

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
MATERNIDADE ESCOLA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA FETAL

JACQUELINE JACQUES LIMA COELHO

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL  
NA PREDIÇÃO DO DESFECHO GESTACIONAL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Rio de Janeiro - RJ  
Novembro de 2014

JACQUELINE JACQUES LIMA COELHO

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL  
NA PREDIÇÃO DO DESFECHO GESTACIONAL**

Trabalho de conclusão de Residência Médica  
apresentado a Maternidade Escola da Universidade  
Federal do Rio, como requisito para obtenção do título de  
especialista em Medicina Fetal.

Orientadora: Dra. KarinaBilda de Castro Rezende

Rio de Janeiro - RJ

Novembro de 2014

Jacques Lima Coelho, Jacqueline

O desempenho da medida da translucência nucal na  
predição do desfecho gestacional/ Jacqueline Jacques  
Lima Coelho – Rio de Janeiro, RJ, 2014.  
vii, 26f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Dr<sup>a</sup> Karina Bilda de Castro Rezende

Trabalho de conclusão do curso de Residência  
Médica de Medicina Fetal – Maternidade Escola da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

1. Translucência nucal                      2. Cromossomopatia  
3. Rastreamento 4. Desfecho gestacional

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
MATERNIDADE ESCOLA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA FETAL

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL NA  
PREDIÇÃO DO DESFECHO GESTACIONAL**

Projeto de Pesquisa apresentado à banca examinadora da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do grau de residente em Medicina Fetal.

**BANCA:**

---

Presidente:

---

Professor(a) Convidado:

---

Professor(a) Convidado:

## RESUMO

### O DESEMPENHO DA MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL NA PREDIÇÃO DO DESFECHO GESTACIONAL

Jacqueline Jacques Lima Coelho

[Jackjacques19@hotmail.com](mailto:Jackjacques19@hotmail.com)

**INTRODUÇÃO:** Translucência nucal (TN) é a aparência ultrassonográfica do acúmulo de fluido na região cervical posterior do feto, no 1º trimestre da gravidez. É utilizado como excelente método de rastreamento para aneuploidias. Neste trabalho avaliaremos a associação da medida da TN, nos exames realizados na instituição com a ocorrência dos desfechos gestacionais. **OBJETIVOS:** Caracterizar a amostra estudada quanto à idade materna, idade paterna, idade gestacional e comprimento cabeça nádega do feto no momento do exame. Verificar a associação da medida da espessura da TN com a interrupção espontânea da gestação; com a presença de alterações cromossômicas e com a presença de malformações. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, transversal e descritivo. Foram incluídos 687 casos de gestações únicas, que realizaram ultrassonografia (USG) com a medida da TN, com desfecho conhecido da gestação. Os desfechos foram: aborto espontâneo, óbito fetal, alterações cromossômicas e malformações. Foi construída curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar o desempenho do teste, definir o valor para o qual foi verificada a sensibilidade do teste com taxa de falso positivo de 5% e realizada análise de regressão logística para cada um dos possíveis desfechos estudados. **RESULTADOS:** 664 casos foram considerados normais e 23 apresentaram algum desfecho. A idade gestacional variou entre 11 e 14,57 semanas e o CCN variou de 45,2mm a 83,8mm. A idade das gestantes variou de 12 a 47 anos. A idade paterna variou de 15 a 65 anos. A distribuição da espessura da TN apresentou média de 1,617. Na amostra estudada a partir do ponto de corte estabelecido de 2,4mm, verificou-se que a medida da TN foi excelente preditor de alterações cromossômicas com AUC de 0,9961, além de sensibilidade de 100% com taxa de falso positivo de 5%. Aborto apresentaram valores baixos de TN o que foi confirmado pela AUC de 0,54 e sensibilidade de 0%. Óbito fetal sensibilidade de 20%, com AUC de 0,7254. E quanto à associação da espessura da TN com a presença de malformações foi verificada boa habilidade discriminatória do exame (AUC – 0,070) com sensibilidade de 57% para o ponto de corte de 2,4mm e *Odds ratio* de 6,017 na amostra estudada. **CONCLUSÕES:** A medida da espessura da TN, na amostra estudada, teve boa associação com a ocorrência de óbito fetal e não apresentou associação com a ocorrência de abortamento. A associação com a presença de alterações cromossômicas e morfológicas foi excelente.

Palavras-chaves: Translucência nucal; Translucência nucal rastreamento de cromossomopatia; Desfechos gestacionais por medida de translucência nucal.

## ABSTRACT

### PERFORMANCE MEASUREMENT NUCHAL TRANSLUCENCY IN PREDICTION OF OUTCOME GESTATIONAL

Jacqueline Jacques Lima Coelho

[Jackjacques19@hotmail.com](mailto:Jackjacques19@hotmail.com)

**PURPOSE:**nuchal translucency (NT) is the sonographic appearance of the fluid accumulation in the posterior cervical region of the fetus, in the first trimester of pregnancy. It is used as an excellent method of screening for aneuploidy. In this study, we evaluate the association of NT measurement in exams performed at the institution with the occurrence of pregnancy outcomes. **OBJECTIVES:**To characterize the studied sample according with the maternal age, paternal age, gestational age and head length, buttocks of the fetus at the time of the examination. Examine the association between NT thickness measurement with the spontaneous termination of pregnancy; with the presence of chromosomal changes and malformation.**METHODS:**A retrospective, descriptive and transversal study. 687 cases of singleton pregnancies were included, who performed ultrasonography with NT measure, with known outcome of pregnancy. Pregnancy outcomes were: miscarriage, fetal death, chromosomal abnormalitiesanmalformation. ROC (Receiver Operator Characteristic) curve was constructed to determine the performance of the test, define the value for the one that was verified the test sensitivity with false positive rate of 5% and performed logistic regression analysis for each of the possible outcomes studied.**RESULTS:**664 cases were normal and 23 showed an outcome.The gestational age ranged between 11 and 14.57 weeks and the CRL ranged from 45.2mm to 83.8mm. The mothers age ranged from 12 to 47 years. The paternal age ranged from 15 to 65 years. The NT thickness distribution showed an average of 1.617. In our sample, from the established cutoff point of 2.44 mm, it was verified that the NT measurement was excellent predictor of chromosomal alterations with AUC of 0.9961, and a sensitivity of 100% with a false positive rate of 5%. Abortions had low values ofNT, which was confirmed by the AUC 0.54 and sensitivity of 0%. Stillbirth sensitivity of 20%, with AUC of 0.7254.Regarding the association of NT thickness in the presence of malformation, it was found a good discriminatory ability of the test (AUC - 0.070), with a sensitivity of 57% for the cutoff of 2.4mm and an odds ratio of 6.017 in the sample.**CONCLUSIONS:** The measurement of NT thickness in the studied sample, had good association with the occurrence of fetal death and not associated with the occurrence of abortion. The association with the presence of chromosomal and morphological changes was excellent.

Keywords: Nuchal translucency; Nuchal translucency screening for chromosomal defects; Pregnancy outcomes by measuring nuchal translucency.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AUC área sob a curva

CCN Comprimento cabeça nádega

FMF Fundação de Medicina Fetal

IC Intervalo de confiança

RN Recém-nascido

TN Translucência Nucal

USG Ultrassonografia

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3. MÉTODOS.....	13
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÃO.....	22
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

## 1. INTRODUÇÃO

Langdon Down, em 1866, observou características frequentes em pacientes com trissomia do cromossomo 21 como pele pouco elástica e redundante, o rosto achatado e nariz pequeno. Szabó & Gellen (1990) associaram o acúmulo de líquido na nuca do feto com a presença de anomalias fetais. Nicolaides et al (1992) introduziram o termo translucência nucal (TN), que foi definida como a aparência ultrassonográfica do acúmulo de fluido na região cervical posterior do feto, mensurada em frações de décimos de milímetros, no primeiro trimestre da gravidez. (NICOLAIDES, 1992; SZABO *et al*, 1990).

Os mecanismos fisiopatológicos que explicam esse marcador ultrassonográfico ainda não estão bem estabelecidos, podendo haver vários deles envolvidos no aumento da TN como: disfunção cardíaca, secundária ao estreitamento do istmo aórtico e conseqüente aumento do fluxo vascular da região cervical e congestão venosa; composição alterada da matriz extracelular; drenagem linfática deficiente e transitória da região cervical, devido a desordem das conexões linfáticas; anemia fetal; hipoproteinemia e infecção fetal. A insuficiência cardíaca precoce e transitória tem sido apontada como a base primordial do mecanismo responsável pela associação TN aumentada e aneuploidias, sugerida pelo aumento do fator natriurético atrial no tecido cardíaco de fetos com trissomias. Alguns desses eventos podem ser transitórios, o que pode explicar a diminuição da TN com a evolução da gestação. Ao longo do segundo trimestre, a translucência pode desaparecer ou, em alguns casos, evoluir para edema nucal ou higromas císticos, com ou sem hidropsia fetal (PANDYA *et al*, 1995; CICERO *et al*, 2003; NICOLAIDES, 2004; ZUGAIB, 2008).

O protocolo de medida da translucência nucal, entre 11 e 13 semanas e 6 dias de idade gestacional consagrou-se como marco no rastreio pré-natal. Vários centros, inicialmente no Reino Unido, adotaram o método com o objetivo de identificar gestações com risco aumentado para aneuploidias e referenciá-las para realização de cariótipo. Isso proporcionou avanço no aconselhamento dos casais sobre os riscos de anomalias cromossômicas, e determinou consideráveis mudanças no diagnóstico pré-natal de primeiro trimestre (NICOLAIDES, 2004).

O primeiro método de rastreamento para trissomia do cromossomo 21(T21), introduzido no início dos anos 70, baseava-se somente na idade materna, que era considerada de risco para a presença de T21, quando acima de 35 anos. Esta abordagem classificava 5% da população como de alto risco. Neste grupo há cerca de 30% de recém-nascidos com a anomalia, logo 70% dos casos ocorriam em gestantes de baixo risco(NICOLAIDES, 2004; CAMANO *et al*, 2005).

A combinação da idade materna com a medida da TN entre 11semanas e 13semanas e 6 dias de gestação tornou o rastreamento da síndrome de Down eficaz em identificar 75% dos fetos acometidos, com taxa de resultado falso positivo de aproximadamente 5%. Subsequentemente, foram associados marcadores bioquímicos dosados no soro materno: fração livre do Beta-hCG, proteína plasmática associada a gestação (PAPP-A) no primeiro trimestre, que possibilita identificar 85% a 90% dos fetos acometidos.Também foi adicionado a avaliação da presença do osso nasal no feto e o padrão do fluxo do ducto venoso que melhorou a taxa de detecção da T21(NICOLAIDES, 2004; CAMANO *et al*, 2005; REZENDE FILHO, 2013).

Ao longo dos anos a *Fetal Medicine Foundation* (FMF),desenvolveu e atualizou programa que a partir de modelo matemático fornece estimativa numérica que representa a probabilidade do feto ter Trissomia do 21, 13 ou 18. Este programa integra dados epidemiológicos da mãe (idade materna e antecedentes pessoais), marcadores biofísicos ultrassonográficos (medida do feto, TN, verificação do osso nasal e fluxo do ducto venoso) e dosagens dos marcadores bioquímicos (Beta-hCG e PAPP-A). A partir da combinação e análise destes dados o programa calcula o risco da gestação estar acometida com feto aneuplóide. Desta maneira permite-se alcançar taxa de detecção de 95%(NICOLAIDES, 2004; CAMANO *et al*, 2005).

A utilização da translucência nugal como método de rastreamento, viabiliza o diagnóstico precoce de algumas causas de abortamento espontâneo e da presença de fetos portadores de aneuploidias e permite o aconselhamento integrado de forma eficiente por equipe multidisciplinar e aumenta a autonomia das gestantes em dar prosseguimento ou não à gestação em países onde o aborto é legalizado(NICOLAIDES, 2004; MICHAILIDIS *et al*,2001; BILARDO *et al*,1998; REYNDERS *et al*,1997; REZENDE FILHO *et al*, 2013).Sabe-se que aproximadamente 30 % dos fetos com trissomia 21 morrem entre 12 semanas e o termo (NICOLAIDES, 2004).

A aplicação de teste de rastreio, numa população, identifica indivíduos com maior probabilidade de terem determinada doença. Um teste de rastreio positivo, pode originar a realização de teste diagnóstico, portanto, deve ter alta sensibilidade e alta especificidade, para reduzir o número de resultados falso-positivos que necessitem posterior investigação (NICOLAIDES, 2004; CAMANO *et al*, 2005).

O teste deve ainda ser aceite pela população, ser reprodutível e válido (deve conseguir medir o que se pretende medir) e apresentar relação custo/benefício razoável. A medida da TN é exemplo de teste de rastreio eficaz, já que é simples, pouco dispendioso, reprodutível, seguro, sensível e tem boa aceitabilidade por parte das pacientes e dos clínicos (NICOLAIDES, 2004; CAMANO *et al*, 2005).

O ponto de corte, que inicialmente considerava o valor da medida da TN aumentado, era 3mm. Com a melhora da resolução dos equipamentos de US, que passaram a fornecer medidas em décimos de milímetros, o ponto de corte para considerar TN alterada passou a ser 2,5mm. Como a medida da TN aumenta com a idade gestacional, de acordo com o comprimento cabeça-nádega (CCN) do feto, passou a se considerar como aumentada quando o seu valor está acima do percentil 95 para o CCN (KAGAN *et al*, 2008).

Alguns centros realizaram estudos para estabelecer, em sua população, o melhor ponto de corte que definia o valor da TN como aumentada na predição da presença de aneuploidias fetais (ACACIO *et al*, 2001; TOMAI, *et al*, 2011).

Segundo os critérios da FMF, a medida da translucência nugal somente pode ser realizada, por médicos certificados pela mesma e nas seguintes condições:

- CCN entre 45mm e 84mm;
- corte sagital do feto em posição neutra;
- cabeça na linha do pescoço ocupando no mínimo  $\frac{3}{4}$  da imagem amplificada;
- a membrana amniótica discriminada da pele fetal;
- medir a espessura máxima do espaço hipoecogênico, entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical;

Medidas da TN com o feto em hiperextensão podem levar a falso aumento da de até 0,6 mm e a medida com o feto em hiperflexão, pode ser submensurada em até 0,4 mm. Durante a realização do exame, mais de uma medida da TN deve ser

realizada, e sempre a maior delas deve ser utilizada no cálculo do risco. O exame pode ser feito por via abdominal ou vaginal, mas a via vaginal permite maior reprodutibilidade do método (NICOLAIDES, 2004; CAMANO *et al*, 2005).

A habilidade de se obter medida confiável da TN, depende de treinamento adequado e de adesão à técnica padronizada, com a finalidade de se alcançar uniformidade dos resultados obtidos por diferentes operadores. Como a medida é muito pequena, na qual uma fração de milímetro faz a diferença, é muito importante o método ser muito específico e altamente reprodutível. Preconiza-se que bons resultados são alcançados após 80 a 100 exames via abdominal e transvaginal, respectivamente. As diferenças nas medidas intra-observador e inter-observador são menores do que 0,5 mm em 95% dos casos (BINDRA *et al*, 2002; BENACERRAF, 2002; NICOLAIDES, 2004; ZUGAIB, 2008).

A taxa de sucesso na obtenção da medida da TN entre 11–13 semanas e 6 dias quando realizada através das técnicas padronizadas é de 98–100%, diminuindo para 90% na 14ª semana, pois o feto assume posição vertical, tornando a obtenção da imagem adequada mais difícil (NICOLAIDES, 2004).

Além da associação do aumento da translucência nugal com anomalias cromossômicas, verificou-se que ela está aumentada em 4,4% dos fetos euplóides. (SNIJDERS *et al*, 1998). Nestes casos existe risco aumentado de prognóstico adverso da gestação como a presença de malformações, particularmente as cardíacas, mas também pulmonares, esqueléticas, metabólicas, distúrbios hematológicos, infecções congênicas, outras síndromes genéticas e óbito fetal. (SOUKA *et al* 1998, MICHAILIDIS *et al* 2001; SANANES *et al*, 2010)

Westinet *et al* estimaram o aumento no risco de desfecho adverso da gestação em fetos com cariótipo normal e aumento da TN e concluíram que a sua medida não podia distinguir de maneira confiável a ocorrência do desfecho adverso.

Berktoold *et al* (2013) avaliaram a autonomia dos marcadores de aneuploidias quando aplicados isoladamente para o rastreio de primeiro trimestre e verificaram que nenhum deles obteve desempenho satisfatório quando comparados ao rastreio combinado. Verificaram que a medida da TN obteve isoladamente sensibilidade de 68,6% com especificidade de 96,34%.

Diante das diversas possibilidades de desfecho da gestação após a realização do exame de ultrassonografia que mede a TN, optou-se em avaliar a associação da medida da TN, nos exames realizados na Maternidade Escola da Universidade

Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ), com a ocorrência destes desfechos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o desempenho da medida ultrassonográfica da translucência nucal na predição dos desfechos de gestações atendidas na Maternidade Escola da UFRJ.

### **2.2 Objetivos específicos**

- I. Caracterizar a amostra estudada quanto à idade materna, idade paterna, idade gestacional e comprimento cabeça nádega do feto no momento do exame.
- II. Verificar a associação da medida da espessura da TN com a interrupção espontânea da gestação.
- III. Associar a medida da espessura da TN com a presença de alterações cromossômicas no feto e/ou recém-nascido.
- IV. Associar a medida da espessura da TN com a presença malformações no feto e/ou recém-nascido.

### 3. MÉTODOS

Este trabalho é um estudo retrospectivo, transversal e descritivo. E o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em 13 de dezembro de 2013 sob o protocolo 25587313.4.0000.5275.

Foram incluídos 687 casos de gestações únicas, que realizaram ultrassonografia(USG) de rastreamento de 1º trimestre na Maternidade Escola da UFRJ, com a medida da translucência nucal, no período de outubro de 2010 a março de 2013, com desfecho conhecido da gestação.

Os exames de USG foram realizados por via transvaginal e/ou abdominal com um dos seguintes equipamentos: Toshiba *Nemio*®, Toshiba *Xario*® ou Medison *V10*®.

Os desfechos estudados foram: aborto espontâneo, óbito fetal (ocorrido a partir de 22 semanas), alterações cromossômicas e/ou genéticas diagnosticadas no feto ou recém-nascido(RN), RN com malformações verificadas através do exame morfológico realizado no 2º trimestre e/ou pela avaliação do exame pediátrico na sala de parto e durante a evolução clínica até a alta da maternidade.

As variáveis foram consideradas da seguinte forma:

Variáveis independentes: Medida da Translucência nucal, medida do comprimento cabeça-nádega, idade materna e idade paterna.

Variáveis dependentes: ocorrência de aborto ou de morte fetal intra-útero, presença de anomalias cromossômicas no feto e presença de malformações no feto e/ou RN.

Para as variáveis independentes e contínuas foram verificados os limites inferior e superior e as medidas de tendência central.

Os desfechos foram considerados da seguinte maneira:

Aborto – perda gestacional após a realização do exame da translucência nucal até a 22ª semana.

Alterações cromossômicas - identificadas pelo estudo do cariótipo fetal ao longo da gestação.

Malformações– identificadas pelo exame ultrassonográfico morfológico, ecocardiografia fetal ou pelo exame físico do RN, em fetos com cariótipo normal ou desconhecido.

Óbito fetal – óbito do feto após a 22<sup>a</sup> semana nos casos com cariótipo normal ou desconhecido e sem presença de malformações.

Algum desfecho – o ocorrência de qualquer um dos desfechos adversos relatados.

RN normal – recém-nascido sem relato de alterações morfológicas, fenotípicas ou cromossômicas até a alta da maternidade.

A ocorrência dos desfechos foi verificada nos registros obtidos dos prontuários médicos. Os dados foram digitados e armazenados em planilha do programa Microsoft Excel e analisados pelo programa STATA versão 11.0 para Windows (Stata Corp LP, Texas, USA).

Nesta análise, não foi considerada sobreposição de desfecho, ou seja se o feto apresentava alteração cromossômica e malformação, seu caso somente contou como alteração cromossômica, ou se apresentava malformação e evoluiu para óbito, somente foi considerado como malformação.

Quanto à associação da medida da espessura da TN com os desfechos gestacionais foi utilizado o valor linear em milímetros discriminado no laudo do exame. Foi construída curva ROC (*receiver operator characteristic curve*) e realizada análise de regressão logística para cada um dos possíveis desfechos estudados.

A curva ROC foi desenhada para determinar o desempenho do teste (medida da TN) em identificar o desfecho da gestação. Foi calculada a área sob a curva (AUC) e o intervalo de confiança 95% (IC95%). Considera-se o teste com bom poder discriminatório quando o limite inferior do IC95% da área sob a curva é maior que 0,5. A curva ROC também foi usada para definir o valor (ponto de corte) para a qual foi verificada a sensibilidade do teste com taxa de falso positivo de 5%. Em relação à análise de regressão logística, os resultados foram considerados significantes quando  $P$  valor < 0,05.

#### 4. RESULTADOS

A amostra de 687 casos apresentou como desfecho 5 abortos, 5 óbitos fetais, 7 fetos com malformação identificada pela ultrassonografia, 6 fetos com alterações cromossômicas identificadas pelo cariótipo e 664 casos que se apresentaram normais, até a alta hospitalar do RN (Figura 1).

A idade gestacional variou entre 11 e 14,57 semanas (média 12,62 semanas) e o CCN variou de 45,2mm a 83,8mm com desvio padrão de 8,31 (média de 63,85 mm). A idade das gestantes variou de 12 a 47 anos (média de 27,91 anos), com desvio padrão de 6,8. A idade paterna variou de 15 a 65 anos (média de 30,90 anos), com desvio padrão de 7,79. A distribuição da espessura da TN variou conforme o CCN e apresentou média de 1,617, desvio padrão de 0,02 (IC95% 1,568 - 1,666).

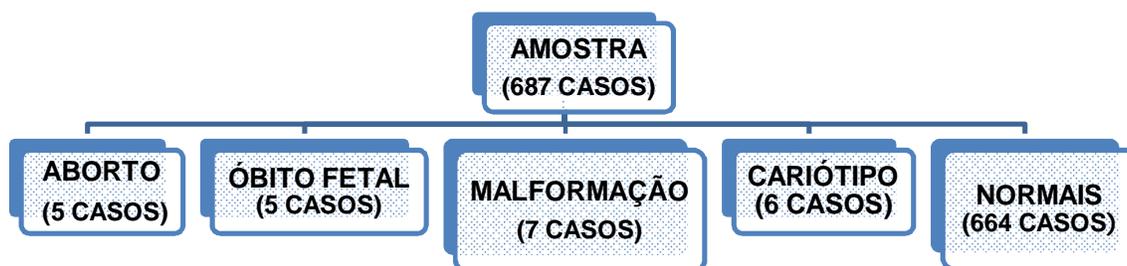


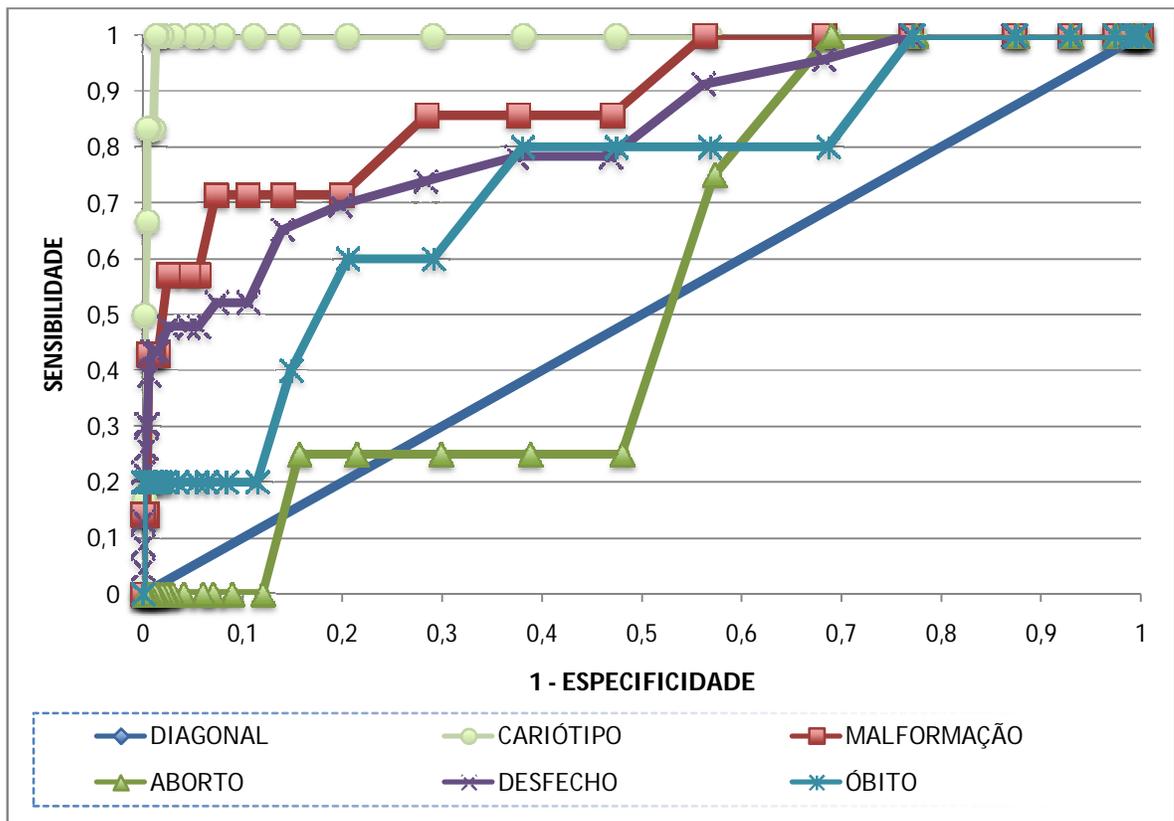
Figura 1. Representação esquemática do desfecho da amostra.

A curva ROC foi elaborada para avaliar o valor da translucência nucal que se associou com os desfechos estudados. Na comparação entre os valores de diagnóstico em diferentes pontos de corte da medida da TN, foi encontrado na nossa amostra, o valor de 2,4mm como o melhor ponto aceitável, apresentando a maior

sensibilidade para a taxa de falso-positivo de 5%, como demonstrado nas figuras a seguir de acordo com cada um dos desfechos estudados.

Para cada um dos desfechos foi construída uma curva ROC a partir do número de casos da amostra: algum dos desfechos e aborto 687 casos; alterações do cariótipo 682 casos; malformações 676 casos; óbito fetal 669 casos.

A figura 2 demonstra as curvas ROC construídas a partir da medida da espessura da TN associando ao diagnóstico de: alterações no cariótipo fetal, evolução para aborto, presença de malformações fetais, ocorrência de óbito fetal e qualquer um dos desfechos estudados classificadas por cor de acordo com a legenda.



**Figura 2: Curva ROC do desempenho da medida da TN na predição dos desfechos estudados**

Na tabela 1 estão descritos os valores da AUC com o IC95%, assim como, a sensibilidade para a taxa de falso positivo de 5% e número de casos de cada um dos desfechos estudados isoladamente e agrupados.

**Tabela 1: Representação numérica dos valores encontrados pela curva ROC, para os diversos desfechos estudados.**

<u>DESFECHOS</u>	<u>TN</u>	<u>N</u>	<u>Falso Positivo</u>	<u>Sensibilidade</u>	<u>AUC</u>	<u>IC 95%</u>
ABORTO	2,4mm	5	5%	0%	0,5445	0,506 – 0,582
CARIÓTIPO	2,4mm	6	5%	100%	0,996	0,987 – 0,999
ÓBITO FETAL	2,4mm	5	5%	20%	0,7254	0,690 – 0,758
MALFORMAÇÃO	2,4mm	7	5%	57%	0,070	0,051 - 0,902
ALGUM DESFECHO	2,4 mm	23	5%	48%	0,821	0,790-0,898

N, número de casos; TN, translucência nugal; AUC, área sob a curva; IC, intervalo de confiança.

A tabela 2 sintetiza os valores da análise de regressão logística e demonstra que para a medida da TN não teve significância estatística para prever a ocorrência de aborto ( $P > 0,05$ ). Já para os outros desfechos houve associação significativa\* ( $P < 0,05$ ).

**Tabela 2: Representação numérica da análise de regressão logística.**

<u>DESFECHOS</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>IC 95%</u>	<u>P valor</u>
ABORTO	0,95	0,852 - 2,121	0,9567
ALTERAÇÕES DO CARIÓTIPO	4,264	1,9858 - 10,239	0,000*
ÓBITO FETAL	2,393	1,330 – 6,019	0,0017*
MALFORMAÇÃO	6,017	3,100 – 12,69	0,000*
ALGUM DESFECHO	7,27	3,825-15,063	0,000*

A tabela 3 descreve as malformações encontradas na amostra e o valor da TN do caso em questão. Todos esses casos são de cariótipo desconhecido.

A tabela 4 descreve todos os casos que realizaram cariótipo, indicação e o valor da TN encontrado em cada caso.

**Tabela 3: Relação das malformações encontradas.**

<u>MALFORMAÇÃO</u>	<u>TN</u>
ONFALOCELE	3,0 mm
HIDROCEFALIA, DISRAFISMO LOMBO SACRO, CARDIOPATIA, RINS MULTICÍSTICOS E HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA	3,0mm
TÓRAX ESTREITO, MÁ FORMAÇÃO DE COLUNA, ONFALOCELE, PÉ TORTO CONGÊNITO	5,7mm
HIDRONEFROSE, MASSA CÍSTICA EM RIM DIR E MEGA URETER	1,8mm
FENDA PALATINA	2,2mm
RIM ESQ MULTICÍSTICO E RIM DIR DISPLÁSICO	2,5mm
HIPOPLASIA DE CEREBELO E FENDA PALATINA	1,5mm

**Tabela 4: Indicações das realizações de cariótipo, versus valor da TN, versus realização do cariótipo.**

<u>INDICAÇÕES</u>	<u>TN</u>	<u>CARIÓTIPO</u>
MASSA CERVICAL, DILATAÇÃO VENTRICULAR	10mm	46XY
ONFALOCELE	3,0mm	46XY
IDADE MATERNA AVANÇADA	1,3mm	46XY
HIDROCEFALIA, DISRAFISMO LOMBO SACRO, CARDIOPATIA, RINS MULTICÍSTICOS E HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA	3,0mm	46XX
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	2,9mm	46XX
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	2,6mm	46XX
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	4,0mm	46XX
IDADE MATERNA AVANÇADA	1,9mm	46XX
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	4,8mm	47XY + 21
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	2,9mm	47XY + 21
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	9,5mm	47XY + 21
IDADE MATERNA AVANÇADA + TN AUMENTADA	4,8mm	47XY + 21
HIDROPSIA	4,8mm	47XY + 21
HIPOPLASIA VERNIX CEREBELAR+CARDIOPATIA	3,5mm	47XY+18
CRÂNIO ALONGADO,IMPLANTAÇÃO BAIXA DE ORELHAS,	4,0mm	47XX+18

## 5. DISCUSSÃO

A medida da espessura da TN é o marcador ultrassonográfico de aneuploidia mais importante, do 1º trimestre da gestação, já que ela é mais espessa nos fetos com anormalidades cromossômicas (NICOLAIDES, 1992).

Apesar da avaliação ultrassonográfica ter sido realizada por diversos examinadores, os critérios de obtenção da imagem ideal são sempre alcançados, uma vez que os exames de rastreio são concentrados em turnos específicos com examinadores certificados pela FMF.

A média da espessura da TN encontrada nesta amostra de  $1,61 \pm 0,2\text{mm}$  é comparável com valor de 1,6mm, encontrados por Tomai *et al* (2011), no Vietnã e abaixo do valor de 2,18mm, encontrado por Acácio *et al* (2001) no Brasil.

Conforme demonstrado pela avaliação das características da amostra esta não se caracterizou como sendo de alto risco para a ocorrência de alterações cromossômicas, média de idade materna de 27,91 anos, similar a outros estudos que encontraram média de 28,9 anos (Tomai *et al*, 2011) e 29 anos de (SOUKA *et al*, 2006) e diferente da amostra estudada por Acacio *et al* (2001) que apresentou média de 35,8 anos.

Diversos trabalhos avaliaram o desempenho da medida da translucência nucal como método de rastreio de fetos com aneuploidias, (ACACIO *et al*, 2001; KAGAN *et al*, 2009; TOMAI *et al*, 2011) ou como método de rastreio da ocorrência dos possíveis desfechos dentre as gestações com cariótipo normal, como presença de malformações ou resultado adverso da gestação (WESTIN *et al*, 2007) pela utilização da curva ROC e mensuração do poder que a medida da mesma tem em discriminar os normais dos alterados por análise de regressão logística. Não foi encontrada publicação que avaliasse os desfechos com malformações, ocorrência de óbito fetal ou aborto em fetos com possibilidade de cariótipo alterado. A publicação de Westin *et al* (2007) presumiu a normalidade do cariótipo nos recém-nascidos considerados normais pelo exame físico ao nascer mas conhecia o cariótipo dos fetos que evoluíram para aborto ou óbito fetal.

Optamos por incluir no mesmo estudo a avaliação do desfecho defeitos com cariótipo alterado e normal ou desconhecido pois reflete a realidade com a qual os clínicos e especialistas em Medicina Fetal do nosso meio têm que lidar. Observamos em nossa população, baixa adesão à realização do cariótipo fetal devido ao medo do procedimento invasivo e indiferença ou impotência quanto aos possíveis resultados. E, apesar desta “janela diagnóstica” que se forma, damos seguimento ao pré-natal e oferecemos aconselhamento limitado mesmo sem a informação do cariótipo.

O presente estudo possibilitou quantificar o poder que a medida isolada da translucência nucal tem em discriminar possíveis desfechos adversos, nos exames realizados na ME-UFRJ.

Na amostra estudada, verificou-se que a medida da TN foi excelente preditor de alterações cromossômicas com AUC de 0,9961, além de sensibilidade de 100% com taxa de falso positivo de 5% a partir do ponto de corte de 2,4mm. Resultado este, melhor do que em outras séries quando a AUC foi de 0,8815, com sensibilidade de 69,30% e taxa de falso positivo de 3,76% (BERKTOLD,2013), ou em estudo de validação de Kagan et al (2009) que para taxa de falso positivo de 5% encontrou sensibilidade de 82%.

Tomai *et al* (2011) também definiram o valor de ponto de corte de 2,4mm, como o mais aceitável por ser o de mais alta sensibilidade (70%) para a taxa de falso positivo de 5%, para a predição de aneuploidias, com AUC de 0,86, valor também inferior ao encontrado em nossa série. Quanto ao *Odds ratio*, Tomai *et al* (2011) encontraram valor de 2,569.

Possíveis casos de alterações cromossômicas presentes na amostra que evoluíram para aborto ou óbito fetal que não tiveram estudo genético mudariam o desempenho do teste, já que todos os casos que evoluíram para aborto apresentaram valores baixos de TN o que foi confirmado pela AUC de 0,54 e sensibilidade de 0% para a medida de 2,4mm da TN. Os 5 casos relatados na amostra que evoluíram para óbito fetal, não tiveram estudo genético realizado, e dentre estes foi verificado que somente 1 caso teve a medida da TN maior do que 2,4mm, o que determinou a sensibilidade de 20%, com AUC de 0,7254. No entanto estes casos que evoluíram para óbito fetal não apresentavam malformações descritas pelo exame de ultrassonografia morfológica e nem pela inspeção ao nascer. Westin *et al* (2007) encontraram AUC com valor  $< 0,5$  para a ocorrência do

aborto ou óbito fetal. É provável que nosso resultado tenha sido melhor na predição do óbito fetal pois em nossa amostra não houve interrupção provocada da gestação após exame com espessura aumentada da TN, conforme observado na série de Westin *et al* (2007) e sabe-se que a interrupção da gestação interfere com as taxas de perda espontânea.

Quanto à associação da espessura da TN com a presença de malformações também foi verificado, pela curva ROC, a excelente habilidade discriminatória do exame (AUC – 0,070) com sensibilidade de 57% para o ponto de corte de 2,4mm e *Odds ratio* de 6,017 na amostra estudada. Westin *et al* (2007) verificaram AUC de 0,57 (IC95% 0,52-0,63), tendo concluído que a medida da TN não podia discriminar de maneira confiável a presença de malformações letais ou severas, porém para valores de espessura acima de 3,0 mm de espessura o risco da presença de malformações aumentava em 10 vezes.

Sabe-se que existe aumento do risco para malformações (cardíaca, diafragmática, renal e parede abdominal), e síndromes genéticas quando a medida da espessura da translucência nucal está aumentada mesmo em feto cromossomicamente normais (BRADY, 1998; SOUKA, 2005). Tal fato reforça a necessidade de se garantir a todas as gestações a realização do exame obstétrico morfológico, incluindo protocolo de avaliação cardíaca. Propedêutica de extrema importância pois sabe-se que o diagnóstico pré-natal de determinadas malformações viabiliza o planejamento e tratamento perinatal e reduz a morbidade e mortalidade pós-natal.

## **6. CONCLUSÕES**

- I.** A idade materna e paterna apresentaram média de 27,9 e 30,9 anos, respectivamente. A média encontrada de espessura da TN foi de 1,61mm e do CCN foi de 63,85mm e da idade gestacional no momento do exame de 12,62 semanas.
- II.** A medida da espessura da TN teve boa associação com a ocorrência de óbito fetal e não apresentou associação com a ocorrência de abortamento.
- III.** A medida da espessura da TN teve excelente associação com a presença de alterações cromossômicas na amostra estudada.
- IV.** A medida da espessura da TN teve excelente associação com a presença de malformações na amostra estudada.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- ACACIO, G. L. et al. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. **São Paulo Med. J.**, v.119, n.1, p.19-23, 2001.
- 2- ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS. ACOG Practice Bulletin n. 77. Screening for fetal chromosomal abnormalities. **Obstet. Gynecol.**, v.109, n.1, p.217-225, 2007.
- 3- BARINI, R. et al. Desempenho da ultrassonografia pré-natal no diagnóstico de cromossomopatias fetais em serviço terciário. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.24, n.2, p.121-127, 2002.
- 4- BENACERRAF, B. R. Avaliação ultrassonográfica das anomalias cromossômicas. In: CALLEN, P. W. **Ultrassonografia em obstetrícia e ginecologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.3, p.36-64.
- 5- BERKTOLD, C. et al. Analysis of the impact of PAPP-A, free  $\beta$ -hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v.287, n.3, p.413-420, 2013.
- 6- BINDRA, R. et al. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15.030 pregnancies. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.20, n.3, p.219-225, 2002.
- 7- BRADY, A. F. et al. Outcome of chromosomally normal livebirths within creased fetal nuchal translucency at 10-14weeks' gestation. **BMJ**. v.35, n.3, p.222–224, 1998.
- 8- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Coordenação Geral de Informação e Análise Epidemiológica. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do comitê de prevenção do óbito infantil e fetal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 80p.
- 9- CAMANO, L. et al. Outcome of fetuses with increased risk of chromosomal anomalies, based on nuchal translucency measurement. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.27, n.3, p.155-160, 2005.
- 10- CICERO, S. et al. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. **Prenatal Diagn.**, v.23, n.4, p.306-310, 2003.
- 11- CROSSLEY, J. A. et al. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicenter study. **BJOG**, v.109, n.6, p.667–676, 2002.
- 12- MICHAILIDIS, G. D.; ECONOMIDES, D. L. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.17, n.2, p.102–105, 2001.

- 13- MONTENEGRO, N. et al. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.10, n.4, p.265-268, 1997.
- 14- MURTA, C. G. V.; FRANÇA, L. C. Medida da translucência nucal no rastreamento de anomalias cromossômicas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.24, n.3, p.167-173, 2002.
- 15- MURTA, C. G.V.; MORON, A. F.; AVILA, M. A. P. Dopplervelocimetria no rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre da gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.23, n.5, p.291-298, 2001.
- 16- NICOLAIDES, K. H. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. **Sem. Perinatal.**,v.29, n.4, p.190-194, 2005.
- 17- NICOLAIDES, K H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. **Prenatal Diagn.**, v.31, n.1, p.7-15, 2011.
- 18- NICOLAIDES, K. H. et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. **Br. Med. J.**, v.304, n.6831, p.867-869, 1992.
- 19- NICOLAIDES, K. H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.191, n.1, p.45-67, 2004.
- 20- NICOLAIDES, K H. et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. **BMJ**, v.304, n.6831, p.867-869, 1992.
- 21- NICOLAIDES, K. H.; BRIZOT, M. L.; SNIJDERS, R. J. M. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. **BJOG**, v.101, n.9, p.782-786, 1994.
- 22- NICOLAIDES, K. H.; DE FIGUEIREDO, D. B. **O exame ultrassonográfico entre 11-13 6/7 semanas**. Londres: Fetal Medicine Foundation, 2004. 110p. Disponível em: <<http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-portuguese.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2013.
- 23- PAJKRT, E. et al. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.12, n.3, p.163-169, 1998.
- 24- PANDYA, P. P. et al. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks gestation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.102, n.12, p.957-962, 1995.
- 25- PANDYA, P. P. et al. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks gestation an the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.5, n.1, p.20-25, 1995.

- 26- PANDYA, P. P. et al. First-trimester fetal nuchal translucency and screening for chromosomal abnormalities. In: JURKOVIC, D.; JAUNIAUX, E. (Ed.). **Ultrasound and early pregnancy**. New York: Parthenon publishing; 1996. p.81-94.
- 27- PANDYA, P. P. et al. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.5, n.6, p.381-383, 1995.
- 28- PETTERSEN, H.; FARIA, M. Marcadores ultrassonográficos de cromossomopatias durante o primeiro trimestre. **REBUS**, v.9, n.12, p.36-43, 2010.
- 29- REZENDE FILHO, J; MONTENEGRO, CARLOS ANTONIO B. Ultrassonografia em Obstetrícia. In: SILVA FILHO, EVALDO T DE S; MORAES, VALÉRIA P. **Rezende Obstetrícia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 99, p. 1126-1135.
- 30- SNIJDERS, R. J. M.; NICOLAIDES, K. H. Assessment of risks. In: NICOLAIDES, K. H.; SNIJDERS, R. J. M.(Ed.). **Ultrasound markers for fetal chromosomal defects**. New York: Parthenon publishing group; 1996. p.63-120.
- 31- SOUKA, A. P. et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.192, n.4, p.1005–1021, 2005.
- 32- SYNGELAKI, A. et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11 – 13 weeks. **Prenatal Diagn.**, v.31, n.1, p.90-102, 2011.
- 33- SZABO, J.; GELLEN, J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginasonography in first trimester. **Lancet.**, v.336, n.8723, p.1133, 1990.
- 34- TOMAI, X. H.; SCHAAPS, J. P.; FOIDART, J. M. Fetal nuchal translucency thickness in different cut-off points for aneuploidy screening in the south of Vietnam. **J. Obstet. Gynecol. Res.**, v.37, n.10, p.1327–1334, 2011.
- 35- WALD, N J. et al. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency: a meta-analysis. **Prenatal Diagn.**, v.28, n.12, p.1094-1104, 2008.
- 36- WALD, N. J. et al. SURUSS in perspective. **BJOG**, v.111, n.6, p.521–531, 2004.
- 37- ZUGAIB, M. Rastreamento das anomalias cromossômicas. In: ZUGAIB, M. **Zugaib Obstetrícia**. Barueri: Manole, 2008. cap.63, p.1058-1078.