspeita de anormalidade fetal na atual gestação. Esse trabalho envolveu 628 fetos entre 11 e 14 semanas, tendo sido possível a avaliação do osso nasal e do ducto venoso em 572 fetos. Destes, 497 (86,9%) foram normais, 47 (8,2%) com T21, 12 (2,1%) com T18, cinco (0,9%) com T13 e quatro (0,7%) monossomias X. A concordância entre as medidas da TN, do osso nasal e do DV no rastreamento da T21 está demonstrada nas TAB. 14, 15 e 16 de Prefumo *et al.* (2005).

TABELA 14

Concordância entre a translucência nucal – com risco ajustado e o exame do ducto venoso em 47 fetos com trissomia 21

Fluxo no ducto venoso	Translucência nucal - Risco ajustado	
	> 1:300	<= 1:300
Anormal	17 (36)	1 (2)
Normal	24 (51)	5 (11)

Valores são n (%). Coeficiente kappa 0.09, $P = .24$.

Fonte: Prefumo *et al.* (2005).

TABELA 15

Concordância entre a translucência nucal – com risco ajustado e a medida do osso nasal em 47 fetos com trissomia 21

Osso Nasal	Translucência nucal - Risco ajustado	
	> 1:300	<= 1:300
Ausente	17 (36)	2 (4)
Presente	24 (51)	4 (9)

Valores são n (%). Coeficiente kappa 0.03, $P = .71$.

Fonte: Prefumo *et al.* (2005).

TABELA 16

Concordância entre ducto venoso e a medida do osso nasal em 47 fetos com trissomia 21

Fluxo no ducto venoso	Osso nasal	
	Ausente	Presente
Anormal	11 (23)	7 (15)
Normal	8 (17)	21 (45)

Valores são n (%). Coeficiente kappa 0.33, $P = .02$.

Fonte: Prefumo *et al.* (2005).

A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a medida da TN após a correção do risco (>1/300), ducto venoso e osso nasal, para toda a população estão na TAB. 17. Todas as três medidas demonstraram-se independentes, mas a associação do ducto venoso e o osso nasal não levou à melhora no diagnóstico (PREFUMO *et al.*, 2005).

TABELA 17

Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da translucência nugal com risco ajustado, ducto venoso e osso nasal no rastreamento da trissomia 21 na população geral estudada

	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo positivo	Valor Preditivo negativo
TN –risco ajustado >1:300	41/47, 87.2 (74.3 - 95.2)	247/497, 49.7 (45.2 - 54.2)	41/291, 14.1 (10.3 - 18.6)	247/253, 97.6 (94.9 - 99.1)
Fluxo anormal no ducto venoso	18/47, 38.3 (24.5 - 53.6)	471/497, 94.8 (92.4 - 96.6)	18/44, 40.9 (26.3 - 56.8)	471/500, 94.2 (91.8 - 96.1)
Osso nasal ausente	19/47, 40.4 (26.4 - 55.7)	464/497, 93.4 (90.8 - 95.4)	19/52, 36.5 (23.6 - 51.0)	464/492, 94.3 (91.9 - 96.2)
TN- risco ajustado > 1:300 e Fluxo anormal no ducto venoso	17/47, 36.2 (22.7 - 51.5)	483/497, 97.2 (95.3 - 98.5)	17/31, 54. (36.0 - 72.7)	483/513, 94.2 (91.8 - 96.0)
TN –risco ajustado > 1:300 e Osso nasal ausente	17/47, 36.2 (22.7 - 51.5)	472/497, 95.0 (92.7 - 96.7)	17/42, 40.5 (25.6 - 56.7)	472/502, 94.0 (91.6 - 95.9)
TN –risco ajustado > 1:300 e Fluxo anormal no ducto e Osso nasal ausente	10/47, 21.3 (10.7 - 35.7)	495/497, 99.6 (98.6 - 100)	10/12, 83.3 (51.6 - 97.9)	495/532, 93.0 (90.5 - 95.1)

TN = translucência nugal

Valores são n/N, % e (95% de intervalo de confiança).

Fonte: Prefumo *et al.* (2005).

Os dados do estudo anterior sugeriram que, apesar da população em questão ser considerada de alto risco de cromossomopatias, a adição da avaliação do osso nasal e do

fluxo no ducto venoso em série no primeiro trimestre, pode reduzir a taxa de falso-positivo pela metade no rastreamento da T21.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de três curvas de normalidade ultra-sonográficas (translucência nucal, osso nasal e ducto venoso) em gestações entre 11 e 14 semanas no diagnóstico de cromossomopatias.

3.2 Objetivo secundário

Comparar a associação de duas ou mais curvas no diagnóstico de cromossomopatias em gestações entre 11 e 14 semanas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo observacional, seccional, que avaliou 1.031 fetos entre 11 e 14 semanas de gestação. Os exames ultra-sonográficos foram realizados no período entre 18/02/2002 e 25/07/2005.

4.2 Pacientes

Para elaboração da pesquisa, acompanharam-se 1.031 fetos de gestações simples cujas mães foram encaminhadas para exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre na clínica GENNUS - Núcleo de Medicina Fetal, Belo Horizonte. Após a seleção estabelecida pelos critérios de exclusão, esse número ficou reduzido a 744 pacientes.

4.2.1 Critérios de inclusão

Participaram do estudo todos os fetos cuja idade gestacional calculada pela biometria correspondia ao período entre 11 e 14 semanas.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os fetos sem cariótipo ou aqueles de que não se conseguiu o seguimento neonatal (287).

4.3 Métodos

4.3.1 Exame ultra-sonográfico

Os exames ultra-sonográficos foram realizados por um entre dois observadores com especialização em Medicina Fetal e com ampla experiência, habilitados pela *Fetal Medicine Foundation*. O equipamento utilizado durante o estudo foi Aspen (*Acusson, Mountain View, CA, Estados Unidos da América*), com função *cineloop*, capacidade de ampliação significativa da imagem e com calipers que realizam medidas com precisão de décimos de milímetro. Os exames foram feitos por via abdominal, com transdutores convexos de 3,5; 5,0 e 7,0Mhz . Quando a imagem ecográfica não era satisfatória por via abdominal, realizava-se complementação com estudo endovaginal com transdutor de 5,0-7,5Mhz.

4.3.2 Cálculo da idade gestacional

O cálculo da idade gestacional foi feito a partir da data da última menstruação e confirmada pela medida do comprimento crânio-caudal no momento do exame ultra-sonográfico (variando de 45 a 84mm). Diante da discordância maior ou igual a sete dias

entre a idade gestacional cronológica e a calculada pelo comprimento cabeça-nádega, considerou-se a idade calculada pela ultra-sonografia.

4.3.3 Medida da translucência nucal

- O comprimento cabeça-nádega mínimo para realizar a medida da translucência nucal foi de 45mm e o máximo de 84mm.
- Foi realizada magnificação da imagem de forma que 75% do feto ocupasse o monitor de ultra-som. A magnificação foi considerada adequada quando para cada movimento dos calípers existia a variação da medida de 0,1mm.
- A medida da TN foi tomada após obter-se imagem sagital do feto. Essa imagem também foi aproveitada para a realização do CCN.
- A medida da TN foi realizada com o feto em posição neutra, sem hiperdistensão ou flexão acentuada do pescoço fetal.
- Cuidou-se em distinguir-se pele fetal da membrana amniótica.
- Realizou-se a medida da espessura máxima do espaço anecóico existente entre a pele fetal e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical (FIG. 3). Foram utilizados calípers em cruz posicionados de forma que sua linha transversal caísse sobre o limite da pele e do tecido celular subcutâneo, medindo-se, assim, somente o espaço anecóico.
- Foram realizadas no mínimo três medidas da TN, sendo considerada a maior para o estudo.
- Existindo circular de cordão, foi feita a medida da translucência acima e abaixo do cordão, utilizando-se para cálculo do risco fetal a menor medida.



FIGURA 3 – Imagem ultra-sonográfica do feto mostrando a medida da translucência nucal.

4.3.4 Dopplervelocimetria do ducto venoso

A localização dopplervelocimétrica do ducto venoso foi feita a partir de corte longitudinal, para-sagital direito no nível do tronco, onde se identificou pelo mapa de cor a veia umbilical intra-hepática. Na sua porção distal observou-se o ducto venoso unindo-se à veia cava inferior por meio do seu padrão característico de alta velocidade de fluxo, fato que levou à sua representação com expressiva intensidade de cor. Tons de cor laranja tendendo ao amarelo puderam ser visibilizados, facilitando sua localização para estudo. A janela doppler pulsátil foi colocada na porção média do ducto, entre o ducto proximal (seio

umbilical) e a porção distal (união do ducto venoso e a veia cava inferior) – (FIG. 4). Essa localização diminuiu a possibilidade de contaminação do sinal doppler pelos fluxos adjacentes, que pode ser interpretado erroneamente como a onda patogênica que apresenta fluxo reverso verdadeiro. O ângulo entre o feixe emitido e a direção do fluxo sanguíneo no vaso sempre foi corrigido considerando-se adequado o sonograma registrado com medida entre zero e 30 graus. O sonograma típico do ducto venoso foi obtido após o registro de pelo menos três espectros de onda consecutivos e uniformes na ausência de movimentos fetais.

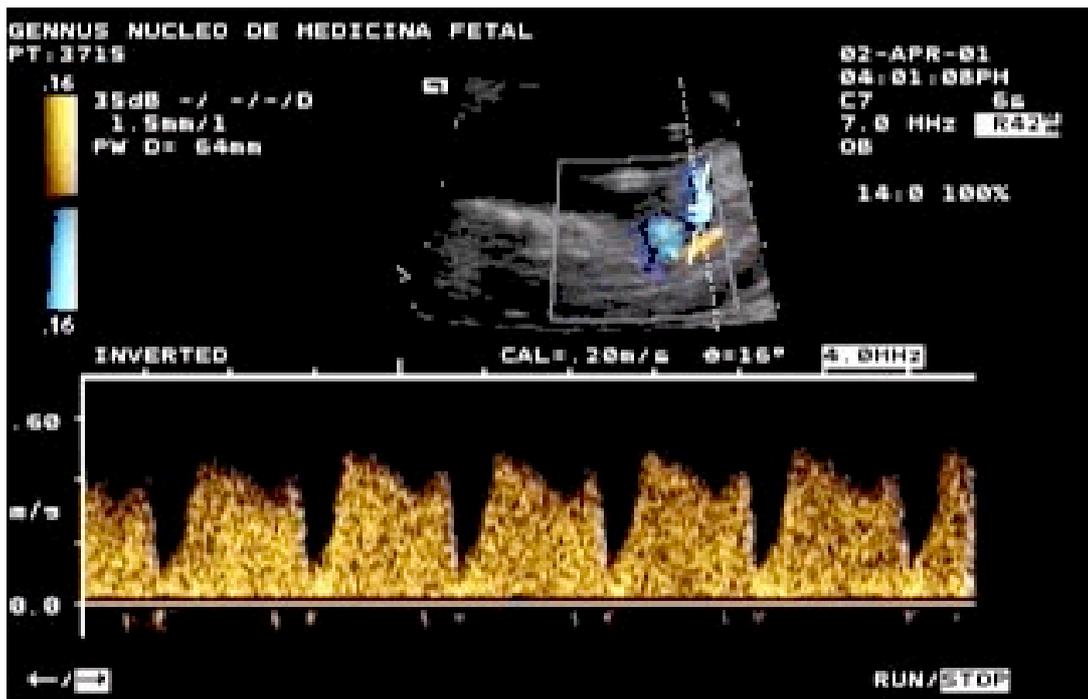
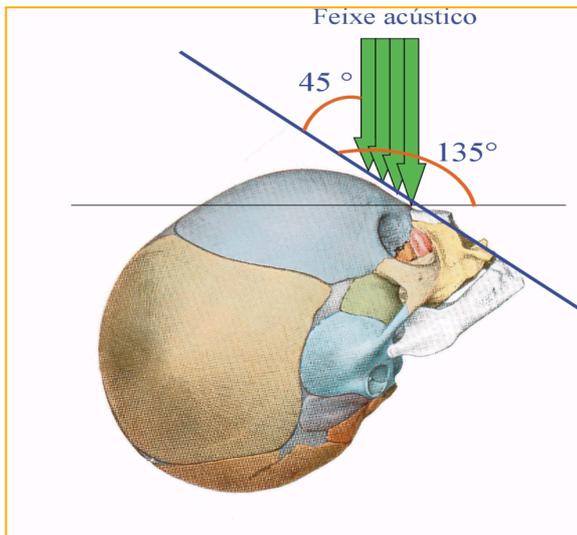


FIGURA 4 – Janela do doppler pulsátil no interior do ducto venoso.

4.3.5 Medida do osso nasal

Com a finalidade de adquirir mensuração adequada, utilizou-se a imagem do perfil da face fetal. A ampliação de imagem no monitor permitiu a demonstração apenas do crânio e da porção superior do tórax fetal no primeiro trimestre. O ângulo de insonação é crucial para a obtenção de uma imagem nítida do osso nasal. Sendo assim, o feixe acústico teve que incidir em um ângulo de 90° sobre essa estrutura (FIG. 5a e 5b). Esse ângulo de insonação foi obtido posicionando-se o plano da face fetal (linha imaginária que passa da frente ao mento) em um ângulo de 45° ou 135° em relação ao feixe acústico que é vertical ao monitor. Não foi realizada mensuração com outra angulação, uma vez que há mudança na identificação do osso nasal quando se fazem insonações em ângulos inadequados.



5a



5b

FIGURAS 5a e 5b - Posição correta do perfil da face fetal em feto de primeiro trimestre com osso nasal normal.

Fonte 5a: Modificado de Sobotta e Becher (1977). Atlas de Anatomia Humana

A medida eleita como a mais adequada foi registrada no banco de dados. No caso de haver mais de uma medida de boa qualidade, calculou-se a média aritmética, utilizando-se o resultado.

A translucência nucal foi considerada alterada acima do 95º percentil e a medida dopplervelocimétrica da onda A do ducto venoso e do osso nasal considerou-se alterada abaixo do 5º percentil.

4.3.6 Diagnóstico da presença ou ausência de cromossomopatias

A investigação do cariótipo fetal no período pré-natal foi realizada a pedido do médico da gestante por meio de exames invasivos na presença das seguintes indicações: idade materna avançada (≥ 35 anos), filho anterior com cromossomopatia, teste positivo de rastreamento para cromossomopatias (translucência nucal, teste bioquímico ou ultrasonografia morfológica), ansiedade materna ou quando existiam outras indicações para o exame invasivo (ex.: suspeita de infecção congênita). Nos casos de aborto ou óbito fetal, mesmo na ausência de risco materno, o exame foi feito quando havia autorização dos pais. Foram considerados cromossomicamente normais aqueles fetos cujo cariótipo teve como resultado 46, XX ou 46, XY.

Nas situações em que a investigação do cariótipo não foi realizada durante a gestação, os recém-nascidos foram submetidos a exame clínico realizado por pediatra experiente, que descartou, baseado nas características fenotípicas, as principais cromossomopatias (trissomias do 13, 18 e 21; monossomia – X e triploidia). As informações do resultado da

gestação foram obtidas por correspondência enviada pela paciente em impresso próprio (APÊNDICE A). Na falta deste, fez-se contato telefônico com as pacientes para a obtenção das informações. Como alternativa adicional, obtiveram-se os dados através do contato com o médico obstetra assistente.

4.3.7 Exames invasivos

Antes da obtenção de amostra do vilo corial, a gestante era informada sobre a técnica e o risco, assinando um termo de consentimento informado (APÊNDICES B; C). A investigação do fator *Rhesus* (Rh) e infecções maternas (vírus da imunodeficiência humana – HIV, hepatite B) foi feita rotineiramente. As mães Rh negativo e coombs indireto negativo receberam imunoglobulina (300µg/IM). Para a realização da biopsia de vilo corial foi adotada a técnica transabdominal em todas as pacientes. Antes do exame foram avaliados os dados fetais de CCN, TN, ON, FCF e doppler do ducto venoso. O procedimento foi realizado na sala de ultra-sonografia. Após a anti-sepsia com álcool iodado, foi aplicada anestesia local de pele subcutânea, musculatura abdominal e peritônio parietal do útero com 10ml de lidocaína (2% sem vasoconstritor). Com a visualização contínua do local da punção placentária, utilizou-se agulha de duplo lúmen (17-19 G) e seringa de 20ml contendo meio de cultura. A partir de pressão negativa, foi aspirada quantidade suficiente de material para a realização de preparo direto e cultura (aproximadamente 30µg de córion frondoso). Os dados fetais, bem como a avaliação da área placentária da coleta, foram reavaliados.

4.3.8 Método de análise

4.3.8.1 Tamanho amostral

O dimensionamento da amostra para estimar a sensibilidade e a especificidade de um teste diagnóstico é realizado utilizando-se aproximação pela distribuição normal (ARKIN; WACHTEL, 1990). Empregando-se 95% de confiança, estimativa de 0,95 para a especificidade (BRIZOT *et al.*, 2001) e erro de 0,017 para essa estimativa, o tamanho adequado da amostra é de 632 gestações de fetos normais. Para sensibilidade de 0,95 (BRIZOT *et al.*, 2001) e erro de 0,058, é necessária amostra de 55 gestações de fetos com cromossomopatia.

4.3.8.2 Qualidade de testes diagnósticos

Em estudos para a determinação do grau de confiabilidade de um teste diagnóstico, o pesquisador utiliza-o primeiramente em dois grupos muito específicos de pessoas: um de portadores da doença perfeitamente caracterizada e outro de pacientes sem a doença em questão. Os resultados desta pesquisa podem ser representados na TAB. 18.

TABELA 18

Esquema do resultado de estudos de testes diagnósticos

Doença	Teste		Total
	Positivo	Negativo	
Presente	<i>A</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
Ausente	<i>C</i>	<i>d</i>	<i>d+c</i>
Total	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n</i>

Adaptado de Soares (2002)

Na análise da qualidade de testes diagnósticos, interessa conhecer duas medidas muito importantes: sensibilidade e especificidade. A primeira mede a capacidade de reação do teste em paciente afetado, enquanto a segunda mede a não reação do teste em pacientes não afetados pela doença, isto é, o teste é específico para a doença em questão.

Essas medidas de validade foram calculadas de acordo com Campbell e Machin (1993), levando-se em consideração as seguintes definições: sensibilidade (*s*) é o número de indivíduos com cromossomopatias e que possuíam teste anormal/ número total de indivíduos com cromossomopatias. Utilizando a notação da TAB. 18: $s = \frac{a}{a+b}$. A especificidade (*e*), por sua vez, é o número de indivíduos normais e que possuíam teste normal/ número total de indivíduos normais. Pela TAB. 18: $e = \frac{d}{d+c}$.

Embora a sensibilidade e a especificidade sejam bons índices ilustrativos e bons sintetizadores das qualidades gerais de um teste, é importante conhecer também dois outros índices: VPP e VPN.

Vecchio (1966) sugere o cálculo de VPP e VPN na TAB. 19, onde p é a prevalência da doença na população de interesse, isto é, a proporção de pessoas doentes ou a probabilidade de doença pré-teste.

TABELA 19

Probabilidades necessárias ao cálculo de valor preditivo positivo e
valor preditivo negativo

População	Proporção	Proporção com resultado	
		Positivo	Negativo
Doente	P	Ps	$p(1-s)$
Sadia	$1-p$	$(1-p)(1-e)$	$(1-p)e$
Total	1	$ps+(1-p)(1-e)$	$p(1-s)+(1-p)e$

Adaptado de Vecchio (1966)

O VPP é obtido dividindo-se a frequência dos “verdadeiros” positivos, aqueles oriundos de pacientes doentes, pelo total de positivos:

$$VPP = \frac{ps}{ps + (1-p)(1-e)}$$

Considerando-se os “verdadeiros” negativos, obtém-se o VPN:

$$VPN = \frac{(1-p)e}{p(1-s) + (1-p)e}$$

4.3.8.3 Combinação de testes diagnósticos

A associação de testes eleva a qualidade do diagnóstico, diminuindo o número de resultados incorretos. Uma maneira de se formar um teste múltiplo a partir dos resultados de dois testes é a combinação em série. Nesse caso, o resultado do teste será considerado positivo se o resultado de todos os testes for positivo.

No caso de combinação de dois testes (A e B), a sensibilidade do teste em série é $s_S = s_A \times s_B$ e a especificidade $e_S = e_A + e_B - e_A \times e_B$. Essas expressões podem ser facilmente estendidas para o caso de mais de dois testes. Detalhes podem ser encontrados em Hirsch e Rielgelman (1996).

Na ausência de distribuição normal, a comparação das medidas de ON, DV e TN entre os fetos foi realizada utilizando-se o teste de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal-Wallis, de acordo como número de grupos em análise (SIEGEL, 1975).

A concordância entre os diferentes marcadores de fetos com cromossomopatias foi avaliada usando-se o coeficiente *Kappa*. Utilizou-se o *software* estatístico SPSS 12.0 *for Windows*. O valor-p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4.3.9 Método da pesquisa bibliográfica

As bases de dados utilizadas neste trabalho foram PUBMED, LILACS, MEDLINE e SCIELO, com a combinação dos seguintes descritores: transtornos cromossômicos/

diagnóstico, transtornos cromossômicos/ ultra-sonografia, osso nasal/ anormalidades, medição da translucência nucal, ducto venoso, valores de referência, idade gestacional.

4.3.10 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP), sob o número ETIC 0237/06 .

5 RESULTADOS

Realizou-se estudo seccional em 1.031 fetos entre 11 e 14 semanas de gestação.

Após a seleção a partir dos critérios de exclusão, esse número foi reduzido para 744 fetos, sendo 687 (92,3%) normais e 57 (7,7%) com alguma cromossomopatia. No grupo dos fetos normais, 139 (20,2%) realizaram o cariótipo e 548 (79,8%) não realizaram o cariótipo, mas não apresentavam sinais fenotípicos de cromossomopatias ao exame clínico.

A distribuição das cromossomopatias bem como a prevalência podem ser vistas na TAB. 20.

TABELA 20

Distribuição das cromossomopatias e prevalência

	Frequência	Percentual	Prevalência
47XX, i (18)	1	1,8%	0,1%
47xx1+Marcador	1	1,8%	0,1%
47XYY	1	1,8%	0,1%
Deleção do cromossomo 18q21	1	1,8%	0,1%
Inversão do cromossomo 9, 46 XX	2	3,6%	0,3%
Mosaicismo	2	3,5%	0,3%
Translocação	2	3,5%	0,3%
Triploidia	1	1,8%	0,1%
Trissomia 13	4	7,0%	0,5%
Trissomia 18	12	21,1%	1,6%
Trissomia 21	25	43,9%	3,4%
Síndrome de Turner	5	8,8%	0,7%
Total	57	100%	

Entre as características da população estudada, a idade materna variou de 16 a 46 anos, com média de 32,7 anos (dp \pm 5,43). A idade gestacional média de avaliação foi de 12

semanas ($dp \pm 0,76$), variando de 11 a 14 semanas, enquanto o CCN médio foi de 62,9mm ($dp \pm 8,94$), variando de 46 a 84mm.

De acordo com os grupos estudados, a variação das medidas da translucência nucal, do ducto venoso e do osso nasal, bem como a média, mediana e o desvio-padrão são demonstrados nas TAB. 21 e 22. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre esses grupos. Ressaltam-se dois fetos cromossomicamente normais: o primeiro cuja TN mediu 22mm, apresentou higroma cístico que evoluiu para hidropsia não imune, com óbito na 19ª semana de gestação; o segundo feto com DV alterado (onda A = 34cm/s) apresentou cardiopatia complexa, bloqueio átrio-ventricular total, arritmia cardíaca, também evoluiu para hidropsia não imune, com óbito na 17ª semana de gestação.

TABELA 21

Variação das medidas da translucência nucal, do ducto venoso e do osso nasal entre fetos normais e cromossomopatas

	Normais					Cromossomopatas					Valor-p (*)
	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	DP	
TN	0,60	1,80	22,00	1,85	1,24	0,90	4,00	12,00	4,42	2,72	0,000
Ducto venoso	-34,00	6,00	24,00	3,92	4,94	-36,00	-4,00	11,00	-3,52	8,36	0,000
Osso nasal	0,00	2,00	5,00	2,00	0,42	0,00	1,30	3,10	1,16	0,89	0,000

TN (mm); DV (cm/s) e ON(mm)

(*) Teste de Mann-Whitney comparando as médias normais vs. cromossomopatas

TABELA 22

Variação das medidas da translucência nucal, do ducto venoso e osso nasal entre as outras cromossomopatias e trissomia do cromossomo 21

	Outras trissomias					Trissomia 21					Valor-p (*)
	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	DP	
TN	0,90	4,15	12,00	4,43	3,32	1,20	3,90	8,50	4,42	1,75	0,000
Ducto venoso	-36,00	-7,00	11,00	-4,06	9,75	-20,00	-4,00	4,00	-2,79	6,16	0,000
Osso nasal	0,00	1,55	2,70	1,32	0,74	0,00	1,20	3,10	0,97	1,04	0,000

TN (mm); DV (cm/s) e ON(mm)

(*) Teste de Kruskal Wallis comparando as médias normais vs. outras cromossomopatias vs. trissomia 21

A TAB. 23 mostra a distribuição do número de fetos (normais e cromossomopatas), na qual se avaliaram as medidas da translucência nucal, ducto venoso e osso nasal. Nesse período, um feto apresentou agenesia do ducto venoso (comprovada por exame anátomo-patológico), não sendo possível avaliá-lo. A distribuição dessas medidas entre as idades gestacionais está na TAB. 24.

TABELA 23

Número de fetos avaliados pelos diferentes métodos

	Translucência nucal	Ducto Venoso	Osso nasal
Normal	687	687	326
Com cromossomopatia	57	56	33
Total	744	743	359

TABELA 24

Número de fetos e medidas dos diferentes métodos
segundo a idade gestacional

IG	TN			DV			ON		
	N (%)	Média	DP	N (%)	Média	DP	N (%)	Média	DP
11	176 (23,7)	1,82	1,39	176 (23,7)	2,49	4,72	67 (18,6)	1,64	0,46
12	380 (51,0)	2,01	1,70	379 (51,0)	3,87	5,38	190 (53,0)	1,92	0,38
13	166 (22,3)	2,21	1,17	166 (22,3)	3,76	5,95	92 (25,6)	2,18	0,66
14	22 (3,00)	3,25	2,45	22 (3,00)	-1,36	9,86	10 (2,80)	1,55	1,13

5.1 Concordância dos testes diagnósticos

A concordância entre as medidas da translucência nucal, ducto venoso e osso nasal nos fetos cromossomopatas foi feita utilizando-se o coeficiente Kappa. As variáveis analisadas demonstraram ser independentes, como mostram as TAB. 25, 26 e 27.

TABELA 25

Concordância entre translucência nucal e ducto venoso
em 56 fetos cromossomopatas

TN	DV		Total
	NORMAL	ALTERADO	
NORMAL	4 (7,1)	11 (19,6)	15
ALTERADO	4 (7,1)	37 (66,1)	41
Total	8	48	56

Valores: n (%). Kappa: 0,198.

TABELA 26

Concordância entre translucência nucal e osso nasal
em 33 fetos cromossomopatas

Translucência nucal	Osso nasal		Total
	NORMAL	ALTERADO	
NORMAL	3 (9,1)	4 (12,1)	7
ALTERADO	10 (30,3)	16 (48,5)	26
Total	13	20	33

Valores: n (%). Kappa: 0,033.

TABELA 27

Concordância entre osso nasal e ducto venoso
em 33 fetos cromossomopatas

ON	DV		Total
	NORMAL	ALTERADO	
NORMAL	3 (9,1)	10 (30,3)	13
ALTERADO	4 (12,1)	16 (48,5)	20
Total	7	26	33

Valores: n (%). Kappa: 0,033.

5.2 Avaliação dos testes diagnósticos

Foram estudados os seguintes testes diagnósticos:

- TN
- ON
- DV
- TN + ON
- TN + DV
- TN + ON + DV

A sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da medida da translucência nucal, ducto venoso e osso nasal são demonstrados nas TAB. 28 e 29 para todas as cromossomopatias detectadas e nas TAB. 30 e 31 para o diagnóstico da T21. Em relação à medida do osso nasal, obteve-se menor sensibilidade com intervalo de confiança mais amplo. A especificidade do ducto venoso isoladamente foi baixa em relação às demais curvas avaliadas, com pequeno intervalo de confiança. Ressaltam-se os valores preditivos negativos obtidos pelas curvas avaliadas.

TABELA 28

Rastreamento das cromossomopatias utilizando marcadores isolados
(translucência nucal, ducto venoso e osso nasal)

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Translucência nucal	42/57; 73,7 (60,3-84,5)	642/687; 93,4 (91,3-95,2)	42/87; 48,3 (37,4-59,2)	642/657; 97,7 (96,3-98,7)
Osso nasal	20/33; 60,6 (42,1-77,1)	299/326; 91,7 (88,2-94,5)	20/47; 42,6 (28,3-57,8)	299/312; 95,8 (93,0-97,8)
Ducto venoso	48/56; 85,7 (73,8-93,6)	376/687; 54,7 (50,9-58,5)	48/359; 13,4 (10,0-17,3)	376/384; 97,9 (95,9-99,1)

Valores: n/N, % (intervalo de confiança 95%), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

TABELA 29

Rastreamento das cromossomopatias com associação dos marcadores
(translucência nucal, ducto venoso e osso nasal)

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Translucência nucal + osso nasal	16/33; 48,5 (30,8-66,5)	323/326; 99,1 (97,3-99,8)	16/19; 84,2 (60,4-96,6)	323/340; 95,0 (92,1-97,1)
Translucência nucal + ducto venoso	37/56; 66,1 (52,2-78,2)	660/687; 96,1 (94,3-97,4)	37/64; 57,8 (44,8-70,1)	660/679; 97,2 (95,7-98,3)
Translucência nucal + ducto venoso + osso nasal	14/33; 42,4 (25,5-60,8)	326/326; 100,0 (99,1-100,0)	14/14; 100,0 (80,7-100,0)	326/345; 94,5 (91,5-96,7)

Valores: n/N, % (intervalo de confiança 95%), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

TABELA 30

Rastreamento da trissomia 21 utilizando marcadores isolados

(translucência nucal, ducto venoso e osso nasal)

	SENS	ESPEC	VPP	VPN
Translucência nucal	22/25; 88,0 (68,8-97,5)	642/687; 93,4 (91,3-95,2)	22/67; 32,8 (21,8-45,4)	642/645; 99,5 (98,6-99,9)
Osso nasal	10/15; 66,7 (38,4-88,2)	299/326; 91,7 (88,2-94,5)	10/37; 27,0 (13,8-44,1)	299/304; 98,4 (96,2-99,5)
Ducto venoso	22/24; 91,7 (73,0-99,0)	376/687; 54,7 (50,9-58,5)	22/333; 6,6 (4,2-9,8)	376/378; 99,5 (98,1-99,9)

Valores: n/N, %, e (intervalo de confiança 95%), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

TABELA 31

Rastreamento da trissomia 21 com associação dos marcadores

(translucência nucal, ducto venoso e osso nasal)

	SENS	ESPEC	VPP	VPN
Translucência nucal + osso nasal	8/15; 53,3 (26,6-78,7)	323/326; 99,1 (97,3-99,8)	8/12; 66,7 (34,8-90,1)	323/330; 97,9 (95,7-99,1)
Translucência nucal + ducto venoso	20/24; 83,3 (62,6-95,3)	660/687; 96,1 (94,3-97,4)	20/48; 41,7 (27,6-56,8)	660/664; 99,4 (98,5-99,8)
Translucência nucal + Ducto + osso nasal	7/15; 46,7 (21,3-73,4)	326/326; 100,0 (99,1-100,0)	7/8; 87,5 (47,3-99,7)	326/334; 97,6 (95,3-99,0)

Valores: n/N, %, e (intervalo de confiança 95%), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

No grupo dos fetos selecionados (normais e cromossomopatas), a distribuição das medidas da translucência nucal, ducto venoso e osso nasal em função do CCN podem ser avaliadas nos GRAF. 4, 5 e 7.

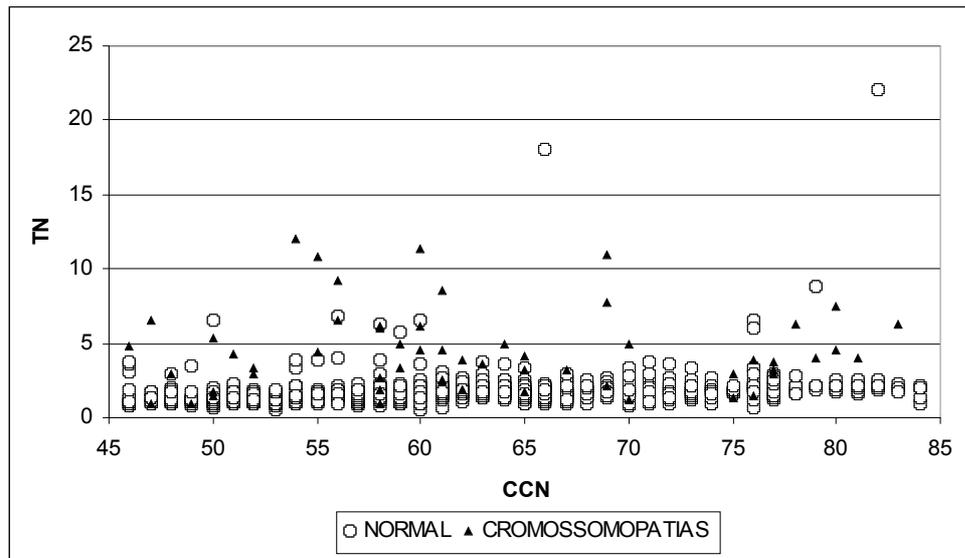


GRÁFICO 4 - Distribuição das medidas da translucência nucal em função do comprimento cabeça-nádega entre os fetos selecionados.

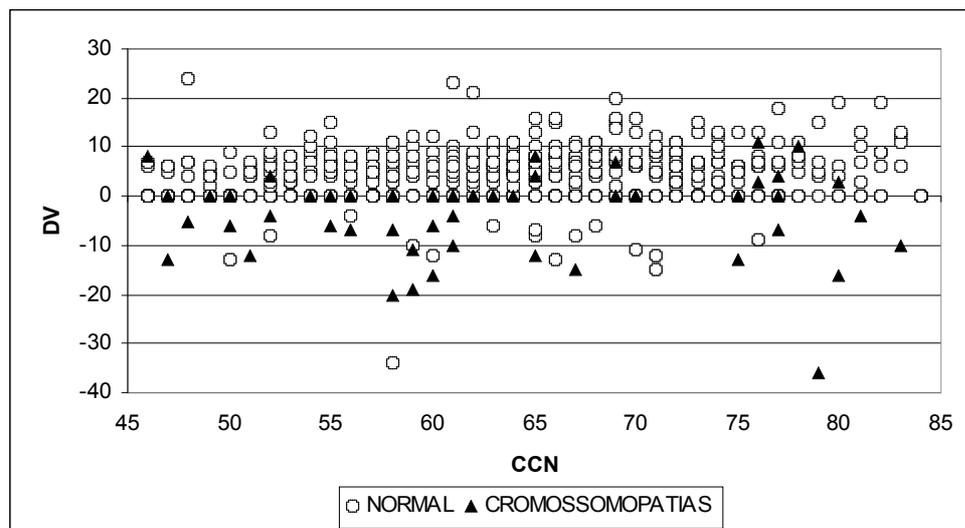


GRÁFICO 5 - Distribuição das medidas do ducto venoso (onda A) em função do comprimento cabeça-nádega entre os fetos selecionados.

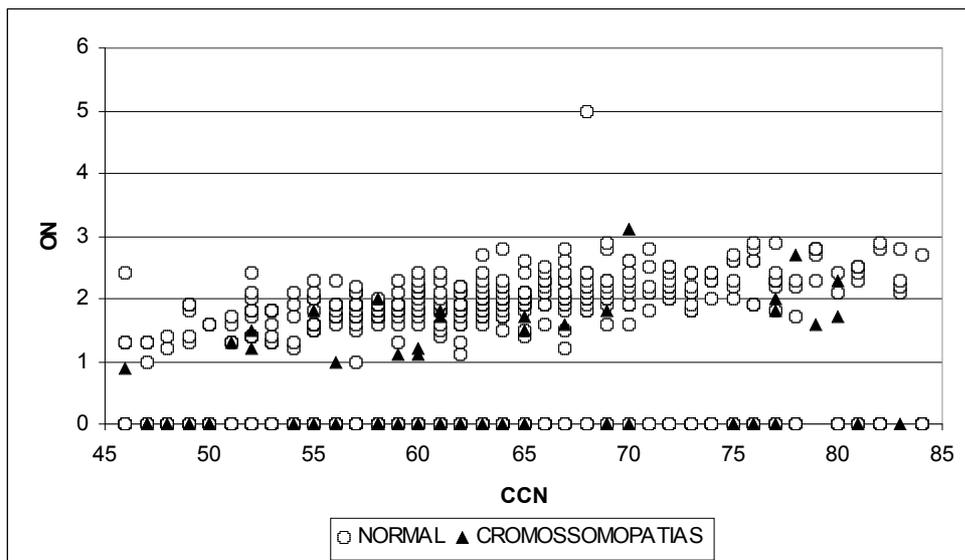


GRÁFICO 6 - Distribuição das medidas do osso nasal em função do comprimento cabeça-nádega entre os fetos selecionados.

A distribuição das medidas das translucência nucal, ducto venoso e osso nasal entre os fetos normais e os com trissomia 21 em função do CCN podem ser avaliadas nos GRÁF. 7 a 12. Observa-se que na maioria dos fetos com T21 a medida da TN permaneceu abaixo de 4,5mm.

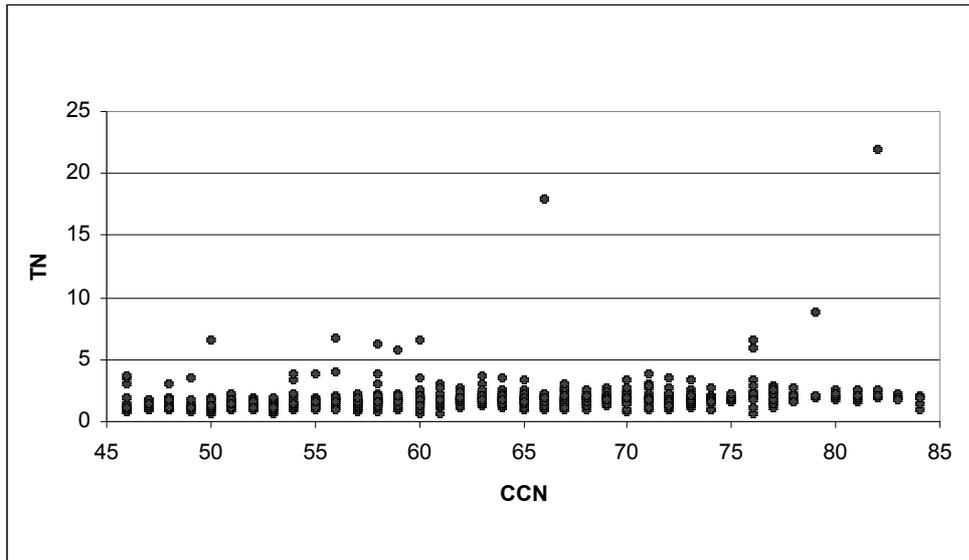


GRÁFICO 7 - Medida da translucência nucal em fetos normais.

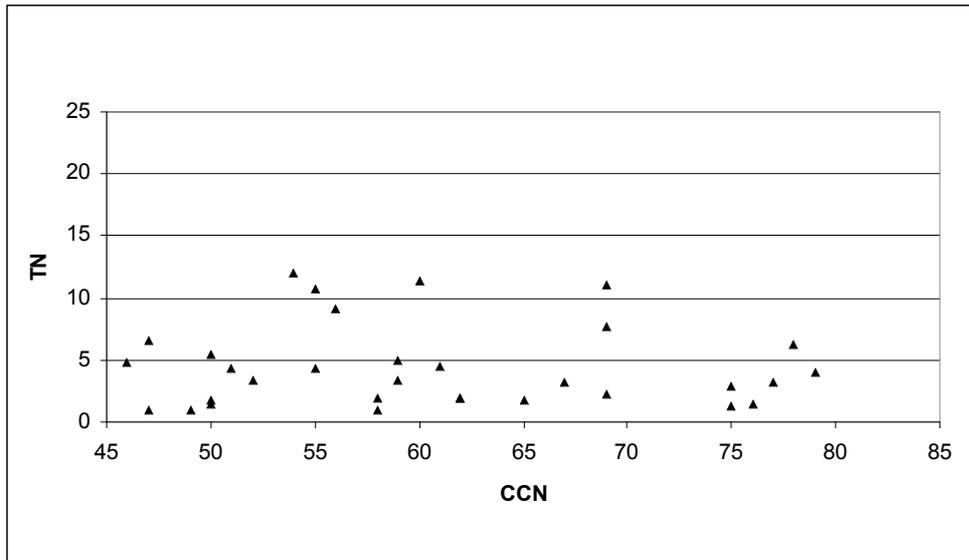


GRÁFICO 8 - Medida da translucência nucal em fetos com trissomia 21.

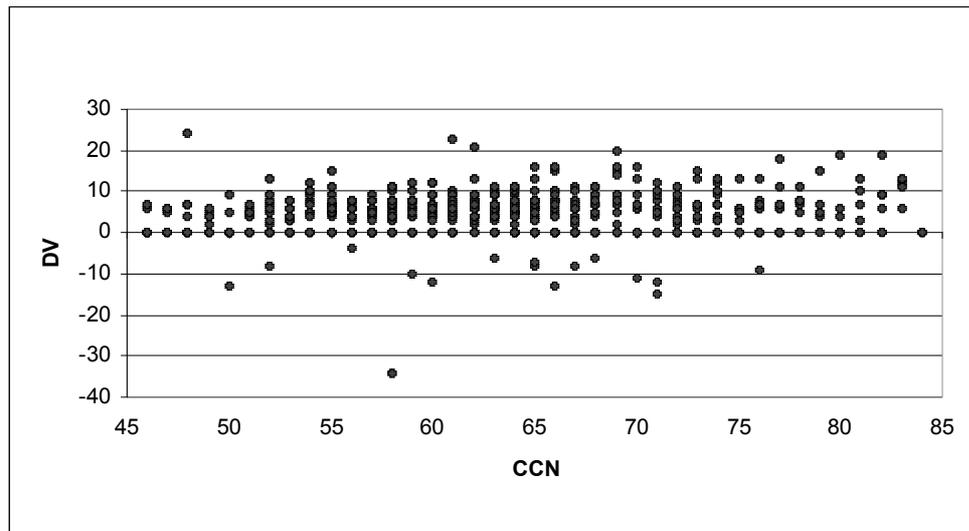


GRÁFICO 9 - Avaliação do ducto venoso em fetos normais.

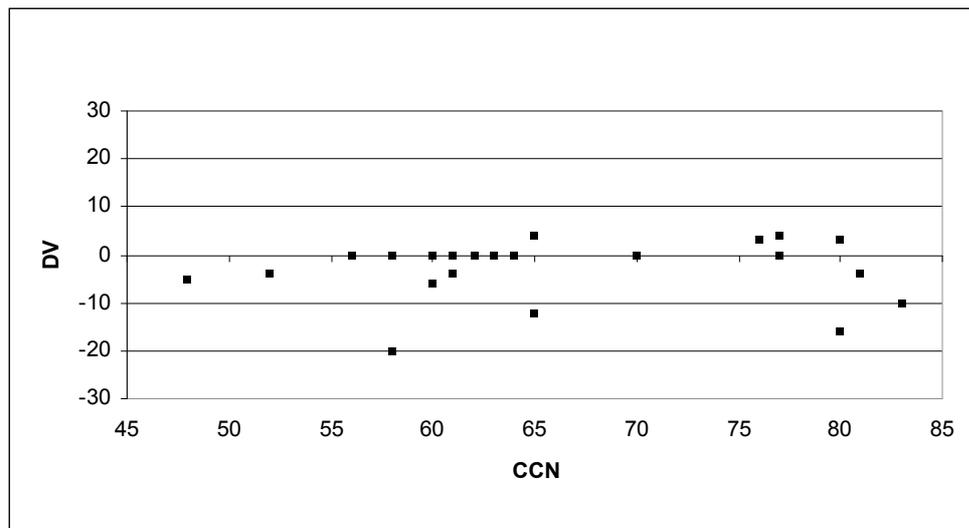


GRÁFICO 10 - Avaliação do ducto venoso em fetos com trissomia 21.

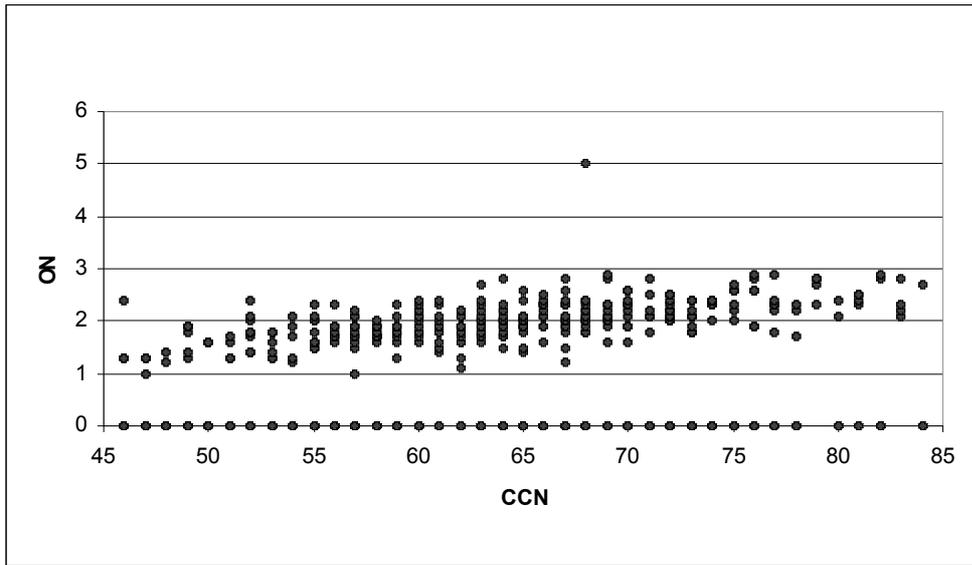


GRÁFICO 11 - Avaliação do osso nasal em fetos normais.

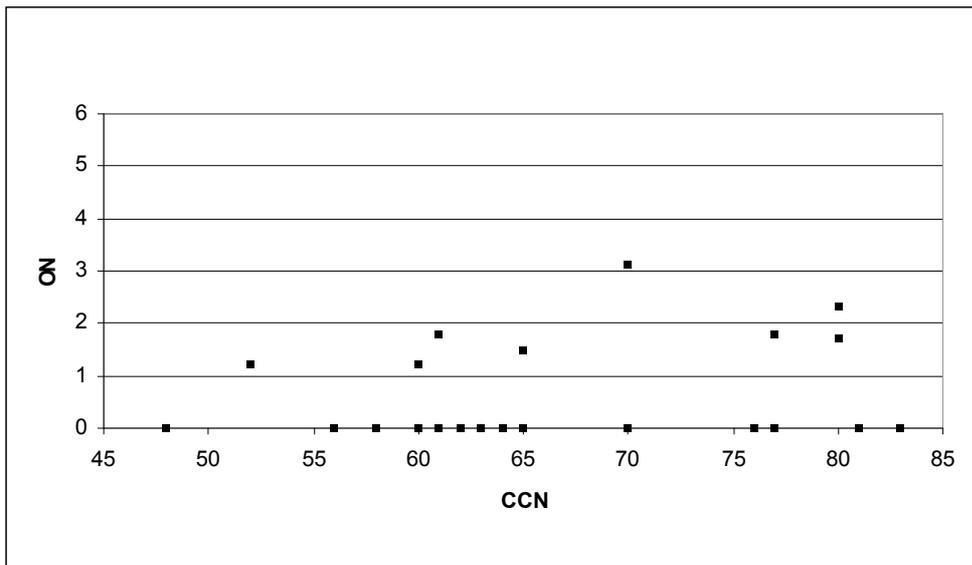


GRÁFICO 12 - Avaliação do osso nasal em fetos com trissomia 21.

6 DISCUSSÃO

Investigar a saúde fetal em seus aspectos físico e fisiológico é um dos principais objetivos da Medicina materno-fetal. Neste sentido, vários exames complementares têm sido desenvolvidos e utilizados buscando-se avaliar da forma mais precisa possível a condição fetal, para que se possa decidir a melhor assistência pré-natal, bem como o melhor momento e a forma de parto. Esses exames possuem não só o caráter clássico de rastreamento e de diagnóstico de condições anômalas, como também passaram a ser utilizados com o objetivo de atestar o bem-estar fetal, mesmo em gestações consideradas de baixo risco de anormalidades obstétricas, maternas ou fetais (BRICKER; NEILSON, 2003).

Para a adequada utilização de qualquer procedimento diagnóstico, é importante que se conheçam os valores de referência do normal para a população estudada. No caso das avaliações ultra-sonográficas fetais, uma vez construídas as curvas de normalidade, torna-se necessário avaliar sua sensibilidade e especificidade no rastreamento de cromossomopatias. Em revisão recente da literatura nacional não se encontraram estudos com esse objetivo. Assim, a proposta de avaliação das curvas de normalidade para TN, DV e ON construídas em linha de pesquisa desenvolvida no departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da UFMG visou a contribuir para ampliar o conhecimento sobre a sensibilidade e especificidade das curvas de normalidade de TN, DV e ON no rastreamento das aneuploidias fetais, em especial a T21.

Segundo Ville (2006), a alocação de recursos para a avaliação dos riscos das gestantes no primeiro trimestre, não só para a T21 como para outras cromossomopatias, apresenta boa relação custo-efetividade. A utilização de curvas de normalidade poderia levar não só à redução da taxa de falso-positivo, como também ao aumento do valor preditivo. Essa abordagem poderia garantir respeito e autonomia à gestante, evitando-se testes invasivos desnecessários (CICERO, 2006).

A resolução da imagem ultra-sonográfica por via endovaginal é sabidamente superior às obtidas por via abdominal. Porém, como o estudo transvaginal não permite grande amplitude de movimentação do transdutor, ele só foi realizado quando não se conseguiu imagem de boa qualidade por via abdominal.

Nos fetos que não realizaram o cariótipo, a classificação “normal” foi baseada no exame do neonatologista. Essa avaliação foi considerada adequada, uma vez que a ocorrência de falso-negativo é desprezível e por acreditar-se inadequado aprofundar na pesquisa sobre alterações cromossômicas em crianças saudáveis.

Na avaliação do osso nasal há trabalhos descritos na literatura que indicaram frequência aumentada de ausência do osso nasal em fetos euplóides de gestações de alto risco de aneuploidias, cuja origem étnica era afro-caribenha, quando comparados ao de origem caucasiana. No presente estudo não se fez distinção entre as origens raciais, por haver grande miscigenação étnica em nossa população.

Este trabalho teve como fonte dados secundários estando, portanto, sujeito aos possíveis vieses inerentes aos trabalhos com essas fontes. Entre esses vieses podem ser citados: erros

de codificação e transcrição e o não preenchimento de alguma variável. Esses erros foram minimizados pela busca ativa de informações relevantes junto aos profissionais que realizaram os exames.

Outra limitação refere-se à não realização de testes de confiabilidade intra e interobservador. Porém, Kanellopoulos, Kasetos e Economides (2003), Pajkrt *et al.* (2000) e Pandya *et al.* (1995b) demonstraram mínima variabilidade tanto intra quanto interobservador na avaliação ecográfica da translucência nugal e do osso nasal.

Há poucos relatos publicados sobre a reprodutibilidade da dopplervelocimetria do ducto venoso no primeiro trimestre. Prefumo, Biasio e Venturini (2001) descreveram boa reprodutibilidade intra e interobservador. Entretanto, a forma sistemática de coleta e armazenamento dos dados ofereceu confiabilidade para utilização, principalmente por ter sido feita por dois profissionais com formação similar, com experiência em Medicina Fetal, habilitados pela *Fetal Medicine Foundation* e utilizando equipamento de alto padrão de resolução.

A avaliação da translucência nugal é um procedimento bastante sedimentado na prática clínica, porém a habilidade em se obter medida confiável é dependente de treinamento apropriado e adesão a uma técnica padrão para alcançar-se uniformidade de resultados entre os diferentes operadores (NICOLAIDES, 2004). Já a obtenção de imagens adequadas do osso nasal é tarefa mais difícil, pois para sua correta visualização é necessário que a face fetal esteja posicionada na linha sagital, em rigoroso ângulo de 45°. Uma pequena alteração nesse ângulo pode levar a conclusões errôneas, tanto qualitativas quanto quantitativas, principalmente no primeiro trimestre da gestação.

Em relação ao ducto venoso, diversos fatores podem contribuir para dificultar o exame. A área anatômica a ser estudada é muito pequena e composta de rede vascular de vasos de poucos milímetros de comprimento e diâmetro, podendo levar à sobreposição de sinais originários de fluxo de vasos vizinhos. Outro fator adverso é a dificuldade de manter-se o ângulo entre o feixe emitido e a direção do fluxo entre zero e 30 graus em um vaso de pequena dimensão. No primeiro trimestre, entre 11 e 14 semanas, é importante que os ultra-sonografistas que se propõem a realizar os exames tenham formação adequada, além de aparelhos de alta resolução e também persistência para esperar o posicionamento adequado do feto.

Neste estudo a taxa de sucesso da medida da translucência nucal foi de 100% e a do ducto venoso de 99,8% (um caso de agenesia do ducto venoso), iguais às taxas descritas por outros serviços (BRIZOT *et al.*, 2001; GASIOREK-WIENS *et al.*, 2001; MAVRIDES *et al.*, 2002, ZOOPI *et al.*, 2002).

A despeito da observação do incremento na taxa de sucesso da medida do osso nasal com o avanço da idade gestacional, observou-se que o número de mensurações foi bem menor que o da translucência nucal e do ducto venoso. Isso se deve ao fato de que a inclusão desse exame só foi adotada pelo serviço quando os ultra-sonografistas passaram a ter segurança em suas medidas, mostrando, dessa forma, a dificuldade que o exame encerra. Como era de se esperar, houve mais frequência de medidas (TN, DV e ON) na 12ª semana, por ser o período consagrado na literatura para a avaliação ecográfica da translucência nucal e da anatomia fetal no primeiro trimestre.

Para Gordis (2004), há sempre uma pergunta: quão bom é o teste na identificação de pessoas doentes e pessoas saudas? Ao contrário da sensibilidade e especificidade de um teste, que podem ser consideradas características do teste usado, o valor preditivo é afetado: pela prevalência da doença na população testada e pela especificidade, quando a doença não é freqüente. O valor preditivo de qualquer método propedêutico está na dependência da prevalência da doença estudada. Assim, o relacionamento entre o valor preditivo e a prevalência das cromossomopatias mostra que os resultados da avaliação da translucência nugal, ducto venoso e osso nasal precisam ser interpretados no contexto de prevalência da doença na população da qual se origina o estudo. O aumento da especificidade e da prevalência leva ao aumento do valor preditivo.

Na população geral, a prevalência para as trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 ao nascimento foi, respectivamente, de 1 a 7; 0,16 e 0,08 por 1.000 (SNIJDERS; SEBIRE; NICOLAIDES, 1995). Contudo, essa prevalência é dependente da idade materna e da idade gestacional. Snijders *et al.* (1999) relataram que 30% dos fetos acometidos pela T21 evoluem para o óbito intra-útero entre 12 semanas e o termo.

No presente estudo, a prevalência de cromossomopatias no grupo foi de 57 em 744 (7,7%) e, quando consideradas as principais cromossomopatias (trissomias 21, 18, e 13; síndrome de Turner), foi de 3,4; 1,6; 0,5 e 0,7%, respectivamente. Essa alta prevalência se deve ao fato de o serviço de ultra-sonografia ser considerado centro terciário e receber pacientes previamente selecionadas. Esse fato pode criar um viés de seleção, reduzindo a extrapolação dos achados para a população geral e ser causa de discordância dos valores encontrados entre os trabalhos.

Primeiramente, serão discutidos os dados referentes à translucência nugal, confrontando-se as informações da presente pesquisa com trabalhos que usaram metodologia semelhante, ou seja: que usaram métodos que empregaram como ponto de corte o percentil 95 e não valores fixos preestabelecidos na literatura. Ao revisar-se a literatura, encontraram-se cinco trabalhos internacionais: Chasen *et al.* (2003), Gasiorek-Wiens *et al.* (2001), Pandya *et al.* (1995c), Snijders *et al.* (1998) e Theodoropoulos *et al.* (1998) e dois trabalhos nacionais: Brizot *et al.* (2001) e Murta e França (2002).

Nesses estudos, a sensibilidade variou de 71 a 91% e a especificidade ficou em torno de 96%, dados muito semelhantes aos deste trabalho. Como demonstrado por Kagan *et al.* (2006), a medida da translucência nugal na presente pesquisa também permaneceu abaixo dos 4,5mm nos fetos portadores de T21. Essa semelhança pode ser atribuída ao fato de a translucência nugal ser método muito divulgado na literatura mundial, apesar da população avaliada neste estudo ser selecionada e os dados terem sido confrontados com os de populações de alto e baixo risco de cromossomopatias.

Para normatizar a medida da translucência nugal, a *The Fetal Medicine Foundation* estabeleceu critérios que, quando seguidos adequadamente, produziram resultados semelhantes quanto à validade do teste nos vários centros onde a medida foi estudada como método de rastreamento para cromossomopatias. A *Fetal Medicine Foundation do Brasil* ministra cursos tutoriais de excelência, mantendo a auditoria periódica dos diversos centros cadastrados, garantindo a qualidade dos exames de rastreamento.

Ao avaliar-se o ducto venoso, houve dificuldade em comparar os presentes dados com os da literatura. Percebeu-se que os trabalhos encontrados demonstraram que os autores, ao

usarem os índices ou as velocidades do fluxo sanguíneo no ducto venoso, não utilizaram valores numéricos para classificar como normal ou anormal a função hemodinâmica fetal entre 11 e 14 semanas de gestação. A análise espectral do formato da onda foi utilizada como tradutora mais confiável das informações da função cardiovascular fetal (fundamentalmente a terceira fase, ponto de maior depressão da velocidade de fluxo, representada pelo enchimento ventricular ativo ou contração atrial). Quando a onda A encontra-se próxima de zero ou negativa, há, provavelmente, distúrbio hemodinâmico no feto, resultante da redução do gradiente de pressão entre a veia umbilical e o átrio direito e entre os átrios e os ventrículos fetais. O pico de velocidade da onda A é exatamente o que mais se modifica na gestação, ou seja, tem o maior desvio-padrão quando comparado ao seu valor absoluto, e percentualmente é o que apresenta maior variação entre 10 e 14 semanas.

Levando-se em conta a presença ou ausência da onda A, há estudos (MURTA; MORON; ÁVILA, 1999; 2000) que corroboram os achados de 91,7% de sensibilidade do método no diagnóstico da síndrome de Down obtidos neste trabalho. Por outro lado, as investigações de Bilardo *et al.* (2001) e Mavrides *et al.* (2002), com populações menores e com prevalência de 10,2% e 11,7%, respectivamente, e de Toyoma *et al.* (2004), cuja população foi superior e a prevalência atingiu 0,6%, obtiveram sensibilidade inferior à encontrada neste estudo. Essa variabilidade da sensibilidade encontrada entre os trabalhos para o diagnóstico das cromossomopatias, em especial a T21, foi descrita por Borrel *et al.* (1998).

Borrel *et al.* (2003), em estudo pioneiro, utilizaram curva de normalidade para avaliar o ducto venoso, empregando como ponto de corte o 5º percentil. Eles mostraram taxa de detecção para a síndrome de Down de 58%. O presente estudo, utilizando o quinto

percentil como ponto de corte, obteve taxa de detecção de 91,7% no diagnóstico de T21. E se incluídas outras cromossomopatias, a taxa de detecção passou para 85,7%. Entre as possíveis explicações para esse ganho de sensibilidade poderia ser atribuída a diferença entre a prevalência de fetos afetados pela T21 no presente estudo e a encontrada por Borrel *et al.* (2003), 3,4% e 1,4% respectivamente.

A avaliação ultra-sonográfica do osso nasal é hoje um dos mais recentes marcadores ecográficos de cromossomopatias. Ele passou a ser foco de estudos mais detalhados quando Cícero *et al.* (2001) relataram a não visibilização desse osso no primeiro trimestre em 73% dos fetos portadores da síndrome de Down e em apenas 0,5% dos fetos normais. A complexidade da avaliação do osso nasal e a habilidade necessária para o exame são limitações para a implementação universal da sua medida. Segundo Cícero *et al.* (2003b), existe uma curva de aprendizado para a medida do osso nasal, sendo necessários mais de 100 exames antes do ultra-sonografista alcançar habilidade necessária na realização da medida, pela dificuldade na sua obtenção, dado o rigor no posicionamento da face fetal na linha sagital, em um ângulo de 45° ou 135° em relação ao feixe acústico, já comentado.

Pela metodologia do presente estudo ser marcadamente diferente da adotada por outros autores, foram encontradas dificuldades em comparar os dados com a literatura. Cícero *et al.* (2001; 2003c), Monni *et al.* (2005), Orlandi *et al.* (2005) , Otano *et al.* (2002) e Prefumo *et al.*(2006) usaram como critério a presença ou ausência, apenas Viora *et al.* (2003) usou metodologia semelhante a esta quando consideraram o osso nasal ausente ou hipoplásico. Esse achado foi baseado na tabela de Orlandi *et al.* (2003), que estabeleceram como hipoplásico o osso nasal abaixo do percentil 10. Além disso, à exceção de Monni *et al.* (2005) e Prefumo *et al.*(2006), que obtiveram especificidade 99,5% e 95,3%,

respectivamente, os demais trabalhos não publicaram qual a especificidade alcançada pelo método.

Sabe-se, de antemão, que estão sendo comparadas metodologias distintas. Mesmo assim, a sensibilidade obtida neste trabalho (66,7%) utilizando como ponto de corte o percentil 5 é corroborada pela sensibilidade dos demais estudos referidos (47,6%-80%). Dessa forma, pode-se concluir que não existem diferenças marcantes entre o uso do percentil ou o critério ausência ou presença do osso. Contudo, há a necessidade de se difundir a padronização do estudo ecográfico do osso nasal para que os resultados das diversas pesquisas sejam comparáveis e haja segurança para utilizá-lo como método de rastreamento para cromossomopatias, principalmente a T21.

A incorporação da avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso e da medida do osso nasal à medida da translucência nucal no rastreamento de cromossomopatias teria valor questionável se o processo fisiopatológico que levasse a alterações desses marcadores fosse similar entre eles. Para verificar essa concordância, utilizou-se o coeficiente kappa, igualmente ao trabalho de Prefumo *et al.* (2005), que demonstraram independência entre os marcadores empregados.

Resolveu-se inicialmente agrupar os marcadores de dois a dois (TN + DV e TN + ON) e posteriormente os três juntos. Estando a dopplervelocimetria do ducto venoso e a medida do osso nasal no início da utilização na prática obstétrica, optou-se pela associação em série de ambos com a TN, pois se acredita haver possibilidade de diminuição do resultado falso-positivo e de maximização do valor preditivo positivo. Porém, deparou-se com a

mesma dificuldade anterior, ao avaliarem-se os marcadores isoladamente, pois não se encontraram na literatura trabalhos que tivessem usado metodologia semelhante à presente.

Toyoma *et al.* (2004), ao associarem a dopplervelocimetria do ducto venoso, notadamente durante a contração atrial (onda A zero/reversa), à aferição da TN, obtiveram 68,2%; 97,6%; 36,6% e 99,3% de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, respectivamente. Em trabalho semelhante, Zoppi *et al.* (2002) verificaram sensibilidade de 70%, sem, no entanto, descrever os outros dados estatísticos. Apesar dos referidos autores terem avaliado de maneira qualitativa o ducto venoso, diferentemente da análise quantitativa da presente pesquisa, os resultados foram semelhantes.

Os dados serão agora analisados mediante a associação da translucência nucal com o osso nasal e comparados com a literatura (TAB. 32).

TABELA 32

Diagnóstico da trissomia 21 com utilização simultânea da medida da translucência nucal e osso nasal

Autor	Sens.	Espec.	VPP	VPN	Nº de casos	Prevalência
Zoppi <i>et al.</i> (2003)	70%	----	----	----	3503	0,77%
Cicero <i>et al.</i> (2003a)*	97%	----	----	----	500	20%
Monni <i>et al.</i> (2005)	80,2%	—	—	—	16.654	0,58%
Orlandi <i>et al.</i> (2005)**	90%	----	----	----	2411	0,6%
Prefumo <i>et al.</i> (2006)***	42,9%	97,0%	40,9%	97,2%	510	4,5%
Presente estudo (2006)	53,3%	99,1%	66,7%	97,9%	744	3,4%

Sensibilidade (sens.), especificidade (espec.) valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN).

* O osso nasal foi associado à medida da TN, PAPP-A, idade materna e β -hCG.

** O osso nasal foi associado à medida da TN, PAPP-A e β -hCG.

*** Gestantes de alto risco

Observou-se de imediato que a maioria dos trabalhos da literatura não forneceu dados completos. De qualquer forma, a prevalência da T21 encontrada foi muito inferior à deste estudo (3,4%), que procedeu à pré-seleção dos encaminhamentos ao serviço, na comparação com os autores que trabalharam com grupos de risco habitual. As exceções foram Cícero *et al.* (2003a), que encontraram 20%, e Prefumo *et al.* (2006), que encontraram 4,5%. O valor preditivo negativo encontrados por Prefumo *et al.* (2006) foram semelhantes aos deste trabalho.

Em relação à sensibilidade, Monni *et al.* (2005) e Zoppi *et al.* (2003) demonstraram variação de 70 a 80%, valores muito acima dos nossos (53,3%). Cícero *et al.* (2003a) e Orlandi *et al.* (2005) obtiveram sensibilidade ainda maior, provavelmente por terem associado a avaliação do osso nasal à TN, à idade materna e aos marcadores bioquímicos de primeiro trimestre (PAPP-A E β -hCG). Pode-se atribuir essa variação à utilização de um ponto de corte maior (10º percentil) e à metodologia diferente empregada pelos autores. Acredita-se, porém, que ela se deva não só ao fato de terem sido acrescentados novos parâmetros à metodologia, marcadores bioquímicos e idade materna, como também pela não padronização do estudo ecográfico do osso nasal. Também não foi ainda estabelecido na literatura abaixo de qual percentil o osso nasal é considerado hipoplásico. Diferentemente dos estudos anteriores, a sensibilidade encontrada por Prefumo *et al.* (2006) foi menor do que a encontrada na presente pesquisa, porém o intervalo de confiança foi semelhante.

Quanto à especificidade, que neste trabalho foi alta (99,1%), só se pôde novamente comparar com o estudo de Prefumo *et al.* (2006), que foi semelhante (97%). Atribui-se

essa aproximação à prevalência de ambos os estudos, apesar das metodologias empregadas terem sido diferentes.

Após extensa pesquisa bibliográfica, somente um trabalho, de Prefumo *et al.* (2005), associou os três marcadores (TN, DV e ON) em série e, além disso, diferentemente do presente estudo, a análise do osso nasal foi qualitativa (presente/ ausente) e do ducto venoso em A positiva, ausente ou reversa. Em relação à translucência nugal, os autores também se posicionaram de forma diferente, considerando somente a TN alterada quando, junto com a idade materna, apresentou risco maior que 1/300. Por isso, dificultou-se a comparação, mas, mesmo assim, verificaram-se dados em comum, como: ambos os trabalhos apresentaram sensibilidade baixa, apesar de na presente pesquisa ela ter sido maior que a de Prefumo *et al.* (2005), 46,7 e 21,3%, respectivamente. Os outros dados estatísticos (especificidade, VPP e VPN) demonstraram semelhança. Pôde-se concluir que a associação dos três marcadores em série não melhora a detecção dos fetos cromossomopatias, pois todos eles isoladamente demonstraram sensibilidade superior.

O presente estudo confirmou os dados da literatura, que demonstrou a alta especificidade e sensibilidade das curvas de normalidade da TN como método de rastreamento de cromossomopatias, em especial a T21. Todavia, diante de TN alterada, registrou-se aumento da especificidade com a associação desta com outros marcadores ultrasonográficos, como o ducto venoso e/ou osso nasal.

A opção pela realização dos exames em série neste estudo justifica-se pela busca de maior especificidade no diagnóstico de cromossomopatias, com conseqüente diminuição dos procedimentos invasivos. Verificou-se que a associação de apenas dois marcadores foi

mais vantajosa se comparada à associação dos três, quando houve perda significativa de sensibilidade.

Assim, para valores semelhantes de especificidade, a avaliação da associação da TN com o DV foi a que apresentou mais ganhos na sensibilidade em relação às outras associações (TN + ON e TN + DV + ON). Esse resultado poderia ser atribuído à presença de anomalias cardíacas funcionais e/ou estruturais, comumente encontradas em fetos acometidos por cromossomopatias. As anomalias cardíacas são um dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo aumento da TN. A insuficiência cardíaca decorrente dessas anomalias cardíacas leva não só ao aumento do fluido nucal como também à regurgitação venosa central, resultando na alteração no fluxo do ducto venoso.

Deve-se ressaltar a importância da realização do exame em momento oportuno (entre 11 e 14 semanas), uma vez que a insuficiência cardíaca fetal é um distúrbio transitório e há normalização espontânea da translucência nucal e do fluxo no ducto venoso. Outros fatores que poderiam ter contribuído para os bons resultados obtidos pela avaliação do DV poderiam estar ligados à capacitação dos examinadores na realização desse exame e à qualidade técnica do aparelho utilizado.

A associação da mensuração do ON com a TN mostrou-se desvantajosa quando comparada à associação do DV com a TN, pois, além das supostas variações das expressões fenotípicas causadas pelas cromossomopatias, também há a hipótese da maior dificuldade em se medir o osso nasal. Não se encontrou, até o momento, trabalho na literatura que tenha confrontado a avaliação qualitativa do osso nasal (presente/ ausente) com a avaliação quantitativa (curva de normalidade). Sendo assim, a utilização do critério presente/ausente

do osso nasal, de mais fácil realização técnica, seria mais vantajosa do que a utilização de curva de normalidade.

Após estudo reflexivo dos nossos dados, acredita-se que para que os resultados obtidos neste trabalho tenham validade externa, é recomendável a realização de estudo prospectivo observacional com amostra aleatória em mulheres consideradas de baixo risco. Diante dos resultados obtidos neste estudo, parece viável propor que a medida da translucência nugal seja feita nos serviços como primeira opção de rastreamento. A seguir, precedendo à realização de procedimentos invasivos, os casos com resultado de TN alterado seriam encaminhados a centros especializados para complementação do rastreamento por meio da avaliação do ducto venoso e osso nasal.

7 CONCLUSÕES

- A translucência nugal, de todos os métodos isolados, é o que apresentou a melhor especificidade, apenas com discreta perda na sensibilidade para o ducto venoso.
- A associação das medidas da translucência nugal e ducto venoso mostrou, no diagnóstico da trissomia 21, pequena perda na sensibilidade e discreto ganho na especificidade. Porém, quando se abordaram as cromossomopatias globalmente, houve perda de sensibilidade com pouco ganho na especificidade, em relação à TN isoladamente.
- Na associação das medidas da translucência nugal e osso nasal, verificou-se, tanto para o diagnóstico da trissomia 21 isoladamente como no diagnóstico das cromossomopatias em conjunto, perda expressiva na sensibilidade e ganho inexpressivo na especificidade, em relação à TN isoladamente.
- A associação dos três marcadores mostrou especificidade e sensibilidade, de 100 e 46,7%, respectivamente.

REFERÊNCIAS

ACHIRON, r. *et al.* Abnormalities of fetal central veins and umbilico-portal system: prenatal ultrasonographic diagnosis and proposed classification. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.16, p.539-548,2000.

ANTOLÍN, E. *et al.* The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex:, v.17, p.295-300, 2001.

ARKIN, C. F., WACHTEL, M. S. How many patients are necessary to assess test performance? **J Am Med Assoc**, Chicago, v.263, p. 275-278, 1990.

AVIGIDOU, K. *et al.* Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.192, n.6, p.1761-1767, Jun., 2005.

AZAR, G. *et al.* Fetal Nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. **Fetal Diagn Ther**, Basel, v.6, p. 46-57, 1991.

CAMPBELL, M.J.; MACHIN,D. Probability and decision. *In*: CAMPBELL, M.J.; MACHIN, D. (Ed). **Medical Statistics. A commonsese approach**. Second edition. West Sussex PO 19 1 UD, England. John Wiley & Sons Ltd., p.33-43, 1993.

BAHLMANN, F. *et al.* Reference of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices. **Prenat Diagn**, Chichester, v.20, p.623-634, 2000.

BENACERRAF, B.R.; BARSS, V.A.; LABODA, L.A. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.151, n.8, p.1078-1079, Apr, 1985.

BIAGIOTTI, R. *et al.* Comparison between two methods of standardisation for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first-trimester screening for trisomy 21. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, West Sussex, v.9, n.4, p.248-252, Apr., 1997.

BILARDO, C.M. *et al.* Ductus venosus studies in fetus at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, p.285-287, 2001.

BINDRA, R. *et al.* One stop clinic for assessment of risk for trissomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15.030 pergnancies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.20:p.219-25, 2002.

BORRELL, A.E. *et al.* An abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetus during early pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.179, p.1612-1617, 1998.

BORRELL, A.E. *et al.* Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. **Prenat Diagn**, Chichester, v.23, p.921-926, 2003.

BRAITHWAITE, J.M. *et al.* Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.8, n.3, p.192-195, Sep., 1996.

BRAITHWAITE, J.M., MORRIS, R.W., ECONOMIDES, D.L. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. **Br J Obstet Gynecol**, London, v.103, n.12, p.1201-1204, Dec., 1996.

BRAMBATI, B. *et al.* First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.5, n.1, p.9-14, Jan., 1995.

BREZINKA, C. Fetal hemodynamics. **J Perinat Méd**, Berlin, v.29, p.371-380, 2001.

BRICKER, L.; NEILSON, J.P. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). Cochrane Review. *In: The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software, 2003.

BRIZOT, M.L. *et al.* First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.18, n.6, p.652-655, Dec., 2001.

BROMLEY, B. *et al.* Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. **J Ultrasound Med**, Philadelphia, v.21:p.1387-94, 2002.

BUNDUKI, V. *et al.* Fetal nasal bone length: reference range and clinical applications in ultrasound screening for trisomy 21. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.21,p: 156-60, 2003.

CALLEN, W.P. **Ultra-som em Ginecologia e Obstetrícia**. 3ª ed., Rido de Janeiro: Guanabara Koogan, p.488, 1996.

CAMPBELL, S. *et al.* Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in fetus with normal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, p.341-343, 2001.

CAPPONI, A *et al.* Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in fetus with normal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.5, p.241-246, 1995.

CARVALHO, R.L. **Estudo dopplervelocimétrico do ducto venoso em gestações de 10 a 40 semanas**, 1998, 95f (dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1998.

CARVALHO, F.H.C. **Dopplervelocimetria do ducto venoso entre 10 e 14 semanas de gestação: curva de normalidade**, 2001, 86 folhas (dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

CASTELLI, E. *et al.* Light and scanning electron microscope study of nuchal translucency in a normal fetus. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, West Sussex, v.21, n.5, p.514-516, May, 2003.

CHASEN, S.T. *et al.* First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.22, n.2, p.149-151, Aug., 2003.

CHENG, C.C. *et al.* Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. **Int J Gynecol Obstet**, Commonw, v.84, p.5-9, Jan., 2004.

CHEVERNACK, F.A. *et al.* Fetal cystic hygroma: cause and natural history. **N Engl J Med**, Boston, v.309, n.14, p.822-825, Oct, 1983.

CICERO, S. *et al.* Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. London: **Lancet**; v.358:p.1665-67, 2001.

CICERO, S. *et al.* Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. **J Matern Fetal Neonatal Med**, New York, v.11:p.400-02, 2002.

CICERO, S. *et al.* Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. **Prenat Diagn**, Chichester, v.23:p.306-10, 2003a.

CICERO, S. *et al.* Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. West Sussex: **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.22:p.135-137, 2003b.

CICERO, S. *et al.* Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.22:p.31-35, 2003c.

CICERO, S. *et al.* Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at 11-14 week scan. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.23 p.218-223, 2004.

CICERO, S. *et al.* Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.195, n.1, p.109-114, Jul, 2006.

CONTRATTI, G. *et al.* Absence of ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, West Sussex, v.18, p.605-609, 2001.

CRESPO, M.M.J. *et al.* Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome and trisomy 18 in fetus with normal nuchal translucency and abnormal ductus venosus blood flow at 13 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.21, p.490-493, 2003.

CUCKLE, H. maternal age-standardization of prevalence of Down's syndrome. **Lancet**, London, v.354:p.529-30, 1999.

CULLEN *et al.* Diagnosis and significance of cystic hygroma in first trimester. **Prenat Diagn**, Chichester, v.10,n.10, p.643-651, Oct, 1990.

DE BIASIO, P.; VENTURINI, P.L. Absence of nasal bone and detection of trisomy 21 (letter). **Lancet**, London, v.13, p.1344, 2002.

DONALD, I.; MACVICAR, J.; BROWN, T.G. Investigation of abdominal masses by pulsed Ultrasound. **Lancet**, London, v.1, n.7032, p.1188-95, Jun.7, 1958.

DRUGAN, A. *et al.* Second trimester minor ultrasound anomalies: impacting the risk of aneuploidy associated with advanced maternal age. **Obstet Gynecol**, London, v.88, p.203-206, 1996.

ECONOMIDES, D.L. *et al.* First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v.105, n.1, p.58-62, Jan., 1998.

EIBEN, B.; GLAUBITZ, R. First trimester screening: An Overview. **J Histochem Cytochem**, London, v.53, n.3, p.281-83, 2005.

FARIA, M.M. **Translucência nuchal: elaboração e estudo comparativo da curva de normalidade com valores de corte preestabelecidos no rastreamento das anomalias cromossômicas**, 2004, 228f (dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

FAVRE, R. *et al.* The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.21, p.239-243, 2003.

FITZGERALD, D.J.; DRUMM, J.E. Non invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. London: **Br Med J**, v.2, p.1450-3, 1977.

GÁMEZ, F.; FERREIRO, P.; SALMEÁN, J.M. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19-22 gestational weeks. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.23:p.152-153, 2004.

GASIOREK-WIENS, A. *et al.* Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.18, n.6, p.645-648, Dec., 2001.

GEMBRUCH, U. *et al.* Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis: a report of two cases and review of literatures. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.11, p.185-189, 1998.

GORDIS, L. Assessing the Validity and Reliability of Diagnostic and Screening tests. In: Gordis, L. **Epidemiology**. Elsevier Saunders, 3^a ed., p. 71- 94, 2004.

GUERRERO, L.D.; OLAVARRÍA, A.S. Onda de velocidad flujo doppler en el ductus venoso del feto normal y en el portador de patologías cromosómicas y cardíacas. **Rev Obstet Ginec**, Caracas (Venezuela), v.60, p. 89-98, 2000.

GUIS, F. *et al.* Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.5:p.304-7, 1995.

HAFNER, E. *et al.* Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4.233 unselected pregnant women. **Prenat Diagn**, Chichester, v. 18, n. 1, p. 29-34, Jan., 1998.

HALL, B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. **Clin Pediatr**, Philadelphia, v.5, n.1, p.4-12, Jan, 1966.

HECHER, K. *et al.* Reference range for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.4, p.381-390, 1994.

HECHER, K. *et al.* Assessment of fetal compromise by doppler ultrasound investigation of fetal circulation; arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. **Circulation**, Dallas, v.91, n.1, p.129-138, 1995.

HECHER, K.; CAMPBELL, S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.7, p.68-83, 1996.

HERMAN, A. *et al.* Image magnification does not contribute to the repeatability of caliper placement in measuring nuchal translucency thickness. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.11, n.4, p.266-270, Apr., 1998.

HIRSCH, R.P., RIEGELMAN, R.K. **Statistical operations: analysis of health research data**. Cambridge: Blackwell, 1996.

HOFSTAETTER, C.; PLATH, H.; HANSMANN, M. Prenatal diagnosis of abnormalities of the fetal venous system. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.15, p.231-241, 2000.

HOPPER, T. *et al.* Agenesis of the ductus venosus and its correlation to hydrops fetalis. **J Perinat Med**, Berlin, v.28, p.69-73, 2000.

HUISMAN, T.W.A.; STEWART, P.A.; WLADIMIROFF, J.W. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus - a doppler study. **Ultrasound Med Biol**, Tarrytown, v.18, p.33-37, 1992.

HUISMAN, T.W.A. *et al.* Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal fetuses human at 12-15 weeks of gestation. **Ultrasound Med Biol**, Tarrytown, v.19, p.441-445, 1993a.

HUISMAN, T.W.A. *et al.* Doppler flow velocity waveforms in late first and early second trimesters fetuses: reproducibility of waveforms recordings. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.3, p.260-263, 1993b.

HUISMAN, T.W.A. *et al.* Ductus venosus doppler flow velocity waveforms in relation to fetal behavioral states. **Br J Obstet Gynaecol**, Oxford, v.101, p.220-224, 1994.

HUISMAN, T.W.A.; BILARDO, C.M. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.10, p.397-399, 1997.

HYETT, J.; MOSCOSO, G.; NICOLAIDES, K.H. Cardiac defects in First trimester fetuses with trisomy 18. **Fetal Diagn Ther**, Basel, v.10, p.381-386, 1995a.

HYETT, J.; MOSCOSO, G.; NICOLAIDES, K.H. First trimester nuchal translucency and cardiac septal defects with trisomy 21. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.172, p.1411-1413, 1995b.

HYETT, J. *et al.* Abnormalities of the heart and great arteries on chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.7, p.245-250, 1996.

HYETT, J.A.; MOSCOSO, G.; NICOLAIDES, K.H. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. **Am J Med Genet**, New York, v.69, n.2, p. 207-216, mar.17,1997.

HYETT, J. *et al.* Lethal congenital arthrogyposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.9, n.5, p.310-313, 1997.

JOHNSON, M.P. *et al.* First-trimester simple hygroma: cause and outcome. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.168, n.1 (Pt 1), p.156-161, Jan., 1993.

JONES, K.L. **Smith's recognisable patterns of human malformation**. 4th ed. London: WB Saunders, 1988.

JOU, H.J. *et al.* Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in an Asian population. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, n.2, p.111-114, Feb., 2001.

KAGAN, K.O. *et al.* Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. **Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.107, n.1, Jan. p. 6 -10, 2006.

KANELLOPOULOS, V.; KATSETOS, C.; ECONOMIDES, D.L. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.22:p.131-134, 2003.

KELEKCI, S. *et al.* Nasal bone measurement during the first trimester: is it useful? **Gynecol Obstet Invest**, Basel, n.2, v.58, May, p.91-95, 2004.

KISERUD, T. *et al.* Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. London: **Lancet**, London, v.338, p.1412-14, 1991.

KISERUD, T. *et al.* Ductus venosus: a longitudinal doppler velocimetry study of the human fetus. **J Matern Fetal Invest**, New York, v.2, p.5-11, 1992.

KISERUD, T.; RASMUSSEN, S.; SCKULSTAD, S. Blood flow and degree of shunting through the ductus venosus in the fetus. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.182, p.147-153, 2000.

LAM, Y.H. *et al.* Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous α -thalassaemia-1 at 12-13 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.13, p.238-240, 1999.

MAKRYDIMAS, G.; SOTIRIADIS, A.; IOANNIDIS, J.P. Screening performance of first trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.189, p. 1330-1335, 2003.

MALONE, F.D.; D'ALTON, M.E. First trimester sonographic screening for Down syndrome. **Obstet Gynecol**, New York, v.102, p.1066-1079, 2003.

MALONE, F.D. *et al.* First trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in an unselected general population: Results from FASTER trial. **Obstet Gynecol**, New York, n.6, v.104, p.1222-1228, Dec. 2004.

MALONE, F.D. Nuchal translucency based Down syndrome screening: barriers to implementation. **Sem Perinatol**, London, v.29, n.4, p.272-276, 2005.

MATIAS, A. *et al.* Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. West Sussex: **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.11, p.209-213, 1998a.

MATIAS, A. *et al.* Screening for chromosomal abnormalities at 10-4 weeks: the role of ductus venosus blood flow. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.12, p.380-384, 1998b.

MATIAS, A. *et al.* Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks., **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.14, p.307-310, 1999.

MATIAS, A. *et al.* Haemodynamic evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return. Oxford: **Hum Reprod Update**, v.6, p.177-189, 2000.

MAVRIDES, E. *et al.* Intraobserver and Interobserver variability of transabdominal doppler velocimetry measurements of the fetal ductus venosus between 10 and 14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, p.306-310, 2001a.

MAVRIDES *et al.* The anatomy of umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.18, p.598-604, 2001b.

MAVRIDES *et al.* The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.19, p.39-46, 2002.

MAZZONI, G.T. **Avaliação ultra-sonográfica do osso nasal fetal: elaboração de curva de normalidade**, 2005, 106f (dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

MICHAILIDIS, G.D.; ECONOMIDES, D.L. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, n.2, p.102-105, Feb., 2001.

MONNI, G. *et al.* Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. **Croat Med J**, Croacia, v.46, n.5, p.786-791, 2005.

MONTENEGRO *et al.* Ductus venosus revisited: a doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. Tarrytown: **Ultrasound Med Biol**, Tarrytown, v.23, p.171-76, 1997.

MURTA, C.G.V.; MOROM, A.; ÁVILA, M. Detection of functional changes of the fetal heart in the first trimester of gestation. **Arq. Bras**, São Paulo: v.72, p.745-750, 1999.

MURTA, C.G.V.; MOROM, A.; ÁVILA, M. Dopplervelocimetria no rastreamento de anomalias cromossômicas. **Rev Soc Br Med Fetal**, São Paulo, v.5, p.23-27, 2000.

MURTA, C.G.V.; MOROM, A.; ÁVILA, M. Dopplervelocimetria no rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre de gestação. **Rev Br Ginecol Obstet**, v.25, p.291-298, 2001.

MURTA, C.G.; FRANÇA, L.C. Medida da Translucência Nucal no Rastreamento de Anomalias Cromossômicas. **RBGO**, São Paulo, v.24, n.3, p.163-173, 2002.

MURTA, C.G. *et al.* Application of ductus venosus doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. **Fetal Diagn Ther**, Basel, vol.17, pág. 308-314, 2002.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. **Br Med J**; London, v.304, n.6831, p.867-89, 1992.

NICOLAIDES, K.H., BRIZOT, M.L., SNIJDERS, R.J. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. **Br J Obstet Gynecol**, London, v.101, n.9, p.782-786, Sep., 1994.

NICOLAIDES, K.H.; SEBIRE, N.J.; SNIJDERS, J.M. The 11-14 week Scan. The Diagnosis of fetal abnormalities. New York, London. **The Parth Publish Group**, 1999.

NICOLAIDES, K.H., SEBIRE, N.J., SNIJDERS, R.J.M. (Trad). Versão brasileira: BRIZOT, M.L. **O exame ultra-sonográfico entre 11 – 14 semanas: diagnóstico de anomalias fetais**. Cosenza: Editoriale BIOS s.a.s., 2000, 194p. Título original: 11-14 weeks' scan: the diagnosis of fetal abnormalities.

NICOLAIDES, K.H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.191, p.45-67, Jul., 2004.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk orientated two stage first trimester screening. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.25, p.221-226, 2005.

NICOLAIDES, K.H. First trimester screening for chromosomal abnormalities. **Sem Perinatol**, London, v.29, n.4, p. 190-194, Aug.,2005.

NIR, A. *et al.* Anatomic evidence of spontaneous intrauterine closure of a ventricular septal defect. **Pediatr Cardiol**, New York, v, 11, p.208-210, 1990.

ORLANDI, F. *et al.* Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.22, p.36-39, 2003.

ORLANDI, F. *et al.* First trimester screening for trisomy 21 using a simplified to assess the presence or absence of the fetal nasal bone. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, n.4, v.192, p.1107-1111, 2005.

OTANO, L. *et al.* Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome. **Prenat Diagn**, Chichester, v.22:p.930-32, 2002.

PAJKRT, E. *et al.* Weekly nuchal translucency measurements in normal fetuses. **Obstet Gynecol**, New York, v.91, n.2, p.208-211, Feb., 1998a.

PAJKRT, E. *et al.* Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.12, n.3, p.156-162, Sep., 1998b.

PAJKRT, E. *et al.* Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.15, n.4, p.297-301, Apr., 2000.

PANDYA, P.P. *et al.* First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. **Obstet Gynecol**, New York, v.84, n.3, p.420-423, Sep., 1994.

PANDYA, P.P. *et al.* The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.5, n.1, p.20-25, Jan, 1995a.

PANDYA, P.P. *et al.* Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.5, n.5, p.334-337, May, 1995b.

PANDYA, P.P. *et al.* Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v. 102, n. 12, p. 957-962, Dec., 1995c.

PREFUMO, F.; BIASIO, P.; VENTURINI, L. Reproducibility of ductus venosus doppler flow measurements t 10-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, p.301-305, 2001.

PREFUMO, F.; RISSO, D.; VENTURINI, L. Reference values for ductus venosus Doppler flow measurements at 10-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.20, p.42-46, 2002.

PREFUMO, F. *et al.* Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. **An Int J Obstet Gynecol**, Commonw, v.111;p.109, 2004.

PREFUMO, F. *et al.* First trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. **Obstet Gynecol**, New York, v.105, n.6, p.1348-1354, Jun, 2005.

PREFUMO, F.; *et al.* First Trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.194, n.3, p.828-833, Mar, 2006.

SANDIKCIOGLU, M.; MOELSTED, K.; KJAER, I. The prenatal development of the human nasal bone and vomeral bones. [s.l.]: **J Craniofac Genet Dev Biol** 14: 124-34, 1994.

SCHUCHTER, K. *et al.* The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. **Prenat Diagn**, Chichester, v.18, n.3, p.281-286, Mar., 1998.

SCHULTE-VALENTIN, M.; SCHINDLER, H. Non- echogenic nuchal edema as a marker for trisomy 21 screening. **Lancet**, London, v.339:p.1053, 1992.

SEBIRE, N.J. *et al.* Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal – fetal infection necessary? **Br J Obstet Gynaecol**, London, v.104, p.212-215, 1997a.

SEBIRE, N.J. *et al.* Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. **Obstet Gynecol**, New York, Dec., v.90, n.6, pág. 943-946, 1997b.

SESTAT, M.V.; BERNARD, J.P.; BOULVAIN, M. Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.22:p.138-141, 2003.

SHULMAN, L.P. *et al.* High frequency of cytogenetic abnormalities in fetuses with cystic hygroma diagnosed in the first trimester. **Obstet Gynecol**, New York, v.80, n.1, p.80-82, Jul., 1992.

SIEGEL, Sidney. **Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill, p.350, 1975.

SNIJDERS, R.J.; SEBIRE, N.J.; NICOLAIDES, K.H. Maternal age and gestacional age-specific risk for chromosomal defects. **Fetal Diagn Ther**, Basel, v.10, n.6, p. 356-367, Nov.-Dec., 1995

SNIJDERS, R.J. *et al.* UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. **Lancet**, London, v. 352, n. 9125, p. 343-346, Aug. 1, 1998.

SNIJDERS, R.J. *et al.* Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. **Ultrasound Obstet. Gynecol**, West Sussex, v. 13, n.3, p. 167-170, Mar., 1999.

SOARES, J.F., SIQUEIRA, A.L. **Introdução à Estatística Médica**. 2ed. Belo Horizonte: COOPMED, 2002.

SOBBOTA; BECHER. Atlas de Anatomia Humana, [s.e.], 1977.

SONEK, J.D. *et al.* Nasal Bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. Nova Sussex: **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.21:p.152-155, 2003.

SOUKA, A.P. *et al.* Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.11, p.391-400, 1998.

SOUKA, A.P. *et al.* Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.18, p. 9-17, 2001.

SOUKA, A.P. *et al.* Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency qt 13 weeks of gestation. **Prenat Diagn**, Chichester, v.22, pág. 91-92, 2002a.

SOUKA, A.P. *et al.* Congenital nephritic syndrome presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. **Prenat Diagn**, Chichester, v.22, p. 93-95, 2002b.

SOUKA, A.P. *et al.* Increased nuchal translucency with normal karyotype. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, v.192, n.4, p. 1005-1021, Apr., 2005.

SPENCER, K. *et al.* A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.13, n.4, p.231-237, Apr., 1999.

SPENCER, K. *et al.* One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. **Br J Obstet Gynaecol**, London: v.107: p.1271-75, 2000.

STILLER, R.J. *et al.* The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. **Prenat Diagn**, Chichester, v.19, p.587-589, 1999.

TEIXEIRA, L.S. **Dopplervelocimetria do ducto venoso entre 10 e 14 semanas de gestação: elaboração de curva de normalidade**, 2004, 124f (dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

TERCANLI, S. *et al.* Fanconi anemia associated with increased nuchal translucency detected by first trimester ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.17, p.160-162, 2001.

THEODOROPOULOS, P. *et al.* Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. **Prenat Diagn**, Chichester, v.18, n.2, p.133-137, Feb., 1998.

TOYAMA, J.M. *et al.* Ductus Venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.23, p.341-345, 2004.

VAN DER PUTTE, S.C.; VAN LIMBORGH, J. The embryonic development of the main lymphatics in man. **Acta Morphol Neerl Scand**, Lisse, v.18, n.4, p.323-335, Dec., 1980.

VAN SPLUNDER, I.P.; STIJNEN, T.; WLADIMROFF, J.W. Fetal atrioventricular flow velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. **Circulation**, Dallas, v.94, p.1372- 1373, 1996.

VAN ZALEN-SPROCK, M.M., VUGT, J.M., VAN GEIJN, H.P. Non-echogenic nuchal oedema as a marker in trisomy 21 screening. **Lancet**, London, v.339, n.8.807, p.1.480-81, Jun 13, 1992.

VECCHIO, T.J. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. **N Engl J Med**, Roslindale, 274, p. 1171-1173, 1966.

VICTORA, C.G.; BARROS, F.C. Infant mortality due to perinatal causes in Brazil: trends, regional patterns and possible interventions. São Paulo: **São Paulo Med J**, v.119, n.1, p.33-42, Jan. 2001.

VILLE, Y. *et al.* First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, West Sussex, v.2, n.5, p.314-316, Sep., 1992.

VILLE, Y. What is the role of fetal nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice? **Am J Obstet. Gynecol.**, Saint Louis, v.195, n.1, p.1-3, Jul, 2006.

VIORA, E. *et al.* Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. **Prenat. Diagn.**, Chichester, v.23:p.784-87, 2003.

VON KAISENBERG, C.S.; NICOLAIDES, K.H.; BRAND-SABERI, B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. **Hum Reprod**, Oxford, v.13, p. 823-826, 1999.

WENSTRON, K.D. First trimester Down syndrome screening: component analytes and timing for optimal performance. **Sem Perinatol**, London, v.29, n.4, pág. 195-202, 2005.

WHITLOW, B.J. *et al.* The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. **Br J Obstet Gynecol**, London, v.106, p.929-936, 1999.

WILDSCHUT, H.I.J. Absent nasal bone: applying the right terminology and interpretation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex: v.23:p.96-98, 2004.

WONG, S.F.; CHOI, F.; HO, L.C. Nasal bone hypoplasia: is it a common finding amongst chromosomally normal fetuses of southern Chinese women? **Gynecol Obstet Invest**, Basel, v.56, p.99-101, 2003.

YAGEL, S. *et al.* Assessment of first-trimester nuchal translucency by daily reference intervals. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.11, n.4, p.262-265, Apr., 1998.

ZOPPI, M.A. *et al.* Fetal nuchal translucency screening in 12.495 pregnancies in Sardinia. **Ultrasound Obstet Gynecol**, West Sussex, v.18, n.6, p.649-651, Dec., 2001.

ZOPPI, M.A. *et al.* First trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. **Fetal Diagn Ther**, Basel, v.17, p.52-57, Feb, 2002.

ZOPPI, M.A. *et al.* Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. **Prenat Diagn**, Chichester, v.23:p.496-500, 2003.

Durante a gravidez foi submetida a estes testes?

Amniocentese

Amostra de vilo corial

Análises bioquímicas (teste triplo)

Ultra-som morfogenético

Se foi submetida, relate o resultado, por favor.

Apêndice B - **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.**

Solicitamos a leitura atenta dos itens abaixo. Caso esteja de acordo, solicitamos a gentileza de nos entregar o termo devidamente assinado.

Estaremos disponíveis para o esclarecimento de quaisquer dúvidas.

- a) O ultra-som é um exame que permite estudar a morfologia do feto sem causar danos maternos ou fetais. O doppler estuda a circulação do sangue do feto e da gestante e também não causa dano. O exame de cariótipo, obtido através de biopsia de vilos coriais e/ou amniocentese, é exame essencial para o diagnóstico de certeza das cromossomopatias, quando há suspeita clínica e/ou ultra-sonográfica.
- b) As informações obtidas com o estudo ultra-sonográfico, doppler e cariótipo são muito importantes na realização de pesquisas científicas. Essas pesquisas visam a descobrir novas formas de diagnóstico precoce para permitir intervenções que previnam resultado gestacional desfavorável.
- c) Na realização das pesquisas, os dados serão sempre utilizados de forma anônima, ou seja, em momento algum será citado o nome das pacientes (nem feita nenhuma referência ou comentário que possa identificá-la de algum modo).
- d) Informações sobre a metodologia e os resultados dos estudos realizados estarão disponíveis e serão divulgados sob a forma de artigos científicos em revistas médicas, apresentações em Congressos e dissertações de pós-graduação.

Eu, _____, portadora do documento de identidade número _____, compreendi o que foi aqui exposto e autorizo a utilização das informações obtidas no exame de ultra-som, doppler e cariótipo realizados durante o acompanhamento da minha gestação. Participo deste estudo de forma voluntária e estou ciente que os dados serão utilizados em pesquisas científicas de forma anônima, sem qualquer prejuízo à minha privacidade ou à de meu filho.

TÍTULO DO TRABALHO: CURVAS DE NORMALIDADE: CONTRIBUIÇÃO: NO DIAGNÓSTICO DE CROMOSSOMOPATIAS EM GESTAÇÕES ENTRE 11 E 14 SEMANAS.

Nome do Orientador: Prof.Dr. Mario Jorge Barreto Viegas Castro – fone 32489763

Nome do Mestrando: Dr. Aristóteles dos Santos Chaves - fone: 9970-3494

Comitê em Ética e Pesquisa da UFMG – COEP

Av. Antonio Carlos,6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar/ sala 2005

CEP: 31270-901 Belo Horizonte - Minas Gerais – (31) 3499-4592.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO TRABALHO: CURVAS DE NORMALIDADE ULTRA-SONOGRÁFICAS: CONTRIBUIÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE CROMOSSOMOPATIAS EM GESTAÇÕES ENTRE 11 E 14 SEMANAS.

OBJETIVOS: AVALIAR A SENSIBILIDADE E A ESPECIFICIDADE DE TRES MARCADORES ULTRA-SONOGRÁFICOS (TRANSLUCÊNCIA NUCAL, DUCTO VENOSO E OSSO NASAL) NO DIAGNÓSTICO DE CROMOSSOMOPATIAS.

BENEFÍCIOS: NÃO HAVERÁ BENEFÍCIOS PARA AS ATUAIS PACIENTES, UMA VEZ QUE ESTE TRABALHO VISA À ANÁLISE ESTATÍSTICA DE UM BANCO DE DADOS.

BENEFÍCIOS PARA A CIÊNCIA: TENTAR RESTRINGIR AS INDICAÇÕES DOS PROCEDIMENTOS INVASIVOS NO DIAGNÓSTICO DE CROMOSSOMOPATIAS.

RISCOS: A PESQUISA NÃO OFERECE RISCOS, POIS SE TRATA DE ANÁLISE DE BANCO DE DADOS PARA ESTUDO CASO/ CONTROLE

SOLICITAÇÃO DE EXAME CITOGENÉTICO

Eu, _____, solicito ser submetida à amostra de viló corial.

- ❖ Tenho plena consciência de que o procedimento envolve a introdução de uma fina agulha através do meu abdome e a aspiração de tecido placentário.
- ❖ Tenho plena consciência de que o **risco** de perda fetal após o exame é cerca de 1% acima da taxa habitual de aborto.
- ❖ Tenho plena consciência do pequeno risco de falha laboratorial na obtenção de resultados.
- ❖ **Estou ciente de que, caso não queira mais participar deste projeto, posso me retirar a qualquer momento do mesmo.**
- ❖ () **Consinto** () **Não consinto** que os resultados deste exame sejam utilizados como fonte para pesquisas científicas de forma anônima, sem qualquer prejuízo à minha privacidade ou à de meu filho.

Assinaturas:

Paciente: _____

Médico: _____

Nome do Orientador: Prof.Dr. Mario Jorge Barreto Viegas Castro – fone 32489763

Nome do Mestrando: Dr. Aristóteles dos Santos Chaves - fone: 9970-3494

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP

Avenida Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar/ sala 2005.

CEP: 31270-901 Belo Horizonte - Minas Gerais – (31) 3499-4592

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____