JULIO MITSUTOMO TOYAMA

O papel da dopplervelocimetria do ducto venoso
de 11 a 13 ⁶/₇ semanas no rastreamento de
anomalias cromossômicas,
malformações estruturais e prognóstico fetal

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2004

Dedicatória

Aos meus pais, **Pedro e Satiko**,
pela dedicação em todos os momentos.

Agradecimento especial

À **Dra. Maria de Lourdes Brizot**, minha orientadora e incentivadora,
pela amizade, ensinamentos, dedicação e cuidado na
orientação deste estudo.

Agradecimentos

Ao **Professor Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar a presente dissertação de mestrado e pelas sugestões, na fase de qualificação.

À **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, pelo incentivo e pelas observações valiosas, na fase de qualificação.

Ao **Dr. Mário Macoto Kondo**, pelas críticas construtivas, na fase de qualificação.

À **Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura** e ao **Dr. Mário Henrique Burlaquini de Carvalho**, pela atenção dispensada a esta dissertação, na fase de qualificação.

Ao **Dr. Adolfo Wenjao Liao**, pela amizade, atenção e auxílio na análise estatística deste estudo.

À **Dra. Lilian Lopes**, pela orientação e realização da avaliação cardíaca fetal.

Aos amigos, **Dra. Kathia Sakamoto**, **Dra. Estela Naomi Nishie**, **Dra. Tatiana Bernath**, **Dra. Dirce Naomi Okatani**, **Dra. Carla Bicudo Ramos**, **Dra Verbênica Nunes Costa**, **Dra. Aline G Ricci**, **Dra. Fátima Aparecida Targino Saldanha**, **Dra. Tânia Regina Schupp** e **Dr. Luiz Carlos Watanabe**, pela amizade e incentivo.

À **Sra. Inês Muras Fuentes Jazra**, pelo suporte oferecido na confecção desta dissertação.

À **Sra. Mitsuko Miyadahira**, pela correção gramatical deste estudo.

Às pacientes da Clínica Obstétrica que permitiram a realização deste estudo.

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de gráficos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
2. PROPOSIÇÃO	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1. Dopplervelocimetria no primeiro trimestre de gestação	9
3.1.1. Índices de segurança biológicos	9
3.1.2. Nível térmico determinante de alterações teratogênicas	9
3.1.3. Relação entre o risco de teratogênese por hipertermia e idade gestacional	10
3.1.4. Índice térmico	11
3.1.5. Índice mecânico	12
3.1.6. Normatização da exibição do índice ao operador	12
3.2. Recomendações em relação à utilização da ultra-sonografia no modo M ou B durante a gestação	12
3.3. Recomendações em relação à utilização das modalidades Doppler durante a gestação	13
3.3.1. Potência e tempo de exposição	13
3.3.2. Em Obstetrícia	13
3.4. Circulação venosa fetal com ênfase no ducto venoso	14
3.4.1. Aspectos anatômicos do sistema venoso com ênfase no ducto venoso	14
3.4.2. Distribuição do fluxo sanguíneo na circulação venosa fetal	16
3.4.3. Velocidade do fluxo sanguíneo no ducto venoso	17
3.4.3. O padrão pulsátil das veias pré-cardíacas	18
3.4.5. Determinantes da pulsatilidade venosa	19
3.5. Anomalias fetais e Dopplervelocimetria do ducto venoso	21
3.5.1. Associações de alterações no fluxo do ducto venoso e cromossomopatias	21
3.5.2. Associação entre fluxo do ducto venoso alterado e cardiopatias	26
3.5.3. Prognóstico da gestação em fetos cromossomicamente normais e fluxo no ducto venoso alterado	27
3.6. Reprodutibilidade da avaliação do ducto venoso no primeiro trimestre de gestação	28

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
4.1. Seleção de pacientes	33
4.1.1. Critérios de inclusão	33
4.1.2. Critérios de exclusão	33
4.2. Descrição da população	33
4.2.1. Idade materna	34
4.2.2. Biometria fetal	35
4.3. O exame ultra-sonográfico	35
4.3.1. O exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre	36
4.3.1.1. Medida do CCN	36
4.3.1.2. Medida da translucência nuchal (TN)	36
4.3.1.3. Classificação do resultado da translucência nuchal	37
4.3.1.4. Avaliação da morfologia fetal no primeiro trimestre	38
4.3.1.5. Determinação da idade gestacional	38
4.3.1.6. Dopplervelocimetria do ducto venoso	38
4.3.1.7. Classificação do resultado da Dopplervelocimetria do ducto venoso	39
4.3.2. Exame morfológico cardíaco especializado	41
4.3.3. Avaliação morfológica fetal	41
4.4. Cálculo de risco para aneuploidias	41
4.5. Indicação de avaliação do cariótipo fetal	42
4.6. Análise do cariótipo fetal	42
4.7. Perdas fetais	42
4.8. Resultado pós-natal	43
4.9. Anomalias estruturais	43
4.10. Instrumento de coleta de dados	43
4.11. Armazenamento de dados	44
4.12. Análise estatística	44
5. RESULTADOS	46
5.1. Anomalias cromossômicas	47
5.2. Anomalias estruturais em fetos com cariótipo normal.....	49
5.3. Perdas fetais nos casos de cariótipo normal	51
5.4. Dopplervelocimetria do ducto venoso e medida da translucência nuchal	53
6. DISCUSSÃO	54
6.1. Considerações iniciais	55
6.2. Anomalias cromossômicas e ducto venoso	59
6.3. Malformações anatômicas e ducto venoso	64
6.4. Prognóstico fetal e ducto venoso	68
6.5. Considerações finais	70
7. CONCLUSÕES	71
8. ANEXO	73
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

± mais ou menos

≤ menor ou igual a

< menor que

> maior que

mHz mega Hertz

mm milímetros

°C graus Celsius

DP desvio padrão

FMUSP Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FP falso-positivo

HC Hospital das Clínicas

hCG gonadotrofina coriônica humana

IP índice de pulsatilidade

RP- razão de probabilidade negativa

RP+ razão de probabilidade positiva

TN translucência nuchal

VPN valor preditivo negativo

VPP valor preditivo positivo

WFUMB World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 Distribuição da população de 1097 gestantes segundo intervalos da idade materna	34

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 Fluxo positivo na onda-a	40
Figura 2 Fluxo ausente na onda-a	40

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Resumo das velocidades máxima e mínima dos estudos dopplervelocimétricos em fetos humanos na via de entrada e saída do ducto venoso	18
Tabela 2 Resumo dos estudos de investigação da eficácia do rastreamento de anomalias cromossômicas por meio da dopplervelocimetria do ducto venoso	25
Tabela 3 Resumo dos estudos de avaliação da variabilidade intra e interobservador na avaliação por meio da ultrasonografia Doppler do ducto venoso	29
Tabela 4 Distribuição do número de fetos na população de 1097 casos segundo intervalos de comprimento cabeça-nádega (CCN), idade gestacional correspondente e a porcentagem em relação ao número total de fetos do estudo	35
Tabela 5 Casos com cariótipo anormal: distribuição da idade materna (IM), medida do comprimento cabeça-nádegas (CCN), medida da translucência nucal (TN), padrão de onda-a no ducto venoso (DV), resultados gestacionais (Gest) e idade gestacional (Ig) em que ocorreram	48

Tabela 6	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, considerando as medidas da espessura da translucência nugal (TN) acima do 95 ^o percentil, o padrão de fluxo anormal no ducto venoso (DV) e a aplicação de ambos os marcadores na detecção de cariótipo anormal (valores fornecidos em porcentagem) ..	49
Tabela 7	Casos com defeitos estruturais fetais maiores e cariótipo normal: distribuição da idade materna (IM), translucência nugal (TN), ducto venoso (DV), anomalias anatômicas, resultado gestacional (Gest) e idade gestacional ao parto (lg parto)	50
Tabela 8	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, considerando as medidas da espessura da translucência nugal (TN) acima do 95 ^o percentil, o padrão de fluxo anormal no ducto venoso (DV) e a aplicação de ambos os marcadores na detecção de defeitos estruturais maiores em casos com cariótipo normal (valores fornecidos em porcentagem)	51
Tabela 9	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo considerando as medidas da espessura da TN acima do 95 ^o percentil, o padrão de fluxo anormal no ducto venoso e a aplicação de ambos os marcadores na detecção de perdas fetais espontâneas em casos com cariótipo normal (valores fornecidos em porcentagem)	52
Tabela 10	Número de nascidos vivos com cariótipo normal sem defeitos estruturais maiores agrupados de acordo com a medida da espessura da translucência nugal (TN) e o padrão de fluxo no ducto venoso (valores entre parênteses fornecidos em porcentagem)	53
Tabela 11	Valores médios da translucência nugal e os respectivos desvios-padrão segundo a velocimetria no ducto venoso	53

Resumo

TOYAMA, JM. **O papel da dopplervelocimetria do ducto venoso de 11 a 13 ⁶/₇ semanas no rastreamento de anomalias cromossômicas, malformações estruturais e prognóstico fetal.** São Paulo, 2003. 86 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

Objetivos: avaliar a contribuição do fluxo anormal no ducto venoso de 11 a 13 ⁶/₇ semanas no rastreamento de anomalias cromossômicas, defeitos estruturais e prognóstico gestacional. **Método:** 1221 gestações únicas foram submetidas a Dopplervelocimetria do ducto venoso após o rastreamento pela translucência nuchal (TN). **Resultados:** os defeitos cromossômicos foram diagnosticados em 22 fetos. O fluxo no ducto venoso estava anormal em 84 fetos, a TN estava acima do 95º percentil em 160 casos e ambos marcadores estiveram anormais em 41 fetos. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para defeitos cariotípicos corresponderam respectivamente a 86,4%, 86,9%, 11,9% e 99,7% considerando a TN aumentada, 68,2%, 96,9%, 31,3%, 99,3% para anomalias do fluxo do ducto venoso e 68,2%, 97,6%, 36,6%, 99,3% analisando ambos os marcadores. Investigando malformações estruturais, esses valores foram de 43,8%, 92,9%, 8,3%, 99,1% para uma TN aumentada, 25%, 92,6%, 4,8%, 98,8% para anomalias do fluxo do ducto venoso e 25%, 97,9%, 15,4%, 98,9% para ambos os marcadores. Nos casos com TN aumentada, a proporção de nascidos vivos morfológica e cariotipicamente normais diminuiu de 93,8% nos fetos com fluxo no ducto venoso normal para 77,3%, quando anormal. **Conclusão:** a avaliação do ducto venoso de 11 a 13 ⁶/₇ semanas de gestação pode ser utilizada no rastreamento de anomalias cromossômicas fetais e pode ajudar a reduzir a taxa de falso-positivo quando combinado com a medida da TN. Em fetos com TN aumentada o fluxo anormal no ducto venoso aumenta a probabilidade de resultados gestacionais adversos.

Summary

TOYAMA, JM. **The role of ductus venosus assessment in chromosomal abnormalities, structural defects and fetal prognosis at 11 to 13 ⁶/₇ weeks' gestation.** São Paulo, 2003. 86 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

Objective: To evaluate the association between abnormal ductus venosus at 11 – 13 ⁶/₇ weeks' gestation and chromosomal abnormalities, structural defects and fetal outcome. **Methods:** Ductus venosus waveform (DVFVW) and nuchal translucency (NT) thickness were prospectively evaluated in 1221 singleton pregnancies. **Results:** The DVFVW was abnormal in 84 cases, NT was above the 95th centile in 160 cases and both markers were observed in 41 fetuses. Chromosomal defects were diagnosed in 22 fetuses. The sensitivity, specificity and positive predictive values for an abnormal karyotype were respectively 86.4%, 86.9%, 11.9% for an increased NT; 68.2%, 96.9%, 31.3% for DVFVW abnormalities and 68.2%, 97.6%, 36.6% for both markers. Regarding structural defects, this values were 43.8%, 92.9%, 8.3% for an abnormal NT, 25%, 92.6%, 4.8% for DVFVW abnormalities and 25%, 97.9%, 15.4% for both. Considering those cases of unexplained fetal demise, the percentages were 44.4%, 85.9%, 5% for NT abnormalities, 22.2%, 92.6%, 4.8% for an abnormal DVFVW and 22.2%, 98%, 15.4% for both. In cases with increased NT measurement, the percentage of livebirths with normal karyotype and no major fetal structural defects decreased from 93.8% in normal DVFVW fetuses to 77.3%, when abnormal. **Conclusion:** Ductus venosus assessment at 11 – 13 ⁶/₇ weeks' gestation is useful in screening for fetal chromosomal abnormalities and may help to reduce the false-positive rate when combining with NT thickness measurement. Abnormal DVFVW is also associated with an increase of adverse perinatal outcome in fetuses with enlarged NT. However, the value of DVFVW assessment in cases with normal NT measurement is unclear.

1. Introdução

O rastreamento de anomalias congênitas, durante o final do primeiro trimestre de gravidez, permite adequar a programação do seguimento no restante do período pré-natal e instituir procedimentos necessários à manutenção do bem-estar do recém-nascido no pós-natal imediato, além de tranquilizar os pais dos fetos normais.

Em qualquer gestação, existe o risco de o feto apresentar uma malformação estrutural, funcional, cromossômica ou genética. Até a 14^a semana de gestação, as alterações cromossômicas são as mais freqüentes nos produtos de abortamento. Além disso, as anomalias cromossômicas são causas de óbito perinatal e deficiência mental na infância¹.

A análise citogenética pode ser realizada em células trofoblásticas obtidas por meio da biópsia de vilo corial (BVC) realizada entre a 11^a semana e 13 ⁶/₇ semanas de gestação e células fetais por amniocentese entre a 15^a e 20^a semana²⁻⁴. Entretanto, apesar de ambas estarem bem estabelecidas, essas técnicas são invasivas. A amniocentese apresenta risco de abortamento de aproximadamente 1%⁵. Alguns estudos demonstram que a perda fetal é semelhante, após a biópsia de vilo corial no primeiro trimestre, comparada à amniocentese no segundo trimestre^{3, 4}. Dessa forma, não são oferecidas a toda a população de gestantes.

Na década de 1970, quando a amniocentese para cariótipo fetal foi introduzida, o primeiro método de rastreamento de cromossomopatias foi baseado na constatação de maior prevalência de síndrome de Down em gestantes com idade materna avançada⁶. Sendo assim, a amniocentese era inicialmente oferecida para gestantes com idade materna acima dos 40 anos. Com a difusão da amniocentese, o exame mostrou-se mais seguro e passou a ser oferecido também para gestantes com idade maior ou igual a 35 anos⁷.

A utilização da idade materna isolada, no rastreamento de cromossomopatias, apresentou resultados insatisfatórios, uma vez que não foi observado um aumento significativo do diagnóstico de trissomia do cromossomo 21 no período pré-natal. Apenas 30% dos fetos portadores de anomalias cromossômicas eram detectados em gestantes acima dos 35 anos de idade⁸. Isso motivou o desenvolvimento de novos métodos combinados com a idade materna para a seleção de grupo de risco para anomalias cromossômicas.

No final da década de 1980, foi introduzido o rastreamento bioquímico, utilizando a medida da concentração sérica de proteínas feto-placentárias no soro materno, associado à idade materna. Na 16^a semana de gestação, a concentração média de alfa feto-proteína, estriol e β -hCG (gonadotrofina coriônica humana) nas gestantes com fetos portadores de anomalias cromossômicas mostra-se significativamente diferentes daquelas com fetos normais. Por esse método, 60% dos fetos acometidos foram detectados⁹.

No início da década de 1990, vários estudos¹⁰⁻¹⁶ realizados em população de alto risco apontaram a existência de uma possível associação entre o acúmulo anormal de fluido na região da nuca do feto e defeitos cromossômicos no primeiro trimestre da gestação. Em algumas dessas séries, essa condição foi definida como cisto multisseptado de paredes finas (higroma cístico), como aquele encontrado no segundo trimestre da gestação; outros definiram esse achado ultra-sonográfico como espessura nucal ou edema nucal. Nicolaides *et al.*¹⁷ utilizaram o termo translucência nucal (TN), por ser esta a imagem ultra-sonográfica observada.

O rastreamento pela combinação entre a idade materna, idade gestacional e medida da TN demonstrou detectar aproximadamente 80% dos fetos acometidos pela trissomia do 21, com 5% de resultados falso-positivos¹⁸. Outras anomalias cromossômicas associadas à TN aumentada são: trissomia do cromossomo 18, trissomia do 13, síndrome de Turner, triploidia e outras aneuploidias ligadas ao sexo (47XXY, 47XXX, 47XYY)¹⁹. Além disso, em fetos com resultado do cariótipo normal, a TN aumentada é um sinal de alerta para investigar malformações estruturais, principalmente cardiopatias, e síndromes genéticas indicando, portanto, um acompanhamento mais cauteloso do feto²⁰.

Atualmente, entre os métodos de rastreamento de trissomias fetais, a TN é o mais barato e com melhor sensibilidade. Contudo, apesar do avanço na identificação de malformações fetais entre 11 e 14 semanas, ainda são realizados 30 procedimentos invasivos para o diagnóstico de um feto acometido¹⁸, sendo necessária a diminuição de resultados falso-positivos.

Evidências recentes sugerem que a combinação da idade materna com a medida da translucência nuchal e a dosagem de marcadores bioquímicos, presentes no soro materno fração livre da β -hCG e proteína plasmática-A associada à gestação (PAPP-A), entre 11 semanas a 13 ⁶/₇ semanas de gestação, identifica cerca de 90% dos fetos acometidos²¹. Entretanto, a aplicabilidade da associação da TN e marcadores bioquímicos está restrita a poucos centros no mundo devido ao alto custo envolvido.

Outro parâmetro ultra-sonográfico investigado, no sentido de rastrear anomalias cromossômicas e malformações anatômicas, é a avaliação do ducto venoso por meio da ultra-sonografia Doppler entre a 11^a e 14^a semanas. Essa técnica permite avaliar a função cardíaca, comprometida em fetos portadores de cromossomopatias e defeitos cardíacos estruturais²². Em população de alto risco, aproximadamente 90% dos fetos portadores de alguma anomalia cromossômica são identificados²³.

O presente estudo foi realizado para investigar o papel da avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso, entre 11 e 13 ⁶/₇ semanas, visando determinar a eficácia no rastreamento de anomalias fetais na determinação do prognóstico pós-natal, no intuito de estabelecer novos protocolos de seguimento pré-natal, tanto nas gestações acometidas por anomalias cromossômicas como nas normais.

2. Proposição

O presente estudo tem por objetivo investigar o papel da avaliação Dopplervelocimétrica do ducto venoso, realizada de 11 a 13 ⁶/₇ semanas de idade gestacional:

1. no rastreamento de anomalias cromossômicas;
2. no rastreamento de malformações anatômicas fetais;
3. na detecção de gestações com alto risco de perdas fetais.

3. Revisão da literatura

3.1. DOPPLERVELOCIMETRIA NO PRIMEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO

3.1.1. Índices de segurança biológicos

Os índices de segurança apresentados na tela, durante o exame, nos últimos quinze anos, consideram a produção de efeitos térmicos (IT) e mecânicos (IM).

3.1.2. Nível térmico determinante de alterações teratogênicas

A produção de energia térmica é um subproduto conhecido da exposição aos ultra-sons, tornando uma eventual elevação da temperatura nos fetos em desenvolvimento uma questão de grande importância.

Estudos em espécies animais sugerem uma margem de segurança para aumentos de temperatura entre 1,5 e 2 °C acima da basal materna, mantidos por períodos prolongados, precedendo o aparecimento de qualquer evidência de anomalias fetais²⁴. Uma vez ultrapassada essa temperatura, a possibilidade de anomalias aumenta proporcionalmente ao tempo de exposição ao ultra-som.

Em 1992, a “World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology” (WFUMB²⁵) realiza uma revisão dos efeitos adversos de origem térmica, e divulga uma série de recomendações para minimizar a produção de efeitos biológicos por meio de mecanismos térmicos conseqüentes à exposição ao ultra-som. Em relação exclusivamente a efeitos térmicos, os peritos concluem que a exposição em exames diagnósticos nos quais ocorre uma elevação máxima da temperatura "in situ" inferior a 1,5 °C acima do nível fisiológico normal (37 °C) pode ser utilizada sem reservas. Entretanto, o aumento da temperatura "in situ" fetal ou do embrião acima de 41 °C (4 °C acima da temperatura normal), por 5 minutos ou mais, deveria ser considerado potencialmente nocivo, e quanto maior o tempo de manutenção do aumento de temperatura, maior a chance de ocorrerem danos²⁶.

3.1.3. Relação entre o risco de teratogênese por hipertermia e idade gestacional

Admite-se a existência de uma associação entre a quantidade de energia acústica necessária para induzir o aquecimento do feto e o avanço da idade gestacional. As estruturas ósseas transformam-se em geradoras de energia térmica, após o início da mineralização, no final do terceiro mês de gestação. A partir da deposição de cálcio na matriz cartilaginosa, torna-se necessário considerar a transferência secundária de calor para os tecidos em contato com o osso, com especial atenção para o tecido cerebral.

O período embrionário caracteriza-se por um metabolismo anabólico acelerado e mais suscetível à interferência de agentes externos. Pequenos estímulos apresentam um maior risco em promover alterações genéticas e morfológicas permanentes. A incidência de qualquer efeito adverso tende a ser mais grave, nessa fase da gestação, e conseqüentemente mais fácil de ser detectado no seguimento pré-natal. Contudo, o embrião está razoavelmente seguro, pois a probabilidade de ocorrer um aumento na temperatura do concepto é menor quando comparado a estágios mais avançados do desenvolvimento fetal devido à predominância de tecidos moles.

3.1.4. Índice térmico

O índice térmico é definido como a proporção de energia acústica emitida requerida para aquecer um determinado tecido em 1 °C, mantendo o transdutor em posição estática até a estabilização da temperatura (“National Council of Radiation Protection and Measurements”, 1992).

O cálculo desse índice leva em conta o potencial de aquecimento em um determinado tecido. Isso depende sobretudo da frequência de ultra-som, intensidade (I_{spta}), a área do feixe insonado, a duração da exposição e a taxa de remoção de calor do local em avaliação pelo fluxo sangüíneo ou por condução. A intensidade do ultra-som no tecido é afetada pelo coeficiente de absorção, ao longo do feixe e da quantidade de energia removida pela atenuação dos tecidos, no percurso entre o transdutor e a zona no foco de interesse.

3.1.5. Índice mecânico

O índice mecânico (IM) aparentemente tem menor relevância durante o exame obstétrico. A teoria por trás do IM envolve a ressonância do comportamento das bolhas gasosas em líquidos, provocando o dano pela cavitação inercial. Portanto, a presença de microbolhas é essencial. Entretanto, não há ar no alvéolo pulmonar fetal, sendo pouco provável a ocorrência de sangramento pleural²⁷.

3.1.6. Normatização da exibição do índice ao operador

De acordo com a padronização para exibição de potência ("Output Display Standard"), mais conhecido como ODS do Instituto Americano de Ultra-som em Medicina ("American Institute of Ultrasound in Medicine" - (AIUM²⁸), qualquer valor deve ser exibido pelo aparelho, somente se puder alcançar ao menos o valor de 1,0 em qualquer aplicação; sendo, nesse caso, obrigatória a disponibilização desse dado a partir de 0,4²⁹.

3.2. RECOMENDAÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO DA ULTRA-SONOGRAFIA NO MODO M OU B DURANTE A GESTAÇÃO ("Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound" 1998/2002³⁰)

Não há restrições quanto ao uso da ultra-sonografia com fins diagnósticos em obstetrícia.

3.3. RECOMENDAÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO DAS MODALIDADES DOPPLER DURANTE A GESTAÇÃO ("Clinical Safety Statement for Diagnostic Ultrasound" 1998/2002³⁰)

3.3.1. Potência e tempo de exposição

1. Para cada novo exame, o aparelho deve ser regulado para emitir uma potência acústica mínima e receber o máximo.
2. Deve-se manter o tempo de exposição e o nível da potência a um mínimo compatível com o bom desempenho clínico, escolher a região para avaliação e, quando possível, fixar volume da amostra ("sample gate") na posição guiado pela imagem bidimensional, antes de acionar o feixe no modo Doppler.
3. O operador deve-se certificar se há transmissão de energia acústica quando a imagem está congelada. Se não há interrupção, o transdutor deve ser removido da paciente. Antes de ser recolocado, a temperatura deve ser checada na sua superfície, pois alguns podem se aquecer em níveis inaceitáveis, quando operam no ar e esfriam com Doppler pulsado desligado.

3.3.2. Em Obstetrícia

1. uso da ultra-sonografia Doppler após o consentimento informado não está contra-indicado.

2. A exposição ao Doppler pulsado produz significativo aquecimento local com a evolução da gestação. Durante o segundo e o terceiro trimestre, com a progressiva mineralização do osso fetal, ocorre maior absorção da energia acústica pelo tecido. Isso é de particular relevância quando o sistema nervoso central ou as epífises ósseas estão no percurso do feixe de ultra-som.
3. Deve ser lembrado que estruturas sensíveis presentes na frente ou atrás da região avaliada também estarão expostas ao feixe de Doppler pulsado.

3.4. CIRCULAÇÃO VENOSA FETAL COM ÊNFASE NO DUCTO VENOSO

3.4.1. Aspectos anatômicos do sistema venoso com ênfase no ducto venoso

O sangue ricamente oxigenado proveniente da placenta é transportado pela veia umbilical, a qual se insere na parede abdominal fetal anterior e se dirige até a superfície inferior do fígado. Nessa localização, a avaliação anatomopatológica de fetos humanos, entre 14 e 19 semanas de idade gestacional, evidencia um alargamento da desembocadura na veia umbilical em forma de “L”, denominado seio portal. A partir dessa estrutura, aferem a veia hepática esquerda, o ducto venoso e a veia hepática direita, em sentido caudo-cranial³¹.

O seio portal apresenta um comprimento médio de 4,6mm (variando de 4,0 a 6,0 mm e $DP \pm 0,68$), enquanto o ducto venoso apresenta extensão média de 5,1 mm (variando de 3,4 a 6,5 mm e $DP \pm 0,45$) e diâmetro médio de 1,4 mm na origem (variando de 0,7 a 2,1 mm e $DP \pm 0,20$), aumentando para 2,6 mm na desembocadura (variando de 2,2 a 3,2 mm e $DP \pm 0,45$)³².

O óstio de entrada do ducto venoso está alinhado diretamente com a desembocadura da veia umbilical³¹, de modo a receber preferencialmente o fluxo sangüíneo provindo desse segundo vaso. Após a sua origem, o ducto venoso percorre a porção infra-hepática, a meia distância entre os lobos direito e esquerdo, em sentido caudo-cranial, da região ventral para a dorsal, ligeiramente oblíquo para a direita³³.

A forma do ducto venoso, com estreitamento na sua origem, inicialmente descrita como cônica é confirmada por experimentos animais³⁴ e em modelos computadorizados gerados a partir de aferições de velocidade do fluxo sangüíneo pela ultra-sonografia Doppler^{35,36}. Entretanto, o exame anatomopatológico em fetos humano, entre o terceiro e o quinto mês de gestação, demonstra um estreitamento pouco acima da junção entre o ducto venoso e a veia umbilical³¹.

O exame “post-mortem” em fetos, entre 18 e 34 semanas, demonstra uma dilatação em forma de funil, logo acima do diafragma, em continuidade com a veia cava inferior na qual desembocam orifícios das veias hepáticas e o ducto venoso³⁷. Após se ramificar no parênquima, as veias hepáticas convergem para três troncos principais: esquerda, intermédia e direita³¹. Os

óstios de saída desses vasos se dispõem de maneira que os fluxos provenientes das veias hepática esquerda e intermédia confluem com a do ducto venoso e o fluxo da veia direita com o da veia cava inferior.

3.4.2. Distribuição do fluxo sanguíneo na circulação venosa fetal

Em modelo animal, aproximadamente 50% do fluxo proveniente da veia umbilical é desviado pelo ducto venoso, enquanto o restante é distribuído pelo sistema vascular hepático³⁸. Em situações patológicas, esse valor aumenta para 60 a 65% como na hipoxia fetal induzida pelo fornecimento de sangue pobre em oxigênio pela mãe³⁹, podendo aumentar até 70% em casos de redução da volemia fetal⁴⁰ e de compressão do cordão umbilical⁴¹. A avaliação de fetos humanos "in vivo" com o emprego de técnicas Doppler, entre 18 a 19 semanas, demonstra o desvio de 30% do sangue oxigenado da veia umbilical, diminuindo até a metade ao termo da gestação⁴².

No átrio direito, a crista dividens direciona o fluxo do ducto venoso preferencialmente por meio do forame oval para as câmaras cardíacas esquerdas³⁹. Subseqüentemente, o sangue, impulsionado para a aorta ascendente, nutre o coração, a cabeça, o sistema nervoso central, os membros superiores e uma parte do tórax, de maneira a prover uma oxigenação maior a esses órgãos⁴³. Já o sangue proveniente da veia cava inferior é impulsionado em direção a valva tricúspide, diretamente para o ventrículo direito. Uma parte da volemia da artéria pulmonar é desviada por

meio do ducto arterioso para a aorta descendente juntando ao fluxo proveniente da porção ascendente.

3.4.3. Velocidade do fluxo sanguíneo no ducto venoso

No seio portal, a desembocadura da veia umbilical e o óstio de origem do ducto venoso estão situados em linha direta de modo a receber preferencialmente o fluxo de sangue com alta saturação de oxigênio. Além disso, no final do primeiro trimestre, o ducto venoso apresenta a metade do diâmetro da veia umbilical³¹. Essa diferença de calibre entre os dois vasos proporciona um impulso na circulação sanguínea⁴⁴, tornando o fluxo no ducto venoso, durante a sístole ventricular, o mais rápido de todo o sistema venoso. Isso determina o turbilhonamento do fluxo sanguíneo, representado ao Doppler colorido, como um sinal de cor singular e característico, denominado “aliasing”⁴⁵.

Entre 10 e 15 semanas, a velocidade média do sangue no ducto venoso é de 50 cm/s, aumentando gradativamente e atingindo pouco mais de 65 cm/s próximo ao termo^{35,46}. Entre 19 e 40 semanas, dois estudos^{47,48} evidenciam uma diminuição progressiva na velocidade do fluxo, ao longo do ducto venoso, dependente da fase do ciclo cardíaco. Ambos conferem uma menor velocidade na origem em relação à desembocadura durante a contração atrial. Entretanto, durante a sístole ventricular, Pennati *et al.*⁴⁷ demonstram uma diminuição significativa ao longo do vaso, enquanto Acharya e Kiserud⁴⁸ não observam essa diferença (tabela 1).

TABELA 1. RESUMO DAS VELOCIDADES MÁXIMA E MÍNIMA DOS ESTUDOS DOPPLERVELOCIMÉTRICOS EM FETOS HUMANOS NA VIA DE ENTRADA (E) E SAÍDA (S) DO DUCTO VENOSO

	Vmax			Vmin		
	E	S	p	E	S	p
Pennati <i>et al.</i> (1997) ⁴⁷	66	50	<0,001	34	23	<0,001
Acharya e Kiserud (1999) ⁴⁸	56	57	0,4	34	21	<0,001

3.4.4. O padrão pulsátil das veias pré-cardíacas

A pulsatilidade no sistema venoso fetal, geralmente associada a processos patológicos detectados durante o segundo e terceiro trimestre⁴⁹, pode ser observada em fases precoces da gestação, mesmo em condições fisiológicas.

Rizzo *et al.*⁵⁰, realizando ultra-sonografia Doppler, por via transvaginal, de 257 gestantes, entre 7 e 16 semanas, relatam a pulsatilidade na veia umbilical abaixo de 8 semanas em todos os casos. A partir de então, a pulsatilidade diminui progressivamente, tornando-se completamente ausente em idade gestacional superior a 13 semanas. O fluxo reverso na veia cava inferior, durante a contração atrial, é observado em maior número de casos quando concomitante à pulsação da veia umbilical comparado a casos sem essa alteração.

Huisman *et al.*⁵¹ determinam o padrão dopplervelocimétrico normal em veias de 45 fetos humanos entre 12 e 15 semanas de idade gestacional. O fluxo anterógrado contínuo caracteriza a veia umbilical, enquanto o ducto

venoso apresenta um fluxo pulsátil com dois componentes: um sistólico seguido do diastólico. O fluxo retrógrado está presente apenas na veia cava inferior durante a contração atrial. Comparando parâmetros dopplervelocimétricos referentes a essas veias, não encontram correlação com o número de batimentos cardíacos fetais.

Acharya e Kiserud⁴⁸, medindo o diâmetro transverso do ducto venoso por meio da ultra-sonografia e realizando registros da velocidade por meio do Doppler em 20 fetos entre 19 e 40 semanas, evidenciam uma diminuição significativa na pulsatilidade da velocidade sangüínea, na porção distal em relação à proximal, em relação a veia cava inferior. Observam ainda uma menor variação do diâmetro, entre zero e 0,96 mm, na junção com a veia umbilical, em relação a porção próxima a veia cava inferior, de 0,01 a 2,55 mm, dependendo da fase do ciclo cardíaco ($p < 0,001$).

3.4.5. Determinantes da pulsatilidade venosa

As particularidades da pulsatilidade observadas no sistema venoso, durante período antenatal, são dependentes da contração eficaz das câmaras átrio-ventriculares direitas⁵². A onda de pressão gerada durante a contração atrial é emitida de modo retrógrado para a periferia, utilizando as veias cardíacas como vias de transmissão. Em conjunto com a veia cava inferior e a umbilical, o ducto venoso forma uma importante via de transmissão. Durante a passagem pelo sistema venoso, a onda de pressão é transmitida em direção oposta ao fluxo sangüíneo, desacelerando-o⁵³.

A elevada amplitude dos níveis pressóricos causada pelo aumento da força da contração atrial produz uma onda de pressão mais pronunciada, capaz de alcançar sistemas venosos mais periféricos. Esse mecanismo está relacionado com observações à ultra-sonografia Doppler de velocidade pulsátil no ducto venoso, em casos de pós-carga elevada, tônus adrenérgico ou inotrópico positivo, miocardiopatias, e disfunção contrátil atrial decorrente de arritmias⁴⁴.

Durante o primeiro trimestre de gestação, alguns fatores contribuem para uma função cardíaca insuficiente. Nessa fase, as câmaras cardíacas, em particular, os ventrículos, são pouco distensíveis, têm menor diâmetro e são mais imaturos. Os miócitos fetais são pouco desenvolvidos, com sarcômeros menos organizados e menor número de unidades contráteis por célula⁵⁴. Dessa maneira, o miocárdio desenvolve uma menor tensão ativa e maior passiva comparado ao coração adulto. Com isso, desenvolve-se uma pressão maior para qualquer incremento de volume.

Um sistema venoso distendido presente em casos de insuficiência cardíaca congestiva ou hipervolemia, tem complacência reduzida. Simulações em um modelo matemático da circulação intra-útero⁵⁵, construído a partir de aferições dopplervelocimétricas em fetos humanos, confirmam a relação entre dilatação e alterações no padrão do fluxo no ducto venoso fetal. Uma distensão de 30% da área de secção transversa da veia acarreta a diminuição da velocidade do fluxo, durante a contração atrial, entretanto, não se observa alteração significativa durante a sístole ventricular.

3.5. ANOMALIAS FETAIS E DOPPLERVELOCIMETRIA DO DUCTO VENOSO

3.5.1. Associação de alterações no fluxo do ducto venoso e cromossomopatias

Em 1997, Montenegro *et al.*⁵⁶, considerando a disfunção cardíaca precoce como um dos mecanismos fisiopatológicos na gênese do edema nuchal, acessam o fluxo no ducto venoso à ultra-sonografia Doppler, por via vaginal. De um total de 65 fetos, entre 10 e 13 semanas, 17 apresentam uma medida da TN maior ou igual a 3 mm, e desses, cinco apresentam anomalias cromossômicas (quatro trissomias do 21 e uma trissomia do 18). De interesse, de todos os parâmetros dopplervelocimétricos analisados, nesses cinco fetos, apenas a velocidade do fluxo durante a contração atrial detectada está constantemente abaixo de 2 cm/s ($p < 0,001$).

Borrell *et al.*⁵⁷ investigam fetos rastreados previamente para a realização de procedimentos invasivos indicados por: idade materna avançada, níveis de marcadores bioquímicos séricos anormais, histórico obstétrico de anomalias cromossômicas ou rearranjos cromossômicos diagnosticados nos progenitores. Avaliando 534 gestações únicas, entre 10 e 18 semanas, determinam o 95º percentil para índice de pulsatilidade, acima do qual são detectados 73% (8/11) dos fetos portadores de trissomia 21, enquanto, a análise qualitativa demonstra um fluxo reverso ou ausente no ducto venoso durante contração atrial em 18% (2/11) dos fetos acometidos. Nos fetos trissômicos, observam um padrão de fluxo com uma pulsatilidade de alta amplitude, na sístole e na diástole descrita como "twin

peaks" ou picos gêmeos. A partir desses dados preliminares, demonstram que as alterações do ducto venoso podem estar presentes em portadores da síndrome de Down, no início da gestação, podendo ser útil na melhoria da eficácia da detecção dessa trissomia.

Matias *et al.*²³ investigam 486 gestações únicas de alto risco para cromossomopatias. entre 11 e 14 semanas. As alterações na onda-a estão presentes em 91% (57/68) das cromossomopatias e 3% (13/423) dos fetos normais. As velocidades na sístole, na diástole e na contração atrial são significativamente menores, enquanto o IP é maior nos aneuplóides comparados aos euplóides. Entretanto, a análise por regressão multivariada demonstra que apenas a onda-a proporciona uma contribuição independente significativa em distinguir entre fetos cromossomicamente normais e anormais. Esses autores sugerem a realização da ultra-sonografia Doppler apenas em casos de alto risco. A realização de biopsia de vilo corial, exclusivamente em casos com o fluxo no ducto venoso anormal, determina uma redução no número de procedimentos invasivos para menos de 0,5%.

Bilardo *et al.*⁵⁸ avaliam 181 gestações únicas e cinco gemelares apresentando risco aumentado para defeitos cardíacos ou com medida da TN aumentada. Encontram 46 cromossomopatias, das quais, 93,5% (43/46) apresentam uma TN maior que o 95º percentil, enquanto 65% (30/46) um IP maior que o 95º percentil⁴⁶ e onda-a ausente ou reversa. Para aneuploidias, as especificidades encontradas são 55% e 79%, respectivamente. A combinação entre a TN, seja com fluxo ausente ou reverso, seja com o IP, apresenta uma menor taxa de detecção que a TN isolada (respectivamente,

85% e 87%). Na população total, a medida da TN e o IP no ducto venoso apresentam uma correlação significativa ($p < 0,0001$), assim como nos fetos cromossomicamente normais e anormais ($p < 0,001$). Dessa maneira, a medida da TN e o Doppler do ducto venoso não podem ser combinados como fatores independentes na predição de anomalias cromossômicas.

Antolin *et al.*⁵⁹ investigam, prospectivamente, 1371 fetos, entre 10 e 16 semanas de gestação, na ausência de uma seleção prévia. A incidência de cromossomopatias nesse grupo foi de 1,2% (20/1371). O IP maior que o 95º percentil no ducto venoso é observado em 77% das cromossomopatias entre a 10ª e 14ª semanas. Os valores de especificidade, valor preditivo positivo e negativo para esse subgrupo são 95,7%, 20,4% e 99,7% respectivamente. Comparativamente, a TN maior que o 95º percentil detecta 92,3% da aneuploidias, com especificidade de 94,2%, VPP de 19,4% e VPN de 99,9%. Nos fetos com ambos os exames acima do percentil 95, ocorre diminuição da sensibilidade 69,2% dos aneuplóides, contudo proporciona uma elevação da especificidade (99,3%) e do VPP (60%). Dessa maneira, concluem que o IP não deve ser utilizado como primeira opção de rastreamento, pois não aumenta a sensibilidade da TN. Entretanto, depois de constatada uma TN aumentada, pode ser considerado como um segundo método para diminuir a taxa de falso-positivo do primeiro exame e evitar a realização de procedimentos invasivos desnecessários.

Zoppi *et al.*⁶⁰ investigam uma população composta de 335 gestações de alto risco para aneuploidias por idade materna acima de 35 anos, doença materna, exposição a agentes teratogênicos e antecedentes de

malformações congênitas. Avaliam a relação do edema nucal com a alteração no padrão de fluxo na onda-a do ducto venoso. Nos fetos com TN maior ou igual ao 95º percentil, 31% (59/152) dos fetos apresentam uma onda-a ausente ou reversa, enquanto nos fetos com essa medida normal, apenas 1% (2/171) apresenta alterações a dopplervelocimetria do ducto venoso. Comparando a medida da TN entre os dois grupos, encontram uma diferença significativa ($p < 0,05$) na medida média da TN em fetos com fluxo durante a contração atrial no ducto venoso positivo (2,9 mm), e ausente ou reverso (3,8 mm). Esses resultados demonstram que as anormalidades no fluxo do ducto venoso são mais freqüentes em fetos com a medida da TN aumentada, principalmente, naqueles com espessamento nucal mais proeminente.

Mavrides *et al.*⁶¹ avaliam 256 gestantes, entre 11 e 14 semanas, previamente à realização de biopsia de vilo corial. Nesse grupo, 18% (46/256) dos fetos apresentam alterações cariotípicas. A sensibilidade, a especificidade, VPP e VPN para o rastreamento pela TN são 80%, 76%, 44% e 95% respectivamente. Para o fluxo ausente ou reverso no ducto venoso são 59%, 94%, 69% e 91%. Realizando os dois exames em paralelo e considerando um dos resultados positivos, esses valores são 94%, 73%, 44% e 98%. Contrariando as conclusões dos autores anteriormente citados, advogam a utilização da avaliação de fluxo no ducto venoso, no primeiro trimestre, como rastreamento de cromossomopatias.

No Brasil, Murta *et al.*⁶², investigam a eficácia da dopplervelocimetria do ducto venoso na detecção de aneuploidias no primeiro trimestre de

gestação. Avaliam 372 gestações únicas em grupo de alto risco, e diagnosticam 29 anomalias cromossômicas. O rastreamento pelo fluxo na onda-a detecta 93,1% (27/29) das aneuploidias com especificidade de 98,3% e valores preditivos positivo e negativo de 81,8% e 99,4%. Esses autores concluem que a dopplervelocimetria do ducto venoso apresenta eficácia semelhante ao rastreamento pela medida da TN.

A seguir, a tabela 2 apresenta o resumo dos principais estudos avaliando o papel da dopplervelocimetria do ducto venoso na detecção de anomalias cromossômicas, na primeira metade da gestação.

TABELA 2 RESUMO DOS ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO DA EFICÁCIA DO RASTREAMENTO DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS POR MEIO DA DOPPLERVELOCIMETRIA DO DUCTO VENOSO (n=número de casos, TN=translucência nugal, sem= semanas, n=número de casos, sens=sensibilidade, DV =ducto venoso, FP=taxa de falso-positivos)

Autor	n	TN > 95°	Idade sem	DV anormal			DV anormal e TN > 95°		
				n	Sens	FP	n	Sens	FP
Matias <i>et al.</i> (1998) ²³	486	198 (40,7)	10-14	70 (14,4)	57/63 (90,5)	13/423 (3,1)	64 (13,2)	54/63 (85,7)	10/423 (2,4)
Antolin <i>et al.</i> (2001) ⁵⁹	1371	94 (6,9)	10-16	71 (5,2)	13/20 (65,0)	58/1351 (4,3)	21 (1,5)	11/20 (55,0)	10/1351 (0,74)
Bilardo <i>et al.</i> (2001) ⁵⁸	186	112 (60,2)	10-17	60 (32,3)	30/46 (65,2)	28/140 (20,0)	52 (28,0)	29/46 (63,0)	23/140 (16,4)
Zoppi <i>et al.</i> (2002) ⁶⁰	325	152 (46,8)	10-14	61 (18,8)	23/33 (69,7)	38/292 (13,0)	59 (18,2)	23/33 (69,7)	36/292 (12,3)
Murta <i>et al.</i> (2002) ⁶²	372	39 (10,5)	10-14	34 (9,1)	27/29 (93,1)	7/343 (2,0)	24 (6,5)	23/29 (79,3)	1/343 (0,3)
Mavrides <i>et al.</i> (2002) ⁶¹	256	90 (35,2)	11-14	41 (16)	27/46 (58,7)	14/210 (6,7)	28 (11)	21/46 (45,6)	7/210 (3,3)

3.5.2. Associação entre fluxo do ducto venoso alterado e cardiopatias

Matias *et al.*⁶³ avaliam 142 fetos cromossomicamente normais com TN aumentada. Detectam sete casos de malformações anatômicas cardíacas e das grandes artérias, a partir de onze avaliações do ducto venoso com fluxo ausente ou reverso, durante a contração atrial de 11 a 14 semanas de gestação. Nesses, a ecocardiografia realizada entre 14 e 16 semanas diagnostica um caso de tetralogia de Fallot, atresia triscúspide, atresia pulmonar com comunicação interventricular, atresia pulmonar isolada, atresia aórtica e comunicação interventricular e transposição de grandes artérias cada. O caso restante, o diagnóstico de malformação é realizado pelo exame anatomopatológico, evidenciando agenesia das valvas aorta e pulmonar. Nenhum dos 131 fetos, com fluxo anterógrado durante todo o ciclo cardíaco apresenta defeito estrutural nesses órgãos. Esses dados preliminares sugerem que o fluxo anormal no ducto venoso, em fetos cromossomicamente normais e TN aumentada, identifica casos com cardiopatia de base.

Outros estudos descrevem malformações cardíacas na vigência de fluxo ausente ou reverso na contração atrial. Antolin *et al.*⁵⁹ diagnosticam três cardiopatias: defeito do septo átrio-ventricular, hipoplasia de ventrículo esquerdo e estenose de artéria pulmonar com ventrículo direito hipoplásico. Nesses casos, com exceção do último, observa-se um IP maior que o 95º percentil. Murta *et al.*⁶² identificam um caso de hipoplasia de câmaras esquerdas em feto com cariótipo normal, o qual no exame pré-natal de

primeiro trimestre apresenta uma TN extremamente aumentada (6,5mm) e onda-a reversa em ducto venoso.

Em 2003, Favre *et al.*⁶⁴ avaliam prospectivamente 1040 fetos, de 11 a 14 semanas de gestação, e detectam 25 casos de cardiopatias graves: quinze associadas com aneuploidias e 10 com o cariótipo normal. Nenhuma anomalia cardíaca grave é detectada em fetos cromossomicamente normais, em casos com TN aumentada ou anomalia do fluxo do ducto venoso, isoladamente. Nove casos com cardiopatia grave e cariótipo normal apresentam TN aumentada e onda-a do ducto venoso ausente ou reversa. Esses autores observam um aumento da especificidade de 91% nos fetos com a TN aumentada, para 98% nos casos com dopplervelocimetria anormal do ducto venoso combinado com o aumento da TN, e concluem que a ultrasonografia Doppler do ducto venoso pode aumentar a capacidade de predição de um defeito cardíaco.

3.5.3. Prognóstico da gestação em fetos cromossomicamente normais e fluxo no ducto venoso alterado

Bilardo *et al.*⁵⁸ selecionam 130 fetos cromossomicamente normais e sem alterações anatômicas. Nesse grupo, 45% (59/130) apresentam medida da TN maior que o 95º percentil e 17% (22/130) ducto venoso com IP maior que o 95º percentil ou onda-a reversa ou ausente. A taxa de nascidos vivos nos fetos portadores de TN normal é de 97% (64/66) com fluxo no ducto venoso normal e diminui para 87,5 % (7/8) nos casos com anormal. Nos casos com TN maior que o 95º percentil, essa taxa é de 73% (44/60) nos

fetos com fluxo venoso normal e de apenas 29% (15/52) naqueles com ducto venoso de IP maior que o 95º percentil ou onda-a anormal. Os autores citados sugerem que, em casos de TN maior que o 95º percentil, a análise do cariótipo deve constituir o primeiro passo para o diagnóstico, a despeito do fluxo no ducto venoso. Uma vez constatada a ausência de cromossomopatias, o exame dopplervelocimétrico venoso pode auxiliar, identificando aqueles com alto risco para evoluir para um prognóstico pior, necessitando de um seguimento intensivo.

3.6. REPRODUTIBILIDADE DA AVALIAÇÃO DO DUCTO VENOSO NO PRIMEIRO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO

Dois estudos investigam a variabilidade das mensurações na Dopplervelocimetria no ducto venoso, entre 10 e 14 semanas pela via transabdominal. Prefumo *et al.*⁶⁵ avaliam a variabilidade intra-observador por meio de quatro medidas realizadas em 22 fetos, e interobservador por duas em 54 fetos. Mavrides *et al.*⁶⁶ analisam três medidas consecutivas para determinar a reprodutibilidade intra-observador em 67 fetos e mais três medidas repetidas em 24 fetos desses fetos são obtidas por outro observador.

Entre os parâmetros quantitativos avaliados, o IP apresenta a melhor reprodutibilidade (tabela 3). A dispersão das medidas realizadas pelo mesmo operador varia entre 9 e 10% em relação à medida do total. Quando comparados os exames de dois observadores o coeficiente de variância

apresenta valores semelhantes aos calculados por um único avaliador (9 e 12%).

O estudo de Prefumo *et al.*⁶⁵ demonstra que de duas medidas, a razão entre a maior e a menor medida é de 0,29 e 0,27, quando realizadas pelo mesmo avaliador e por dois avaliadores, respectivamente, em 95% dos exames. Mavrides *et al.*⁶⁶ observam uma menor reprodutibilidade com um coeficiente intra-observador de 1,27 e interobservador de 1,36, mesmo sendo maior em relação ao estudo anterior, essa diferença é considerada desprezível.

TABELA 3. RESUMO DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE INTRA E INTEROBSERVADOR NA AVALIAÇÃO POR MEIO DA ULTRA-SONOGRAFIA DOPPLER DO DUCTO VENOSO (CV=coeficiente de variância e CR=coeficiente de reprodutibilidade)

	Intra-observador				Interobservador			
	Prefumo <i>et al.</i> (2001) ⁶⁵		Mavrides <i>et al.</i> (2001) ⁶⁶		Prefumo <i>et al.</i> (2001) ⁶⁵		Mavrides <i>et al.</i> (2001) ⁶⁶	
	CV	CR	CV	CR	CV	CR	CV	CR
Onda-s	13	11,00	19	1,64	14	12,00	23	1,81
Onda-a	22	4,40	29	2,03	27	4,40	47	2,99
PIV	15	0,29	9	1,27	9	0,27	12	1,36

A classificação qualitativa da velocimetria do ducto venoso pode ser dividida em duas categorias, segundo o fluxo, durante a contração atrial. É considerado normal quando anterógrado e, alterado, quando ausente ou reverso. A categorização realizada por examinadores diferentes demonstra

concordância entre 98 e 100%. Entretanto, Prefumo *et al.*⁶⁵ observam apenas 1/54 casos com o fluxo anormal, enquanto Mavrides *et al.*⁶⁶ encontram 2/24 pacientes.

4. Casuística e Métodos

A população do presente estudo foi proveniente de unidades básicas de saúde da Capital do estado de São Paulo e cidades próximas, além do próprio ambulatório de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todas as pacientes foram avaliadas prospectivamente, sendo submetidas à ultra-sonografia, entre 11 e 13 ⁶/₇ semanas, para rastreamento de anomalias, segundo protocolo do setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica, no período de 01 de outubro de 1998 a 23 de dezembro de 2001.

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo: Comitê de Ética do departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Conselho de departamentos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para análise de projetos e pesquisas (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os exames foram realizados após a orientação e anuência da paciente.

4.1. SELEÇÃO DE PACIENTES

4.1.1. Critérios de inclusão

Referentes ao feto:

- gestação única;
- feto vivo;
- comprimento cabeça-nádega entre 45 e 84 mm avaliado por meio ultra-sonográfico (biometria fetal compatível com idade gestacional entre 11 e 13 ⁶/₇ semanas).

Referente à gestante:

- consentimento.

4.1.2. Critérios de exclusão

- impossibilidade de avaliação do fluxo do ducto venoso;
- impossibilidade de obter resultados pós-natais.

4.2. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

Entre outubro de 1988 e dezembro de 2001, foram avaliadas 1221 gestações únicas com avaliação do ducto venoso em idade gestacional entre 11 e 13 ⁶/₇ semanas.

Informações a respeito do seguimento pós-natal não estavam disponíveis em 120 (9,9%) casos. A dopplervelocimetria do ducto venoso não foi obtida em quatro (0,3%) casos: três por obesidade materna e um por solicitação da gestante após duas tentativas mal sucedidas por movimentação fetal. Após a exclusão desses 124 (10,2%) casos, os 1097 casos remanescentes estão descritos a seguir.

4.2.1. Idade materna

A média da idade materna registrada ao exame ultra-sonográfico, entre 11 e 13 ⁶/₇ semanas, foi de 32,1 anos (intervalo: idade mínima de 14 anos e máxima de 47 anos).

Considerando as gestantes com idade maior ou igual a 35 anos, observa-se este fato em 41,6% dos casos. O gráfico 1 representa a distribuição do número de gestantes no grupo de 1097 casos segundo intervalos de 5 anos de idade materna.

GRÁFICO 1. DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO DE 1097 GESTANTES SEGUNDO INTERVALOS DA IDADE MATERNA

4.2.2. Biometria fetal

O CCN médio mensurado foi de 65,3 mm (intervalo: medida mínima de 45 mm e máxima de 84 mm), equivalente à idade gestacional de 12 semanas e 5 dias (intervalo de 11 semanas a 13 $\frac{6}{7}$ semanas).

A tabela 4 apresenta a distribuição dos fetos segundo a biometria fetal.

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE FETOS NA POPULAÇÃO DE 1097 CASOS SEGUNDO INTERVALOS DE COMPRIMENTO CABEÇA-NÁDEGA (CCN), IDADE GESTACIONAL CORRESPONDENTE E A PORCENTAGEM EM RELAÇÃO AO NÚMERO TOTAL DE FETOS DO ESTUDO

CCN	Número de fetos	Idade gestacional (semanas)	Porcentagem (%)
45 a 55 mm	168	11 a 11 $\frac{6}{7}$	15,3
56 a 68 mm	539	12 a 12 $\frac{6}{7}$	49,1
69 a 84 mm	390	13 a 13 $\frac{6}{7}$	35,6
TOTAL	1.097		100

4.3. O EXAME ULTRA-SONOGRÁFICO

Os exames ultra-sonográficos foram realizados com aparelho Ecoccee SSA 340A[®] (Toshiba Corporation, Japão). A via abdominal foi empregada preferencialmente com a utilização de transdutor convexo de 3,5 mHz. Em casos de impossibilidade de avaliação fetal adequada, por

dificuldades técnicas devido à obesidade materna ou cicatrizes cirúrgicas, foi realizada por via vaginal, com o uso de transdutor de 5 mHz.

4.3.1. O exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre

Na avaliação ultra-sonográfica foram examinados os seguintes parâmetros:

- frequência cardíaca fetal;
- comprimento cabeça-nádegas (CCN);
- medida da translucência nuchal (TN);
- morfologia fetal;
- ducto venoso (DV);

4.3.1.1. Medida do CCN

Para realizar a medida do CCN, obteve-se uma imagem sagital com a visualização inteira do feto, fazendo-se a medição linear da cabeça ao final das nádegas.

4.3.1.2. Medida da translucência nuchal (TN)

As medidas da espessura da translucência nuchal foram realizadas por examinadores treinados pela técnica padrão e certificados pela Fundação de Medicina Fetal (Fetal Medicine Foundation – Londres) da seguinte maneira:

- feto na posição sagital e neutra;
- magnificação da imagem até o feto ocupar 3/4 (75%) da tela do aparelho;
- distinção da pele fetal da membrana amniótica, pois, nessa fase da gestação, as duas estruturas se apresentam como finas linhas hiperecóticas;
- aferição da espessura máxima do espaço anecóico (translucência) entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical;
- utilização de marcadores de distância em forma de cruz (+), com o posicionamento de forma a sobrepor linha horizontal à linha de limite da translucência nual;
- obtenção de pelo menos três medidas consecutivas e considerando a maior entre as observadas.

4.3.1.3. Classificação do resultado da translucência nual

Para análise dos resultados, a maior medida da TN maior que o 95º percentil da distribuição do programa de cálculo de risco foi considerada alterada¹.

4.3.1.4. Avaliação da morfologia fetal no primeiro trimestre

A avaliação da morfologia fetal, no primeiro trimestre, compreendeu as seguintes estruturas:

- integridade da calota craniana e órgãos do sistema nervoso central;
- parede abdominal com inserção umbilical;
- localização do estômago;
- localização e tamanho da bexiga;
- integridade da coluna vertebral;
- membros superiores e inferiores em todos os segmentos.

4.3.1.5. Determinação da idade gestacional

A idade gestacional foi calculada com base na data da última menstruação (DUM) e confirmada pela medida do CCN. Quando havia uma discrepância superior a sete dias, a cronologia da gestação foi considerada de acordo com a biometria fetal.

4.3.1.6. Dopplervelocimetria do ducto venoso

O fluxograma do ducto venoso foi obtido por meio do Doppler pulsado e volume da amostra ("sample gate") limitado a 2 mm. Durante o exame, os índices térmico e mecânico foram mantidos em limite máximo de 1,0 e o filtro

passa-alto fixado em 50 mHz, conforme recomendações internacionais vigentes, para garantir a segurança do feto²⁵.

Em consenso com a técnica descrita por Matias *et al.*²³, registramos a Dopplervelocimetria da seguinte maneira:

- obtenção de imagem para-sagital direita com o feto em quiescência;
- magnificação da imagem até o abdômen fetal ocupar 3/4 (75%) da tela do aparelho;
- identificação do ducto venoso por meio do Doppler colorido;
- registro da velocimetria na porção intermédia do ducto venoso, com a finalidade de evitar a contaminação pelas veias umbilical e cava inferior;
- tempo de exposição ao ultra-som inferior a cinco minutos.

4.3.1.7. Classificação do resultado da Dopplervelocimetria do ducto venoso

No ducto venoso, foram analisados os registros contendo três ondas consecutivas de boa qualidade e de aparência similar. Observou-se, então, o padrão de fluxo, durante a contração atrial (onda-a), e o fluxo positivo na onda-a foi classificado como normal (figura 1), enquanto o fluxo ausente ou reverso foi considerado alterado (figura 2).

Figura 1. Fluxo positivo na onda-a

Figura 2. Fluxo ausente na onda-a

4.3.2. Exame morfológico cardíaco especializado

O exame ecocardiográfico fetal foi realizado, entre 12 e 13 ⁶/₇ semanas e repetido entre 20 e 24 semanas, no Setor de Ecocardiografia da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, sob supervisão da doutora Lílian Lopes. As indicações para eco fetal foram: casos de antecedente familiar de cardiopatias congênitas, TN aumentada, fluxo na onda-a do ducto venoso ausente ou reversa, e após a detecção de anomalias anatômicas em outros órgãos.

4.3.3. Avaliação morfológica fetal

Todas as pacientes retornaram para a realização de exame ultrassonográfico morfológico entre 20 e 24 ⁶/₇ semanas no setor de Medicina Fetal.

4.4. CÁLCULO DE RISCO PARA ANEUPLOIDIAS

Para o cálculo de risco individual para cromossomopatias foi utilizado o programa de computador fornecido pela FMF ("Fetal Medicine Foundation" - Londres), tendo como base o risco estimado de trissomia 21 pela idade materna, história prévia de trissomia e corrigindo-se com a medida da translucência nuchal.

4.5. INDICAÇÃO DE AVALIAÇÃO DO CARIÓTIPO FETAL

O procedimento invasivo foi oferecido a todas as gestantes com idade cronológica maior ou igual a 35 anos, nas quais o risco corrigido para trissomia 21, após a medida da TN, superou o risco basal de 1 em 100.

4.6. ANÁLISE DO CARIÓTIPO FETAL

A análise do cariótipo fetal foi realizada pelo Laboratório citogenética da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Nas gestantes que não aceitaram a realização de procedimentos invasivos, no período pré-natal, as crianças sem alterações fenotípicas no período pós-natal foram consideradas cromossomicamente normais.

4.7. PERDAS FETAIS

Foi considerada perda fetal:

- abortamento: ocorrência de morte fetal até 20 semanas de gravidez.
- óbito intra-útero: ausência de batimentos cardíacos fetais na cavidade uterina, ocorrida entre 20 ¹/₇ semanas até a 40^a semana.

4.8. RESULTADO PÓS-NATAL

A informação sobre o resultado pós-natal foi obtida por:

- carta-resposta entregue à paciente no momento do primeiro exame, com sua identificação, endereço do Hospital das Clínicas de São Paulo e selada,
- registro hospitalar quando o parto procedeu no Hospital das Clínicas de São Paulo e
- por contato telefônico, quando a carta-resposta não foi recebida, em período superior a três meses, após a data provável do parto.

4.9. ANOMALIAS ESTRUTURAIS

O diagnóstico de defeitos anatômicos foi realizado com base nos exames ultra-sonográficos, exame pós-natal ou avaliação anatomopatológica pós-morte.

4.10. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Os seguintes dados epidemiológicos foram fornecidos pela paciente por meio de formulário padrão do Setor de Medicina Fetal:

- endereço e número de telefone;
- idade materna;

- DUM (data da última menstruação);
- antecedentes pessoais e familiares;
- antecedentes obstétricos.

4.11. ARMAZENAMENTO DE DADOS

Dados epidemiológicos, resultados de exames ultra-sonográficos, cariótipo fetal, e resultado pós-natal foram armazenados no banco de dados do fetal database, utilizado no Setor de Medicina Fetal, e posteriormente transcritos para uma planilha eletrônica Excel® (Microsoft©) para análise estatística.

Uma cópia escrita dos dados epidemiológicos, fotos da medida da TN e DV, e resultados de exames foram arquivados no Setor de Medicina Fetal.

4.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo da média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo. As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

A partir de tabela 2 x 2, calculou-se a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo, a taxa de falso-positivo e a razão de probabilidade positiva e negativa de:

- medidas de TN maior que o 95º percentil,
- padrão de fluxo no ducto venoso anormal,

- medidas de TN maior que o 95º percentil e padrão de fluxo no ducto venoso anormal,

para cromossomopatias, anomalias estruturais e perdas fetais espontâneas nos fetos portadores de cariótipo normal.

Para a comparação entre os grupos, foram utilizados testes não paramétricos na análise das variáveis contínuas, teste de Mann-Whitney U para amostras independentes. Nas comparações entre as proporções foi utilizada análise pelo teste do qui quadrado (χ^2). Para nível de significância, adotou-se o valor 0,05.

5. Resultados

Na população do presente estudo, o fluxo do ducto venoso esteve ausente ou reverso na onda-a em 7,7% (85/1097) dos casos.

A medida da TN foi obtida em todos os fetos e esteve acima do 95º percentil em 14,6% (160/1097) dos casos. A média da TN foi de 1,9 mm (variando de 0,6 a 20,2 mm e $DP \pm 1,2$ mm).

Cento e trinta e duas pacientes (12%) foram submetidas a procedimentos invasivos (biópsia de vilo corial ou amniocentese).

5.1. ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

A análise do cariótipo, durante o período pré-natal, permitiu diagnosticar 22 fetos portadores de anomalias cromossômicas, descritos na tabela 5.

TABELA 5. CASOS COM CARIÓTIPO ANORMAL: DISTRIBUIÇÃO DA IDADE MATERNA (IM), MEDIDA DO COMPRIMENTO CABEÇA-NÁDEGAS (CCN), MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL (TN), PADRÃO DE ONDA-A NO DUCTO VENOSO (DV), RESULTADOS GESTACIONAIS (Gest) E IDADE GESTACIONAL (lg) EM QUE OCORRERAM

Caso Cariótipo		IM (anos)	CCN (mm)	TN (mm)	DV Onda-a	Resultado Gest lg (sem)	
1	Trissomia 21	41,6	58,0	2,3	Ausente	OIU	28
2	Trissomia 21	37,4	51,7	2,5	Ausente	NV	36
3	Trissomia 21	39,3	46,7	3,4	Normal	OIU	19
4	Trissomia 21	30,8	61,0	3,5	Ausente	NV	37
5	Trissomia 21	38,5	71,0	3,6	Ausente	AB	14
6	Trissomia 21	34,2	74,0	4,9	Ausente	NV	37
7	Trissomia 21	27,9	61,0	4,9	Normal	AB	16
8	Trissomia 18	34,8	74,0	2,4	Normal	AB	16
9	Trissomia 18	39,1	60,2	2,7	Reverso	OIU	15
10	Trissomia 18	23,8	57,0	4,6	Normal	OIU	37
11	Trissomia 18	29,3	69,0	6,0	Reverso	TJG	24
12	Trissomia 18	33,3	58,4	8,8	Reverso	OIU	15
13	45,X0	31,2	49,2	6,3	Reverso	OIU	22
14	45,X0	22,1	54,9	6,5	Reverso	OIU	22
15	45,X0	23,6	80,0	13,0	Reverso	OIU	18
16	45,X0	34,4	84,0	17,0	Ausente	OIU	25
17	Trissomia 13	40,6	74,0	11,3	Ausente	OIU	16
18	Triploidia	30,3	71,0	1,2	Normal	OIU	33
19	Klinefelter	45,5	54,8	4,8	Reverso	NV	38
20	Trissomia10	18,2	57,0	5,7	Reverso	OIU	35
21	Trissomia20	36,4	49,0	3,6	Normal	ON	37
22	TNb	41,5	62,0	1,6	Normal	NV	39

Tnb: translocação não balanceada, TJG: termino judicial da gestação, NV: nascido vivo, AB: abortamento, OIU: óbito intra-uterino, ON: óbito neonatal.
Os resultados alterados estão assinalados em vermelho.

A dopplervelocimetria do ducto venoso evidenciou um fluxo sanguíneo ausente ou reverso, durante a contração atrial, em 68,2% (15/22) dos fetos e todos apresentavam aumento da medida da TN (tabela 6).

TABELA 6. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO, CONSIDERANDO AS MEDIDAS DA ESPESSURA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL (TN) ACIMA DO 95^o PERCENTIL, O PADRÃO DE FLUXO ANORMAL NO DUCTO VENOSO (DV) E A APLICAÇÃO DE AMBOS OS MARCADORES NA DETECÇÃO DE CARIÓTIPO ANORMAL (VALORES FORNECIDOS EM PORCENTAGEM)

	TN>95 ^o percentil	DV anormal	TN>95 ^o + DV anormal
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
FP	13,1	3,1	2,4
RP +	6,6	22	28,4
RP -	0,2	0,3	0,3

VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo; FP: falso-positivo, RP+: razão de probabilidades positiva e RP-: razão de probabilidades negativa.

5.2. ANOMALIAS ESTRUTURAIS EM FETOS COM CARIÓTIPO NORMAL

Entre os fetos cariotipicamente normais, foram diagnosticados 16 casos de defeitos estruturais, incluindo sete casos de cardiopatias graves (tabela 7). A medida da TN esteve acima do 95^o percentil em 43,8% (7/16) dos casos. A velocimetria no ducto venoso apresentou alteração em 25%

(4/16) desses fetos. Todos os fetos com onda-a ausente ou reversa apresentaram medida da TN aumentada (tabela 8).

TABELA 7. CASOS COM DEFEITOS ESTRUTURAIS FETAIS MAIORES E CARIÓTIPO NORMAL: DISTRIBUIÇÃO DA IDADE MATERNA (IM), TRANSLUCÊNCIA NUCAL (TN), DUCTO VENOSO (DV), ANOMALIAS ANATÔMICAS, RESULTADO GESTACIONAL (Gest) E IDADE GESTACIONAL AO PARTO (lg parto)

Caso	IM (anos)	TN (mm)	DV Onda-a	Anomalias anatômicas	Resultado	
					Gest	lg parto
1	35,9	1,1	Normal	Agenesia de corpo caloso Encurtamento de radio, ausência de ulna e mãos fletidas e fixas.	NV	38
2	33,9	1,1	Normal	Tetralogia de Fallot	NV	40
3	22,0	1,2	Normal	Hidropisia com 23s	OIU	31
4	24,2	1,2	Normal	Craniosinostose	ON	32
5	18,9	1,5	Normal	Encurtamento ulnar, ausência de dígitos bilateral	NV	39
6	36,5	1,6	Normal	Hipoplasia de ventrículo esquerdo	ON	39
7	20,5	1,7	Normal	Redução transversa de membros	NV	38
8	32,2	1,8	Normal	Seqüência deformante acinetica fetal	OIU	32
9	36,2	1,9	Normal	Hipoplasia de ventrículo esquerda	OIU	38
10	35,3	2,4	Reverso	Fossa posterior alargada, megabexiga	OIU	15
11	22,1	2,5	Reverso	Holoprosencefalia, comunicação interventricular, rins displásicos, agenesia sacral	TJG	18
12	33,5	3,1	Reverso	Transposição de grandes artérias	NV	37
13	24,0	3,9	Normal	Síndrome de Meckel-Gruber (encefalocoele, rins policísticos)	NV	38
14	17,7	5,1	Normal	Hipoplasia de ventrículo esquerdo e transposição de grandes artérias	ON	42
15	32,8	6,1	Reverso	Fenda labial e palatina, comunicação interventricular	OIU	32
16	27,5	20,2	Normal	Pterígio múltiplo do tipo letal	TJG	25

NV: nascido vivo, OIU: óbito intra-uterino, ON: óbito neonatal, NM: neomorto TJG: término judicial da gestação.

Os resultados alterados estão assinalados em vermelho.

TABELA 8. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO, CONSIDERANDO AS MEDIDAS DA ESPESSURA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL (TN) ACIMA DO 95^o PERCENTIL, O PADRÃO DE FLUXO ANORMAL NO DUCTO VENOSO (DV) E A APLICAÇÃO DE AMBOS OS MARCADORES NA DETECÇÃO DE DEFEITOS ESTRUTURAIS MAIORES EM CASOS COM CARIÓTIPO NORMAL (VALORES FORNECIDOS EM PORCENTAGEM)

	TN>95 ^o percentil	DV anormal	TN>95 ^o + DV anormal
Sensibilidade	43,8	25,0	25,0
Especificidade	92,9	92,6	97,9
VPP	8,3	4,8	15,4
VPN	99,1	98,8	98,9
FP	7,1	7,4	2,1
RP +	6,2	3,4	11,9
RP -	0,6	0,8	0,8

VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo; FP: falso-positivo, RP+: razão de probabilidades positivo e RP-: razão de probabilidades negativo.

5.3. PERDAS FETAIS NOS CASOS DE CARIÓTIPO NORMAL

Nos fetos portadores de cariótipo normal, a perda fetal espontânea sem causa aparente ocorreu em 1,6% (18/1075) dos casos. A idade gestacional média de óbito fetal foi de 16 ⁵/₇ semanas. A TN estava acima do 95^o percentil em 44,4% (8/18) e as anomalias na dopplervelocimetria do ducto venoso foram detectadas em 22,2% (4/18) dos casos avaliados (tabela 9).

TABELA 9. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO CONSIDERANDO AS MEDIDAS DA ESPESSURA DA TN ACIMA DO 95^o PERCENTIL, O PADRÃO DE FLUXO ANORMAL NO DUCTO VENOSO E A APLICAÇÃO DE AMBOS OS MARCADORES NA DETECÇÃO DE PERDAS FETAIS ESPONTÂNEAS EM CASOS COM CARIÓTIPO NORMAL (VALORES FORNECIDOS EM PORCENTAGEM)

	TN>95 ^o percentil	DV anormal	TN>95 ^o + DV anormal
Sensibilidade	44,4	22,2	22,2
Especificidade	85,9	92,6	98,0
VPP	5,0	4,8	15,4
VPN	98,9	98,6	98,7
FP	14,1	7,4	2,0
RP +	3,2	3,0	11,1
RP -	0,7	0,8	0,8

VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo; FP: falso-positivo, RP+: razão de probabilidades positiva e RP-: razão de probabilidades negativa.

A dopplervelocimetria do ducto venoso, com fluxo normal, não apresentou diferença significativa na taxa de sobrevivência dos fetos com cariótipo normal e sem alterações anatômicas, comparada à onda-a ausente ou reversa durante a contração atrial, tanto nos grupos com TN normal quanto aumentada.

TABELA 10. NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS COM CARIÓTIPO NORMAL SEM DEFEITOS ESTRUTURAIS MAIORES AGRUPADOS DE ACORDO COM A MEDIDA DA ESPESSURA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL (TN) E O PADRÃO DE FLUXO NO DUCTO VENOSO (VALORES ENTRE PARÊNTESES FORNECIDOS EM PORCENTAGEM)

	N	Fluxo sangüíneo no ducto venoso		P
		Normal	Anormal	
TN $\leq$ 95º percentil	926	861 / 883 (97,5)	42 / 43 (97,7)	>0,99
TN > 95º percentil	134	105 / 112 (93,8)	17 / 22 (77,3)	0,11

5.4. DOPPLERVELOCIMETRIA DO DUCTO VENOSO E MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL

A média das medidas da TN em fetos com fluxo ausente ou reverso na onda-a foi significativamente maior, comparada à dos com fluxo positivo.

TABELA 11. VALORES MÉDIOS DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL E OS RESPECTIVOS DESVIOS-PADRÃO SEGUNDO A VELOCIMETRIA NO DUCTO VENOSO

Fluxo na onda-a	Média da TN	Desvio-padrão
Normal	1,8 mm	0,9 mm
Anormal	3,1 mm	2,6 mm
Total	1,9 mm	1,2 mm

(p<0,001)

6. Discussão

6.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O presente estudo demonstra que a avaliação do fluxo sanguíneo do ducto venoso fetal por meio da dopplervelocimetria é possível, desde estágios precoces da gestação. No grupo de 1221 gestantes, avaliadas entre 11 e 13 $\frac{6}{7}$ semanas, o registro dopplervelocimétrico do ducto venoso não foi obtido em apenas 0,3% (4/1221) dos casos. A pequena taxa de falha na obtenção de registros satisfatórios para a análise da circulação venosa é corroborada por Mavrides *et al.*⁶¹ Esses autores não conseguem avaliar o fluxo sanguíneo do ducto venoso em 1,5% (4/260) das gestações. Entretanto, os estudos conduzidos por Borrell *et al.*⁵⁷ e Bilardo *et al.*⁵⁸ apresentam uma taxa de sucesso menor na obtenção de registros dopplervelocimétricos adequados, tendo falhado respectivamente, em 18% e 14% dos casos avaliados. Assim como observado em outros parâmetros ultra-sonográficos utilizados no primeiro trimestre, a exemplo da medida da TN, a avaliação da dopplervelocimetria do ducto venoso depende da experiência do profissional que está realizando o exame. O treinamento adequado e o controle da qualidade dos registros dopplervelocimétricos, provavelmente são necessários para o aumento da taxa de sucesso na

obtenção de registros satisfatórios para a análise do estado da circulação sangüínea fetal. No presente estudo, todos os exames foram realizados exclusivamente por dois avaliadores e talvez isso justifique a baixa taxa de insucesso.

A duração do exame não foi cronometrada no presente estudo, no entanto, todos os registros dopplervelocimétricos foram obtidos no tempo limite estipulado de cinco minutos destinado a essa parte da investigação. Desde os primeiros estudos, investigando o papel da avaliação do fluxo sangüíneo do ducto venoso na detecção de anomalias cromossômicas, durante o primeiro trimestre, são adotadas as recomendações da WFUMB³⁰, restringindo o tempo de exposição à energia acústica necessária para a realização da ultra-sonografia Doppler durante a gestação. Matias *et al.*²³ obtêm registros satisfatórios na maioria dos fetos, em período inferior a três minutos. Contudo em alguns casos foram necessários mais de dez minutos antes que uma imagem do tronco fetal para-sagital em quiescência pudesse ser obtida. Borrell *et al.*⁵⁷ obtêm registros de velocidade aceitáveis em período de exame máximo de dez minutos.

Estudos^{64, 65} realizados recentemente demonstram que a análise qualitativa da onda-a do ducto venoso apresenta uma melhor reprodutibilidade intra e inter-operador, comparada a outros parâmetros dopplervelocimétricos como o IP, razão A/B, velocidade máxima, durante a sístole ventricular e contração atrial. Entretanto, ainda não há consenso a respeito da melhor maneira de se avaliar o registro dopplervelocimétrico do ducto venoso no primeiro trimestre, podendo ser analisados de forma

quantitativa por meio dos índices calculados a partir das velocidades^{58, 59}, durante fases do ciclo cardíaco ou pelo padrão qualitativo do fluxo^{23, 59, 61, 62}, com adotado no presente estudo.

Evitar a contaminação do sinal ultra-sonográfico do fluxo do ducto venoso exige um treinamento adequado. Considerando que o comprimento total desse vaso, ao final do primeiro trimestre, é de apenas 3 mm³¹, a despeito do uso de uma janela amostral restrita a 1 mm, os movimentos respiratórios maternos são suficientes para deslocar a posição dessa janela, acarretando a contaminação por vasos periféricos e levar ao erro diagnóstico. Ainda, no intuito de avaliar corretamente a dopplervelocimetria desse vaso, a obtenção de uma série de três ondas consecutivas pode não ser suficiente, sendo necessária a avaliação de múltiplas séries, durante o exame, para garantir resultados condizentes com o real estado das condições circulatórias no ducto venoso.

Dois estudos^{57,58} avaliam a dopplervelocimetria pelos dois métodos, quantitativos e qualitativos, entretanto, apresentam resultados conflitantes. Borrell *et al.*⁵⁷ referem que o índice de pulsatilidade acima do 95º percentil apresenta melhor correlação com aneuploidias fetais, enquanto Matias *et al.*²³ comprovam uma correlação significativa apenas com o fluxo ausente ou reverso durante a contração atrial. Pela consistência dos resultados de Matias *et al.*²³, evidenciada em um número de anomalias cromossômica maior, optamos, no presente estudo, pela aplicação exclusiva da análise qualitativa da onda-a.

No presente estudo, a avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso apresenta-se alterada em 7,7% dos 1097 fetos avaliados. Observamos uma significativa diferença na média dos valores das medidas da TN, comparando os casos que apresentaram anormalidades no fluxo do ducto venoso, durante a contração atrial e os que mantiveram um fluxo sanguíneo normal. A associação entre alterações no ducto venoso e o aumento da TN já havia sido previamente descrita por outros autores como: Bilardo *et al.*⁵⁸, Mavrides *et al.*⁶¹ e Zoppi *et al.*⁶⁰. Esses últimos evidenciam a presença de fluxo ausente ou reverso em 39% dos fetos com TN acima do 95º percentil, enquanto naqueles com medida da TN normal, anormalidades na avaliação dopplervelocimétrica foram detectadas em apenas 2 de 173 fetos (aproximadamente 1%). Bilardo *et al.*⁵⁸ observam uma correlação significativa entre a medida da TN e o índice de pulsatilidade. Distintamente, Antolin *et al.*⁵⁹ não observaram tal correlação quando utilizado o valor do índice de pulsatilidade, porém essa aparente falta de associação pode ser causada pelo relativo pequeno número de gestações analisadas. De 12 aneuploidias com medida da TN aumentada, oito apresentaram um índice de pulsatilidade acima do 95º percentil.

A associação da medida da TN aumentada e a presença de fluxo sanguíneo alterado no ducto venoso sugerem a existência de um mecanismo comum no acúmulo anormal de fluido na nuca e a restrição da progressão sanguínea no sistema venoso fetal. Isso está de acordo com os dados evidenciados em estudo prévio realizado por Matias *et al.*²³, sugerindo que esses marcadores ultra-sonográficos podem ser sinais de insuficiência

cardíaca. Esta nem sempre corresponde à presença de uma malformação cardíaca, podendo ser um fenômeno transitório e presente apenas nos estágios mais precoces do desenvolvimento fetal. O seguimento ultrasonográfico demonstra que, após o primeiro trimestre de gestação, com o amadurecimento e a organização da arquitetura das fibras contráteis da célula cardíaca, ocorre uma normalização do fluido da nuca e no fluxo sanguíneo do ducto venoso.

6.2. ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E DUCTO VENOSO

No presente estudo, foram diagnosticadas 22 anomalias cromossômicas. Na ultra-sonografia Doppler de 11 a 13 ⁶/₇ semanas de gestação, a onda-a ausente ou reversa foi observada em 68,2% dos fetos acometidos e em 3,1% dos fetos cromossomicamente normais. Todos os casos com anomalias cromossômicas e fluxo sanguíneo ausente ou reverso no ducto venoso, durante a contração atrial, apresentaram também um aumento da medida da TN. Dessa maneira, a combinação desses dois parâmetros evidenciou uma mesma sensibilidade em relação à utilização da dopplervelocimetria, isoladamente, entretanto, com uma menor proporção de resultados falso-positivos. Essa diminuição na proporção de fetos normais com resultado alterado no rastreamento pela medida da TN quando combinada com a dopplervelocimetria do ducto venoso é constatada na maioria dos estudos com uma redução variável da sensibilidade^{58, 59, 60, 61}.

Borrell *et al.*⁵⁷ descrevem índice de pulsatilidade acima do 95^o percentil em 73% dos fetos portadores da trissomia do cromossomo 21, em casos com idade gestacional de 10 a 18 semanas. Matias *et al.*²³ avaliam fetos entre 10 e 14 semanas de idade gestacional e demonstram uma associação significativa, de aproximadamente 90%, entre a onda-a ausente ou reversa e a presença de anomalias cromossômicas. Ambos os estudos baseiam-se em populações de alto risco, selecionadas para a realização de procedimentos invasivos por outros métodos de rastreamento tais como: a idade materna, testes bioquímicos e antecedentes de malformações fetais. Isso tornou necessária a comprovação da eficácia da dopplervelocimetria do ducto venoso na detecção de aneuploidias como método de rastreamento.

Duas investigações^{58,60} conduzidas em gestantes de alto risco para anomalias cromossômicas fetais, avaliando 186 e 325 casos, demonstram uma taxa de detecção inferior ao apresentado por Matias *et al.*²³, estando mais próxima dos resultados de Borrell *et al.*⁵⁷ e a do presente estudo. Zoppi *et al.*⁶⁰ demonstram sensibilidade de 69,7% para uma taxa de falso-positivo de 13%, utilizando a análise qualitativa da onda-a da velocimetria do ducto venoso. Bilardo *et al.*⁵⁸ observam sensibilidade de 65,2%. Porém, incluem o índice de pulsatilidade acima do 95^o percentil na definição de fluxo anormal no ducto venoso, e a taxa de falso-positivo foi de 20%, acima de todos os estudos publicados até o momento.

Antolin *et al.*⁵⁹, avaliando o fluxo sanguíneo do ducto venoso de 10 a 13 semanas, observam sensibilidade de 69,2%, com taxa de falso-positivo de 0,7%, quando analisadas apenas as trissomias autossômicas.

Combinando o índice de pulsatilidade e a medida da TN, entre 10 e 17 semanas, a sensibilidade diminui para 55%, entretanto, a especificidade aumenta para 99,3%, tendo sido mantida a melhora da eficácia do método quando considerado um período gestacional mais precoce. Apesar de casuística e resultados similares aos do presente estudo, Antolin *et al.*⁵⁹ utilizaram o índice de pulsatilidade como parâmetro de anormalidade para o padrão de fluxo no ducto venoso, demonstrando que ainda são necessárias novas investigações a respeito da melhor maneira de analisar o registro velocimétrico no ducto venoso, durante o primeiro trimestre de gestação, no rastreamento de anomalias cromossômicas fetais.

Mavrides *et al.*⁶¹ investigando gestantes de alto risco, demonstram fluxo ausente ou reverso durante a contração atrial em apenas 59% dos fetos cromossomicamente alterados. A sensibilidade aumentou para 94% com a combinação da medida da TN aumentada e fluxo sangüíneo alterado. Entretanto esse aumento da taxa de detecção foi obtido na hipótese de realização de ambos os exames de maneira independente, e considerando a necessidade de apenas um dos resultados alterados para a realização de procedimentos invasivos. Quando a dopplervelocimetria do ducto venoso é realizada após a constatação de uma medida da TN acima do 95º percentil, a sensibilidade diminui para aproximadamente 45%. Os autores concluem que, apesar da crescente aplicação da dopplervelocimetria em estágios precoces da gestação, ainda não há consenso a cerca da inocuidade desse método para o feto e a sua aplicação no rastreamento ainda depende da

comprovação do aumento expressivo da taxa de detecção de malformações, no período antenatal precoce.

Murta *et al.*⁶² detectam 29 casos de aneuploidias em um grupo de 372 fetos. Nos fetos portadores de aneuploidias, o fluxo no ducto venoso, durante a contração atrial, estava ausente em dois casos e reverso em 25, sendo calculada uma sensibilidade de 93%. Em contrapartida, apenas seis casos ou 1,7% dos fetos cromossomicamente normais apresentam um padrão anormal, na dopplervelocimetria do ducto venoso. Esses resultados são os melhores apresentados na literatura internacional até o momento, superando até os obtidos em populações de maior risco como os de Matias *et al.*²³ Como ressalta os próprios investigadores, o número de aneuploidias é extremamente alto, existindo a possibilidade de esses resultados não serem reprodutíveis em investigações que avaliam o papel da ultrasonografia Doppler como método de rastreamento no primeiro trimestre da gestação.

Em outro estudo, Murta *et al.*⁶⁷ demonstram associação em 95,1% dos casos de trissomia do cromossomo 21 e fluxo ausente ou reverso no ducto venoso e especulam a possibilidade de cálculo de novo risco para essa trissomia. Utilizando o programa da Fetal Medicine Foundation, no caso de fluxo no ducto venoso alterado, o risco basal seria multiplicado por 50 e se normal, por 0,1, correspondendo respectivamente, à razão de probabilidade positiva e negativa. Em nossos dados, o aumento da chance de ocorrência de uma aneuploidia aumenta em 22 vezes quando a onda-a

está ausente ou reversa, durante a contração atrial. Mavrides *et al.*⁶¹ observam elevação ainda menor de aproximadamente dez vezes.

Nossos resultados não mostraram vantagens em avaliar o fluxo sanguíneo no ducto venoso, em fetos com medida da TN abaixo do percentil 95, com o intuito de rastrear anomalias cromossômicas. Esse dado está de acordo com o constatado pela maioria dos estudos conduzidos no primeiro trimestre de gestação utilizando a dopplervelocimetria do ducto venoso na detecção de anomalias cromossômicas fetais. Antolin *et al.*⁵⁹, Zoppi *et al.*⁶⁰ e Mavrides *et al.*⁶¹ sugerem que a dopplervelocimetria do ducto venoso seja realizada como um método secundário ao rastreamento pela TN, para melhorar a eficácia da avaliação do risco de aneuploidia fetal. Devido a correlação da medida da TN com o índice de pulsatilidade do ducto venoso, Bilardo *et al.*⁵⁸ desaconselham a utilização da dopplervelocimetria como fator preditivo de anomalias cromossômicas. Exclusivamente, Murta *et al.*⁶² comprovam sensibilidade melhor ao utilizar o rastreamento pela dopplervelocimetria do ducto venoso, no primeiro trimestre de gestação, em relação à medida da TN, e sugerem que os procedimentos invasivos deveriam ser oferecidos a todas as gestantes portadoras de fetos com onda-a ausente ou reversa.

A avaliação do fluxo sanguíneo do ducto venoso pode ser utilizada para reduzir a taxa de falso-positivo do rastreamento de anomalias cromossômicas pela combinação da idade materna e medida da TN de 11 a 13 ⁶/₇ semanas. Porém, parece pouco provável que esse método seja incorporado na rotina do exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre, uma

vez que esses dois marcadores são dependentes. Ademais, outros parâmetros, como a análise bioquímica do soro materno, contribuem no rastreamento de anomalias cromossômicas fetais, aumentando a sensibilidade do rastreamento pela medida da TN, além de não apresentarem correlação com a medida da TN. Dessa forma, quando os custos envolvidos na realização do exame laboratorial diminuïrem, pode se tornar um adjuvante melhor que a dopplervelocimetria.

6.3. MALFORMAÇÕES ANATÔMICAS E DUCTO VENOSO

Em fetos cromossomicamente normais, foram diagnosticadas 16 malformações anatômicas. Em apenas quatro (25%) dos defeitos estruturais, a onda-a no ducto venoso estava ausente ou reversa, enquanto em sete (43,8%) a medida da TN era maior ou igual ao percentil 95. Todos os fetos com alterações à Dopplervelocimetria do ducto venoso também apresentaram medida da TN aumentada.

As malformações anatômicas diagnosticadas no presente estudo estão relacionadas com diversas estruturas, algumas, como as reduções de membros, não apresentam mecanismos fisiopatológicos que impedem a adequada função cardíaca. Dentre os sete fetos com anomalias cardíacas e das grandes artérias, quatro apresentaram medida da TN maior ou igual ao 95º percentil e três, alterações na onda-a do ducto venoso, simultaneamente. No presente estudo, não observamos incremento da

detecção de cardiopatias, utilizando a análise do fluxo sanguíneo do ducto venoso comparado ao rastreamento pela TN, porém constatamos aumento da especificidade. Achados semelhantes são descritos por Favre *et al.* que detectam dez casos de cardiopatias em fetos cromossomicamente normais. Desses, nove apresentam um fluxo ausente ou reverso, durante a contração atrial e medida da TN aumentada. O único caso com fluxo sanguíneo normal no ducto venoso também apresenta medida normal da TN. Apesar da alta sensibilidade apresentada pela dopplervelocimetria, não se evidencia aumento na sensibilidade na predição de defeitos cardíacos em fetos com a medida da TN acima do percentil 95. Contudo, observa-se uma queda na taxa de resultados falso-positivos do rastreamento pela medida da TN. No estudo de Favre *et al.*, a dopplervelocimetria do ducto venoso aumenta a especificidade de 91% no rastreamento pela TN isolada para 98%, quando o fluxo nesse vaso está alterado e a medida da TN aumentada.

Matias *et al.*⁶³ já haviam demonstrado a associação de cardiopatia e fluxo no ducto venoso alterado. Observam alterações do fluxo sanguíneo do ducto venoso, durante a contração atrial, em todos os fetos portadores de anomalias cardíacas. Esses autores diagnosticam sete cardiopatias em onze fetos cromossomicamente normais que apresentaram um fluxo ausente ou reverso no ducto venoso durante a contração atrial, enquanto, no grupo com fluxo sanguíneo normal, não foi detectada nenhuma anomalia cardíaca. Apesar da melhor eficácia apresentada, os resultados apresentados podem ter sido influenciados pela metodologia adotada, merecendo algumas considerações. Todos os fetos apresentavam medida da TN aumentada,

pré-selecionando os casos com maior probabilidade de apresentar malformações cardíacas. Entre os 11 casos com fluxo sangüíneo no ducto venoso alterado, observados por Matias *et al.*⁶³, seis dos sete fetos com cardiopatia apresentam a medida da TN maior ou igual a 3,5 mm, enquanto TN dessa magnitude é observada em apenas um de quatro fetos com a morfologia do coração normal. Lopes *et al.*⁶⁸ demonstram incidência de 1% de malformações cardíacas em fetos com cariótipo normal e medida da TN variando de 2,5 a 3,4 mm, enquanto observam esse tipo de anomalia estrutural em aproximadamente 12% dos casos com medida da TN maior ou igual a 3,5 mm.

Matias *et al.*⁶³ referem que a alteração no fluxo sangüíneo do ducto venoso pode ser observada em todos os fetos com defeito cardíaco, independente do acometimento primário das câmaras direita ou esquerda. Foram diagnosticados: um caso de tetralogia de Fallot, atresia de tricúspide, atresia pulmonar associado à comunicação interventricular, atresia pulmonar isolada, agenesia concomitante de valvas aorta e pulmonar, atresia de aorta associada a comunicação interventricular e malformação de ventrículo esquerdo, associado à transposição de grande artérias. Como observado nessa relação, mesmo uma anomalia cardíaca normalmente não associada com insuficiência cardíaca, como o caso da Tetralogia de Fallot, apresentou um fluxo reverso e medida da TN acima do 95º percentil.

Outros autores descrevem casos em que a insuficiência cardíaca se desenvolve apenas após a queda da resistência vascular do sistema circulatório pulmonar que ocorre após o nascimento. Murta *et al.*⁶² relatam

um caso de hipoplasia do ventrículo esquerdo em um feto que apresentava uma medida da TN de 6,5 mm e fluxo reverso no ducto venoso durante a contração atrial. Antolin *et al.*⁵⁹ observam apenas um caso com fluxo normal no ducto venoso, em quatro cardiopatias, posteriormente diagnosticado como hipoplasia de ventrículo esquerdo. Em nossos dados, nenhum dos três casos diagnosticados, posteriormente, como portadores de hipoplasia do ventrículo esquerdo apresentaram alterações no fluxo do ducto venoso, durante a contração atrial, no primeiro trimestre de gestação. Isso permite especular que o acometimento dessa câmara cardíaca, em particular, pode não produzir um comprometimento da função cardíaca com magnitude suficiente para impedir a adequada circulação sangüínea no sistema venoso periférico, provavelmente, compensada pelos "shunts" ou desvios presentes na circulação intra-útero.

Durante o primeiro trimestre de gestação, ainda não há um marcador confiável para rastreamento de anomalias cardíacas. A medida da TN, inicialmente, associada a malformações das câmaras cardíacas e das artérias aorta e pulmonar, em estudos com maior casuística, demonstra sensibilidade de pouco mais de 55%. Dessa maneira, a aplicação do exame da TN, entre 11 e 14 semanas, continua sendo influenciada pela percepção das vantagens no rastreamento de anomalias cromossômicas. Estudo recente demonstra que a medida da TN acima do 95º percentil está associada a malformações anatômicas do coração e das grandes artérias em 2,5%, superior aos antecedentes familiares, uma indicação clássica que está presente em 1% dos casos. Fetos cromossomicamente normais com

TN aumentada constituem grupo de risco, sendo indicado o exame ecocardiográfico especializado ainda em fase precoce da gestação.

Recentemente, a ecocardiografia fetal realizada no período de 11 a 13^{6/7} semanas, pela via transvaginal, tem demonstrado satisfatória visibilização das estruturas cardíacas^{68,69} detectando cerca de 88% das cardiopatias evidenciadas posteriormente em avaliação anatomopatológica. Em 3% dos fetos com coração normal, podem ocorrer diagnósticos equivocados de anomalias⁷⁰. A melhoria da resolução dos aparelhos ultra-sonográficos, no futuro, provavelmente permitirá o diagnóstico etiológico e da extensão dos defeitos cardíacos.

6.4. PROGNÓSTICO FETAL E DUCTO VENOSO

De acordo com nossos resultados, em fetos com TN normal, não se observa diferença significativa na porcentagem de nascidos vivos com cariótipo normal e sem anomalias anatômicas, nos casos com fluxo sangüíneo no ducto venoso normal e alterado. Dos fetos com medida da TN acima do 95º percentil, aproximadamente 94% resultaram em recém-nascidos saudáveis e normais, quando o fluxo sangüíneo durante a contração atrial estava normal, e essa porcentagem diminuiu para 77%, quando o fluxo esteve alterado. Entretanto, essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

O valor da dopplervelocimetria do ducto venoso, no final do primeiro trimestre, como fator na avaliação prognóstica de fetos que apresentam medida da TN aumentada e cariótipo normal, foi inicialmente sugerida por Bilardo *et al.*⁵⁸ Estes autores observaram que em fetos cromossomicamente normais com medida da TN aumentada, um fluxo anormal no ducto venoso está associado a um aumento na evolução desfavorável da gestação de, aproximadamente, nove vezes. Portanto, sugerem que a análise do cariótipo fetal deveria ser realizada como um primeiro método diagnóstico, após a detecção de uma TN aumentada. Na presença de cromossomos normais, a avaliação do ducto venoso pode identificar aqueles fetos com pior prognóstico e que necessitam de um seguimento mais intensivo.

Mavrides *et al.*⁶¹ observam seis casos de resultado gestacional adverso em fetos cromossomicamente normais. Desses, cinco apresentaram uma medida da TN maior ou igual o percentil 95 e dois, uma onda-a ausente ou reversa, no ducto venoso durante a contração atrial. Esses resultados diferem dos apresentados por Bilardo *et al.*⁵⁸, que detectaram oito casos de onda-a ausente e reversa ou índice de pulsatilidade acima do 95 percentil, em dez casos com evolução desfavorável da gestação. Apesar do pequeno número de fetos avaliados até o momento, incluindo o presente estudo, o ducto venoso parece ser preditor de um pior prognóstico gestacional.

6.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados observados no presente estudo, permitem concluir que não há benefícios na avaliação do ducto venoso de 11 a 13 ⁶/₇ semanas, em fetos com medida da TN normal.

No grupo com medida da TN aumentada, a avaliação do ducto venoso, apesar de contribuir com a diminuição do falso-positivo no rastreamento de anomalias cromossômicas e anatômicas, além de demonstrar piora no prognóstico fetal, não traz benefícios suficientes para a sua introdução como método de rastreamento associado à TN.

7. Conclusões

O presente estudo permite as seguintes conclusões:

1. O ducto venoso apresenta sensibilidade de 68% na detecção de anomalias cromossômicas. Associado ao rastreamento da TN, diminui a taxa de falso-positivo e a sensibilidade.
2. No grupo com cariótipo normal, o ducto venoso apresenta sensibilidade de 25% na detecção de malformações anatômicas. Associado ao rastreamento da TN, diminui a taxa de falso-positivo e a sensibilidade.
3. No grupo com cariótipo normal, o ducto venoso alterado piora o prognóstico fetal, diminuindo a taxa de nascidos vivos saudáveis e anatomicamente normais, em fetos com TN aumentada de 94% para 77%, quando apresenta fluxo alterado.

8. Anexo

Publicação proveniente desta dissertação de mestrado:

Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RMY, Saldanha FAT, Zugaib M. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet and Gynecol* 2004;23:341-5.

9. Referências bibliográficas

1. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L, Nicolaides KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(3):170-3.
2. Ammala P, Hiilesmaa VK, Liukkonen S, Saisto T, Teramo K, von Koskull H. Randomized trial comparing first trimester transcervical chorionic villus sampling and second trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 1993;13:919-27.
3. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. *Lancet* 1989(i):1-6.
4. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1238-44.
5. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel E, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4.606 low-risk women. *Lancet* 1986(i):1287-93.
6. Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *Br Med J* 1909;2:661-5.

7. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *Jama* 1983;249(15):2034-8.
8. Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994;14(7):543-52.
9. Cuckle HS, Wald NJ, Barkai G, Fuhrmann W, Altland K, Brambati B, et al. First-trimester biochemical screening for Down syndrome. *Lancet* 1988;2(8615):851-2.
10. Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C, et al. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn* 1990;10(10):643-51.
11. Baccichetti C, Lenzini E, Suma V, Benini F, Marini A. Spontaneous resolution of cystic hygroma in a 46,XX normal female. *Prenat Diagn* 1990;10(6):399-403.
12. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990;336(8723):1133.
13. Shulman LP, Emerson DS, Felker RE, Phillips OP, Simpson JL, Elias S. High frequency of cytogenetic abnormalities in fetuses with cystic hygroma diagnosed in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1992;80(1):80-2.

14. Wilson RD, Venir N, Farquharson DF. Fetal nuchal fluid--physiological or pathological?--In pregnancies less than 17 menstrual weeks. *Prenat Diagn* 1992;12(9):755-63.
15. Hewitt B. Nuchal translucency in the first trimester. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33(4):389-91.
16. Comas C, Martinez JM, Ojuel J, Casals E, Puerto B, Borrell A, et al. First-trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(1):26-9.
17. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Bmj* 1992;304(6831):867-9.
18. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre 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* 1998;352(9125):343-6.
19. Sebire NJ, Snijders RJ, Brown R, Southall T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn* 1998;18(6):581-4.
20. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal

- translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(6):391-400.
21. Nicolaides KH, Bindra R, Heath V, Cicero S. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(1):9-18.
 22. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(2):109-14.
 23. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(6):380-4.
 24. Barnett SB, ter Haar GR, Ziskin MC, Nyborg WL, Maeda K, Bang J. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994;20(3):205-18.
 25. Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26(3):355-66.
 26. Barnett SB. Intracranial temperature elevation from diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001;27(7):883-8.

-
27. Fowlkes JB, Holland CK. Mechanical bioeffects from diagnostic ultrasound: AIUM consensus statements. American Institute of Ultrasound in Medicine. J Ultrasound Med 2000;19(2):69-72.
 28. Edmonds PD. AIUM's position on reporting parameters of bioeffects experiments. Ultrasound Med Biol 1989;15 Suppl 1:79-80.
 29. Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. Ultrasound Med Biol 2000;26(3):355-66.
 30. www.efsumb.org, acessado em 23/03/2003
 31. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18(6):598-604.
 32. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19(1):39-46.
 33. Balique JG, Regairaz C, Lemeur P, Espalieu P, Hugonnier G, Cuilleret J. Anatomical and experimental study of the ductus venosus. Anat Clin 1984;6(4):311-6.

-
34. Momma K, Ito T, Ando M. In situ morphology of the ductus venosus and related vessels in the fetal and neonatal rat. *Pediatr Res* 1992;32(4):386-9.
 35. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991;338(8780):1412-4.
 36. Pennati G, Redaelli A, Bellotti M, Ferrazzi E. Computational analysis of the ductus venosus fluid dynamics based on Doppler measurements. *Ultrasound Med Biol* 1996;22(8):1017-29.
 37. Huisman TW, Gittenberger-de Groot AC, Wladimiroff JW. Recognition of a fetal subdiaphragmatic venous vestibulum essential for fetal venous Doppler assessment. *Pediatr Res* 1992;32(3):338-41.
 38. Rudolph AM. Hepatic and ductus venosus blood flows during fetal life. *Hepatology* 1983;3(2):254-8.
 39. Reuss ML, Rudolph AM, Heymann MA. Selective distribution of microspheres injected into the umbilical veins and inferior venae cavae of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(4):427-32.
 40. Itskovitz J, Goetzman BW, Rudolph AM. Effects of hemorrhage on umbilical venous return and oxygen delivery in fetal lambs. *Am J Physiol* 1982;242(4):H543-8.

-
41. Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O₂ delivery. *Am J Physiol* 1987;252(1 Pt 2):H100-9.
 42. Kiserud T. Fetal venous circulation--an update on hemodynamics. *J Perinat Med* 2000;28(2):90-6.
 43. Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol* 1979;237(6):H724-9.
 44. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001;25(1):11-20.
 45. Kiserud T, Hellevik LR, Eik-Nes SH, Angelsen BA, Blaas HG. Estimation of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 1994;20(3):225-32.
 46. Van Splunder P, Huisman TW, DeRidder MA, Wladimiroff JW. Fetal venous and arterial flow velocity wave forms between eight and twenty weeks of gestation. *Pediatr Res* 1996;40(1):158-62.
 47. Pennati G, Bellotti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(6):383-91.

48. Acharya G, Kiserud T. Pulsations of the ductus venosus blood velocity and diameter are more pronounced at the outlet than at the inlet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84(2):149-54.
49. Francisco RP, Nomura RM, Miyadahira S, Zugaib M. [Absent or reversed diastole to umbilical arteries doppler flow velocities]. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47(1):30-6.
50. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiologic finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(3):675-7.
51. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal human fetuses at 12-15 weeks of gestation. *Ultrasound Med Biol* 1993;19(6):441-5.
52. Reuss ML, Rudolph AM, Dae MW. Phasic blood flow patterns in the superior and inferior venae cavae and umbilical vein of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(1):70-8.
53. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84(2):139-47.
54. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15(1):87-111.

-
55. Bellotti M, Pennati G, Pardi G, Fumero R. Dilatation of the ductus venosus in human fetuses: ultrasonographic evidence and mathematical modeling. *Am J Physiol* 1998;275(5 Pt 2):H1759-67.
 56. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10(4):265-8.
 57. Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1):1612-7.
 58. Bilardo CM, Muller MA, Zikunig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(4):288-94.
 59. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(4):295-300.
 60. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(1):52-7.

61. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *Bjog* 2002;109(9):1015-9.
62. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(5):308-14.
63. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14(5):307-10.
64. Favre R, Cherif Y, Kohler A, Hunsiger MC, Bouffet N, Tanghe M, Cancellier M, Nisand I. 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* 2003;21:239-43.
65. Prefumo F, De Biasio P, Venturini PL. Reproducibility of ductus venosus Doppler flow measurements at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(4):301-5.
66. Mavrides E, Holden D, Bland JM, Tekay A, Thilaganathan B. Intraobserver and interobserver variability of transabdominal Doppler velocimetry measurements of the fetal ductus venosus between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(4):306-10.

-
67. Murta CG, Ávila MA, Moron AF. Dopplervelocimetria do ducto venoso no cálculo de risco para síndrome de Down no primeiro trimestre da gravidez. *Radiol Bras* 2002; 35(1): 15-25.
 68. Lopes LM, Brizot ML, Lopes MAB, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:470-8.
 69. Haak MC, Twisk JW, Van Vugt JM. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(1):9-13.
 70. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(1):14-21.