

RAFAEL FREDERICO BRUNS

TRANSLUCÊNCIA NUCAL NO RASTREAMENTO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
EM FETOS CROMOSSOMICAMENTE NORMAIS

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2005

RAFAEL FREDERICO BRUNS

TRANSLUCÊNCIA NUCAL NO RASTREAMENTO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
EM FETOS CROMOSSOMICAMENTE NORMAIS

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Geraldo Viana Murta

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Bruns, Rafael Frederico

Translucência nucal no rastreamento de cardiopatias congênitas em fetos cromossomicamente normais / Rafael Frederico Bruns.-- São Paulo, 2005.
xxii, 125f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Obstetrícia.

Título em inglês: Nuchal translucency in screening for congenital heart defects in chromosomally normal fetuses.

1. Translucência Nucal. 2. Cardiopatia Congênita. 3. Gravidez.

Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Departamento de Obstetrícia

Chefe do Departamento

Profa. Dra. Mary Uchiyama Nakamura

Coordenadora do Programa de Pós-graduação

Profa. Dra. Rosiane Mattar

*“Ninguém é tão grande que não possa aprender,
nem tão pequeno que não possa ensinar.”*

(Autor desconhecido)

Dedico este trabalho...

... aos meus pais Jussara e Jacy de quem tenho imenso orgulho, que me ensinaram a perseguir meus ideais com dedicação e coragem. Com amor me propiciaram os primeiros ensinamentos da vida.

... aos meus irmãos, Daniel e Heloisa (in memoriam), que sempre me apoiaram em tudo. São e serão sempre os meus melhores amigos.

AGRADECIMENTOS

Não há como não reconhecer a legião de dívidas contraídas ao longo de um percurso tão longo e tortuoso. Sou profundamente grato a muitas pessoas especiais e tenho a sincera intenção de algum dia retribuir. Impossível, porém, consigná-las aqui por inteiro. Restam-me, então, as essenciais:

Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron, mais que um orientador, um amigo com quem pude contar em momentos que ultrapassaram a relação acadêmica, brindando-me com seus conhecimentos e sua grande experiência.

Prof. Dr. Carlos Geraldo Viana Murta, meu co-orientador, pela amizade que me ofereceu, pelo incentivo e pelos seus ensinamentos sábios.

Prof. Dr. Luiz Flávio Gonçalves pela valiosa colaboração e sugestões na análise estatística e por dividir comigo seu banco de dados.

Dra. Marina Zamith pela grande ajuda na revisão dos textos sobre cardiopatias congênitas.

Profa. Dra. Rosiane Mattar, pela receptividade que me foi dada na Pós-Graduação da Obstetrícia, pelo empenho, pela tolerância, pelo exemplo de professora coordenadora de pós-graduação.

Profa. Dra. Mary Uchiyama Nakamura, chefe do Departamento de Obstetrícia, que conduz com maestria. A sua pessoa honesta e íntegra deixo aqui minha admiração.

Prof. Dr. Renato Martins Santana, chefe da Disciplina de Medicina Fetal, pelo apoio, incentivo e por ter acompanhado atento os passos desta pesquisa.

Prof. Dr. Augusto Fernando Beduschi, pela amizade e incentivo acadêmico. Pelos ensinamentos em obstetrícia desde a residência médica, ocasião em que iniciei meu desejo de seguir esse percurso acadêmico.

Prof. Dr. Salmo Raskin, pela amizade já desde a graduação em medicina, por ter despertado meu interesse pela genética humana.

Dr. José Sebastião da Silva Neto, com quem tenho a oportunidade de trabalhar no Hospital e Maternidade Alto Maracanã, além da gratidão de tê-lo como amigo. Agradeço pelas oportunidades oferecidas e por seu constante incentivo.

A todos os Professores do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina que tive o privilégio de conhecer, partilhando seus valiosos ensinamentos, durante as reuniões da Clínica Obstétrica.

Aos amigos da Pós-graduação do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, com os quais tive a felicidade de conviver e deles certamente sentirei saudades. Destaco aqui os colegas Andréa Lúcia Bastos Carneiro, Carla Maria de Araújo Andrade, Carlos Alberto Gollo, Frederico Vitório

Lopes Barroso, José Ricardo Ayres de Moura, Leandro Valim dos Reis e Paulo Sérgio Cossi, pela amizade e companheirismo que tivemos durante a pós-graduação.

Agradeço a valiosa e inestimável colaboração do estatístico Gabriel Torres, pela excelente orientação nas análises estatísticas, e pelo exemplo de seriedade profissional.

À secretária da Pós-Graduação da Disciplina de Obstetrícia, Rosinéa Pereira Lima Gonçalves, pela sua presteza e dedicação nas orientações.

Às secretárias da Obstetrícia, Natalina Dias Dofa e da Medicina Fetal, Lucy Alexandre, pela organização, dedicação e presteza.

SUMÁRIO

<u>Lista de Abreviaturas e Símbolos</u>	xii
<u>Lista de Quadros</u>	xiv
<u>Lista de Tabelas</u>	xv
<u>Lista de Figuras</u>	xvii
<u>Resumo</u>	xxii
<u>1 Introdução</u>	1
1.1. Objetivos	3
1.1.1 Objetivo Geral	3
1.1.2 Objetivos Específicos	4
<u>2 Revisão da Literatura</u>	5
2.1 Cardiopatias Congênitas	5
2.1.1 Incidência	5
2.1.2 Embriologia Cardíaca	6
2.1.3 Etiologia das Cardiopatias Congênitas	14
2.2 Translucência Nucal	20
2.2.1 Introdução	20
2.2.2 Definição de Translucência Nucal, Higroma Cístico e Edema Nucal	21
2.2.3 Reprodutibilidade da Medida da Translucência Nucal	22
2.2.4 Aumento da Translucência Nucal com a Idade Gestacional	23
2.2.5 Fatores que Podem Influenciar a Espessura da Translucência Nucal	24
2.2.6 Etiopatogenia da Translucência Nucal Aumentada	25
2.3 Translucência Nucal Aumentada e Alterações Cromossômicas	29
2.4 Translucência Nucal Aumentada e Cardiopatias Congênitas	31

2.5 Aspectos Genéticos das Cardiopatias Congênitas	32
2.6 Resolução do Cariótipo para Diagnóstico de Alterações Cromossômicas	37
2.7 Detecção das Cardiopatias Congênitas	37
2.7.1 Ecocardiografia	37
2.7.2 O Exame Clínico Neonatal	39
<u>3 Material e Métodos</u>	<u>41</u>
3.1 Desenho do Estudo	41
3.2 Tamanho Amostral	41
3.3 Seleção das Pacientes	41
3.4 Coleta de Dados	42
3.5 Variáveis e Conceitos	42
3.6 Técnica do Exame e Equipamentos Utilizados	43
3.7 Processamento e Análise dos Dados	45
3.8 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	47
3.9 Conflitos de Interesse	47
3.10 Fontes de Apoio e Financiamento	47
<u>4 Resultados</u>	<u>48</u>
4.1 Inclusão e Exclusão de Pacientes	48
4.2 Distribuição dos Exames nos Centros Estudados	49
4.3 Número de Examinadores e Equipamentos Utilizados	50
4.4 Características das Pacientes Examinadas	52
4.5 Casos de Cardiopatia Congênita Diagnosticados	53
4.6 Valores Obtidos de Translucência Nucal	55
4.7 Translucência Nucal em Valores Relativos	59
4.8 Translucência Nucal como Método de Rastreamento de Cardiopatias Congênitas	59
<u>5 Discussão</u>	<u>63</u>
<u>6 Conclusões</u>	<u>83</u>

<u>7</u>	<u>Anexos</u>	<u>84</u>
7.1	Anexo I – Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	84
7.2	Anexo II – Confirmação Eletrônica do Recebimento do 1º Relatório Parcial Enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa	85
<u>8</u>	<u>Referências Bibliográficas</u>	<u>86</u>
	<u>Bibliografia Consultada</u>	<u>102</u>
	<u>Abstract</u>	<u>103</u>

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

β -hCG	Fração β da Gonadotrofina Coriônica Humana
CCN	Comprimento Cabeça-Nádega
CIA	Comunicação Interatrial
CIV	Comunicação Interventricular
CC	Cardiopatía Congênita
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DV	Ducto Venoso
FISH	Hibridização <i>in situ</i> fluorescente
FMF	Fetal Medicine Foundation
MdM	Múltiplos da Mediana
MTN	Mediana da Translucência Nucal
OVF	Onda de Velocidade de Fluxo
PAPP-A	Proteína Plasmática A Associada à Gravidez
PFN	Probabilidade de Falso-Negativos
PFP	Probabilidade de Falso-Positivos
RN	Recém-nascido
RC	Razão de Chance
RVN	Razão de Verossimilhança Negativa
RVP	Razão de Verossimilhança Positiva

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIC	Correlação Espaço-Temporal de Imagem
TN	Translucência Nucal
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Condições Associadas com Translucência Nucal Aumentada	2
Quadro 2 – Centros Incluídos no Estudo.....	41
Quadro 3 – Variáveis e conceitos utilizados no banco de dados.....	43
Quadro 4 – Casos de cardiopatia congênita diagnosticados na amostra	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pacientes excluídas por motivos diversos no centro de Florianópolis	48
Tabela 2 – Média da idade materna segundo o local de exame	52
Tabela 3 – Média do comprimento cabeça-nádega fetal segundo local de realização do exame.....	53
Tabela 4 – Prevalência de CC de acordo com os valores obtidos de TN.....	55
Tabela 5 – Mediana da translucência nucal segundo local de realização do exame	57
Tabela 6 – Valores dos percentis de TN encontrados nos casos normais (n = 3644)...	57
Tabela 7 – Valores absolutos da TN de acordo com a presença de CC	58
Tabela 8 – Percentis da TN (em múltiplos da mediana) para as gestações normais	59
Tabela 9 – Valores encontrados de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), probabilidade de falso-positivos (PFP) e probabilidade de falso-negativos (PFN)	60
Tabela 10 – Valores encontrados de razão de chance (RC) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), segundo diferentes pontos de corte	60
Tabela 11 – Razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) da TN para rastrear CC.....	60
Tabela 12 – Acurácia da medida da TN para rastrear CC.....	61
Tabela 13 - Valores encontrados de risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), segundo diferentes pontos de corte	61
Tabela 14 - Valores encontrados de número de rastreamentos necessários (NRN) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), segundo diferentes pontos de corte	61

Tabela 15 – Percentis da TN (em múltiplos da mediana) para as gestações normais. À esquerda estão os valores publicados por Nicolaidis <i>et al.</i> ¹⁷⁵ , e à direita os valores observados no presente estudo	67
Tabela 16 – Detecção de cardiopatias congênitas no corte de 4 câmaras	69
Tabela 17 – Detecção de cardiopatias congênitas que necessitam de estudo das vias de saída.....	70
Tabela 18 - Valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN)	73
Tabela 19 – Comparação entre os valores de razão de chance (RC) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) encontrados com outros fatores de risco para CC.....	77
Tabela 20 – Comparação entre os valores de número de rastreamentos necessários (NRN) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) encontrados com as indicações clássicas para ecocardiografia fetal	78
Tabela 21 – Qualidade das imagens obtidas por STIC	80
Tabela 22 – Mortes associadas a cardiopatias congênitas nos Estados Unidos, de 1995 a 1997	81

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Esboços de vistas ventrais do coração e da região pericárdica em desenvolvimento (22 a 24 dias). A parede pericárdica ventral foi removida para mostrar o miocárdio em formação e a fusão dos tubos endoteliais para formar um tubo endocárdico único. Adaptado de Moore. KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 2887
- Figura 2 – Coração tubular apresentando constrictões que futuramente irão delimitar as regiões do coração. Adaptado de Abdulla *et al.*, Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:191-200.....8
- Figura 3 – Secção transversal esquemática da região do coração do embrião, mostrando as camadas da parede do coração. Adaptado de Moore. KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 2909
- Figura 4 – O dobramento do tubo cardíaco resulta em uma estrutura complexa de 4 câmaras. O dobramento inicia no 23º dia embrionário e o coração com 4 câmaras é evidente no 27º dia. Adaptado de Abdulla *et al.*, Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:191-200.....9
- Figura 5 – Desenhos esquemáticos do coração em desenvolvimento, mostrando a divisão do canal atrioventricular, do átrio primitivo e do ventrículo primitivo. A: Esboço mostrando o plano das secções coronais. B: Durante a quarta semana, mostrando a aparência inicial do *septum primum*, do septo interventricular e do coxim endocárdico dorsal. C: Secção do coração mostrando perfurações na parte dorsal do septo. D: Secção do coração mostrando o *foramen secundum*. E: Cerca de oito semanas, mostrando o coração depois de ter-se dividido em quatro câmaras. Adaptado de Moore. KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 294 11
- Figura 6 – Desenhos esquemáticos ilustrando as mudanças que ocorrem durante a transformação do tronco arterioso, saco aórtico, arcos aórticos e aorta dorsal para o padrão arterial do adulto. Os vasos que não estão sombreados ou coloridos não

derivam destas estruturas. A: Arcos aórticos com seis semanas; nesse estágio os dois primeiros pares de arcos aórticos já desapareceram. B: Arcos aórticos na sétima semana; as partes da aorta dorsal e dos arcos aórticos que normalmente desaparecem estão indicadas por linhas interrompidas. C: Disposição das artérias na oitava semana. D: Esboço dos vasos arteriais de um bebê com seis meses de idade. Notar que a aorta ascende e as artérias pulmonares são consideravelmente menores em C do que em D. Isso representa o fluxo sanguíneo relativo que passa por estes vasos nos diferentes estágios do desenvolvimento. Observar o tamanho grande do ducto arterioso em C e reparar que ele é, essencialmente, uma continuação direta do tronco pulmonar. Em geral, o ducto arterioso torna-se funcionalmente fechado de dez a quinze horas após o parto. Por fim, o ducto arterioso transforma-se no ligamento arterioso, conforme mostrado em D. Adaptado de Moore. KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 313..... 13

Figura 7 – Translucência Nucal no embrião e sua representação na imagem obtida por ultra-sonografia (marcada com os ‘calipers’ – sinal +). Adaptado de Nicolaidis *et al*, O Exame Ultra-Sonográfico entre 11-14 semanas. Diagnóstico de Anomalias Fetais. 2000. Página 4.....20

Figura 8 – Higroma Cístico. Corte transversal do pólo cefálico fetal, observar a presença do higroma cístico na parte posterior do pólo cefálico. Adaptado de Hill, LM, Oligohydramnios, Disponível em: http://www.iame.com/learning/olig/olig_content.html, acessado em 26/01/2005....21

Figura 9 – Edema Nucal. Observar que o edema não está restrito apenas a região da nuca, mas a todo o corpo do feto. Neste feto, portador da Pentalogia de Cantrell, é possível observar ainda a *ectopia cordis*. Adaptado de Hill, A, OBGYN.net Ultrasound Section, disponível em http://www.obgyn.net/us/us.asp?page=gallery/gallery#OB_1_Abnormal, acessado em 26/01/200522

Figura 10 – Valor de referência da TN e CCN com a indicação do 5º, 25º, 50º, 75º e 95º percentis. Adaptado de Nicolaidis *et al.*, O Exame Ultra-Sonográfico entre 11-14 semanas. Diagnóstico de Anomalias Fetais. 2000. Página 20.....24

Figura 11 – Estreitamento do istmo da aorta, no esquema à direita, assinalado com seta branca. A espessura das setas dentro dos vasos representam o fluxo sangüíneo. Adaptado de Chinen, PA, Avaliação do desfecho dos conceptos com risco de ocorrência de anomalias cromossômicas superior a 1:300, calculado pela medida da Translucência Nucal, através do programa da Fetal Medicine Foundation [tese]. Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, página 2226

Figura 12 – Esquema da produção aumentada de proteínas pela célula trissômica, que possui uma cópia extra de todos os genes. Adaptado de Eureka – Pós-Graduação - Curitiba > Especialização em Genética Humana, disponível em <http://eureka.pucpr.br> [acesso restrito por senha], acessado em 15/12/200427

Figura 13 – Reconstrução tridimensional da veia jugular (azul) e do saco linfático (verde), durante o 14º dia embrionário (E14), comparando o rato do tipo selvagem (WT) com o rato portador da trissomia do cromossomo 16 (TS16). A,B: Reconstrução tridimensional mostrando (seta branca) o trajeto do nervo cervical. C: Secção transversal. D: O saco linfático (verde) é maior quando comparado ao rato do tipo selvagem. E: aumento de D mostrando o trajeto do nervo cranial (seta branca), que é mais estreito quando comparado ao rato do tipo selvagem. F: Secção transversa para comparação com C, mostrando o saco jugular linfático aumentado (JLS) quando comparado ao rato do tipo selvagem, enquanto a veia jugular (JV) e a artéria carótida (CA) são de tamanho semelhante. O nervo cranial (CN) no rato trissômico não é cercado por mesênquima, explicando o menor sítio de passagem no rato trissômico. Adaptado de Gittenberger-De Groot *et al.*, Abnormal lymphatic development in trisomy 16 mouse embryos precedes nuchal edema. *Dev Dyn* 2004; 230:378-84.....29

Figura 14 – Ilustração dos fenômenos genéticos de heterogeneidade, penetrância incompleta e expressão variada. Conforme ilustrado na parte superior do painel, a teralógia de Fallot (T4F) pode ter causas genéticas diferentes. Na parte média do painel observa-se o fenômeno da penetrância incompleta. Os símbolos cheios representam indivíduos afetados e os vazios representam indivíduos normais. Os símbolos contendo o sinal '+' representam indivíduos portadores da mutação

(genótipo alterado), porém não expressam a doença (fenótipo normal). Um exemplo de expressão variada pode ser visto também na parte inferior do painel. Adaptado de Eureka – Pós-Graduação - Curitiba > Especialização em Genética Humana, disponível em http://eureka.pucpr.br [acesso restrito por senha], acessado em 15/12/2004	36
Figura 15 – Imagem ideal para medida da TN. Plano sagital e pólo cefálico fetal ocupando ¼ da tela. Os sinais '+' em vermelho marcam o posicionamento correto dos calipers. Adaptado de Fetal Medicine Foudation, disponível em http://www.fetalmedicine.com/11-14book/chap2/chap02-02.htm , acessado em 10/01/2005	44
Figura 16 – Pacientes excluídas por alterações cromossômicas no centro de Florianópolis	48
Figura 17 – Pacientes excluídas por alterações cromossômicas no centro de Vitória ..	49
Figura 18 – Percentual de Exames de Acordo com os Centros Incluídos no Estudo	50
Figura 19 – Distribuição dos exames nos diversos aparelhos utilizados no centro de Florianópolis	50
Figura 20 – Distribuição dos exames pelos examinadores no centro de Florianópolis .	51
Figura 21 – Distribuição dos exames nos dois aparelhos utilizados no centro de Vitória	51
Figura 22 – Distribuição dos exames pelos examinadores do centro de Vitória.....	52
Figura 23 – Época de realização do exame, conforme os centros onde o mesmo foi realizado	53
Figura 24 – Gráfico quantil-quantil normal dos valores de TN.....	56
Figura 25 – Valores encontrados da relação entre a TN e CCN com a indicação do 5º, 25º, 50º, 75º e 95º percentis	58

Figura 26 – Correlação entre a medida da translucência nucal e o CCN, nos grupos sem CC (n= 3644) e com CC (n=20). As linhas pretas cheias representam os percentis 5, 50 e 95, enquanto que os pontilhados vermelhos representam os pontos de corte de 2,5; 3,5 e 4,0 mm.....62

Figura 27 – Taxa de mortalidade por CC nos EUA, ajustado para a idade. Adaptado de Boneva *et al.* Mortality associates with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103:2376-81 ...82

RESUMO

Objetivo: Avaliar a acurácia da medida da translucência nucal (TN) entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias como marcador ultra-sonográfico para rastrear cardiopatias congênitas (CC). **Métodos:** Estudo multicêntrico retrospectivo onde foram analisadas gestações únicas de fetos euplóides. A medida da translucência nucal foi realizada no exame de primeiro trimestre quando os fetos tinham entre 45 e 84 mm de comprimento cabeça-nádega (CCN), segundo os critérios estabelecidos pela *Fetal Medicine Foundation*. **Resultados:** Foram analisadas 3.664 gestações, das quais 20 recém-nascidos apresentaram alguma cardiopatia congênita diagnosticada até o primeiro mês de vida (prevalência de 0,55%). A mediana da TN nos fetos com CC foi de 1,70 mm e nos fetos sem CC foi de 1,60 mm. Não houve diferença significativa entre as duas medianas (Teste de Mann-Whitney, $p > 0,05$). A sensibilidade da TN na detecção de CC variou de 15 a 20%, com probabilidade de falso-positivos de 86,4 a 97,9%, dependendo do ponto de corte utilizado. Entretanto a razão de chance para CC foi alta, quando comparada com as indicações clássicas de ecocardiografia fetal, variando de 4,7 a 33,7, de acordo com o ponto de corte utilizado. **Conclusão:** apesar da baixa sensibilidade do teste, a TN aumentada é um importante fator de risco para CC, devendo ser incluída na estratégia do seu rastreamento pré-natal.

1 INTRODUÇÃO

Uma das grandes contribuições da pesquisa ultra-sonográfica do final do século 20 foi a demonstração de que o acúmulo excessivo de fluido na nuca do feto, conhecido como translucência nugal (TN), está correlacionado com anomalias cromossômicas, malformações fetais e síndromes genéticas¹. O acúmulo de fluido nugal no primeiro trimestre foi primeiramente descrito por um estudo caso - controle de Szabó & Gellen², que observaram acúmulo superior a 3 mm em todos os fetos com trissomia do cromossomo 21 (sete casos) e em apenas um feto, de um total de 105, com cariótipo normal. Isso proporcionou um avanço do conhecimento no aconselhamento do casal sobre os riscos de anomalias cromossômicas, determinando consideráveis mudanças no diagnóstico pré-natal de primeiro trimestre³.

Desde o início dos anos 90, diversos estudos com pequenas casuísticas e com populações de alto risco demonstraram associação entre o aumento da espessura da TN, entre a 11^a e a 13^a semana e 6 dias, e a presença de anomalias cromossômicas⁴⁻⁶.

Os mecanismos fisiopatológicos que explicam esse marcador ultra-sonográfico transitório ainda não estão bem estabelecidos¹. Alguns eventos que ocorrem nessa época da gestação poderiam eventualmente esclarecer o acúmulo transitório de líquido na região da nuca do feto, que é atribuído a alterações da drenagem linfática fetal e/ou, particularmente, a distúrbio hemodinâmico do feto devido à insuficiência cardíaca fetal⁷⁻¹³.

A identificação de uma alteração ultra-sonográfica durante o exame de rotina, como o aumento na espessura da TN, causa grande ansiedade no casal que geralmente opta por ampliar a propedêutica com estudos invasivos para um diagnóstico mais preciso¹⁴. Neste processo muitos casais optam pela realização do cariótipo fetal. Fetos com alterações cromossômicas (aneuploidias, poliploidias, deleções, translocações, etc) apresentam TN aumentada em até 70,5% dos casos¹⁵.

Por outro lado, um cariótipo normal pode ser tranquilizador, mas não implica que o feto seja normal¹⁴. Outras malformações fetais e síndromes genéticas também podem estar associadas com translucência nugal aumentada^{11;16} (Quadro 1). Nestas

situações, para a detecção da anomalia, que pode ou não estar presente, deve-se lançar mão de outros recursos como a ultra-sonografia morfológica de 2º trimestre, a ecocardiografia fetal e ultra-sonografias seriadas para avaliação exaustiva da morfologia e do crescimento fetal. Também é importante nestes casos o aconselhamento genético para identificar possíveis riscos genéticos peculiares a gestação em questão.

QUADRO 1 – CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM TRANSLUCÊNCIA NUCAL AUMENTADA

Cardiopatia Congênita	Síndrome de Jarcho-Levin
Hérnia diafragmática	Síndrome de Joubert
Onfalocele	Síndrome de Meckel-Gruber
Acondroplasia tipo II	Síndrome de Nance-Sweeney
Acondroplasia	Síndrome de Noonan
Distrofia torácica asfixiante	Osteogênese imperfeita tipo II
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Síndrome de Perlman
Osteocondroplasia de Blomstrand	Síndrome de Roberts
Seqüência de Body Stalk	Síndrome costela curta-polidactilia
Displasia camptomélica	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica	Atrofia Muscular espinha tipo I
Seqüência da acinesia fetal	Displasia tanatofórica
Síndrome de Fryn	Síndrome trigonocefálica 'C'
Gangliosidose GM1	Síndrome VACTERL
Síndrome hidroletal	Síndrome de Zellweger
Anencefalia	Encefalocele
Holoprosencefalia	Microcefalia
Microftalmia	Rins policísticos
Agenesia renal	Rins multicísticos
Fenda labial	Cifoescoliose

Fonte: Adaptado de Souka *et al.*¹¹ e Nicolaidis *et al.*¹⁶

As cardiopatias congênitas (CC) são as malformações mais comuns¹⁷, responsáveis por cerca de 40% dos óbitos perinatais e 60% dos óbitos pós-neonatais causados por anomalias congênitas¹⁸. Entretanto o coração fetal é muitas vezes negligenciado durante o exame ultra-sonográfico de rotina¹⁹ e as taxas de detecção de CC variam de 17 a 80%²⁰⁻²⁶.

Alguns estudos na literatura têm demonstrado uma forte associação entre o aumento da TN e a prevalência de CC, sugerindo que o aumento da TN no primeiro trimestre poderia ser um marcador para estas malformações²⁷⁻³⁰.

Recentemente a acurácia da TN como marcador para rastreamento de CC tem sido questionada. Apesar de realmente haver uma maior prevalência de CC entre fetos que apresentam TN aumentada, a capacidade de rastreamento parece ser semelhante

ao corte de 4 câmaras³¹⁻³³. Além disso, a alta taxa de falso-positivos produzidos pela medida da TN no rastreamento de CC é um fator limitador da utilização do método. Considerando que cerca de 5% da população de fetos normais possui 'TN aumentada' quando usa-se o 95^o percentil como ponto de corte, possivelmente não haverá ecocardiografistas suficientes para examinar toda essa população¹⁶.

A ecocardiografia fetal é realizada comumente quando existem fatores de risco para CC^{34,35}. Entretanto, a maioria das CC ocorre em gestações onde não são identificados fatores de risco³⁶⁻³⁸.

O diagnóstico das CC demanda do ultra-sonografista um grande conhecimento da anatomia cardíaca e habilidade na aquisição das imagens, uma vez que o coração está em constante movimento³⁹. Portanto, encontrar um marcador (TN) capaz de rastrear uma população de baixo risco seria de grande valia.

Tendo em vista os dados contraditórios da literatura, torna-se fundamental estudar a acurácia da TN no rastreamento de cardiopatias congênitas.

1.1. Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho da medida da translucência nugal entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias como marcador ultra-sonográfico para rastrear cardiopatias congênitas em fetos cromossomicamente normais.

1.1.2 *Objetivos Específicos*

1. Determinar a sensibilidade e a especificidade da medida da TN para rastrear CC.
 2. Calcular a acurácia e os valores preditivos positivo e negativo da medida da TN para rastrear CC na amostra estudada.
 3. Verificar a existência de associação entre o aumento da medida da TN e a presença de cardiopatia congênita no feto.
-

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Cardiopatias Congênitas

2.1.1 Incidência

As cardiopatias congênitas (CC) constituem uma importante parcela de todas as malformações congênitas maiores*, que estão presentes em 2 a 3% dos recém-nascidos (RN)^{41;42}. Quanto à nomenclatura, pode-se observar na literatura a utilização dos termos “defeitos cardíacos congênitos”, “malformações cardíacas congênitas”, “anomalias cardíacas congênitas” ou ainda “cardiopatias congênitas”. O termo “cardiopatias congênitas” é empregado neste trabalho por ser preferencialmente utilizado pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)⁴³.

Estima-se que a prevalência de cardiopatias congênitas na população geral seja de 8 casos para cada 1000 nascidos vivos⁴⁴. Estudos epidemiológicos mostram variações na prevalência das cardiopatias congênitas, sendo menor quando se exclui a persistência do canal arterial em prematuros⁴⁵ (3,7 em 1000) e maior quando se inclui grande número de prematuros, que apresentam mais freqüentemente persistência de canal arterial e comunicação interventricular (10 em 1000)^{46;47}. Quando se estuda casos de óbitos fetais, a incidência de CC varia de 0,5 a 39,5% de acordo com a idade gestacional em que ocorreu a perda fetal. Os óbitos mais precoces são associados principalmente à presença de CC complexas⁴⁸.

Aproximadamente metade dos casos de CC em RN vivos tem conseqüências não muito graves e que, cirurgicamente, podem ser corrigidas sem maiores complicações. Por outro lado, 35% dos óbitos infantis estão relacionados com cardiopatias congênitas²⁰, portanto, as CC constituem um tema importante dentro da mortalidade

* As malformações congênitas maiores são definidas como sendo aquelas que são potencialmente letais, que requerem correção cirúrgica, necessitam de tratamento e acompanhamento prolongado ou que causam deformidades plásticas⁴⁰.

infantil. Além disso, as CC estão associados com aneuploidias⁴⁹⁻⁵¹. Como a etiologia das cardiopatias congênitas ainda não está completamente esclarecida^{50;52}, a prevenção primária não é possível. A opção disponível, como método de prevenção secundária, é a detecção pré-natal e subsequente ajuste da conduta obstétrica ou interrupção da gestação, nos casos onde uma anomalia letal é detectada (em países onde esta prática é permitida)²⁰.

Portanto, o diagnóstico de cardiopatias congênitas é um dos mais importantes desafios do diagnóstico pré-natal, pois o manejo correto da gestante e seu conceito têm importância crucial na morbidade e mortalidade do RN³³.

2.1.2 Embriologia Cardíaca

O coração fetal apresenta formação embriológica complexa, passando por profundas mudanças logo nas primeiras semanas de gestação, estando totalmente formado no final da oitava semana após a fertilização. A presença de CC no feto seria então o resultado de um desenvolvimento cardíaco anormal durante estas oito semanas de embriogênese.

É descrito que no desenvolvimento normal do coração há quatro etapas fundamentais:

- A diferenciação celular.
- O índice de multiplicação.
- A morte celular.
- A movimentação ou migração de grupos celulares que sofrem a ação de determinados genes na morfogênese cardíaca.

Este desenvolvimento caracteriza-se por modificações progressivas, seqüenciais e irreversíveis, daí a importância dos estudos por meio de métodos dinâmicos para se conhecer o processo evolutivo.

2.1.2.1 Formação do Coração Primitivo

Na fase de gástrula, quando o embrião progrediu de um disco embrionário bilaminar para trilaminar (contendo todos os três folhetos embrionários), o sistema cardiovascular começa a se desenvolver. Isto ocorre na terceira semana após a concepção. Na área cardiogênica do embrião, as células mesenquimais esplâncnicas, ventrais ao celoma pericárdico, agregam-se e organizam-se lado a lado para formar duas faixas celulares longitudinais chamadas cordões cardiogênicos. Estes cordões canalizam-se para formar dois tubos endoteliais de paredes finas denominados tubos endocárdicos. Com o dobramento lateral do embrião, esses tubos vão, pouco a pouco, se aproximando um do outro até se fundirem para formar um único tubo cardíaco (Figura 1). A fusão desses tubos começa na extremidade cefálica do coração em desenvolvimento e vai se estendendo em sentido caudal⁵³.

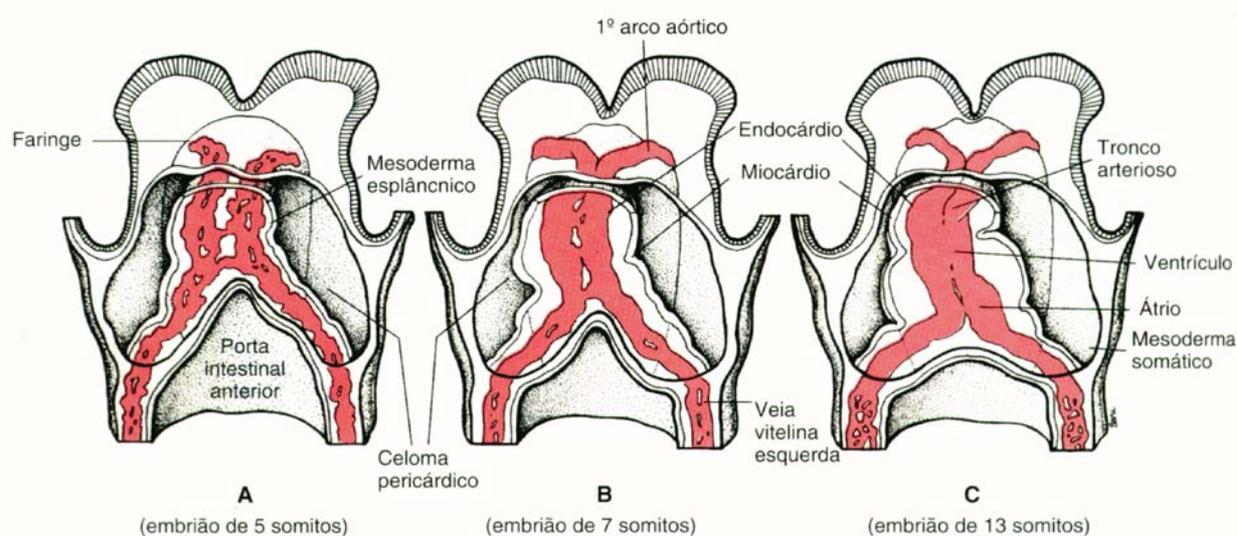


Figura 1 – Esboços de vistas ventrais do coração e da região pericárdica em desenvolvimento (22 a 24 dias). A parede pericárdica ventral foi removida para mostrar o miocárdio em formação e a fusão dos tubos endoteliais para formar um tubo endocárdico único. Adaptado de Moore, KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 288

O tubo cardíaco desenvolve diversas constrições que delimitam futuras estruturas⁵⁴ (Figura 2, página 8). A estrutura mais cranial é o *bulbus cordis*, que se estende cranialmente no *truncus arteriosus*. Este, em seguida, se conecta ao saco aórtico e, através dos arcos aórticos, à aorta dorsal⁵⁵.

O ventrículo primitivo é caudal ao *bulbus cordis* e o átrio primitivo é a estrutura mais caudal do tubo cardíaco. O átrio se conecta ao seio venoso, que recebe as veias vitelinas (da vesícula vitelina), cardinal comum (do embrião) e umbilical (da placenta primitiva). O átrio primitivo e o seio venoso são externos à extremidade caudal do saco pericárdico (Figura 3, página 9), e o *truncus arteriosus* é externo à extremidade cranial do saco pericárdico.

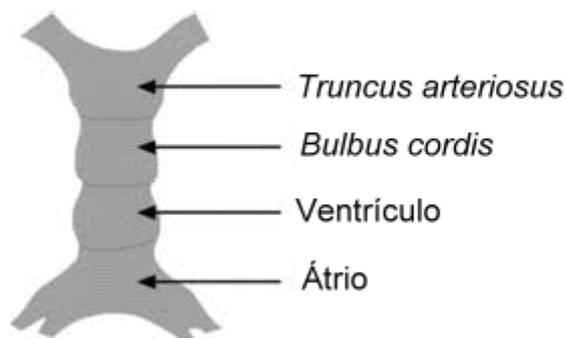


Figura 2 – Coração tubular apresentando contrações que futuramente irão delimitar as regiões do coração. Adaptado de Abdulla *et al.*, Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:191-200

2.1.2.2 Dobramento do Coração Tubular

O dobramento do coração primitivo ocorre aproximadamente no 23^o dia do desenvolvimento⁵⁶. Inicialmente sugeriu-se que o dobramento ocorreria devido ao rápido crescimento da porção bulboventricular do coração, comparada ao saco pericárdico e ao resto do embrião⁵⁵. Entretanto, foi demonstrado que o dobramento cardíaco ocorre mesmo quando o saco pericárdico é removido, como ocorre quando o coração é cultivado *in vitro*⁵⁷. Aparentemente o processo de dobramento do coração é uma propriedade genética do miocárdio e não está relacionado a um crescimento diferencial⁵⁴.

Durante o dobramento cardíaco, a extremidade cefálica do tubo cardíaco se direciona no sentido ventral, caudal e discretamente para a direita. O sulco bulboventricular se torna evidente na parte externa e, na parte interna, um forame interventricular primitivo se forma. Neste momento o segmento bulboventricular do coração tem a forma de “U” (Figura 3).

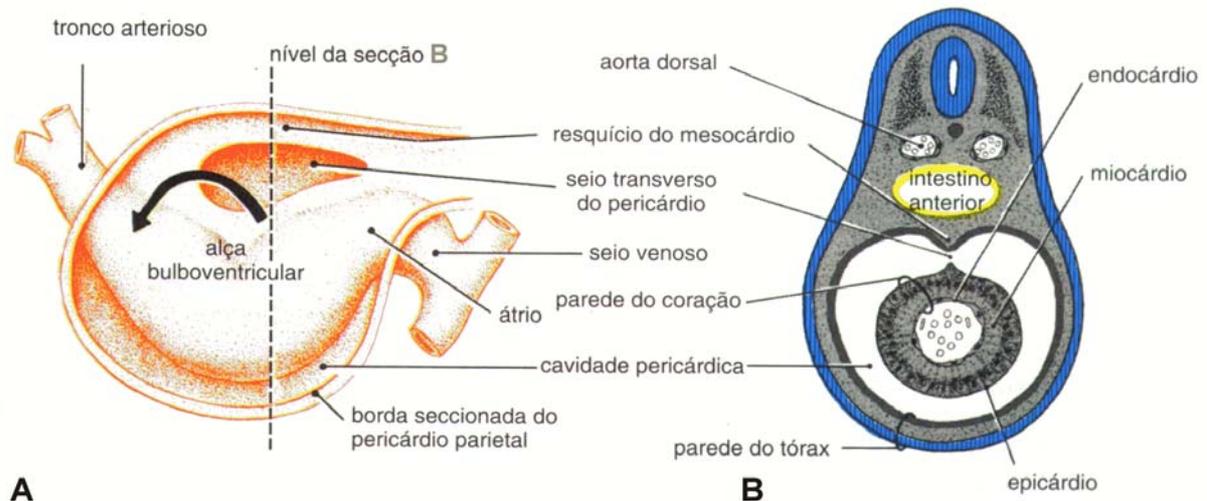


Figura 3 – Secção transversal esquemática da região do coração do embrião, mostrando as camadas da parede do coração. Adaptado de Moore. KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 290

Seguindo o dobramento do segmento bulboventricular do coração, o átrio primitivo e o seio venoso se tornam mais dorsais e craniais (Figura 4). A junção átrioventricular agora se torna o canal atrioventricular, conectando o lado esquerdo do átrio comum com o ventrículo primitivo.

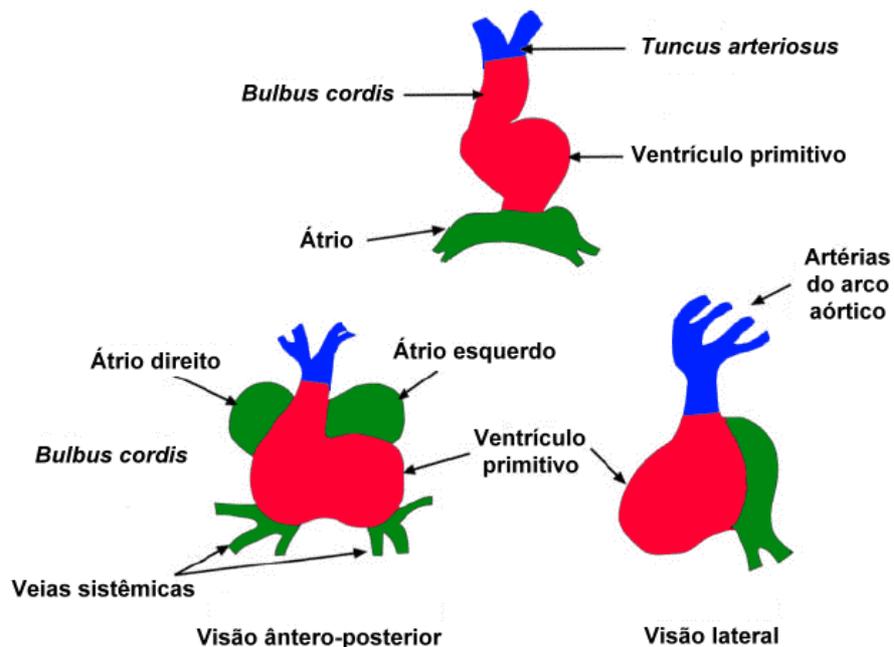


Figura 4 – O dobramento do tubo cardíaco resulta em uma estrutura complexa de 4 câmaras. O dobramento inicia no 23º dia embrionário e o coração com 4 câmaras é evidente no 27º dia. Adaptado de Abdulla *et al.*, Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:191-200

2.1.2.3 Divisão do Coração Primitivo

Para a análise correta do coração de uma forma segmentada, deve-se observar como esta segmentação ocorre. Estudos de expressão gênica demonstram uma transição gradual da miosina atrial para ventricular numa direção crânio-caudal do coração em formação⁵⁸. Similarmente, estudos de expressão gênica também demonstram uma diferença entre os futuros lados direito e esquerdo do coração⁵⁹.

Durante a quarta semana, saliências denominadas coxins endocárdicos formam-se nas paredes dorsal e ventral do canal atrioventricular. Ao serem invadidos por células mesenquimais durante a quinta semana, os coxins atrioventriculares endocárdicos aproximam-se um do outro e se fundem, dividindo o canal atrioventricular em canais atrioventriculares direito e esquerdo (Figura 5, página 11).

O átrio primitivo é dividido em átrios direito e esquerdo pela formação e subsequente fusão de dois septos: o *septum primum* e o *septum secundum* (Figura 5, página 11). O *septum primum* também se une aos coxins endocárdicos fundidos. O *septum secundum* forma uma divisão incompleta, constituindo uma abertura oval chamada forame oval. A parte cefálica do *septum primum*, inicialmente presa ao teto do átrio esquerdo, desaparece pouco a pouco. A parte remanescente do *septum primum*, presa aos coxins endocárdicos fundidos, forma a valva do forame oval em forma de aba.

A divisão do ventrículo primitivo em ventrículo direito e esquerdo é primeiro indicada por uma crista muscular média no soalho do ventrículo, próximo ao seu ápice (Figura 5, página 11). Esta espessa prega, em lua crescente, possui uma borda livre côncava. Inicialmente, a maior parte do seu aumento em altura decorre da dilatação dos ventrículos de ambos os lados. Mais tarde, acontece uma proliferação da espessa parte muscular do septo interventricular.

Até a sétima semana, existe um orifício interventricular em lua crescente entre a borda livre do septo interventricular e os coxins endocárdicos fundidos. Isso permite uma comunicação entre os ventrículos direito e esquerdo. O forame interventricular normalmente se fecha no fim deste período.

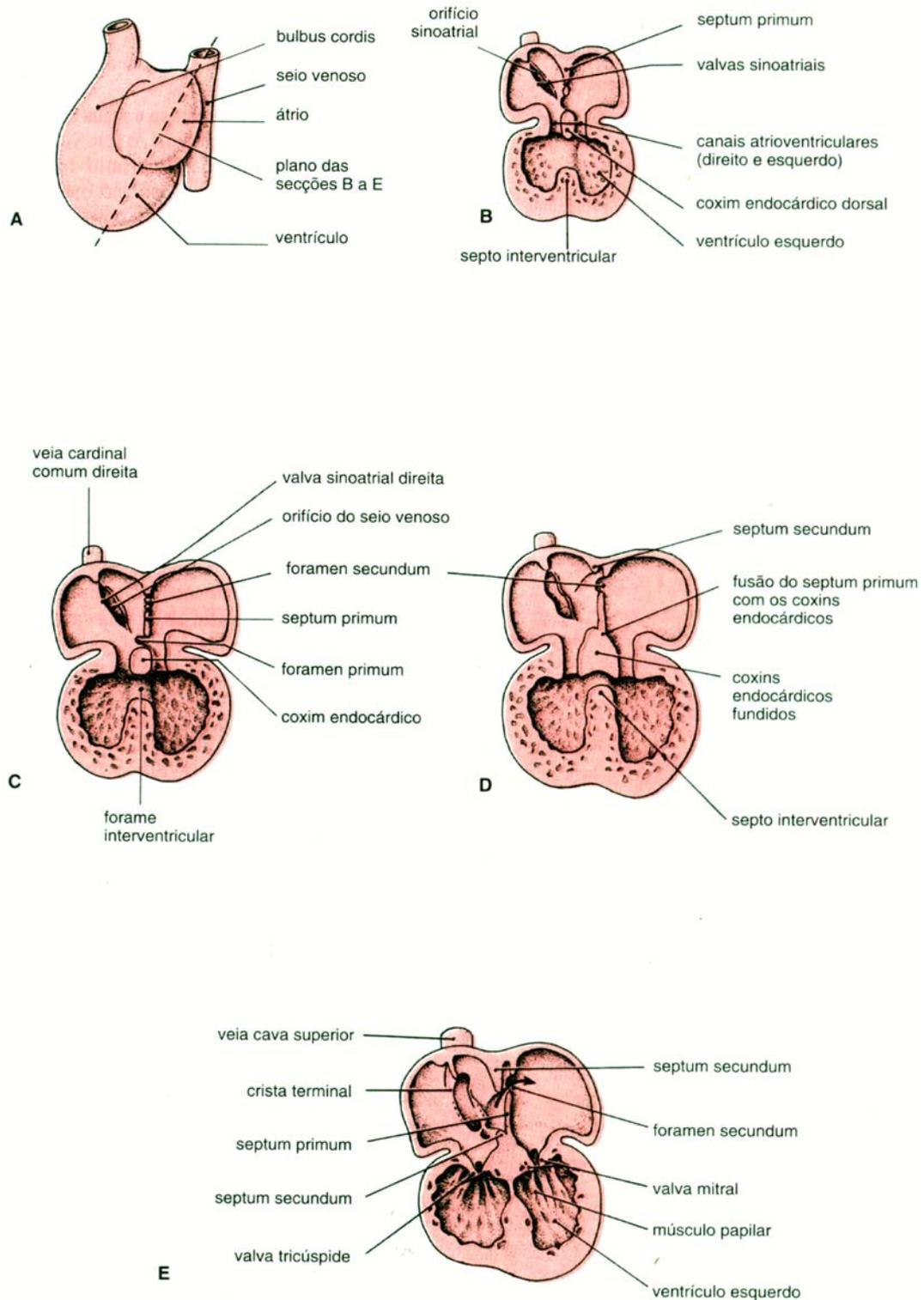


Figura 5 – Desenhos esquemáticos do coração em desenvolvimento, mostrando a divisão do canal atrioventricular, do átrio primitivo e do ventrículo primitivo. A: Esboço mostrando o plano das secções coronais. B: Durante a quarta semana, mostrando a aparência inicial do *septum primum*, do septo interventricular e do coxim endocárdico dorsal. C: Secção do coração mostrando perfurações na parte dorsal do septo. D: Secção do coração mostrando o *foramen secundum*. E: Cerca de oito semanas, mostrando o coração depois de ter-se dividido em quatro câmaras. Adaptado de Moore. KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 294

As valvas semilunares desenvolvem-se a partir de três saliências valvares do tecido subendocárdico em volta dos orifícios da aorta e do tronco pulmonar. Estas saliências são escavadas e modificadas em sua forma para formarem três cúspides finas. As valvas atrioventriculares (valvas tricúspide e mitral) formam-se de modo semelhante de proliferações localizadas de tecido subendocárdico, em torno dos canais atrioventriculares. Recentes estudos de biologia molecular têm demonstrado que certos genes estão intimamente ligados com a diferenciação das valvas⁶⁰.

2.1.2.4 Formação dos Grandes Vasos e do Arco Aórtico

Ao se desenvolverem durante a quarta semana, os arcos branquiais recebem artérias do saco aórtico, denominadas arcos aórticos. Os arcos aórticos terminam na aorta dorsal do lado correspondente. Embora normalmente sejam formados seis pares de arcos aórticos, nem todos estão presentes ao mesmo tempo. Quando o sexto par de arcos aórticos se forma, os dois primeiros já desapareceram. Entre a sexta e oitava semana, o padrão primitivo dos arcos aórticos transforma-se para a disposição arterial do adulto (Figura 6, página 13).

O primeiro e o segundo pares aórticos desaparecem quase por completo, mas as partes remanescentes formam as artérias maxilares e hióideas respectivamente.

As partes proximais do terceiro par aórtico formam as artérias carótidas comuns; porções distais juntam-se à aorta dorsal para formar as artérias carótidas internas.

O quarto arco aórtico esquerdo forma a parte da croça da aorta. A parte proximal da croça da aorta desenvolve-se a partir do saco aórtico e a parte distal deriva da aorta dorsal esquerda. O quarto arco aórtico direito torna-se a parte proximal da artéria subclávia direita.

Em cerca de 50% dos embriões, o quinto par de arcos aórticos é constituído por vasos rudimentares que logo degeneram e não deixam nenhuma estrutura derivada. Nos outros 50%, estas artérias jamais chegam a se desenvolver⁵³.

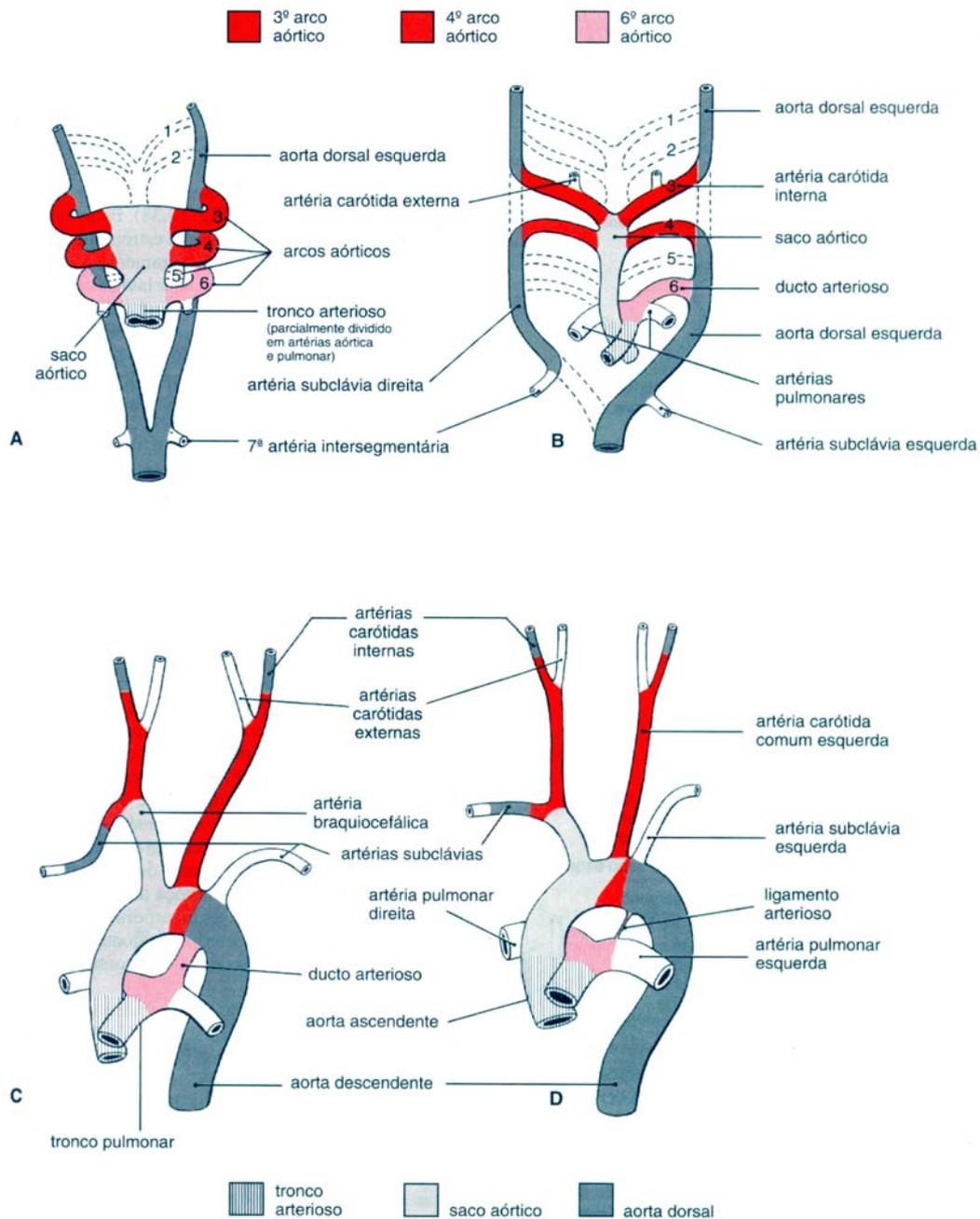


Figura 6 – Desenhos esquemáticos ilustrando as mudanças que ocorrem durante a transformação do tronco arterioso, saco aórtico, arcos aórticos e aorta dorsal para o padrão arterial do adulto. Os vasos que não estão sombreados ou coloridos não derivam destas estruturas. A: Arcos aórticos com seis semanas; nesse estágio os dois primeiros pares de arcos aórticos já desapareceram. B: Arcos aórticos na sétima semana; as partes da aorta dorsal e dos arcos aórticos que normalmente desaparecem estão indicadas por linhas interrompidas. C: Disposição das artérias na oitava semana. D: Esboço dos vasos arteriais de um bebê com seis meses de idade. Notar que a aorta ascende e as artérias pulmonares são consideravelmente menores em C do que em D. Isso representa o fluxo sanguíneo relativo que passa por estes vasos nos diferentes estágios do desenvolvimento. Observar o tamanho grande do ducto arterioso em C e reparar que ele é, essencialmente, uma continuação direta do tronco pulmonar. Em geral, o ducto arterioso torna-se funcionalmente fechado de dez a quinze horas após o parto. Por fim, o ducto arterioso transforma-se no ligamento arterioso, conforme mostrado em D. Adaptado de Moore, KL, Embriologia Clínica, 1994 – 5ª Edição. Página 313

O sexto arco aórtico esquerdo desenvolve-se da seguinte forma: a parte proximal persiste como a parte proximal da artéria pulmonar esquerda. A parte distal, que passa da artéria pulmonar esquerda para a aorta dorsal, persiste como um *shunt* chamado ducto arterioso. Já o sexto arco aórtico direito tem a seguinte evolução: a parte proximal persiste como a parte proximal da artéria pulmonar direita. A parte distal degenera.

2.1.3 Etiologia das Cardiopatias Congênitas

A etiologia das CC é heterogênea, incluindo causas cromossômicas, mendelianas, teratogênicas e multifatoriais⁶¹. Levando-se em consideração que apenas uma pequena proporção das malformações cardíacas são atribuídas às desordens cromossômicas ou mendelianas, múltiplos fatores tanto genéticos quanto ambientais podem ser sugeridos na maioria dos casos⁶².

Embora estudos epidemiológicos sugiram a existência de risco familiar para CC específicas, a base desta relação ainda não está bem definida⁶³. Sabe-se que há comprovada ocorrência familiar de CC nas anormalidades de fluxo sanguíneo intracardíaco, cuja frequência varia em relação à presença de pais afetados, sendo mais freqüente em mães do que em pais⁶⁴.

Com o objetivo de compreender os complexos mecanismos que envolvem a gênese das CC, os autores Strauss *et al.*⁶⁵ realizaram criteriosa revisão de literatura concluindo seguintes princípios:

- As CC são freqüentemente conseqüentes de defeitos de um único gene.
- Mutações em diferentes *loci* gênicos podem causar diferentes tipos anatômicos de CC.
- A explosão no desenvolvimento da biologia e da genética molecular humana produzirá um entendimento detalhado da morfogênese cardíaca.

A nomenclatura tradicional de classificação das CC baseia-se na embriologia e/ou anatomia cardíaca. Clark⁶⁶ propôs seis mecanismos patogênicos principais que

provavelmente estariam envolvidos na maioria dos casos de CC, criando uma classificação baseada nestes mecanismos, que será descrita a seguir.

2.1.3.1 Anormalidades na Migração do Tecido Ectomesenquimal

O tecido responsável pela formação e septação das vias de saída do coração origina-se da crista neural e do tecido mesenquimal. Técnicas de ablação em embriões de galinha demonstraram que regiões específicas da crista neural estão diretamente relacionadas aos defeitos conotrunciais, incluindo *truncus arteriosus communis* e defeito do septo ventricular sub-arterial⁶⁷. A interferência neste processo de migração resulta nas seguintes CC:

- I. Malformações da Septação Conotruncal
 - a. Aumento da septação mitro-aórtica
 - b. Comunicação interventricular tipo mal-alinhamento
 - c. Dupla via de saída de ventrículo direito
 - d. Tetralogia de Fallot com ou sem atresia pulmonar
 - e. Janela aorto-pulmonar
 - f. *Truncus arteriosus communis*

 - II. Malformações do Arco Braquial
 - a. Interrupção do arco aórtico tipo B
 - b. Duplo arco aórtico
 - c. Arco aórtico à direita
 - d. Artéria subclávia aberrante
 - e. Posição anormal do coxim conotruncal
 - f. Dextrotransposição das grandes artérias
-

2.1.3.2 Anormalidades no Fluxo Sangüíneo Intracardíaco

Mudanças na distribuição do volume do fluxo sangüíneo intracardíaco talvez fossem o mecanismo responsável pela patogênese de malformações do coração esquerdo e direito. Com base nesta hipótese, postulou-se que mudanças no fluxo sangüíneo fetal alterariam a morfogênese cardíaca, sugerindo que a relação entre a área do forame oval e a área do septo interatrial definiriam a quantidade de fluxo para o lado direito e esquerdo do coração⁶⁸. Assim, na atresia tricúspide e na atresia pulmonar com septo íntegro, haveria um aumento da área do forame com fluxo preferencial para a esquerda e menos fluxo para a direita. Inversamente, nas lesões obstrutivas do lado esquerdo haveria uma diminuição de fluxo para o lado esquerdo, que se tornaria hipoplásico em algum ponto. As malformações resultantes da anormalidade no fluxo intracardíaco são:

I. Malformações do coração esquerdo

- a. Valva aórtica bicúspide
- b. Estenose valvar aórtica
- c. Coarctação de aorta
- d. Interrupção do arco aórtico tipo A
- e. Hipoplasia do coração esquerdo
- f. Atresia aórtica
- g. Atresia mitral

II. Malformações do coração direito

- a. Defeito do septo atrial *ostium secundum*
 - b. Valva pulmonar bicúspide
 - c. Estenose valvar pulmonar
 - d. Atresia de valva pulmonar com septo interventricular íntegro
 - e. Defeito do septo interventricular tipo perimembranoso
-

2.1.3.3 Anormalidades da Morte Celular

A morte celular programada (apoptose celular) é um importante processo na embriogênese cardíaca. Embora o mecanismo pelo qual ela se inicia e se interrompa ainda seja pouco conhecido, é benéfico ao mediar a morfogênese do sistema de condução cardíaco e a involução pós-natal do ventrículo direito. Porém a apoptose pode ter efeito destrutivo, como nos bloqueios cardíacos familiares, na síndrome do QT longo, na anomalia de Uhl e na displasia arritmogênica do ventrículo direito⁶⁹. Até mesmo a anomalia de Ebstein poderia ser resultado de anormalidades na reabsorção do miocárdio ventricular com um enfraquecimento da parede do ventrículo direito, e, conseqüentemente, deslocamento funcional do anel valvar tricúspideo⁷⁰. Fazem parte deste grupo as seguintes CC:

- I. Anomalia de Ebstein
- II. Comunicação interventricular muscular

2.1.3.4 Anormalidades na Matriz Extracelular

O tecido dos coxins endocárdicos atrioventricular e conotruncal consistem primariamente de glicosaminoglicanas que separam o endocárdio do miocárdio, constituindo a maior proporção de matriz extracelular do embrião. A fusão de coxins opostos resulta na formação dos orifícios das valvas mitral e tricúspide no canal atrioventricular, e na formação dos orifícios das valvas pulmonar e aórtica na região de via de saída dos ventrículos. Na via de entrada, particularmente na valva tricúspide e no septo interventricular, ocorre uma migração de células miocárdicas, a chamada “miocardialização”, que é responsável pelo componente muscular do aparelho valvar e da integridade septal na via de entrada dos ventrículos. Em CC complexas este processo ocorreria anormalmente.

Por exemplo, o defeito na cardiogênese da síndrome de Down estaria relacionado à maior adesividade das células do tecido endocárdico, sendo o defeito molecular primário relacionado a um aumento na produção de certas proteínas pelo cromossomo 21 (Figura 12, página 27), o que levaria a uma interrupção de crescimento e falha de fusão das células do tecido endocárdico⁷¹. Por outro lado, nos casos de indivíduos não síndrômicos, o maior risco de cardiopatia estaria relacionado a mutações em alelos que

alterariam a adesividade intercelular e o desenvolvimento do tecido endocárdico. Fazem parte deste grupo as seguintes CC:

- I. Malformações do tecido endocárdico
 - a. Defeito do septo atrial *ostium primum*
 - b. Defeito do septo atrioventricular tipo comunicação interventricular
 - c. Defeito do septo atrioventricular total
 - d. Displasia valvar pulmonar e aórtica

2.1.3.5 Anormalidades no Crescimento Alvo

Modificações no crescimento e/ou migração de tecidos embrionários seriam responsáveis por anormalidades na implantação de estruturas adjacentes ao coração.

A conexão anômala das veias pulmonares seria decorrente de anormalidade no crescimento/migração⁷². No ser humano, a veia pulmonar comum foi primeiro identificada num embrião de quatro milímetros de comprimento, ou seja, com 25 a 27 dias de desenvolvimento e surgiria a partir do broto pulmonar indo localizar-se na região superior da parede atrial esquerda. Após isso, em torno de 28 a 30 dias ocorreria absorção deste tecido pela parede atrial com a formação de canais de drenagem que são as quatro veias pulmonares. A falta de conexão entre a veia pulmonar comum e o átrio esquerdo causa o aparecimento de drenagem anômala total das veias pulmonares, podendo ocorrer diretamente no átrio direito, na veia cava superior, em veia ázigos, em veia cava superior esquerda, no seio coronário, em veia porta ou no ducto venoso, sendo que em todos os casos está presente ou o forame oval pérvio ou o defeito do septo atrial. Caso ocorra a conexão normal e absorção incompleta, há o surgimento de *cor triatriatum*. Fazem parte deste grupo de CC:

- I. Conexão anômala das veias pulmonares (parcial ou total)
 - II. *Cor triatriatum*
-

2.1.3.6 Anormalidades no Situs e no Dobramento Cardíaco

O dobramento cardíaco é um evento que ocorre precocemente na morfogênese. Alterações nesta fase freqüentemente levam ao aparecimento de CC complexa, associado a malformações viscerais. O dobramento do tubo cardíaco dependeria do comando de uma cascata de genes de células embrionárias não cardíacas, incluindo células laterais e da linha média, num período que antecederesse o fechamento do tubo neural, em torno do 18^o dia após a fertilização. Considerando este achado, há sugestões que o tratamento pré-natal com dietas suplementares diminuiria a freqüência de defeitos precoces do tubo neural, reduzindo talvez a propensão a CC⁷³. Mutações no gene ZIC3, mapeado no cromossomo humano Xq24-27.1, levariam também a defeitos da linha média e cardíacos.

Icardo & Sanchez⁷⁴ acreditando que o *situs* normal dependeria de controle genético, analisaram 140 corações de fetos de ratos com *situs inversus* (iv/iv mouse) com idade gestacional de 16 a 18 dias, encontrando 40% os corações com malformações similares às encontradas nos corações humanos com CC complexas. O *situs inversus totalis* é uma variante da síndrome heterotáxica e tem sua patogenia diferente das síndromes de asplenia e poliesplenia.

As síndromes de asplenia e poliesplenia podem ser encontradas em membros de uma mesma família, sugerindo que genes responsáveis pela determinação da lateralidade corporal têm papel fundamental no aparecimento de alterações neste sentido e em suas conseqüências, em relação ao coração e às anomalias viscerais abdominais. Há relatos de síndrome de Kartagener (sinusite crônica, bronquiectasia e *situs inversus*) e poliesplenia em membros de uma mesma família⁷⁵. Fazem parte deste grupo as seguintes CC:

- I. *Situs inversus totalis* (isolado ou associado à síndrome de Kartagener)
- II. Heterotaxia
 - a. Síndrome de asplenia
 - b. Síndrome de poliesplenia

III. Anormalidades do dobramento (*looping*) cardíaco

- a. Levotransposição das grandes artérias
- b. Inversão ventricular isolada

2.2 Translucência Nucal

2.2.1 Introdução

Em 1990 Szabó & Gellen² descreveram pela primeira vez a associação entre o acúmulo de líquido na nuca do feto e a síndrome de Down. Em 1992, Nicolaides *et al.*⁶, introduziram uma nova terminologia, translucência nucal (TN), definida como a espessura máxima do espaço hipocogênico (fluido), entre a pele e o tecido subcutâneo, que recobre a coluna cervical do feto, estando o mesmo em corte longitudinal e sagital, medida em milímetros e seus décimos, por meio da ultrasonografia (Figura 7).

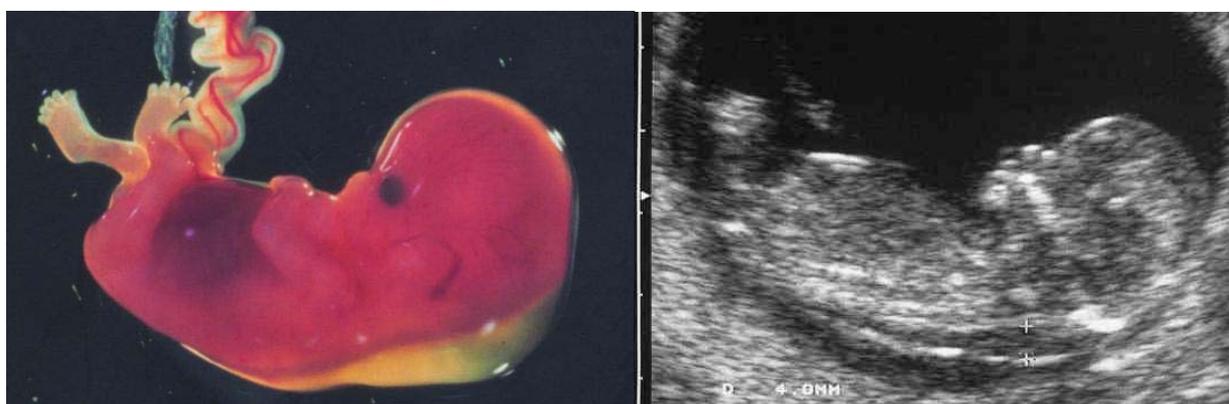


Figura 7 – Translucência Nucal no embrião e sua representação na imagem obtida por ultra-sonografia (marcada com os 'calipers' – sinal +). Adaptado de Nicolaides *et al.*, O Exame Ultra-Sonográfico entre 11-14 semanas. Diagnóstico de Anomalias Fetais. 2000. Página 4

Em seu estudo, Nicolaides *et al.*⁶ observaram que medidas de TN igual ou acima de 3,0 mm ocorriam em 6% das gestações. Nestes casos, obtiveram 35% de alterações de cariótipo fetal, com predomínio da trissomia do cromossomo 21, contrastando com 1% do grupo controle. Em seguida uma série de trabalhos foi

publicada associando a espessura da TN com aneuploidias, CC e síndromes genéticas.

2.2.2 Definição de Translucência Nucal, Higroma Cístico e Edema Nucal

Um dos problemas envolvidos no estudo da TN é o número de diferentes definições para o acúmulo de líquido na nuca fetal que incluem: (1) higromas císticos nucais (Figura 8) septados e não-septados; (2) edema nucal (Figura 9, página 22) e (3) translucência nucal (Figura 15, página 44), tanto no primeiro quanto no segundo trimestre da gestação⁷⁶.

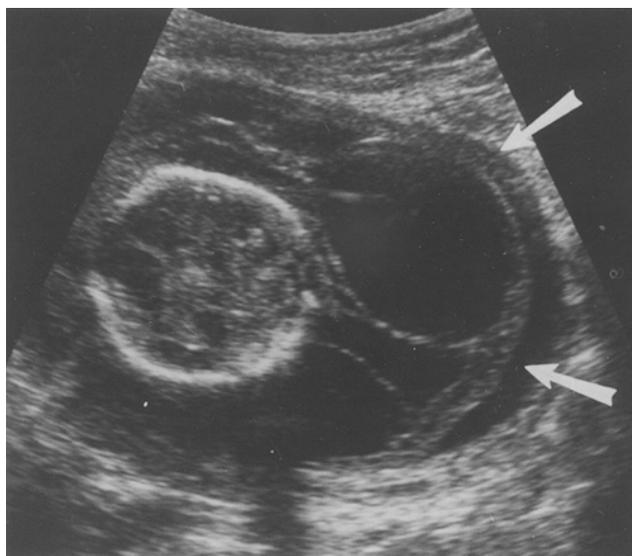


Figura 8 – Higroma Cístico. Corte transversal do pólo cefálico fetal, observar a presença do higroma cístico na parte posterior do pólo cefálico. Adaptado de Hill, LM, Oligohydramnios, Disponível em: http://www.iame.com/learning/olig/olig_content.html, acessado em 26/01/2005

Durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, o acúmulo anormal de líquido na parte posterior do pescoço fetal pode ser classificado como higroma cístico ou edema nucal^{77;78}. Em aproximadamente 75% dos fetos com higroma cístico existe uma anomalia cromossômica; em 95% dos casos anormais é a síndrome de Turner que prevalece⁷⁹. O edema nucal tem uma causa diversa. Anomalias cromossômicas são encontradas em aproximadamente um terço dos fetos, e, em aproximadamente 75% destes casos a anomalia é a trissomia do cromossomo 21 ou 18⁴. O edema também está associado com anomalias cardiovasculares e pulmonares, displasias esqueléticas, infecção congênita e desordens metabólicas e hematológicas.

Conseqüentemente, o prognóstico para fetos cromossomicamente normais com edema nual é reservado^{4;6}.



Figura 9 – Edema Nual. Observar que o edema não está restrito apenas a região da nuca, mas a todo o corpo do feto. Neste feto, portador da Pentalogia de Cantrell, é possível observar ainda a *ectopia cordis*. Adaptado de Hill, A, OBGYN.net Ultrasound Section, disponível em http://www.obgyn.net/us/us.asp?page=gallery/gallery#OB_1_Abnormal, acessado em 26/01/2005

No primeiro trimestre, o termo **translucência** é usado, independentemente se a coleção é septada ou não e se está restrita ao pescoço ou se envolve todo o corpo do feto^{80;81}. Cullen *et al.*⁸² examinaram 29 fetos com acúmulo anormal de fluido entre a 10^a e 13^a semanas de gestação e relataram que nem a incidência de anomalias cromossômicas nem o prognóstico podia ser predito pela aparência ultra-sonográfica da lesão. A translucência nual é associada com a trissomia do cromossomo 21, síndrome de Turner e outras anomalias cromossômicas, assim como diversas malformações e síndromes genéticas¹¹. A prevalência dessas anormalidades está relacionada mais com a espessura do que com a aparência ultra-sonográfica⁸¹.

2.2.3 Reprodutibilidade da Medida da Translucência Nual

Uma grande crítica do exame ultra-sonográfico é que ele é operador dependente. Conseqüentemente, a medida da TN depende muito da habilidade do operador. Este aspecto foi abordado em um estudo prospectivo realizado em 200 gestantes, entre 10 a 14 semanas de gestação, em que a TN foi medida por dois dos quatro profissionais envolvidos no estudo⁸³. Este estudo demonstrou que, após uma medida inicial, a

segunda conseguida pelo mesmo operador (intra-operador) ou por outro operador (inter-operador) tem uma variação menor do que 0,54 mm e 0,62 mm, respectivamente, em 95% dos casos. O estudo também demonstrou que a reprodutibilidade, no posicionamento dos marcadores ('calipers') foi similar àquelas intra e inter-observador, sugerindo que uma grande parte da variação nas medidas pode ser devida ao posicionamento dos 'calipers' e não à imagem obtida⁸³. Estudos subsequentes relataram que as diferenças nas medidas intra e inter observador foram menores do que 0,5 mm em 95% dos casos^{84;85}.

A automatização da medida da TN por meio de processamento digital da imagem poderá reduzir estas variações nas medidas⁸⁶. Enquanto não dispomos de tais facilidades é mais adequado considerar a maior medida, dentre pelo menos três boas medidas obtidas.

2.2.4 Aumento da Translucência Nucal com a Idade Gestacional

A medida da translucência nucal em fetos cromossomicamente normais aumenta com o crescimento fetal a partir da décima semana⁸⁷ (Figura 10, página 24). Os valores normais de TN variam de acordo com o CCN⁸⁷⁻⁸⁹, assim sendo, para determinar se uma TN está aumentada, é necessário levar em consideração a idade gestacional, estimada pelo CCN. A translucência nucal média aumenta de 1,2 mm com 11 semanas para 1,9 mm com 13 6/7 semanas¹⁵. Durante todo este período gestacional (11 a 13 6/7 semanas), o 99º percentil é aproximadamente 3,5 mm. A partir da 15ª semana de gestação começa a haver uma diminuição da TN⁸⁵.

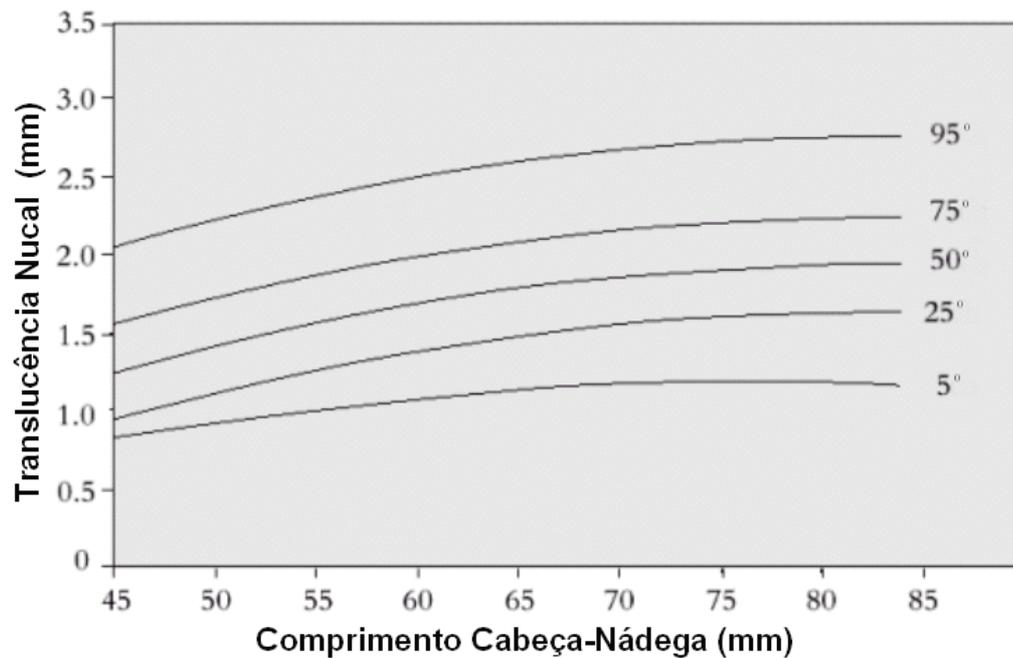


Figura 10 – Valor de referência da TN e CCN com a indicação do 5º, 25º, 50º, 75º e 95º percentis. Adaptado de Nicolaidis *et al.*, O Exame Ultra-Sonográfico entre 11-14 semanas. Diagnóstico de Anomalias Fetais. 2000. Página 20

2.2.5 Fatores que Podem Influenciar a Espessura da Translucência Nucal

Pouco se conhece sobre a influência de condições maternas sobre a espessura da TN. Distúrbios metabólicos maternos, uso de drogas ou outras condições poderiam hipoteticamente influenciar a espessura da TN.

Uma associação entre o uso do metotrexate e TN aumentada foi relatada por Krähenmann *et al.*⁹⁰. Entretanto a relação causa-efeito não pode ser estabelecida, pois o feto em questão também apresentava CC (defeito completo do septo atrioventricular) e hérnia diafragmática, ambas condições sabidamente associadas a um aumento da TN.

Niemimaa *et al.*⁹¹ estudaram a possível associação entre o tabagismo materno e o aumento da TN. Os dados apresentados por este pesquisador demonstraram um aumento da espessura da TN em fetos de mulheres tabagistas, quando comparadas a fetos de não tabagistas. Entretanto, devido a pequena diferença encontrada no valor

médio da TN, o autor concluiu que, para fins de rastreamento por meio da TN, não haveria diferença clínica entre o grupo de tabagistas e não tabagistas.

Em pacientes diabéticas insulino-dependentes, o controle metabólico da paciente não parece influenciar a espessura da TN⁹². Uma associação do aumento da espessura da TN e a pré-eclampsia foi apontada por Tsai *et al.*, entretanto o mecanismo dessa associação ainda é obscuro⁹³.

A etnia também pode influenciar a espessura da TN, porém a diferença é tão pequena que não tem importância clínica quando usa-se a TN para rastreamento^{94;95}.

A questão da posição prona ou supina do feto e sua influência na espessura da TN foi analisada por de Graaf *et al.*⁹⁶, que não encontrou diferença significativamente estatística na medida da TN, quando o feto está em posição prona ou supina.

É questionável ainda a influência do sexo fetal sobre a espessura da TN^{97;98}. No entanto as diferenças encontradas são muito pequenas para ter alguma importância clínica.

2.2.6 Etiopatogenia da Translucência Nucal Aumentada

Os mecanismos fisiopatológicos que explicam esse marcador ultra-sonográfico transitório ainda não estão bem estabelecidos¹. A heterogeneidade das condições associadas com a translucência nucal aumentada sugere que pode não haver um único mecanismo envolvido na coleção de fluido na região do pescoço fetal¹⁶. Os possíveis mecanismos incluem:

2.2.6.1 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca precoce e transitória tem sido apontada como a base primordial do mecanismo responsável pela associação entre a TN aumentada e aneuploidias^{7;8}. A confirmação bioquímica de semelhante hipótese advém do aumento do fator natriurético atrial no tecido cardíaco de fetos com trissomias⁹⁹.

Estudos anatomopatológicos em 112 fetos com anomalias cromossômicas identificadas pelo aumento da TN demonstraram anormalidades do coração e das grandes artérias na maioria dos casos²⁸.

Nos fetos com anomalias cromossômicas o istmo aórtico estava significativamente mais estreito do que nos fetos normais e o grau de estreitamento era significativamente maior nos fetos com TN aumentada²⁸. Uma vez que o fluxo sanguíneo está relacionado com o diâmetro do vaso, o alargamento da aorta ascendente e o estreitamento do istmo poderiam resultar em perfusão aumentada dos tecidos da cabeça e pescoço (Figura 11), levando ao edema¹⁶.

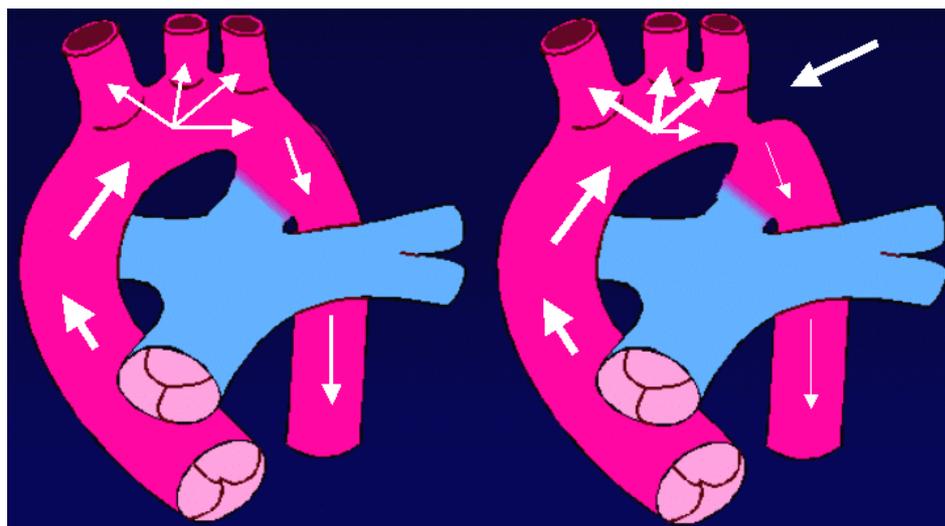


Figura 11 – Estreitamento do istmo da aorta, no esquema à direita, assinalado com seta branca. A espessura das setas dentro dos vasos representam o fluxo sanguíneo. Adaptado de Chinen, PA, Avaliação do desfecho dos conceitos com risco de ocorrência de anomalias cromossômicas superior a 1:300, calculado pela medida da Translucência Nucal, através do programa da Fetal Medicine Foundation [tese]. Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, página 22

Com o avançar da idade gestacional, o diâmetro do istmo aórtico aumenta mais rapidamente do que o diâmetro da valva aórtica e ducto arterioso distal e, portanto, a conseqüente hemodinâmica do estreitamento do istmo pode ser superada^{100;101}. Uma vez que a resistência vascular depende do raio do vaso multiplicado por 10^{-4} (equação de Hagen-Poiseuille), um aumento pequeno no diâmetro do istmo aórtico resultaria em uma redução maior na resistência vascular e possível resolução espontânea da translucência nucal dependente da idade gestacional. Por exemplo, o acúmulo anormal de fluido é observado em 70% dos fetos com trissomia do 21, com 11 semanas, mas em somente 30% dos casos com 20 semanas de gestação¹⁵.

2.2.6.2 Congestão Venosa na Cabeça e Pescoço

Compressão intra torácica pode também ser um mecanismo subjacente de translucência nucal aumentada, a qual é observada numa grande variedade de

displasias esqueléticas, que estão associadas com o estreitamento torácico, e em alguns casos de hérnia diafragmática, devido à compressão do mediastino e dificuldade do retorno venoso¹⁶.

2.2.6.3 Alteração na Matriz Extra Celular

A matriz extra celular consiste em um grupo de substâncias e fibras de colágeno. As células são fixas na matriz e unidas uma a outra por um grupo de moléculas conhecidas como integrinas. Muitas proteínas componentes da matriz extracelular são codificadas nos cromossomos 21, 18 ou 13¹⁰².

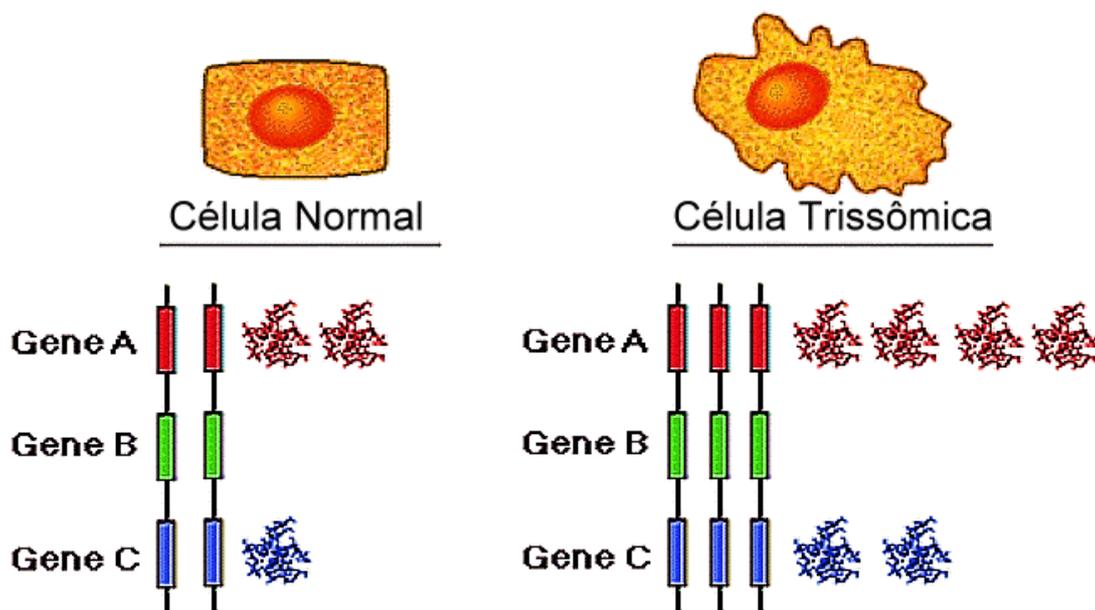


Figura 12 – Esquema da produção aumentada de proteínas pela célula trissômica, que possui uma cópia extra de todos os genes. Adaptado de Eureka – Pós-Graduação - Curitiba > Especialização em Genética Humana, disponível em <http://eureka.pucpr.br> [acesso restrito por senha], acessado em 15/12/2004

A molécula do colágeno tipo VI, o qual forma microfibrilas nos tecidos, é composta por três cadeias de polipeptídeos conhecidos como α_1 , α_2 e α_3 . Na pele da nuca dos fetos com trissomia do 21, a relação de expressão do gene COL6A1 (localizado no cromossomo 21) com o gene COL6A3 (localizado no cromossomo 2) é duas vezes maior do que nos fetos normais¹⁰³ (Figura 12). É portanto possível que a composição e,

conseqüentemente, as propriedades do colágeno tipo VI estejam alteradas nos fetos com trissomia do 21, levando ao acúmulo de edema no tecido subcutâneo¹⁶.

2.2.6.4 Hidropisia

Hidropisia fetal é o acúmulo de líquido no feto, desde edema dos tecidos frouxos até derrame pericárdico, ascite e derrame pleural¹⁰⁴ (Figura 9, página 22). Ao ultrassom, a anasarca fetal é visualizada como um aumento da espessura da pele. A anemia e a hipoproteinemia estão implicadas na fisiopatologia da hidropisia fetal imune e não-imune^{105;106}.

Em relato de três casos de infecção materna por parvovírus B19, hidropisia fetal foi observada com 12 semanas de gestação¹⁰⁷. O provável mecanismo para a hidropisia transitória é a insuficiência cardíaca devido à infecção do miocárdio¹⁶.

Nas gestações com translucência nucal aumentada, a prevalência de infecção materna pelos organismos do grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes) não é maior do que a da população em geral¹⁰⁸.

Portanto, infecções eventualmente podem estar associadas ao aumento da TN, notadamente quando ocorre comprometimento da função cardíaca.

2.2.6.5 Hipoplasia dos Vasos Linfáticos

Um possível mecanismo para explicar a TN aumentada é a dilatação dos sacos linfáticos jugulares, decorrente: (1) do atraso no desenvolvimento da conexão com o sistema venoso¹⁰⁹; (2) de uma dilatação primária anormal; ou (3) de uma proliferação anormal dos canais linfáticos, interferindo no fluxo normal entre o sistema linfático e venoso¹¹⁰.

Gittenberger-De Groot *et al.*¹⁰⁹ demonstraram em modelos experimentais que embriões de ratos trissômicos possuem vasos linfáticos cervicais dilatados e endotélio espessado. Nestes embriões um edema importante se desenvolve na região nucal (Figura 13).

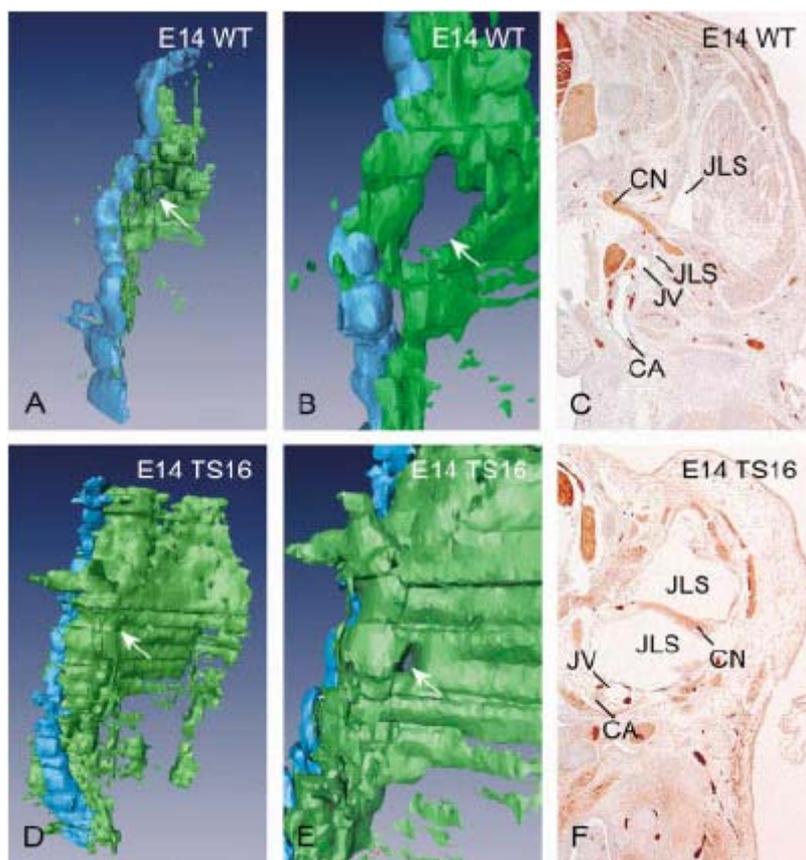


Figura 13 – Reconstrução tridimensional da veia jugular (azul) e do saco linfático (verde), durante o 14º dia embrionário (E14), comparando o rato do tipo selvagem (WT) com o rato portador da trissomia do cromossomo 16 (TS16). A,B: Reconstrução tridimensional mostrando (seta branca) o trajeto do nervo cervical. C: Secção transversal. D: O saco linfático (verde) é maior quando comparado ao rato do tipo selvagem. E: aumento de D mostrando o trajeto do nervo cranial (seta branca), que é mais estreito quando comparado ao rato do tipo selvagem. F: Secção transversal para comparação com C, mostrando o saco jugular linfático aumentado (JLS) quando comparado ao rato do tipo selvagem, enquanto a veia jugular (JV) e a artéria carótida (CA) são de tamanho semelhante. O nervo cranial (CN) no rato trissômico não é cercado por mesênquima, explicando o menor sítio de passagem no rato trissômico. Adaptado de Gittenberger-De Groot *et al.*, Abnormal lymphatic development in trisomy 16 mouse embryos precedes nuchal edema. *Dev Dyn* 2004; 230:378-84

2.3 Translucência Nucal Aumentada e Alterações

Cromossômicas

Diversos autores publicaram trabalhos associando o aumento da TN no primeiro trimestre com uma maior incidência de aneuploidias fetais, com sensibilidade que variou de 20% a 93,5%¹¹¹⁻¹²⁰. Esses trabalhos são muito heterogêneos no que diz respeito à metodologia, conceituando como aumento da nuca fetal diferentes achados ultra-sonográficos como higroma cístico (septado ou não), hidropisia fetal e translucência nucal. Adotaram diferentes valores numéricos de normalidade, bem como

diferentes métodos de medida da nuca fetal, estando a idade gestacional nos diferentes trabalhos entre oito e 15 semanas de gestação. Outro dado relevante é o fato de que, em sua maioria, foram realizados em gestantes com alta prevalência de aneuploidia, situação na qual o desempenho de testes de rastreamento é melhor¹²¹.

O maior estudo colaborativo para avaliação da acurácia da TN foi realizado em 22 centros de ultra-sonografia da Inglaterra, num total de 96.127 mulheres com idade média de 31 anos e gestações únicas entre a décima e a 14^a semana¹⁵. O risco de trissomia do cromossomo 21 foi calculado pela prevalência dessa trissomia nas diferentes idades maternas e gestacionais e multiplicado pela razão de chance decorrente do valor da TN encontrado. A sensibilidade do teste foi calculada para um risco estimado de trissomia do cromossomo 21 de 1/300. O cariótipo fetal ou o exame clínico do recém-nascido foi utilizado como padrão ouro (*gold standard*). O teste foi considerado positivo em 5% da população e esse grupo incluiu 77% dos casos de trissomia do cromossomo 21. A cada 30 procedimentos invasivos realizados identificou-se um feto acometido.

Em nosso meio, Murta & França¹, avaliando 1152 gestações e fazendo uso do percentil 95 como ponto de corte, observaram sensibilidade de 69,5%, especificidade de 96,3%, valor preditivo positivo de 28,0%, valor preditivo negativo de 99,3%.

Outro estudo brasileiro, realizado por Brizot *et al.*¹²², analisou a validade da medida ultra-sonográfica da TN no rastreamento de anomalias cromossômicas entre 10 e 14 semanas de gestação, estudando 2.996 fetos consecutivamente. Foram diagnosticados 22 casos de anomalias cromossômicas, incluindo 10 trissomias do cromossomo 21. Com base na estimativa de risco da idade materna associada à medida da TN, o risco de 1/300 foi capaz de detectar 9 dos 10 casos de síndrome de Down (90%) e 9 dos 12 casos referentes às outras anomalias cromossômicas (75%), ao passo que a medida da TN acima do percentil 95 foi capaz de detectar 70% das trissomias do 21. Os autores concluíram que a performance do teste na população brasileira é semelhante à da população britânica.

A fim de melhorar o desempenho no rastreamento das cromossomopatias, alguns estudos propuseram a associação com testes bioquímicos ao cálculo de risco para aneuploidia pela TN¹²³. Os melhores resultados foram obtidos no primeiro trimestre da

gravidez, dosando o PAPP-A e a fração livre do β -hCG. Analisando estas variáveis, Spencer *et al.*¹²³ chegaram à sensibilidade próxima de 90%, com taxa de falso-positivo de 5%. Com a intenção reduzir o número de procedimentos invasivos, tem se tentado diminuir esta taxa de 5%, com o estudo da onda de velocidade de fluxo (OVF) do ducto venoso (DV)^{8;9;124-138} e da medida do osso nasal^{10;38;139-146}.

2.4 Translucência Nucal Aumentada e Cardiopatias Congênitas

Apesar de não existir atualmente um mecanismo fisiopatológico que determine, sem sombra de dúvida, a associação causa-efeito entre CC e TN aumentada, diversos estudos tentaram utilizar a TN como um marcador para CC. A descrição dos resultados encontrados nos principais estudos que investigaram essa associação é apresentada a seguir:

Hyett *et al.*¹⁴⁷ encontraram sensibilidade de 56% e especificidade de 93,8% (IC 95%) quando usaram a TN acima do 95^o percentil para rastrear CC. Neste estudo retrospectivo, realizado com 31.162 gestações únicas, não foram descritas as características da sua população, tornando difícil verificar até que ponto houve interferência de gestações de alto risco sobre os resultados encontrados³². Segundo os autores houve uma associação entre TN aumentada e anomalias do lado esquerdo do coração.

Uma associação entre a TN aumentada e CC também foi apontada por Adekinle *et al.*¹⁴⁸, nos fetos com TN de 4 mm ou mais. Após a exclusão de fetos com anomalias cromossômicas e óbitos intra-uterinos, 22% dos fetos apresentavam alguma CC.

Similarmente, em outro estudo conduzido por um grupo da FMF, Zosmer *et al.*¹⁴⁹ encontraram CC maiores em 7,3% dos fetos com TN acima do 99^o percentil.

Orvos *et al.*²⁷ em outro estudo retrospectivo semelhante, analisando 4.309 gestações e usando o valor de 3 mm como ponto de corte, encontraram uma sensibilidade de 51,4% e especificidade de 97,7% na detecção de CC³³.

Resultados menos encorajadores foram publicados por Schwarzler *et al.*¹⁵⁰ num estudo com 4.523 gestações de pacientes não selecionadas que tiveram seus fetos

rastreados por meio da medida da TN. Foi observado aumento na TN em apenas 1 dos 9 casos de CC.

Em um estudo publicado por Mavrides *et al.*³², em uma população maior de pacientes não selecionadas, os autores concluíram que não compensaria realizar exames de ecocardiografia especializada para todos os fetos com TN aumentada (prevalência de CC de 3,5/1000), mas certamente para fetos com TN acima do 99º percentil (prevalência de CC de 50/1000). Esta conduta poderia resultar num incremento das taxas de detecção de CC. Entretanto, se o objetivo é diagnosticar tantas CC quantas forem possíveis, a TN, por causa da baixa sensibilidade encontrada no estudo (15%), não poderia ser a única forma de rastreamento³².

Resultados semelhantes foram encontrados por Michailidis & Economides³¹ que usando o 99º percentil como ponto de corte, foram capazes de detectar apenas 27% dos CC.

Em metanálise recentemente publicada, Makrydimas *et al.*¹⁵¹ encontraram uma sensibilidade de 31% para detecção de CC para o menor ponto de corte da TN (lembramos que alguns estudos usam valores fixos e outros usam percentis, a metanálise associou estes diferentes pontos de corte). Usando o maior ponto de corte (3,5 mm ou o 99º percentil), a sensibilidade encontrada foi de 37%.

2.5 Aspectos Genéticos das Cardiopatias Congênitas

Classicamente, considera-se que a maioria das CC são eventos isolados e consideradas como de etiologia multifatorial, baseando-se em estudos de recorrência e risco de transmissão¹⁵². Recentemente os fatores genéticos envolvidos na gênese das cardiopatias congênitas tem ganho grande importância^{65;153-155}, devido a estudos de genética molecular. As CC não são puramente multifatoriais, uma vez que existem relatos de padrões de herança Mendeliana de CC¹⁵².

Existe 763 síndromes listadas no *London Dysmorphology Database* onde CC fazem parte da síndrome¹⁵⁶. Além disso anomalias cromossômicas são associadas com uma incidência de CC que pode chegar a 42%^{157;158}. Entretanto esses dados foram obtidos apenas por cariotipagem com bandeamento, anteriormente a popularização do exame

de hibridização *in situ* fluorescente (FISH). Tem se observado a presença de uma influência familiar em quase todas as formas de CC, particularmente naqueles defeitos isolados do coração, que não estão associados com outras malformações extra-cardíacas ou síndromes malformativas. Mais de 25% dos indivíduos com uma CC têm uma malformação extra-cardíaca associada, como parte de uma síndrome malformativa¹⁵⁹.

Recentemente foi concluído o projeto Genoma Humano, o que foi comparado com a chegada do homem a Lua. Isto representa o mapeamento da seqüência química para o DNA humano, o que promete revolucionar a prática da medicina. Representa uma porta aberta para compreender as causas de centenas de doenças, incluindo as CC.

Agora que temos o “livro da vida” aberto em nossa frente, a tarefa seguinte e, talvez uma das mais importantes, será aprender a interpretá-lo corretamente.

Numerosas síndromes malformativas que incluem CC têm sido descritas associadas a anomalias cromossômicas específicas, não detectadas pelo cariótipo tradicional. Citaremos aqui algumas mais freqüentes:

- Síndrome de Alagille: é uma displasia artério-hepática autossômica dominante que inclui colestase neonatal, cessação do crescimento dos ductos biliares, dismorfismo facial, anomalias vertebrais, defeitos oculares e em 95% dos casos anomalias cardíacas como a estenose pulmonar, tetralogia de Fallot, coarctação de Aorta e comunicação interatrial. Esta síndrome se deve à deleção do *locus* 20p 11.2-p12.
 - Síndrome de Char: autossômico dominante com anomalias craniofaciais, defeito do 5º quirodáctilo e persistência do canal arterial, ligado ao cromossomo 6p 12-21.1 e ao 3.1.
-

- Síndrome DiGeorge e Velocardiofacial: comumente cursa com *Truncus arteriosus*, janela aorto-pulmonar, interrupção do arco Aórtico, tetralogia de Fallot e defeitos do septo. Deve-se a microdeleções do cromossomo 22q11.
 - Síndrome de Ellis-van Creveld: autossômico recessivo, caracterizado por polidactilia, baixa estatura, displasia de unhas e dentes e comunicação interatrial, em 60% dos casos é um átrio único. Relacionado com anomalias na região 4p16.
 - Síndrome de Holt Oran: autossômico dominante, apresenta defeitos de membros, comunicação interatrial, bloqueios atrioventriculares, comunicações interventriculares, tetralogia de Fallot, estenose Aórtica, prolapso da válvula mitral e hipoplasia do coração esquerdo. Está relacionada com a região 12q24.
 - Heterotaxias (defeitos de lateralidade): autossômico recessivo ou dominante ligado ao cromossomo X. Inclui graves CC associadas com asplenia ou poliesplenia e anomalias neurológicas. A região cromossômica implicada é a Xq24-q27.1.
 - Síndrome de Williams: é uma arteriopatía autossômica dominante. Inclui uma estenose supra-avalvular aórtica e estenose do tronco ou ramos pulmonares. São pacientes com distúrbios de personalidade, retardo mental, dismorfismo facial característico e hipercalcemia infantil. O defeito
-

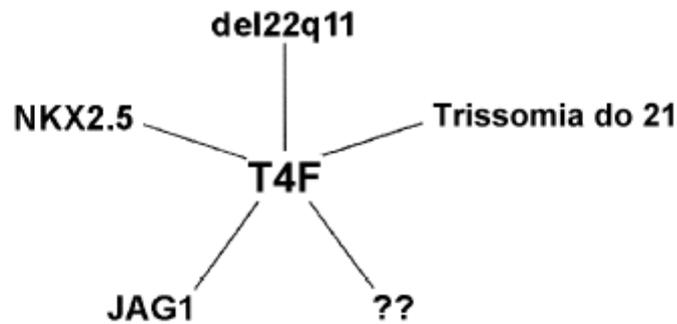
cromossômico associado a esta síndrome é uma translocação entre os cromossomos 7 e 6, onde se encontra o gene da elastina.

Estes defeitos não podem ser detectados com o cariótipo convencional. Portanto a utilização do FISH para detecção de defeitos cromossômicos mais sutis, possivelmente irá demonstrar que existe um número muito maior de defeitos cromossômicos associados com CC.

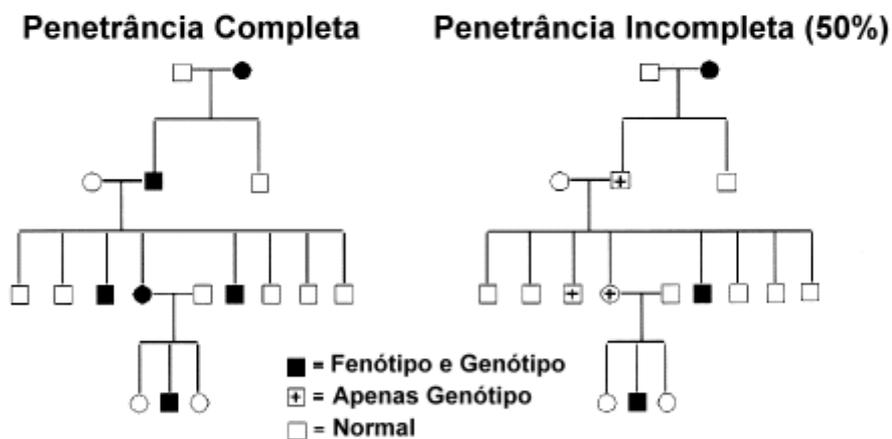
Dessa forma, na presença de CC associada com alterações morfológicas fetais deve-se indicar a cariotipagem, em particular nos defeitos conotrunciais deve-se pesquisar a deleção 22q11¹⁵⁶.

A caracterização das CC como heranças Mendelianas pode ser dificultado por 3 conhecidos fenômenos genéticos: (1) penetrância incompleta; (2) heterogeneidade genética e (3) variabilidade de expressão (Figura 14, página 36). Ao mesmo tempo, a taxonomia das CC, que classifica as anomalias baseadas em características anatômicas (ex: defeitos do septo atrial) ou funcional (ex: taquicardia) também dificultam o reconhecimento de padrões genéticos para as CC. Portanto, o uso da taxonomia nos leva a pensar de uma forma que seja necessário um gene para cada tipo anatômico de defeito (ex: gene do defeito do septo interatrial). Entretanto, exemplos de alterações morfológicas e funcionais causadas por genes diferentes (heterogeneidade genética) continuam sendo descritos.

Heterogeneidade Genética



Penetrância Incompleta



Expressão Variada

NKX2.5 (fator de transcrição cardíaca específico) = mutação pode causar:

- Bloqueio Átrio-Ventricular
- Defeito do Septo Inter-Atrial
- Tetralogia de Fallot
- Malformação de Ebstein
- Defeito do Septo Inter-Ventricular

Figura 14 – Ilustração dos fenômenos genéticos de heterogeneidade, penetrância incompleta e expressão variada. Conforme ilustrado na parte superior do painel, a tetralogia de Fallot (T4F) pode ter causas genéticas diferentes. Na parte média do painel observa-se o fenômeno da penetrância incompleta. Os símbolos cheios representam indivíduos afetados e os vazios representam indivíduos normais. Os símbolos contendo o sinal '+' representam indivíduos portadores da mutação (genótipo alterado), porém não expressam a doença (fenótipo normal). Um exemplo de expressão variada pode ser visto também na parte inferior do painel. Adaptado de Eureka – Pós-Graduação - Curitiba > Especialização em Genética Humana, disponível em <http://eureka.pucpr.br> [acesso restrito por senha], acessado em 15/12/2004

2.6 Resolução do Cariótipo para Diagnóstico de Alterações

Cromossômicas

A citogenética tradicional examina o material cromossômico por meio do cariótipo. O cariótipo se constitui no exame dos cromossomos corados e examinados com um microscópio ótico. Desde os anos 50 as técnicas de cariotipagem vêm sendo utilizadas para medir o comprimento cromossômico, verificar a posição do centrômero e avaliar a disposição dos braços cromossômicos. Com o advento do bandeamento nos anos 70, a resolução da análise cariotípica melhorou. Os padrões obtidos dependiam do tratamento utilizado¹⁶⁰. O bandeamento G, assim chamado devido ao corante Giemsa utilizado, ressalta uma série de bandas claras e escuras que ajudam a identificar partes dos cromossomos. Outros métodos incluem o bandeamento R (reverso), C (centromérico), T (telomérico) e Q (quinacrina ou fluorescente) e podem trazer informações adicionais ao tradicional bandeamento G¹⁶¹.

A análise por meio do bandeamento é extremamente interessante para ajudar a identificar os cromossomos corretamente e observar deleções, translocações e ampliações. Entretanto esta análise está limitada a células em divisão e sua resolução está limitada a rearranjos cromossômicos de 5 a 8 megabases¹⁶¹.

2.7 Detecção das Cardiopatias Congênitas

2.7.1 Ecocardiografia

Ecocardiografia é o estudo anatômico e funcional do coração. Chamamos de ecocardiografia fetal quando este exame é realizado com finalidade de diagnóstico pré-natal. A análise cardíaca é possível a partir de 18 semanas pela via abdominal, sendo a 28ª semana o período ideal em termos de resolução de imagem. Para as gestantes de muito alto risco pode ser realizada a ecocardiografia fetal transvaginal, entre 12 e 17 semanas de gestação.

O conceito de rastreamento pré-natal de CC foi introduzido no Reino Unido em 1986¹⁶², após a publicação dos resultados de um estudo realizado na França que

propôs a incorporação do corte de 4 câmaras do coração ao exame morfológico de segundo trimestre¹⁶³. No ano de 1988 um programa de rastreamento foi iniciado em 10 centros obstétricos na região sudeste do rio Thames. Este estudo demonstrou que o rastreamento de algumas formas de CC maiores poderia ser implementado durante o exame obstétrico, mediante a visualização e análise do corte de 4 câmaras¹⁶⁴. No período de 2 anos e meio, 77% das CC detectáveis pelo corte de 4 câmaras foram diagnosticadas, após o treinamento do pessoal envolvido no exame obstétrico. Em 67% dos casos as CC foram diagnosticadas como resultado da análise detalhada do corte de 4 câmaras, e os 10% restantes foram diagnosticados por meio de ecocardiografia fetal, realizada devido a fatores de risco prévios.

As indicações para a ecocardiografia fetal estão intimamente relacionadas com o reconhecimento de possíveis fatores etiológicos e grupos de risco. Sabendo-se que a incidência de cardiopatia na população de baixo risco é em torno de 0,8%, define-se como população de alto risco as gestantes que apresentam risco maior que 1% e pertençam a um destes grupos¹⁶⁵:

I. Fatores de risco maternos

- a. História familiar de CC¹⁶⁶
- b. Diabetes materno¹⁶⁷
- c. Exposição materna a agentes cardio-teratogênicos

II. Fatores de risco fetais

- a. Suspeita de cardiopatia pelo ultra-som obstétrico
 - b. Presença de distúrbios do ritmo cardíaco
 - c. Hidropsia fetal não imune^{168;169}
 - d. Malformações extra-cardíacas^{170;171}
 - e. Anomalia cromossômica
 - f. TN aumentada¹⁴⁷
-

As limitações da ecocardiografia estão relacionadas à (1) qualidade da imagem, (2) tamanho da lesão (como uma pequena comunicação interventricular), (3) lesões progressivas e (4) lesões que são indetectáveis após o nascimento¹⁷².

A qualidade da imagem depende da habilidade e experiência do examinador, associado a fatores como idade gestacional, posição fetal e espessura do panículo adiposo materno. A obesidade materna é um problema emergente no mundo, em particular na América do Norte, com a ascensão dos “*fast-foods*”. Este é o fator de maior influência na qualidade da imagem, que muitas vezes dificulta a exclusão de uma malformação em qualquer um dos sistemas anatômicos do feto.

Numa pequena parcela de fetos, a CC torna-se evidente no evoluir da gestação¹⁷³. Portanto, a avaliação cardíaca pode parecer normal com 18 semanas de gestação, apesar de uma CC ser diagnosticada mais tarde ou após o nascimento. Isto pode ocorrer em alguns casos de estenose aórtica ou pulmonar, tumores cardíacos e cardiomiopatias.

Além disso, pequenas lesões podem passar despercebidas durante o exame, por causa da resolução do aparelho, como pequenos defeitos do septo ventricular. O ducto arterial persistente e alguns defeitos do septo atrial não podem ser diagnosticados no período antenatal, uma vez que estas comunicações são normais neste período.

Portanto existem limitações mesmo quando a ecocardiografia é realizada em um bom equipamento, por um profissional habilidoso e experiente e numa idade gestacional ideal.

2.7.2 O Exame Clínico Neonatal

Para populações de risco habitual o rastreamento de CC é realizado pelo neonatologista, clinicamente, mediante ausculta cardíaca. Um estudo publicado por Meberg *et al.*¹⁷⁴ demonstrou que em uma população de 35.218 recém-nascidos, dos 353 casos de CC, 84 casos (24%) foram diagnosticados após a alta hospitalar. A média de tempo que para o diagnóstico destas CC foi de 6 meses (variando de 2 semanas a 11 anos). A mortalidade no grupo onde o diagnóstico foi realizado após a alta hospitalar foi bem menor (1/84; 1%) quando comparada com a mortalidade no grupo com

diagnóstico hospitalar (37/269; 14%) ($p < 0,05$). Neste estudo, quando o exame clínico foi realizado por 2 neonatologistas ao invés de 1, a taxa de detecção dos CC não melhorou. Portanto, apesar de uma parcela substancial das CC não ser detectada no exame neonatal, esses casos estão associados a uma menor morbi-mortalidade.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo validação de teste diagnóstico. O estudo foi multicêntrico, incluindo dois centros: o primeiro em Florianópolis (SC) e o segundo em Vitória (ES).

3.2 Tamanho Amostral

O tamanho amostral foi determinado pelo número máximo de exames obtidos nos bancos de dados mantidos pelos centros incluídos no estudo.

3.3 Seleção das Pacientes

Foram incluídas no estudo as pacientes que realizaram ultra-sonografia nos seguintes centros (Quadro 2):

QUADRO 2 – CENTROS INCLUÍDOS NO ESTUDO

Centro	Cidade	Período Analisado no Estudo
Clínica Materno-Fetal	Florianópolis	Agosto de 1995 a dezembro de 2002
Vitória MediFetUS	Vitória	Setembro de 1997 a dezembro 2004

As gestações incluídas encontravam-se entre a 11 semanas e 13 semanas e 6 dias de idade gestacional, estimada pelo comprimento cabeça-nádega. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados:

1. Gestações únicas;
2. Cariótipo fetal normal ou fenótipo normal;
3. Avaliação cardíaca fetal realizada mediante exame clínico neonatal ou, quando necessário, complementado com ecocardiografia fetal e/ou neonatal;
4. Seguimento do caso até, pelo menos, 1 mês após o parto;
5. Aquisição clara de todos os dados relevantes no prontuário da paciente, banco de dados ou por meio de contato com o médico responsável.

Todos os casos que não preencheram os critérios de inclusão foram excluídos da análise. Iniciou-se o estudo com 6629 casos, 4265 casos foram provenientes do centro de Florianópolis e 2364 do centro de Vitória.

3.4 Coleta de Dados

Os dados necessários para o estudo foram inicialmente coletados a partir de bancos de dados mantidos pelos centros incluídos no estudo. No centro de Vitória os dados estavam disponíveis no formato de banco de dados específico do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®), enquanto que no centro de Florianópolis os dados estavam no formato Microsoft Excel®.

Os dados existentes em ambos os bancos de dados foram importados para um novo arquivo no formato SPSS®, para posterior análise estatística. Os dados que não estavam disponíveis nos bancos de dados foram obtidos mediante revisão de prontuário e contato pessoal com o médico responsável pela paciente.

3.5 Variáveis e Conceitos

No Quadro 3 (página 43) são apresentadas as definições das variáveis utilizadas no banco de dados desta pesquisa, suas categorias e o seu conceito.

QUADRO 3 – VARIÁVEIS E CONCEITOS UTILIZADOS NO BANCO DE DADOS

Nome da Variável	Tipo	Conceito
Identificação	Categórica Nominal	Nome da Paciente
Idade	Numérica Discreta	Idade materna, em anos completos, na data da ultrasonografia em que se realizou a medida da translucência nucal, calculada pela data de nascimento referida pela paciente
DUM	Categórica Nominal	Data da última menstruação, referida pela paciente no momento do exame
IG	Numérica Discreta	Idade Gestacional na data do exame, estimada pela data da última menstruação referida
CCN	Numérica Contínua	Medida ultra-sonográfica do CCN, realizada em corte sagital
TN	Numérica Contínua	Espessura do espaço hipoecogênico (translucência), entre a pele e o tecido subcutâneo que recobre a coluna cervical do feto, medida em milímetros e seus décimos, por meio da ultrasonografia e seguindo os critérios da <i>Fetal Medicine Foundation</i>
Mediana da TN	Numérica Contínua	Calculada utilizando-se o CCN pela fórmula*: $\text{Log}_{10} \text{MTN} = -0,3599 + 0,0127\text{CCN} - 0,000058\text{CCN}^2$
MdM	Numérica Contínua	Representa o número de múltiplos da mediana, estimado pela razão entre a TN medida e a mediana da TN
Centro	Categórica Nominal	Centro onde foi realizado o exame
Examinador	Categórica Nominal	Nome do Examinador que realizou o exame
Equipamento	Categórica Nominal	Equipamento utilizado para realizar o exame
DCC	Categórica Nominal	Descrição da cardiopatia congênita**, quando presente

* Os valores esperados são baseados na análise estatística de uma distribuição de 95.476 gestações normais, publicada por Nicolaides *et al.*¹⁷⁵.

** Foi definido como cardiopatia congênita as malformações estruturais do coração e/ou grandes vasos que requerem intervenção cirúrgica ou cateterismo nos primeiros 6 meses de vida, além dos defeitos septais.

3.6 Técnica do Exame e Equipamentos Utilizados

A fim de se obter resultados uniformes entre diferentes operadores, os seguintes critérios, preconizados pela *Fetal Medicine Foundation* (FMF), foram utilizados nos centros incluídos no estudo:

- (1) O comprimento cabeça-nádega (CCN) mínimo foi de 45 mm e o máximo de 84 mm. A idade gestacional entre 11 e 13 semanas e 6 dias.
- (2) Utilizou-se, para media a TN, um corte sagital, semelhante ao utilizado para medir o comprimento cabeça-nádega (CCN).
- (3) O aumento da imagem foi o suficiente para que o pólo cefálico do feto ocupe pelo menos $\frac{3}{4}$ (75%) da tela do monitor (Figura 15). Essencialmente, quando cada movimento mínimo dos calipers corresponda a 0,1 mm.



Figura 15 – Imagem ideal para medida da TN. Plano sagital e pólo cefálico fetal ocupando $\frac{3}{4}$ da tela. Os sinais '+' em vermelho marcam o posicionamento correto dos calipers. Adaptado de Fetal Medicine Foudation, disponível em <http://www.fetalmedicine.com/11-14book/chap2/chap02-02.htm>, acessado em 10/01/2005

- (4) Tomou-se cuidado para distinguir a pele fetal da membrana amniótica porque, nesta fase da gestação, as duas estruturas se apresentam como finas membranas, sendo necessário que o feto se movimente afastando-se da membrana amniótica, possibilitando então a visualização da TN.
 - (5) Mediu-se a espessura máxima do espaço anecóico (translucência) entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical. Os calipers foram posicionados de forma que a sua linha horizontal ficasse na linha que delimita a TN. Os marcadores ('calipers') empregados foram os do tipo '+', pois conferem maior nitidez do espaço medido.
-

- (6) A translucência nucal foi medida com o feto na posição neutra da cabeça em relação ao corpo. A flexão ou extensão da cabeça sobre o corpo pode alterar a TN para menos ou para mais, respectivamente¹⁷⁶.
- (7) Quando o cordão umbilical estava ao redor do pescoço fetal mediu-se a TN acima e abaixo do cordão, sendo registrada a menor medida.

Os aparelhos utilizados foram o Acuson® XP10, Acuson® Aspen™, Medison® SONOACE™ 9900, Toshiba® SSH-140A e GE® Voluson 730. As vias da realização do exame foram a transvaginal, estando a paciente com a bexiga vazia, a abdominal, com a bexiga cheia, ou ainda ambas as vias.

3.7 Processamento e Análise dos Dados

Uma vez concluído o banco de dados no formato SPSS, realizou-se uma análise descritiva univariada das variáveis de interesse. Nas variáveis com distribuição normal, foi utilizada a média para representar a medida de tendência central da amostra. Nos mesmos casos, para medir a dispersão da amostra foi calculado o desvio padrão. Para verificar a ocorrência de significância estatística utilizou-se o teste paramétrico t de Student.

Nas variáveis com distribuição diferente da normal, optou-se por realizar um teste não paramétrico para avaliar a significância estatística, sendo o teste de Mann-Whitney utilizado nestes casos. Uma vez que nas distribuições não normais a média sofre grande influência dos valores extremos da distribuição (também conhecidos por *outliers*), optou-se pela mediana para representar a medida central da amostra, e a dispersão foi representada na forma de percentis.

Por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, foi analisado se a distribuição dos valores de TN era normal. A distribuição dos casos de TN foi ainda representada através de histograma e do gráfico de quantil-quantil normal.

A base de dados foi dividida em dois grupos, sendo o primeiro grupo denominado sem CC e o segundo com CC. Utilizando o grupo sem CC foram determinados os

percentis 1, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 e 99 do valor absoluto da TN, em milímetros, para toda a amostra de casos normais.

Estes percentis também foram determinados em valores relativos, expressos na forma de múltiplos da mediana, levando-se em conta que o valor da mediana da TN varia de acordo com o CCN. A mediana da TN também foi calculada para os dois centros. Como a idade gestacional em que o exame é realizado influencia a medida da TN, para comparar a mediana nos dois centros foi realizada uma análise multivariada aplicando-se o modelo geral linear e utilizando-se como covariável a idade gestacional determinada pelo CCN.

Estimou-se a prevalência de CC na amostra total e nos dois centros incluídos no estudo. Para verificar diferenças na prevalência de CC nos dois centros utilizou-se o teste do qui-quadrado. Calculou-se ainda a prevalência de CC de acordo com os seguintes pontos de corte de TN: até 2,5 mm, de 2,6 a 3,5 mm, de 3,6 a 4,5 mm, 4,6 a 5,5 mm e acima de 5,6 mm. Para testar a hipótese da existência de correlação entre a espessura da TN e a prevalência de CC, empregou-se a análise de probitos. Este tipo de análise de regressão é apropriado para conjuntos de dados em que a variável dependente é medida em unidades do tipo sim ou não, no caso com ou sem CC.

Posteriormente foram feitos os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e probabilidade de falso-positivos e negativos. Determinou-se ainda a razão de chance, razão de verossimilhança positiva e negativa, acurácia, risco relativo e o número de rastreamentos necessários. O número de rastreamentos necessários (NRN) é um método estatístico novo que vem ganhando atenção como forma de relatar resultados de testes dicotômicos¹⁷⁷. O NRN é definido como o número de pacientes que deveriam ser rastreados, em média, para se alcançar algum benefício (no caso seria o número de pacientes que realizariam ecocardiografia fetal para diagnosticar uma CC)^{177;178}. O NRN é determinado matematicamente pelo inverso da redução no risco absoluto. Os valores encontrados devem ser expressos preferencialmente em números inteiros.

Para melhor ilustrar a capacidade de diagnóstico do teste em questão, foi elaborada ainda uma figura com a distribuição dos casos com CC, sem CC e com

alterações do ritmo cardíaco, assinalando-se os percentis 5, 50 e 95, além dos pontos de corte fixos de 2,5, 3,5 e 4,0 mm.

Foram considerados significantes os valores de p menores que 0,05.

3.8 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, processo número 0665/04, conforme Anexo I (página 84).

3.9 Conflitos de Interesse

Não existem conflitos de interesse com nenhuma empresa, marca ou produto citado neste trabalho.

3.10 Fontes de Apoio e Financiamento

O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, entidade governamental brasileira promotora do desenvolvimento científico e tecnológico, apoiou financeiramente a realização desta tese por meio de concessão de bolsa de mestrado, processo número 130495/2003-4.

4 RESULTADOS

4.1 Inclusão e Exclusão de Pacientes

No centro de Florianópolis foram realizados 4265 exames de medida de translucência nucal no período de agosto de 1995 a dezembro de 2002. Destes, 2622 pacientes foram excluídas do estudo por perda de seguimento. Das pacientes restantes, 16 foram excluídas por apresentarem fetos com alterações cromossômicas (Figura 16).

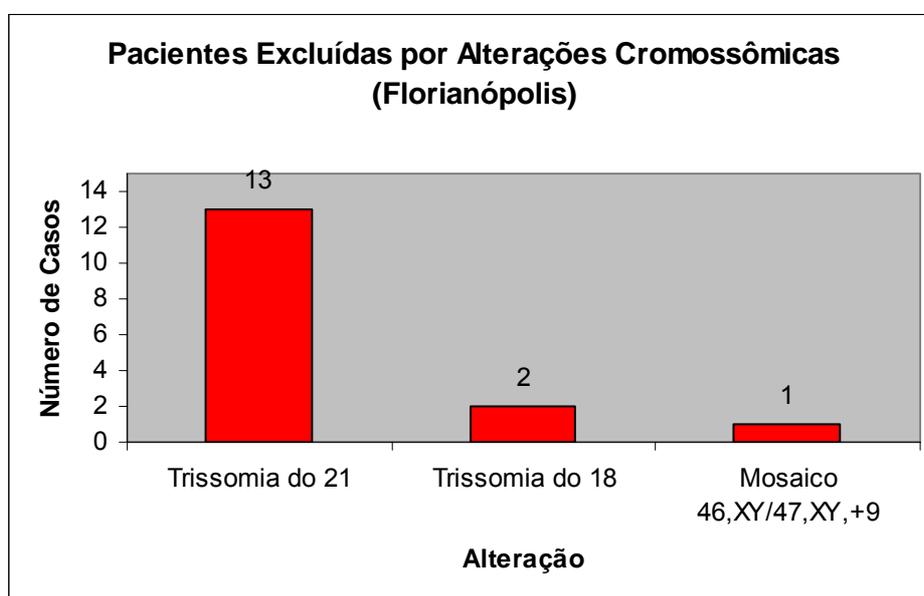


Figura 16 – Pacientes excluídas por alterações cromossômicas no centro de Florianópolis

Foram excluídas ainda mais 24 pacientes por motivos diversos, especificados na Tabela 1:

TABELA 1 – PACIENTES EXCLUÍDAS POR MOTIVOS DIVERSOS NO CENTRO DE FLORIANÓPOLIS

Motivo	Número
Perdas Gestacionais Precoces	13
Síndrome Malformativa	7
Gemelaridade	4
Total	24

Foram incluídas, portanto, 1603 pacientes para o estudo do centro de Florianópolis.

Quanto ao centro de Vitória, foram obtidos no banco de dados fornecido 2364 exames no período que variou de setembro de 1997 a fevereiro de 2004. Destes, 205 pacientes foram excluídas por falta de seguimento. Das pacientes restantes, 36 foram excluídas por apresentarem fetos com alterações cromossômicas (Figura 17).

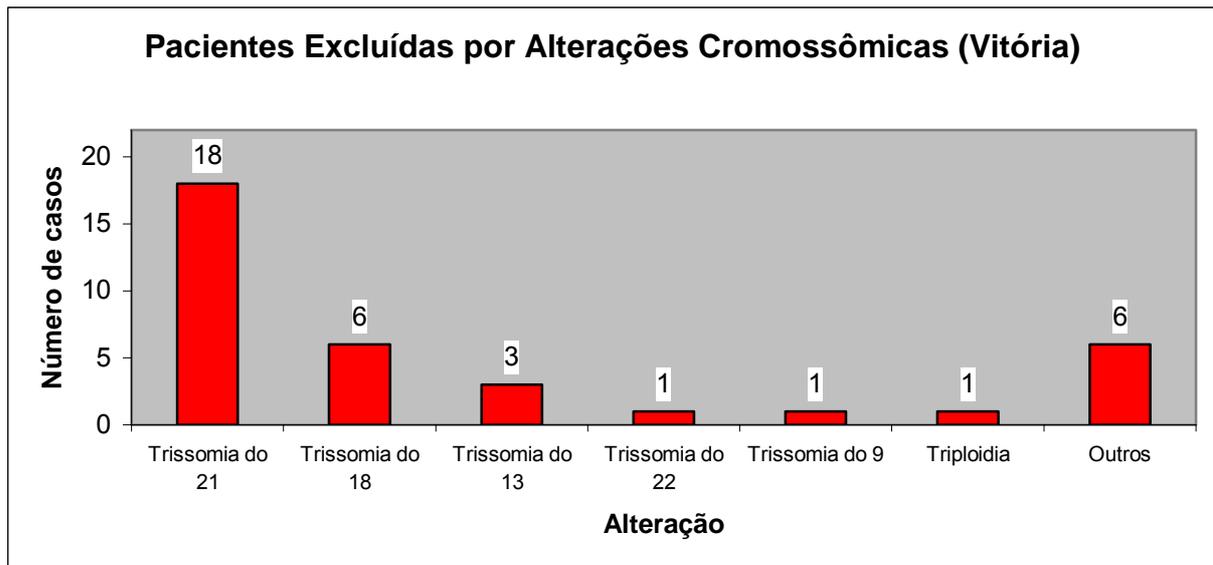


Figura 17 – Pacientes excluídas por alterações cromossômicas no centro de Vitória

Excluiu-se ainda 62 casos por apresentarem alterações fenotípicas que poderiam estar ligadas a síndromes genéticas. Foram incluídas, portanto, 2061 pacientes para o estudo do centro de Vitória.

A amostra final do estudo compreendeu 3664 exames, sendo 1603 do centro de Florianópolis e 2061 casos do centro de Vitória.

4.2 Distribuição dos Exames nos Centros Estudados

O número de exames realizados em cada centro foi relativamente semelhante, sendo que 56% (2061) dos exames foram realizados em Vitória e 44% (1603) em Florianópolis, conforme ilustrado na Figura 18 (página 50).

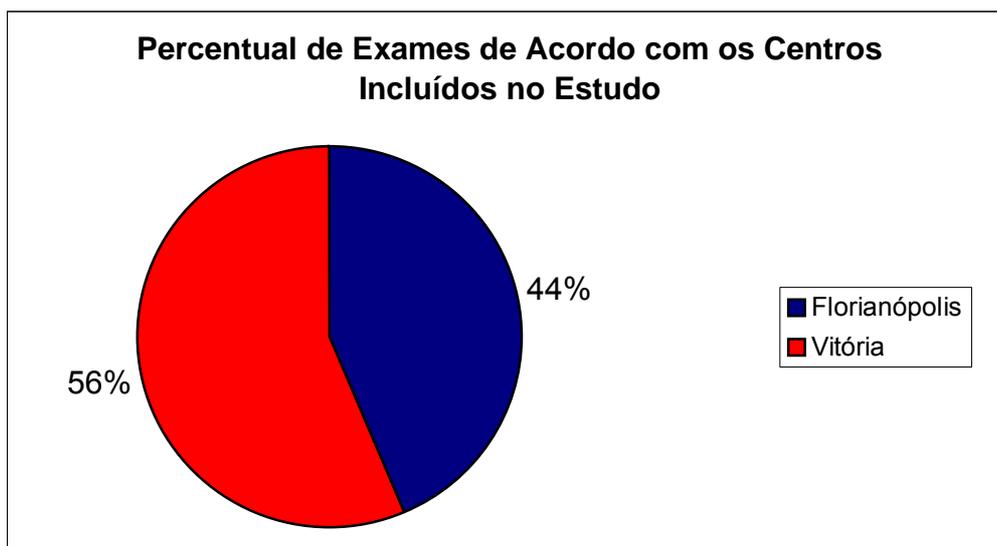


Figura 18 – Percentual de Exames de Acordo com os Centros Incluídos no Estudo

4.3 Número de Examinadores e Equipamentos Utilizados

No centro de Florianópolis os exames foram realizados por 3 aparelhos distintos: Acuson® XP10, Acuson® Aspen™ e Medison® SONOACE™ 9900. O percentual de exames realizado por cada aparelho pode ser visto na Figura 19:

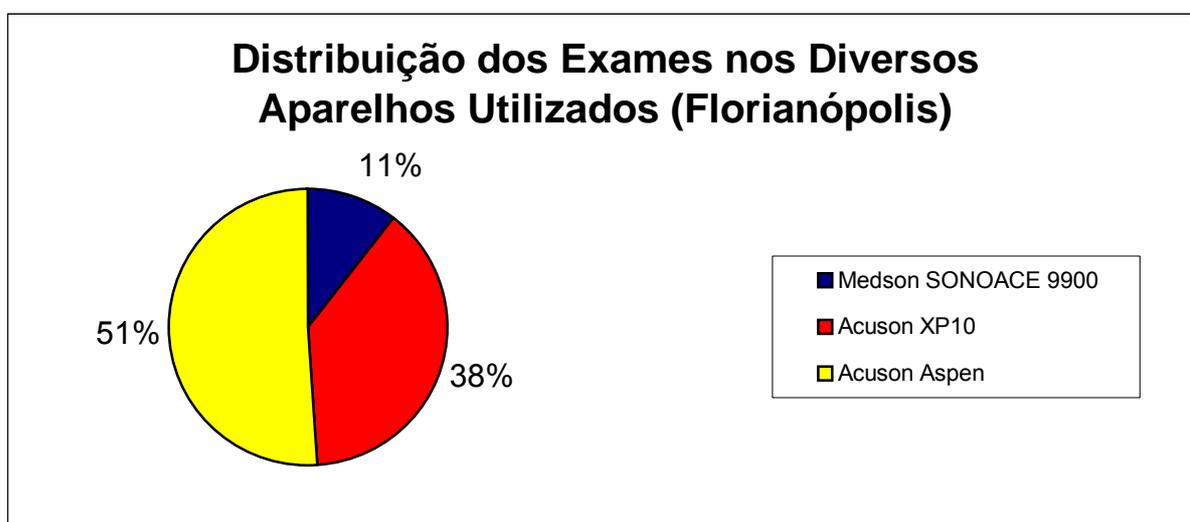


Figura 19 – Distribuição dos exames nos diversos aparelhos utilizados no centro de Florianópolis

Ainda no centro de Florianópolis, os exames foram realizados por 5 examinadores diferentes, conforme as porcentagens indicadas na Figura 20 (página 51):

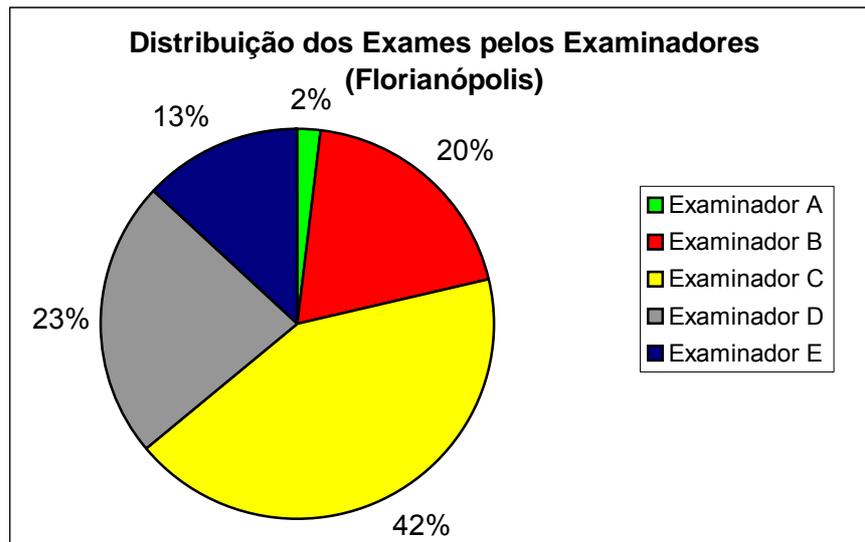


Figura 20 – Distribuição dos exames pelos examinadores no centro de Florianópolis

Já no centro de Vitória os exames foram realizados por 2 aparelhos distintos: Toshiba®, modelo SSH-140A e Voluson 730 da GE®, sendo realizados por 2 examinadores diferentes. A Figura 21 ilustra a distribuição dos exames nos aparelhos utilizados no centro de Vitória.

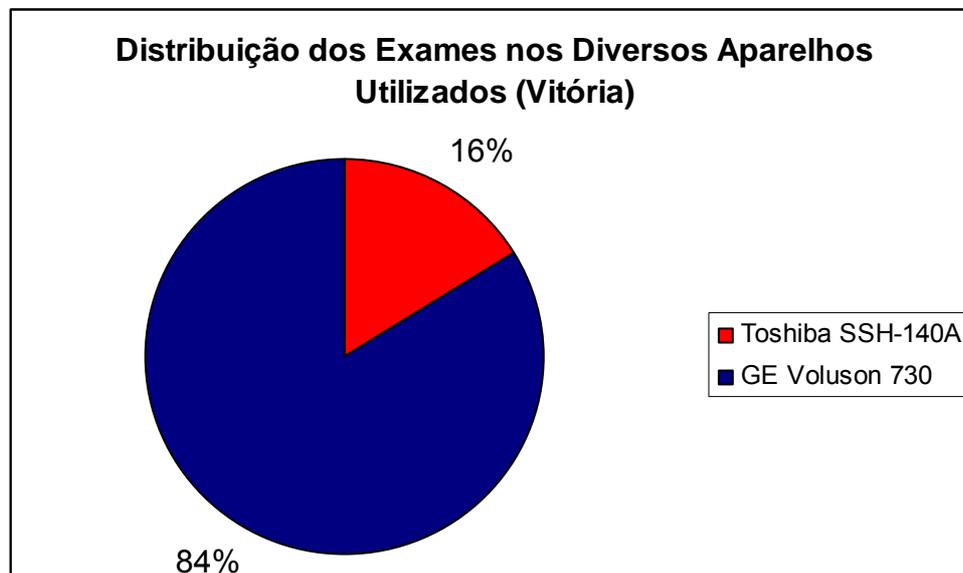


Figura 21 – Distribuição dos exames nos dois aparelhos utilizados no centro de Vitória

Ainda em relação ao centro de Vitória, a Figura 22 apresenta a distribuição dos exames entre os médicos examinadores.

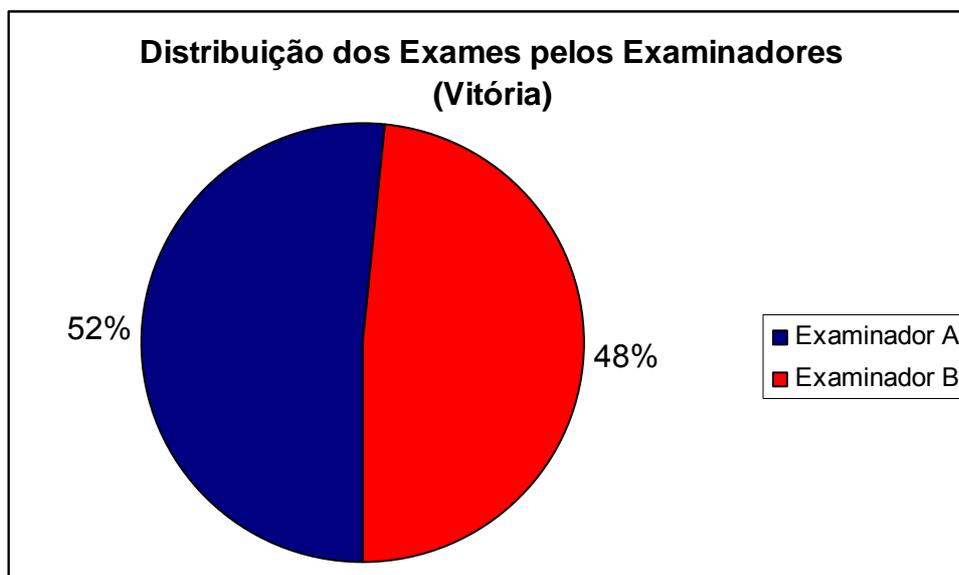


Figura 22 – Distribuição dos exames pelos examinadores do centro de Vitória

4.4 Características das Pacientes Examinadas

A idade das pacientes variou de 14 a 53 anos com uma média de 32 anos. A média da idade foi maior no grupo de pacientes de Florianópolis do que em Vitória, sendo de 34,5 anos e 30,2 anos respectivamente (Tabela 2).

TABELA 2 – MÉDIA DA IDADE MATERNA SEGUNDO O LOCAL DE EXAME

Centro	<i>n</i>	Média	DP	Mínimo	Máximo
Florianópolis	1603	34,5	5,6	17	53
Vitória	2061	30,2	5,3	14	49
Total	3664	32,0	5,9	14	53

(*Teste t de Student, $p < 0,05$*) DP = Desvio Padrão

Conforme definido na metodologia, o comprimento cabeça-nádega fetal teve um valor mínimo de 45 mm (que corresponde a uma idade gestacional de 11 semanas) e um valor máximo de 84 mm (idade gestacional de 13 semanas e 6 dias) e a média do CCN foi 61,7 mm (12 semanas e 5 dias), sendo maior entre as gestantes de Florianópolis (Tabela 3, página 53).

TABELA 3 – MÉDIA DO COMPRIMENTO CABEÇA-NÁDEGA FETAL SEGUNDO LOCAL DE REALIZAÇÃO DO EXAME

Centro	n	Média (mm)	DP (mm)	Mínimo (mm)	Máximo (mm)
Florianópolis	1603	64,0	10,5	45	84
Vitória	2061	59,9	11,2	45	84
Total	3664	61,7	11,1	45	85

(Teste t de Student, $p < 0,05$) DP = Desvio Padrão

Observou-se, conforme ilustra a Figura 23, uma preferência pela realização do exame na 13^a semana no centro de Florianópolis, enquanto que a maioria dos exames no centro de vitória eram realizados na 11^a e 12^a semanas de gestação.

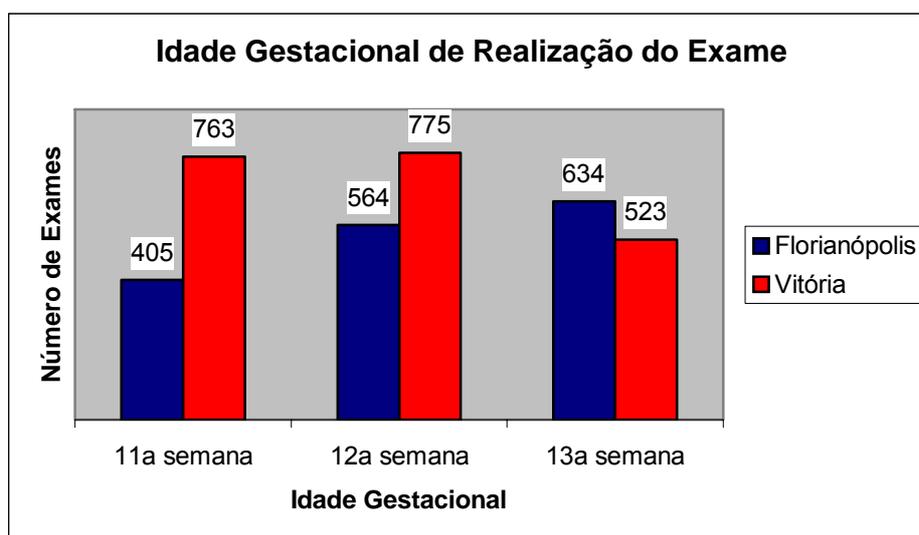


Figura 23 – Época de realização do exame, conforme os centros onde o mesmo foi realizado

4.5 Casos de Cardiopatia Congênita Diagnosticados

Foram diagnosticados 20 casos de cardiopatia congênita na amostra estudada. Destes, 15 foram diagnosticados no centro de Florianópolis e 5 no centro de Vitória, representando uma prevalência de 0,94% e 0,24% respectivamente (teste qui-quadrado, $p < 0,05$). Os casos de cardiopatia diagnosticados estão descritos no Quadro 4:

QUADRO 4 – CASOS DE CARDIOPATIA CONGÊNITA DIAGNOSTICADOS NA AMOSTRA

Caso	Idade	Centro	IG ¹	CCN ²	TN ³	Mediana TN ⁴	MdM ⁵	CC
1	35	Florianópolis	13	71	1,5	1,77	0,84	Estenose pulmonar moderada
2	41	Florianópolis	11	53	1,9	1,41	1,34	Estenose pulmonar grave
3	41	Florianópolis	12	62	1,7	1,60	1,06	Atresia pulmonar Hipoplasia de VD CIV
4	38	Florianópolis	11	57	1,5	1,49	1,00	Atresia pulmonar Insuficiência tricúspide Hipoplasia VD
5	45	Florianópolis	12	58	1,3	1,51	0,85	CIV
6	39	Florianópolis	13	77	2,3	1,87	1,22	Insuficiência tricúspide grave
7	36	Florianópolis	12	53	1,9	1,41	1,34	Janela aorto-pulmonar
8	23	Florianópolis	13	80	1,4	1,92	0,72	CIV
9	31	Florianópolis	13	78	1,7	1,89	0,89	CIV
10	41	Florianópolis	14	79	2,0	1,91	1,04	CIV e CIA
11	33	Florianópolis	13	73	21	1,81	11,59	Higroma cístico cervical, CIV, derrame pericárdico, derrame pleural, ascite, hidropisia
12	41	Florianópolis	12	61	1,7	1,58	1,07	Aneurisma de ducto arterioso
13	23	Florianópolis	13	62	1,0	1,60	0,62	CIV, artéria umbilical única, atresia de esôfago
14	28	Florianópolis	11	50	1,1	1,34	0,81	CIV
15	32	Florianópolis	12	56	0,9	1,47	0,61	Cisto de plexo coróide bilateral, CIV
16	30	Vitória	13	79,2	1,6	1,91	0,83	CIV
17	25	Vitória	?	65	2,0	1,66	1,20	Estenose pulmonar grave
18	36	Vitória	13	75	4,0	1,84	2,16	Defeito do septo atrioventricular forma total
19	29	Vitória	11	45	5,0	1,24	4,02	CIA tipo <i>Ostium Primum</i>
20	23	Vitória	13	73	14	1,81	7,72	Malformação cardíaca complexa

¹ IG – Idade Gestacional estimada pela última menstruação

² CCN – Comprimento cabeça-nádega mensurado na data do exame

³ TN – Translucência nucal mensurada

⁴ Mediana TN – Mediana da translucência nucal, calculada de acordo com o CCN

⁵ MdM – Translucência nucal mensurada em múltiplos da mediana para o CCN correspondente

? – Data da última menstruação desconhecida

Ainda no centro de Florianópolis, durante o exame obstétrico morfológico foram observados: 1 caso de bradicardia sinusal, 2 casos de taquicardia supraventricular e 3 casos de contrações atriais prematuras. Estes casos não foram incluídos como cardiopatias congênitas por se tratarem primariamente de distúrbios do ritmo cardíaco.

Foi observado um aumento progressivo da prevalência de CC conforme os valores de TN obtidos no exame, conforme exposto na Tabela 4:

TABELA 4 – PREVALÊNCIA DE CC DE ACORDO COM OS VALORES OBTIDOS DE TN

TN	n total	n de CC	Prevalência (por 1000 fetos)
Até 2,5 mm	3506	16	4,5
2,6 a 3,5 mm	127	0	0
3,6 a 4,5 mm	16	1	62,5
4,6 a 5,5 mm	6	1	166,7
Acima de 5,6 mm	9	2	222,2
Total	3664	20	5,6

(Análise de probitos, $p > 0,05$)

O valor da análise de probitos com um $p > 0,05$ significa que não podemos rejeitar a hipótese testada. Neste caso a hipótese testada é a de existir correlação entre a espessura da TN e a prevalência de CC.

4.6 Valores Obtidos de Translucência Nucal

A distribuição dos valores de TN nos casos sem CC não foi normal, conforme identificado pelo teste de Kolgomorov-Smirnov onde o valor calculado de p foi menor que 0,05. Assim sendo, conforme descrito na metodologia, os valores de tendência central da TN estão representados pela mediana. A medida de dispersão está representada pelos percentis e o teste utilizado para verificar a diferença entre os subgrupos da amostra é o de Mann-Whitney.

Para complementar a demonstração de que a distribuição dos valores de TN não obedeceram a uma curva normal, plotamos ainda a Figura 24.

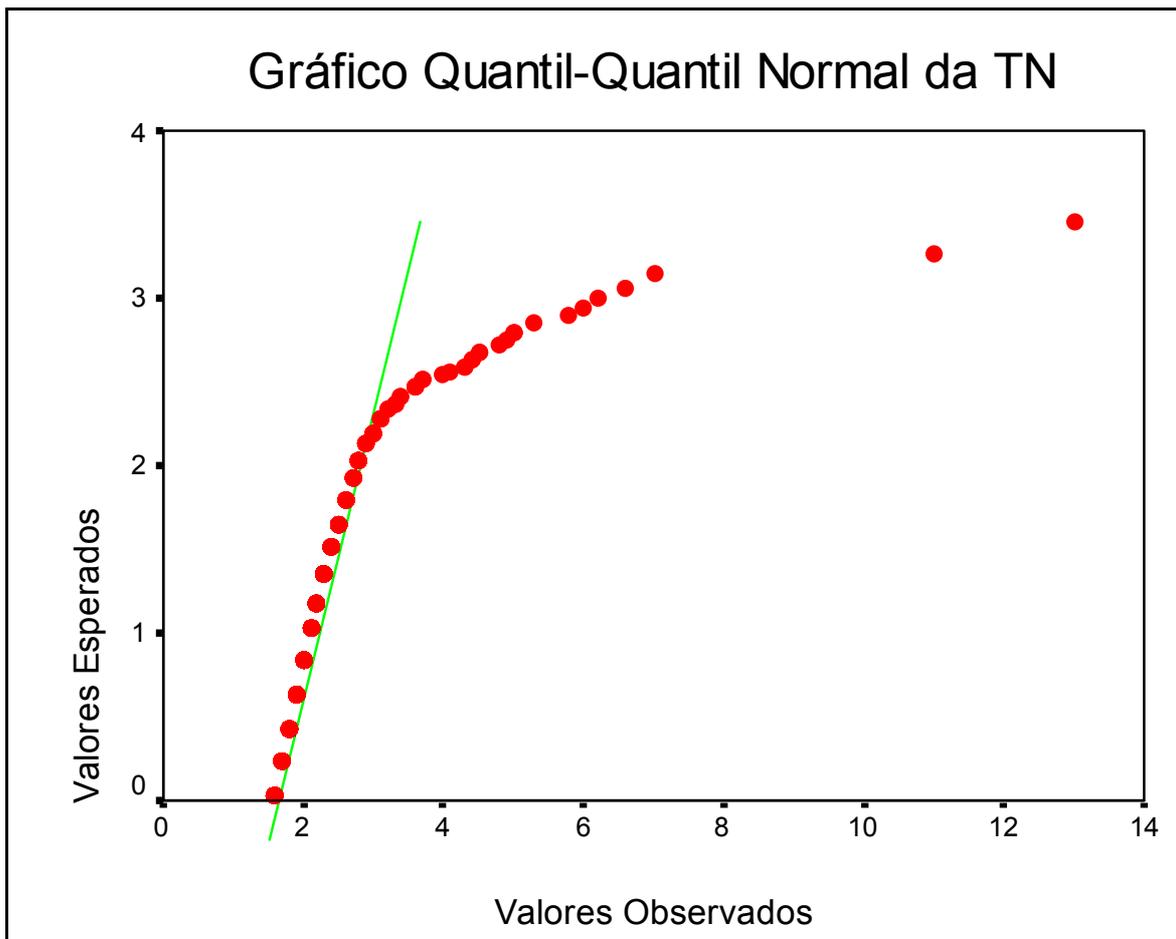


Figura 24 – Gráfico quantil-quantil normal dos valores de TN

O gráfico do quantil-quantil normal (Figura 24) apresenta os valores observados no eixo horizontal e os valores que se esperava obter se a normalidade se verificasse no eixo vertical. Assim, se a distribuição fosse normal, os pontos deveriam situar-se aleatoriamente sobre a reta verde do gráfico. Qualquer desvio dos pontos da reta apresentada representa um desvio da normalidade. Os valores observados foram representados por quadrados vermelhos. Um desvio, como o apresentado na Figura 24 (página 56), significa que não é válida a hipótese de estarmos diante uma amostra proveniente de uma distribuição normal.

A medida da TN apresentou uma mediana de 1,60 mm, sendo o menor valor medido de 0,5 mm e o maior 21 mm (Tabela 5). Foi observada diferença significativa entre os dois centros.

TABELA 5 – MEDIANA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL SEGUNDO LOCAL DE REALIZAÇÃO DO EXAME

Centro	<i>n</i>	Mediana (mm)	Mínimo (mm)	Máximo (mm)
Florianópolis	1603	1,70	0,5	21
Vitória	2061	1,50	0,6	14
Total	3664	1,60	0,5	21

(*Teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$*)

No entanto, essa diferença estatística foi produzida pela diferente idade gestacional em que se realizou o exame nos dois centros (Figura 23 e Tabela 3, página 53). A análise multivariada aplicando-se o modelo geral linear e utilizando-se como covariável a idade gestacional estimada pelo CCN resultou num valor de $p > 0,05$.

Entre os casos sem CC, os valores dos percentis encontrados para a TN foram os seguintes (Tabela 6):

TABELA 6 – VALORES DOS PERCENTIS DE TN ENCONTRADOS NOS CASOS NORMAIS (N = 3644)

Percentil	TN (mm)
1	0,74
5	0,90
10	1,00
25	1,30
50	1,60
75	1,90
90	2,30
95	2,50
99	3,16

Considerando-se a idade gestacional, os percentis da TN variaram de acordo com o CCN, conforme ilustra a Figura 25:

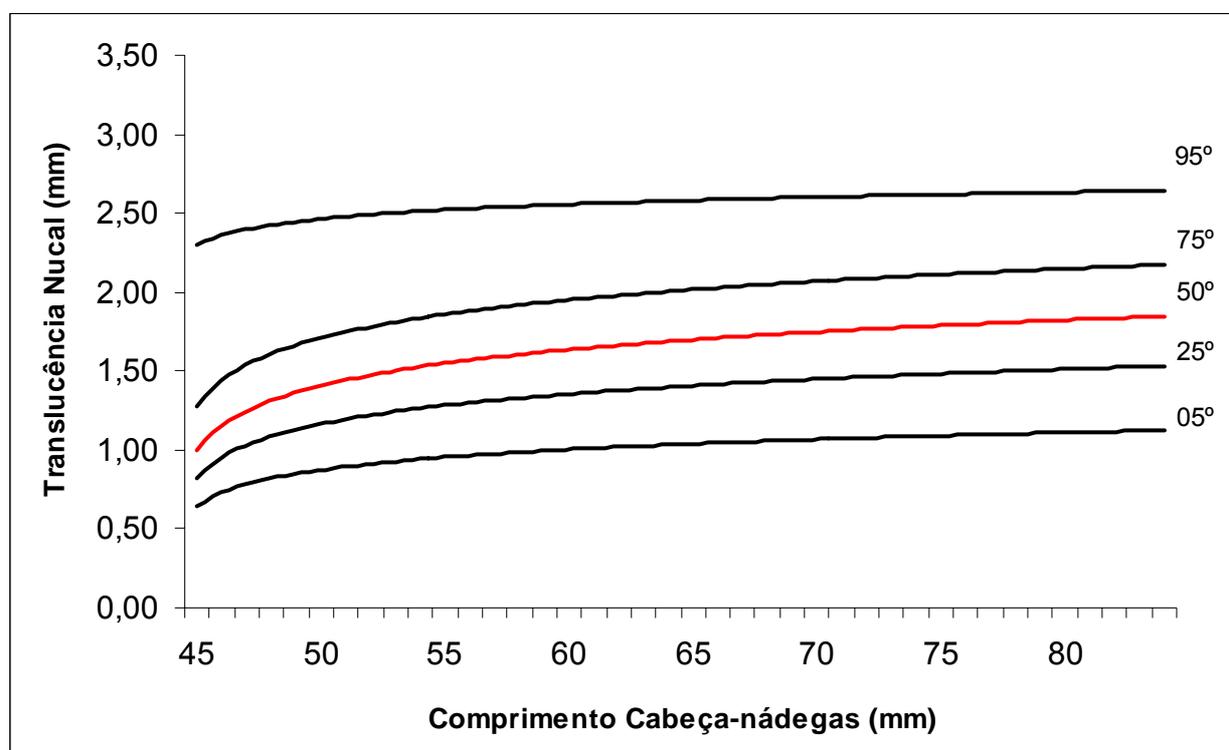


Figura 25 – Valores encontrados da relação entre a TN e CCN com a indicação do 5º, 25º, 50º, 75º e 95º percentis

A mediana da TN (em valor absoluto) foi de 1,70 mm para os casos onde havia CC e de 1,60 para o grupo onde não foi detectado CC, entretanto esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa, conforme a Tabela 7:

TABELA 7 – VALORES ABSOLUTOS DA TN DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CC

	<i>n</i>	Mediana (mm)	Mínimo (mm)	Máximo (mm)
Com CC	20	1,70	0,9	21
Sem CC	3644	1,60	0,5	13
Total	3664	1,60	0,5	21

(Teste de Mann-Whitney, $p > 0,05$)

Não houve diferença significativa na idade gestacional dos grupos com e sem CC, não sendo necessário, portanto, ajuste com a covariável CCN.

4.7 Translucência Nucal em Valores Relativos

Como a translucência nucal varia de acordo com a idade gestacional, determinou-se os percentis de TN no formato de valores relativos, em múltiplos da mediana (Tabela 8).

TABELA 8 – PERCENTIS DA TN (EM MÚLTIPLOS DA MEDIANA) PARA AS GESTAÇÕES NORMAIS

Percentil	Valores Observados (MmM)		
	Geral	Florianópolis	Vitória
1	0,50	0,47	0,51
5	0,63	0,63	0,63
10	0,70	0,71	0,70
25	0,83	0,85	0,81
50	1,00	1,03	0,97
75	1,19	1,22	1,16
90	1,37	1,41	1,33
95	1,51	1,51	1,50
99	2,04	1,94	2,23

4.8 Translucência Nucal como Método de Rastreamento de Cardiopatias Congênitas

Para avaliar a TN como teste de rastreamento para CC, foram calculadas sua sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além das probabilidades de falso-positivos e negativos. Estes valores podem ser observados na Tabela 9.

TABELA 9 – VALORES ENCONTRADOS DE SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E), VALOR PREDITIVO POSITIVO (VPP), VALOR PREDITIVO NEGATIVO (VPN), PROBABILIDADE DE FALSO-POSITIVOS (PFP) E PROBABILIDADE DE FALSO-NEGATIVOS (PFN)

Ponto de corte	S	E	VPP	VPN	PFP	PFN
> 2,5 mm	20,0%	95,8%	2,5%	99,5%	97,5%	0,5%
> 3,5 mm	20,0%	99,3%	12,9%	99,6%	87,1%	0,4%
> 4,0 mm	15,0%	99,5%	13,6%	99,5%	86,4%	0,5%
> Percentil 95	20,0%	95,0%	2,1%	99,5%	97,9%	0,5%
> Percentil 99	20,0%	99,0%	10,0%	99,6%	90,0%	0,4%

Determinou-se ainda a razão de chance da presença de CC conforme espessura da TN (Tabela 10):

TABELA 10 – VALORES ENCONTRADOS DE RAZÃO DE CHANCE (RC) E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (IC 95%), SEGUNDO DIFERENTES PONTOS DE CORTE

Ponto de corte	RC	IC 95%	p
> 2,5 mm	5,8	1,4 – 17,8	< 0,05
> 3,5 mm	33,5	7,6 – 112,8	< 0,05
> 4,0 mm	33,7	5,8 – 130,6	< 0,05
> Percentil 95	4,7	1,1 – 14,8	< 0,05
> Percentil 99	25,0	5,8 – 82,6	< 0,05

Complementando a análise da capacidade da TN em rastrear CC, calculou-se a razão de verossimilhança positiva e negativa do teste, conforme Tabela 11:

TABELA 11 – RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA POSITIVA (RVP) E RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA NEGATIVA (RVN) DA TN PARA RASTREAR CC

Ponto de corte	RVP	RVN
> 2,5 mm	4,7	0,8
> 3,5 mm	27,0	0,8
> 4,0 mm	28,8	0,9
> Percentil 95	4,0	0,8
> Percentil 99	20,2	0,8

A acurácia do teste, segundo os pontos de corte estudados, encontra-se resumida Tabela 12:

TABELA 12 – ACURÁCIA DA MEDIDA DA TN PARA RASTREAR CC

Ponto de corte	Acurácia
> 2,5 mm	95,4%
> 3,5 mm	98,8%
> 4,0 mm	99,0%
> Percentil 95	94,6%
> Percentil 99	98,6%

Determinamos ainda o risco relativo para CC de acordo com o ponto de corte utilizado, conforme ilustra a Tabela 13:

TABELA 13 - VALORES ENCONTRADOS DE RISCO RELATIVO (RR) E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (IC 95%), SEGUNDO DIFERENTES PONTOS DE CORTE

Ponto de corte	RR	IC 95%
> 2,5 mm	5,5	1,9 – 15,5
> 3,5 mm	29,3	10,5 – 76,5
> 4,0 mm	29,2	9,3 – 82,2
> Percentil 95	4,6	1,6 – 13,0
> Percentil 99	22,6	8,1 – 60,4

A Tabela 14 apresenta o número de rastreamentos necessários do teste de acordo com os pontos de corte estudados:

TABELA 14 - VALORES ENCONTRADOS DE NÚMERO DE RASTREAMENTOS NECESSÁRIOS (NRN) E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (IC 95%), SEGUNDO DIFERENTES PONTOS DE CORTE

Ponto de corte	NRN	IC 95%
> 2,5 mm	48	21 – 200
> 3,5 mm	8	4 – 21
> 4,0 mm	8	3 – 23
> Percentil 95	60	25 – 297
> Percentil 99	10	5 – 28

A Figura 26 mostra a distribuição dos casos normais e anormais em relação ao CCN e à medida da TN.

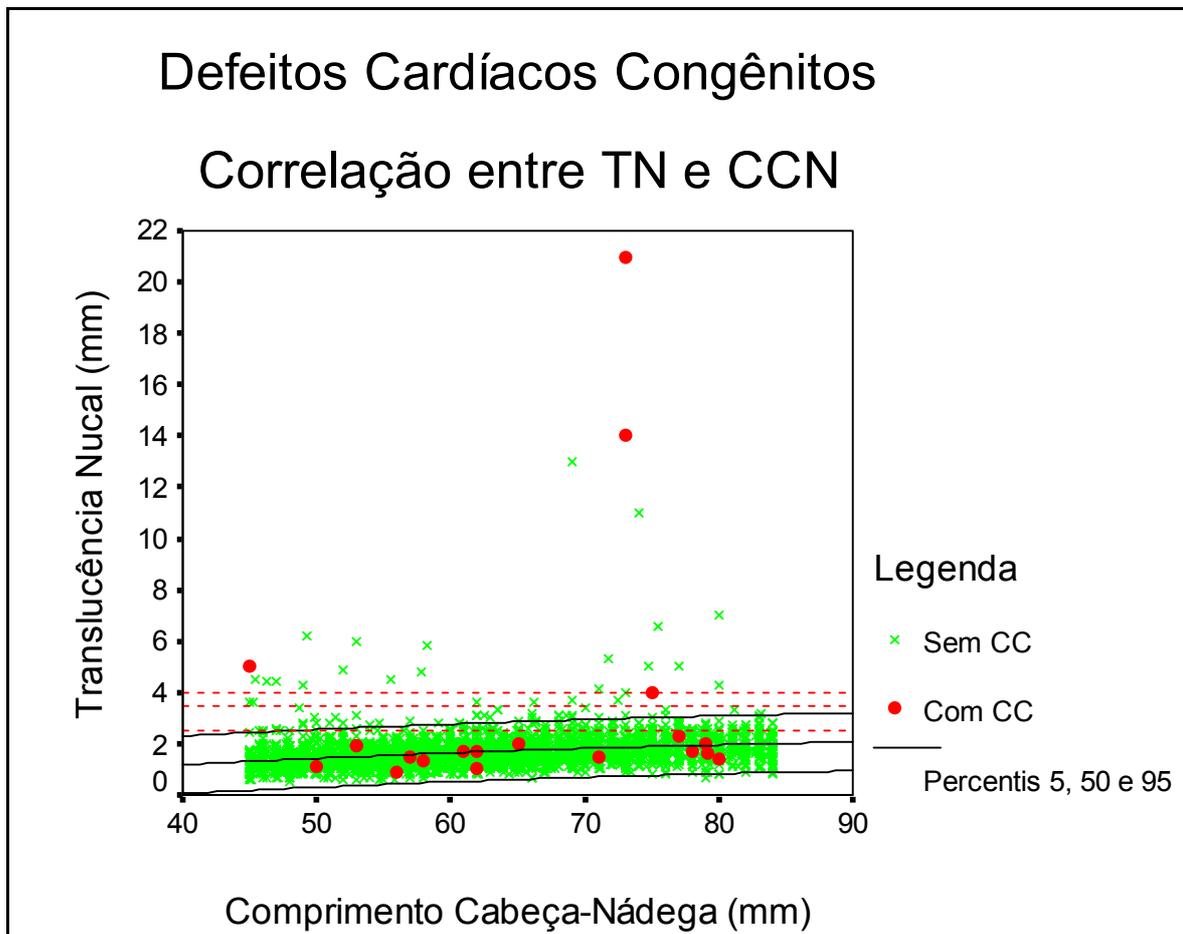


Figura 26 – Correlação entre a medida da translucência nucal e o CCN, nos grupos sem CC (n= 3644) e com CC (n=20). As linhas pretas cheias representam os percentis 5, 50 e 95, enquanto que os pontilhados vermelhos representam os pontos de corte de 2,5; 3,5 e 4,0 mm

5 DISCUSSÃO

Recentemente muito se tem discutido sobre a importância do diagnóstico pré-natal das malformações congênitas. Com a melhora da qualidade dos aparelhos de ultra-sonografia nas duas últimas décadas e com o treinamento de profissionais habilitados a realizarem a análise morfológica fetal, a sensibilidade do exame tem alcançado valores próximos a 83%¹⁷⁹. O diagnóstico pré-natal das doenças fetais permite que ações, visando o bem-estar materno-fetal, sejam tomadas, melhorando em muito o prognóstico do recém-nascido.

Entretanto, apesar do avanço na detecção de malformações fetais, a detecção das CC ainda deixa a desejar¹⁶⁵. A dificuldade na obtenção de imagens com o órgão em movimento e o grande conhecimento anatômico necessário são apontados como os principais fatores que dificultam o diagnóstico pré-natal das CC³⁹. Portanto, a análise do coração fetal depende muito da experiência do examinador. A sensibilidade do exame ultra-sonográfico, para a detecção de CC, pode variar de 40 a 90%, mesmo quando realizado por especialistas em ecocardiografia^{171;180;181}. Estudos populacionais com a realização de exames de rotina demonstram taxas de detecção desapontadoras, variando de 6 a 35%¹⁸².

Uma outra questão a ser considerada é que, à semelhança das doenças cromossômicas, conhecemos os grupos de risco aumentado para CC, entretanto a maioria das crianças com CC nasce de gestações de risco habitual. Por esta razão seria de grande valia encontrar um marcador ultra-sonográfico que ajudasse a selecionar quais gestações mereceriam uma avaliação ecocardiográfica.

A translucência nugal está consagrada como um marcador para avaliação de risco para doenças cromossômicas. Apesar de ainda não conhecermos por completo a fisiopatologia do aumento da translucência nos casos de fetos com doenças cromossômicas, a sua correlação é bem estabelecida. Diversos mecanismos fisiopatológicos tem sido implicados no aumento da TN, inclusive a insuficiência cardíaca. A aceitação do exame de medida da TN para rastreamento de aneuploidias possivelmente irá aumentar as taxas de detecção de CC¹⁵⁸, uma vez que a prevalência de CC aumenta de acordo com a espessura da TN¹⁴⁷.

Nenhum mecanismo fisiopatológico é capaz de explicar por completo a gênese do acúmulo de líquido na região nugal. A hipótese do estreitamento do istmo¹⁴⁷ aórtico é falha, pois um estreitamento nesta região levaria a um aumento de fluxo no tronco braquiocefálico, subclávia e carótida esquerdas. Dessa forma o edema deveria abranger, além da nuca, os membros superiores, o que não é observado¹⁰.

A insuficiência cardíaca em adultos sabidamente produz um edema de membros inferiores, em particular por ação da gravidade, sendo que este edema é mais pronunciado ao fim do dia. O aumento da TN foi associado com o aumento da expressão gênica de marcadores de insuficiência cardíaca⁹⁹. Porém, não é explicado como a insuficiência cardíaca no feto seria capaz de produzir um edema restrito a região nugal.

Um outro marcador de insuficiência cardíaca seria a onda 'a' ausente ou reversa no ducto venoso¹²⁸. Baixas velocidades ou velocidades reversas durante a contração atrial indicam que a pressão no átrio direito é maior que na circulação portal. Isto não representa, necessariamente, uma falência cardíaca¹⁸³. Ainda não foi investigado se o ducto venoso apresenta modificações histológicas que possam explicar a onda 'a' reversa. Por um outro lado a onda 'a' reversa poderia ser um "atraso no desenvolvimento". Poucos dados estão disponíveis sobre a OVF do ducto venoso abaixo de 10 semanas¹⁰. Outros fatores que poderiam estar envolvidos na gênese da onda 'a' reversa seriam alterações na complacência ventricular e alterações do fluxo sanguíneo a nível do forame oval¹⁸³. No entanto, independente do que cause deste achado, ele parece ser algo transitório, sem maiores implicações no que tange o prognóstico da CC¹⁸⁴.

Alterações na matriz extracelular da pele de embriões com TN aumentada e alterações cromossômicas já foram demonstradas por estudos histológicos¹⁰². Possivelmente esta alteração ocorre devido à expressão amplificada dos genes responsáveis pela produção de algumas proteínas que constituem a matriz extracelular¹⁶. A expressão amplificada é resultado de uma cópia extra do gene no cromossomo excedente presente nas trissomias (Figura 12, página 27). É plausível que, mesmo em fetos cromossomicamente normais, ocorra uma mutação em algum destes genes, levando a uma produção quantitativa ou qualitativamente alterada. Isto

poderia estar associado com o edema na nuca e até com CC. Entretanto não há literatura disponível sobre a constituição histológica da pele de fetos cromossomicamente normais que tiveram translucência nugal aumentada no primeiro trimestre de vida intra-uterina.

A teoria que parece mais aceitável para explicar o aumento da TN é o atraso na conexão entre os vasos linfáticos e o sistema venoso. Isto já foi comprovado em modelos experimentais para a trissomia do cromossomo 21¹⁰⁹. Hipoteticamente pode-se imaginar que, nos fetos euplóides com TN aumentada, algum gene que regula o desenvolvimento embriológico no sentido de realizar esta conexão está comprometido por uma mutação. Esta mutação seria, entretanto, incapaz de expressar qualquer alteração fenotípica no RN.

A congestão venosa nos casos de hérnias diafragmáticas, displasias esqueléticas e atresia de esôfago tem um mecanismo fisiopatológico claro. As infecções fetais, com exceção do Parvovírus B19, parecem não produzir um aumento na incidência de TN aumentada.

A medida da translucência nugal é uma metodologia simples de ser aprendida e facilmente reproduzível. A capa do *American Journal of Obstetrics and Gynecology* de janeiro de 2005 mostra uma imagem ultra-sonográfica de TN. Esta capa será reproduzida nos próximos 5 números da revista para novamente chamar a atenção da comunidade internacional para este importante marcador ultra-sonográfico¹⁸⁵. Esta campanha iniciou em 2004 com a publicação de uma revisão sobre TN escrita pelo Dr. Kypros Nicolaides⁸¹, um dos pioneiros a estudar a TN. Ainda este ano serão publicados mais dois artigos importantes sobre o assunto. O primeiro, intitulado "*Increased nuchal translucency with normal karyotype*" será publicado no número de abril, e também será assinado pelo Dr. Nicolaides. O segundo artigo, intitulado "*An enlarged first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects*" será publicado no número de maio e discorrerá sobre os resultados de um estudo referente à associação entre cardiopatia congênita e o aumento da TN. Demonstrar que é possível rastrear CC através da medida da TN seria extremamente interessante do ponto de vista epidemiológico, e esta foi a motivação principal para a realização desta pesquisa.

Quando se analisa os resultados obtidos, a primeira observação feita foi direcionada ao número de exames excluídos em cada centro. No centro de Florianópolis foram excluídas 2622 pacientes por falta de seguimento, enquanto que no centro de Vitória foram excluídas 205 pacientes. Esta diferença se deve ao fato de que o banco de dados mantido pelas duas instituições tinha objetivos diferentes. O de Florianópolis era mantido para controle da clínica, constando lá todos os exames realizados no período. Já no centro de Vitória, era mantido para estudos sobre marcadores de aneuploidias no 1º trimestre, em particular o ducto venoso. Portanto pacientes que não eram contactadas após o parto eram automaticamente excluídas do banco de dados nas suas atualizações periódicas. As 205 pacientes excluídas deste centro não tinham seguimento pois suas gestações ainda estavam evoluindo no momento em que o banco de dados foi recebido.

Um outro dado interessante é que, apesar da idade média das pacientes ser menor no centro de Vitória, 30,2 anos contra 34,5 anos no centro de Florianópolis ($p < 0,05$), o número de pacientes excluídas por doenças cromossômicas foi maior no centro de Vitória, que teve 36 pacientes excluídas por alterações cromossômicas, enquanto que apenas 16 foram excluídas no centro de Florianópolis. Ambos os centros trabalham com pacientes de alto risco para alterações cromossômicas por se tratarem de centros especializados em medicina fetal era de se esperar que o centro com pacientes em idade mais avançada tivesse um número maior de pacientes com gestações afetadas por doenças cromossômicas, uma vez que a incidência desta patologia está diretamente ligada à idade materna. Acredita-se que essa diferença deva-se ainda ao diferente objetivo de cada um dos bancos de dados. Um interesse maior pelas pacientes com alterações cromossômicas existe no centro de Vitória para que essas pacientes sejam incluídas em seu grupo de estudo, e, dessa forma, o contato intensivo com essas pacientes possivelmente evitou que elas fossem excluídas por falta de seguimento. Já no centro de Florianópolis, talvez uma grande parcela das pacientes com alterações cromossômicas tenha sido excluída por falta de seguimento.

Em relação à medida da translucência nucal, observa-se com satisfação que os valores obtidos foram semelhantes aos publicados na literatura internacional. Considerando-se toda a amostra, sem observar a idade gestacional, o 95º percentil por

nós encontrado foi de 2,50 mm, o que é definido por alguns autores como ponto de corte para a normalidade¹²¹.

O 99º percentil, segundo Pajkrť *et al.*⁸⁵ mantém-se em torno de 3,50 mm durante todo o período onde pode ser mensurada a TN. Na amostra apresentada, encontra-se um 99º percentil de 3,16 mm, portanto próximo ao publicado por Pajkrť *et al.*⁸⁵.

Sabendo que os valores de TN variam de acordo com a idade gestacional, a literatura tem dado preferência em expressar os percentis de TN num valor relativo, na forma de múltiplos da mediana. Em atenção a este detalhe, compara-se os valores obtidos com os publicados na literatura internacional, constatando que os mesmos estão muito próximos aos disponíveis em âmbito internacional (Tabela 15).

TABELA 15 – PERCENTIS DA TN (EM MÚLTIPLOS DA MEDIANA) PARA AS GESTAÇÕES NORMAIS. À ESQUERDA ESTÃO OS VALORES PUBLICADOS POR NICOLAIDES *ET AL.*¹⁷⁵, E À DIREITA OS VALORES OBSERVADOS NO PRESENTE ESTUDO

Percentil	King's College (MdM)		Valores Observados (MdM)		
	Esperado*	Observado	Geral	Florianópolis	Vitória
1	0,53	0,50	0,50	0,47	0,51
5	0,63	0,62	0,63	0,63	0,63
10	0,70	0,69	0,70	0,71	0,70
25	0,83	0,82	0,83	0,85	0,81
50	1,00	1,00	1,00	1,03	0,97
75	1,20	1,19	1,19	1,22	1,16
90	1,42	1,40	1,37	1,41	1,33
95	1,58	1,57	1,51	1,51	1,50
99	1,90	2,19	2,04	1,94	2,23

Legenda:

* Os valores esperados são baseados na análise estatística de uma distribuição de 95.476 gestações normais.

** Os valores observados pelo grupo da FMF e por nós estão em negrito.

Fonte:

Adaptado de Nicolaidis *et al.*¹⁷⁵

Na tabela acima pode-se constatar que os valores observados pelo grupo da FMF até o 75º percentil são muito semelhantes aos observados em nossa amostra, com uma variação máxima de 0,01. Isto demonstra que a técnica utilizada para medir a TN foi muito semelhante. A partir do 90º percentil esta diferença aumentou

progressivamente, chegando a 0,15 no 99^o percentil. Uma hipótese para explicar este fato seria a diferença nos grupos estudados. Na presente amostra, têm-se apenas fetos que até o primeiro mês de vida não tiveram nenhuma alteração fenotípica associada a síndromes genéticas, nem CC ou qualquer outra síndrome malformativa. A amostra estudada pela FMF não foi claramente definida no trabalho. O trabalho compara valores de gestações ditas “*não afetadas*” (unaffected pregnancies) com fetos portadores da trissomia do cromossomo 21. Dessa forma, é impossível determinar exatamente qual grupo foi usado na determinação dos valores encontrados. Caso fetos com cardiopatias e com síndromes genéticas tenham sido incluídos nesta amostra, certamente aos valores dos percentis mais altos estão tendenciosamente aumentados.

O tamanho amostral para determinação destes percentis com intervalo de confiança de 95% e erro máximo de 5% seria de 384 pacientes. Nossa amostra de casos considerados normais é quase 10 vezes maior. Mantendo o intervalo de confiança em 95%, o erro máximo cometido nos resultados encontrados é 2,3%. Desta forma, acredita-se que as diferenças encontradas são produto de uma não homogeneidade dos grupos estudados. Há também a possibilidade de nossa amostra representar melhor a população brasileira, enquanto que a do grupo da FMF representa uma população européia. Não foi possível localizar na literatura nacional uma curva de normalidade da TN com valores em múltiplos da mediana para comparação.

Quando se compara as medianas das medidas realizadas nos dois centros incluídos no estudo, pode-se observar que houve diferença estatisticamente significativa. Esta diferença deve-se ao fato de que no centro de Vitória os fetos foram examinados em idade gestacional inferior a idade gestacional dos exames realizados em Florianópolis. Conforme foi abordado na revisão de literatura, medida da TN varia diretamente com a idade gestacional¹⁶.

Em relação à prevalência das CC nos dois centros, Florianópolis teve uma prevalência quase 4 vezes maior que Vitória, 0,94% *versus* 0,24%. Este dado pode ser explicado devido ao fato de um dos examinadores do centro de Florianópolis ter sido treinado para realizar ecocardiografia fetal, sendo que este examinador realizou o maior número de exames no seu centro. Além do maior número de CC diagnosticadas,

houve também o diagnóstico de 6 casos de alteração do ritmo cardíaco, enquanto que no centro de Vitória não houve diagnóstico de alteração do ritmo cardíaco. Estes dados reforçam a afirmação de que o treinamento do examinador é fundamental para a sensibilidade do exame. O tempo para o aprendizado adequado da obtenção e avaliação do corte em quatro câmaras e vias de saída pode ser de até dois anos¹⁸⁶. Apesar dos centros serem referência para diagnóstico pré-natal, a baixa prevalência observada pode ser justificada pelo fato de um grande número de fetos com CC evoluir para óbito intra-útero e a amostra em questão inclui apenas fetos que foram submetidos a pelo menos uma avaliação neonatal e seguimento de 1 mês. Portanto, abortamentos e óbitos fetais precoces foram excluídos da amostra. Houve também 1 caso de CIV diagnosticado no centro de Florianópolis durante a gestação que não se confirmou ao exame neonatal. Não pode-se afirmar se isto é um falso-positivo ou se ocorreu a resolução espontânea do defeito.

Um estudo interessante, publicado por Jaeggi *et al.*¹⁸² revelou que a maior dificuldade no diagnóstico das CC está naquelas que necessitam da visualização das vias de saída para serem diagnosticados. A sensibilidade para o diagnóstico das CC identificáveis pelo corte em quatro câmaras foi de 29,7%, enquanto que a sensibilidade para o diagnóstico das CC identificáveis apenas pela visualização das vias de saída foi de 6,7%, conforme observa-se nas tabelas a seguir (Tabela 16 e Tabela 17):

TABELA 16 – DETECÇÃO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO CORTE DE 4 CÂMARAS

Anomalia	Sensibilidade
Ventrículo único	40,2% (37/92)
Defeito do septo atrioventricular	15,4% (12/78)
Retorno venoso pulmonar anômalo total	0% (0/23)
Anomalia de Ebstein	46,7% (7/15)
Bloqueio átrio-ventricular total	83,3% (5/6)
Transposição corrigida	40% (2/5)
Outros	50% (5/10)
Total	29,7% (68/229)

Fonte: Adaptado de Jaeggi *et al.*¹⁸²

TABELA 17 – DETECÇÃO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS QUE NECESSITAM DE ESTUDO DAS VIAS DE SAÍDA

Anomalia	Sensibilidade
Tetralogia de Fallot	10% (11/110)
Obstrução do Arco Aórtico	2,6% (2/78)
Dextrotransposição das Grandes Artérias	0% (0/77)
Defeito do Septo Ventricular	5,3% (4/75)
Dupla Via de Saída do VD	18,5% (5/27)
Estenose Aórtica	20% (5/25)
Estenose Pulmonar	8,7% (2/23)
<i>Truncus Arteriosus</i>	0% (0/13)
Janela Aorto-Pulmonar	0% (0/2)
Total	6,7% (29/430)

Fonte: Adaptado de Jaeggi *et al.*¹⁸²

Estudos sobre programas de rastreamento de CC também demonstraram que as taxas de detecção de CC são superiores quando existe uma malformação extra-cardíaca associada (25 vs 48%)¹⁸⁷, uma vez que a suspeita de aneuploidias nestes casos requer uma maior atenção do ultra-sonografista durante o exame¹⁵⁸.

Em nossa amostra, a utilização da TN como método de rastreamento de CC mostrou ter uma baixa sensibilidade. Dependendo do ponto de corte utilizado, o valor da sensibilidade variou de 15 a 20%. Entretanto a especificidade do método mostrou-se elevada, sendo que para o ponto de corte de 4,0 mm a especificidade foi de 99,5%. O valor preditivo negativo ficou sempre acima de 99%, indendente do ponto de corte utilizado. Não foi possível determinar associação de nenhuma CC (isolada ou grupo que produzisse alteração hemodinâmica semelhante) com o aumento da TN.

A especificidade e valor preditivo negativo extremamente altos fazem supor que o teste teria um valor importante no sentido de tranqüilizar o casal, pois frente a uma TN normal, a chance de cardiopatia congênita seria muito pequena, menor que 1%. E esta tranqüilidade, oferecida pelo teste quando o valor da TN é normal, seria muito importante para os pais.

Por outro lado, as CC são raras na população de baixo risco, com uma incidência menor que 1%. Realizar um teste de rastreamento e concluir que o risco após o teste (risco *a posteriori*) é semelhante ao risco anterior ao teste (risco *a priori*), não demonstra nenhuma vantagem na utilização do mesmo.

Desta forma, possivelmente o teste teria uma importância maior nos grupos de alto risco para CC, como mães que já tiveram um filho com CC onde o risco de recorrência é de 2-3% nas gestações subseqüentes^{50;64}, ou para mães portadoras de CC, onde o risco de recorrência pode ser de 5-10%⁶⁴. Em casos onde a CC faz parte de uma síndrome genética, o risco de recorrência é o mesmo atribuído ao risco de recorrência da doença genética, podendo chegar a 50% nos casos de doenças autossômicas dominantes. Nestes grupos, um risco *a posteriori* de menos de 1% seria extremamente tranquilizador.

Para determinar o risco relativo atribuível única e exclusivamente à TN aumentada, seria necessário estudar um grupo de fetos expostos ao risco habitual para CC. Infelizmente esta avaliação não é possível, pois no banco de dados estudado nada consta sobre a história mórbida pregressa da paciente, tampouco a história mórbida familiar, não sendo possível, portanto, excluir os casos de risco aumentado para CC. O fato de esta amostra ser proveniente de centros dedicados ao diagnóstico pré-natal faz com que ela esteja contaminada com diversos casos de fetos com risco aumentado para CC. Possivelmente um estudo prospectivo, desenhado especificamente para este fim, deva ser conduzido, a fim de determinar o exato valor da TN normal nestes casos de risco elevado para CC.

Fazer uma análise em razão do risco individual da paciente, como atualmente é feito para TN e alterações cromossômicas, parece ser um caminho mais claro, tanto para a interpretação do médico quanto para a paciente. Informar à paciente “a *translucência nucal do seu filho está aumentada*” faz com que ela rapidamente imagine um feto malformado. Entretanto, relatar que existe um risco de 1 em 50 do feto apresentar uma CC é interpretado pela paciente de forma mais correta. Frente a esta informação, os pais conseguem perceber que é muito mais provável que o feto seja normal, ao oposto do que acontece quando a informação é dada no sentido de relatar apenas se a TN está normal ou alterada.

A sensibilidade de 15 a 20% encontrada na amostra, apesar de não tão animadora quanto os melhores resultados já encontrados, está condizente com os valores publicados na literatura, que variam de 11,1 a 56%. Na metanálise publicada por Makrydimas *et al.*¹⁵¹, a sensibilidade encontrada foi de 37% (usando o menor ponto de corte). Esta grande variação da sensibilidade, em diferentes estudos, deve-se principalmente aos seguintes fatores:

- (1) O ponto de corte para separar o grupo de TN normal e alterada é muito variável, podendo ser de 2,5 mm, 3,5 mm, 4,0 mm, 95º percentil e 99º percentil, dependendo do estudo;
- (2) A definição de CC não está muito clara na maioria dos estudos. Enquanto alguns autores são extremamente seletivos e consideram CC apenas os casos que necessitam intervenção cirúrgica nos primeiros meses de vida, outros autores consideram até mesmo a persistência do canal arterial (muito comum em prematuros) como uma CC;
- (3) Após a publicação dos resultados obtidos por Hyett *et al.*¹⁴⁷, demonstrando uma sensibilidade de 56% em um estudo com cerca de 30 mil exames, autores com resultados menos encorajadores possivelmente não publicaram seus trabalhos por acreditar que seus resultados estivessem errados. Isto é conhecido por 'viés de publicação'¹⁸⁸.
- (4) Os primeiros estudos publicados geralmente sofrem falhas de planejamento estatístico e o cuidado em revisar os dados obtidos é pequeno, pois existe um interesse e uma pressão muito grande na publicação dos resultados. Por isso, os primeiros estudos publicados sobre qualquer assunto devem ser vistos com olhos muito críticos¹⁸⁸.

No congresso da sociedade norte-americana de medicina materno-fetal do ano de 2005 foi apresentado um trabalho por Simpson *et al.*¹⁸⁹ sobre rastreamento de cardiopatias congênitas por meio da medida da translucência nucal. Os resultados

obtidos pelos autores foram semelhantes aos que estamos apresentando[†]. O tamanho da amostra foi de 33.968 pacientes, onde 195 casos de CC foram diagnosticados (prevalência de 5,7 em 1000). Destes casos 43 foram CC maiores e o desempenho da medida da TN para rastrear estes casos está resumida na Tabela 18:

TABELA 18 - VALORES DE SENSIBILIDADE (S), ESPECIFICIDADE (E), VALOR PREDITIVO POSITIVO (VPP), VALOR PREDITIVO NEGATIVO (VPN)

Ponto de corte	S	E	VPP	VPN
≥ 2,0 MdM	18,6%	98,4%	1,5%	99,9%
≥ 2,5 MdM	16,3%	99,4%	3,7%	99,9%
≥ 3,0 MdM	11,6%	99,7%	5,4%	99,9%

Fonte: Adaptado de Simpson *et al.*¹⁸⁹

O valor da TN isolado não deve ser utilizado como único método para selecionar os casos que deverão ser submetidos à exame de ecocardiografia detalhado. A probabilidade de falso-positivos variou de 86,4 a 97,9% (Tabela 9, página 60), dependendo do ponto de corte utilizado. O valor que produziu o menor número de falso-positivos foi o corte de 4,0 mm. Quando se utiliza este ponto de corte para indicar a ecocardiografia, de cada 7 exames realizados tem-se 1 alterado, entretando 85% das CC não serão rastreadas.

A palavra *causa* pode ser definida como “algo que desencadeia um efeito ou um resultado”. Em livros-texto médicos, causa é usualmente discutida sob títulos como “etiologia”, “patogênese”, “mecanismos” ou “fatores de risco”.

A causa é importante ao clínico, especialmente por guiar sua abordagem em três questões clínicas: prevenção, diagnóstico e tratamento. O processo diagnóstico depende de informações causais quando a presença de fatores de risco é usada para identificar grupos de pacientes cuja prevalência de doença seja alta. Crer que uma relação de causa e efeito existe faz parte de toda abordagem diagnóstica e terapêutica na clínica médica.

[†] Gonçalves LF, 2005. Comunicação pessoal.

Ainda não foi possível determinar claramente se a TN aumentada é uma expressão da CC ou se é uma casualidade. Discuti-se a seguir os itens de causalidade segundo, trabalho clássico de Sir Austin Bradford Hill¹⁹⁰.

Força da associação e magnitude. Quanto mais elevada a medida de efeito, maior a plausibilidade de que a relação seja causal. Desta forma, espera-se que quanto maior a TN, maior seja a possibilidade de uma CC. A exemplo do que está publicado na literatura, encontra-se uma prevalência crescente de CC à medida que se aumenta a TN (Tabela 4, página 55), estando este critério preenchido e sendo também reproduzido por outros estudos^{147;191}.

Consistência da associação. A maioria, se não a totalidade dos estudos, demonstra uma associação entre TN aumentada e CC. Uma vez que esta associação é também observada em outros estudos realizados em populações diferentes e utilizando diferentes metodologias, reduz a chance de, por simples acaso, ter sido encontrada a mesma associação.

Especificidade. Este é um critério questionado por alguns autores, entretanto Hill contemplava o fato de um efeito (no caso o aumento da TN) ser determinado especificamente por apenas uma causa (no caso CC) e não várias causas. Como se sabe, existe uma relação muito mais direta entre alterações cromossômicas e aumento da TN do que entre CC e aumento da TN. Desta forma a hipótese da casualidade fica mais ressaltada.

Seqüência cronológica (ou temporalidade). A causa precede o efeito? A CC certamente precede o aumento da TN, uma vez que na 11^a semana o desenvolvimento embriológico do coração já está completo. Entretanto não se sabe exatamente o que leva ao aumento da TN. Assumindo a hipótese de que é o distúrbio hemodinâmico responsável pelo aumento da TN, em que momento ele iniciou é impossível precisar. Um estudo conduzido por Simpson & Sharland¹⁸³ avaliou 83 casos de CC de fetos submetidos previamente a medida da TN. Não foi encontrada nenhuma diferença entre os grupos de TN normal e aumentada, quanto ao tipo de anomalia encontrada e quando a função cardíaca. Além disso, os defeitos septais, que são comumente encontrados em fetos com aneuploidias e TN aumentada, não são comumente

causadores de grandes distúrbios hemodinâmicos, uma vez que a alta pressão no território pulmonar fetal minimiza o efeito de *shunt* destas anomalias¹⁹².

Efeito dose-resposta. O aumento da exposição causaria um aumento do efeito. No caso da associação CC com TN aumentada, a CC responsável por um maior distúrbio hemodinâmico deveria provocar um maior aumento da TN. Neste trabalho não foi possível verificar a associação de nenhum tipo específico ou grupo de CC que causasse maior aumento da TN.

Plausibilidade biológica. A associação é consistente com os conhecimentos existentes. É possível explicar o aumento da TN mediante as hipóteses existentes. Entretanto a hipótese de que uma falência cardíaca seja responsável pelo aumento da TN não pode ser aplicado a todos os casos. Paradoxalmente existem casos graves de CC, certamente com importantes alterações hemodinâmicas associadas e incapazes de produzir um aumento da TN.

Analogia. Este critério observa se é possível determinar uma analogia do evento estudado com outra doença já conhecida. Desta forma pode-se fazer uma analogia do aumento da TN em CC com o edema de membros inferiores no adulto com insuficiência cardíaca.

Coerência. Se, por um lado, explica-se o aumento da TN como um efeito produzido por um distúrbio hemodinâmico causado pela CC, por outro lado, não há como explicar, à luz dos conhecimentos atuais, o porque deste edema estar restrito a nuca do feto¹⁰. A posição supina ou prona do feto no momento do exame não produz uma diferença significativa no valor da medida da TN⁹⁶. Não foi possível identificar na literatura estudos que determinem a posição e o tempo que o feto passa durante a maior parte do dia no ventre materno nesta idade gestacional.

Evidências Experimentais. Este critério é geralmente testado quando observa-se o efeito de drogas em organismos. Mudanças na exposição resultam em mudanças na incidência de doença ou na produção de um determinado efeito. Como não se pode produzir experimentalmente, em fetos, distúrbios hemodinâmicos de diferentes gravidades para observar qual seria o efeito deste experimento na TN, este critério fica

desqualificado de nossa análise. Este estudo, entretanto, poderia, eventualmente, ser realizado em modelos experimentais.

Raramente é possível comprovar os nove critérios para uma determinada associação. A pergunta-chave nessa questão da causalidade é a seguinte: os achados indicam causalidade ou apenas associação? O critério de temporalidade, sem dúvida, é indispensável para a causalidade; se a causa não precede o efeito, a associação não é causal. Os demais critérios podem contribuir para a inferência da causalidade, mas não necessariamente determinam a causalidade da associação. Posto isto, com base nas informações obtidas neste estudo associadas aos dados publicados na literatura, não se pode determinar com clareza uma associação do tipo causa-efeito entre CC e aumento na TN. Comprovar esta associação em fetos euplóides permanece um desafio¹⁹³, apesar de já ter sido demonstrada em fetos portadores de aneuploidias¹⁸³.

Apesar da associação causa-efeito não poder ser comprovada, é possível observar uma correlação entre o aumento da TN e a presença de CC, conforme é demonstrado na Tabela 10 (página 60).

Comparando-se o aumento da TN e a presença de CC com as indicações clássicas de ecocardiografia fetal, pode-se observar que a TN aumentada é responsável por um acréscimo significativo na razão de chance para CC (Tabela 19, página 77).

A razão de chance é uma forma alternativa de descrever o desempenho de um teste diagnóstico. Ela sumariza o mesmo tipo de informação fornecida pela sensibilidade e a especificidade e pode ser usada para calcular a chance de doença após um teste positivo. A razão de chance tem várias vantagens adicionais sobre a sensibilidade e a especificidade na descrição do desempenho de um teste. A informação é sumarizada em um número ao invés de dois. Além disso, a razão de chance é particularmente adequada para descrever a chance geral da doença. Dessa forma, se a exposição materna a teratógenos e a história de um filho anterior com cardiopatia congênita são indicações para ecocardiografia fetal (razão de chance para CC de 0,9 e 12,4 respectivamente), também a TN aumentada deve ser indicação de ecocardiografia fetal (razão de chance de 4,7 e 25 para o 95^o e 99^o percentil respectivamente).

TABELA 19 – COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES DE RAZÃO DE CHANCE (RC) E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (IC 95%) ENCONTRADOS COM OUTROS FATORES DE RISCO PARA CC

Fator de Risco	RC	IC 95%	p
Pais consangüíneos ¹⁹⁴	1,2	1,1 – 1,3	NS
Malformação extracardíaca ¹⁹⁴	31,1	15,1 – 60,9	< 0,05
Anomalia cromossômica ¹⁹⁴	34,5	23,3 – 49,8	< 0,05
Exposição materna a teratógenos ¹⁹⁴	0,9	0,5 – 1,6	NS
Filho anterior com cardiopatia congênita ¹⁹⁴	12,4	10,3 – 14,4	< 0,05
Mãe portadora de cardiopatia congênita ¹⁹⁵	2,3	1,1 – 1,7	< 0,05
Pai portador de cardiopatia congênita ¹⁹⁵	1,3	0,5 – 4,3	NS
TN > 2,5 mm	5,8	1,4 – 17,8	< 0,05
TN > 3,5 mm	33,5	7,6 – 112,8	< 0,05
TN > 4,0 mm	33,7	5,8 – 130,6	< 0,05
TN > Percentil 95	4,7	1,1 – 14,8	< 0,05
TN > Percentil 99	25,0	5,8 – 82,6	< 0,05

Fonte: Adaptado de Roodpeyma *et al.*¹⁹⁴ e Romano-Zelekha *et al.*¹⁹⁵

Comumente a política, mais do que a evidência, dita qual será a metodologia de rastreamento de doenças utilizada por um governo ou país¹⁷⁷. A habilidade de comparar a eficácia de diferentes estratégias de rastreamento é um pré-requisito para o desenvolvimento de uma estratégia nacional de rastreamento. Até recentemente não havia metodologia capaz de comparar o benefício de uma estratégia de rastreamento. Os resultados da maioria dos ensaios clínicos eram apresentados na forma de redução de risco relativo ou razão de chances, ignorando a taxa de ocorrência do evento e sua implicação clínica.

Por exemplo, quando expressamos os resultados na forma de redução de risco relativo, uma estratégia altamente eficiente para rastrear uma doença com baixa morbimortalidade parecerá mais eficiente do que uma estratégia de rastreamento menos efetiva sobre uma doença com alta morbimortalidade. Entretanto, clinicamente, a segunda opção é mais importante.

Além disso, médicos e pacientes interpretam o grau de significância estatística como um índice da relevância clínica. Uma estratégia de rastreamento modestamente efetiva num estudo com um grande número de pacientes produzirá um menor valor de

p do que um estudo sobre uma metodologia de rastreamento altamente eficiente sobre uma população pequena.

Dessa forma, atualmente passou-se a utilizar o número de rastreamentos necessários para expressar a eficiência do teste de rastreamento¹⁷⁷. O número de rastreamentos necessários ideal é 1, indicando que todo o paciente rastreado se beneficia da metodologia. Formas de rastreamento menos eficientes produzem um número de rastreamento necessários maior. Um número positivo indica que o paciente se beneficia do método e um número negativo significa que o paciente não se beneficia. O resultado é significativo estatisticamente quando ambos número do intervalo de confiança são positivos ou negativos. Podemos também comparar o número de rastreamentos necessários das indicações clássicas de ecocardiografia fetal com o aumento da TN, conforme observamos na Tabela 20:

TABELA 20 – COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES DE NÚMERO DE RASTREAMENTOS NECESSÁRIOS (NRN) E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% (IC 95%) ENCONTRADOS COM AS INDICAÇÕES CLÁSSICAS PARA ECOCARDIOGRAFIA FETAL

Fator de Risco	NRN	IC 95%
História familiar de CC	188	46 – 1692
<i>Diabetes mellitus</i> materno	91	31 – 351
Suspeita de CC no exame obstétrico	1	1 – 2
Suspeita de aneuploidia no exame obstétrico ou confirmada por cariótipo fetal	9	6 – 15
TN > 2,5 mm	48	21 – 200
TN > 3,5 mm	8	4 – 21
TN > 4,0 mm	8	3 – 23
TN > Percentil 95	60	25 – 297
TN > Percentil 99	10	5 – 28

Fonte: Adaptado de Cooper et al.¹⁸⁰. Os valores foram estimados a partir dos dados apresentados no artigo.

Assim sendo, podemos dizer que apesar da baixa sensibilidade e do número significativo de falso-positivos, o aumento da TN é uma indicação de ecocardio fetal tão eficiente quanto, e possivelmente melhor, que algumas das indicações clássicas. Entretanto é incapaz de superar a eficiência do rastreamento através da análise morfológica durante o exame ultra-sonográfico.

O treinamento de ultra-sonografistas para realizar um rastreamento mínimo, avaliando o corte de 4 câmaras e as vias de saída tem se mostrado uma metodologia eficiente. Um estudo realizado por Carvalho *et al.*⁴⁰ tentou avaliar a eficácia de se adicionar a visualização das vias de saída ao corte de quatro câmaras no ultra-som de rotina realizado por obstetras. O estudo contou com uma amostra de 9.277 exames realizados entre janeiro de 1997 e agosto de 1999. Todas as pacientes foram examinadas com os aparelhos HDI 3000/5000 ou Acuson XP/10. Um treinamento intensivo foi implementado e supervisionado por um ecocardiografista fetal. O programa compreendeu os seguintes pontos: (1) otimização do equipamento, (2) um roteiro de avaliação detalhada do corte em 4 câmaras e (3) motivação para visualizar e avaliar as vias de saída por todos os examinadores.

A sensibilidade do método de detecção de CC neste estudo foi de 75%. Os autores atribuíram o sucesso da taxa de rastreamento do programa a uma infraestrutura dedicada à educação continuada da equipe de ultra-sonografistas por ecocardiografistas fetais. Como esta infra-estrutura não é amplamente disponível, técnicas com o potencial de simplificar a aquisição das imagens necessárias para avaliação cardíaca, como o STIC (Spatio-temporal image correlation/correlação espaço-temporal de imagem), também poderão ser utilizadas no futuro¹⁹⁶.

O STIC é uma tecnologia capaz de armazenar blocos tridimensionais do coração fetal, reduzindo a necessidade de experiência do examinador para avaliar a anatomia cardíaca¹⁹⁷. Os blocos armazenados não se reduzem a imagens bidimensionais da região de interesse, mas a toda a informação da anatomia adjacente. Como consequência, o examinador pode armazenar um bloco para estudo posterior, obtendo planos de corte diferentes. Os blocos armazenados podem ser também enviados para outros examinadores com maior experiência em ecocardiografia fetal.

No Chile existe um estudo-piloto chamado TELE-STIC onde ultra-sonografistas sem experiência em ecocardiografia fetal fazem a aquisição dos blocos e os enviam, pela Internet, para examinadores que fazem a análise da morfologia cardíaca. Recentemente resultados preliminares deste estudo foram publicados, demonstrado que foi possível analisar adequadamente entre 86 a 95% dos blocos, variando de acordo com o examinador¹⁹⁸.

Um estudo realizado por Gonçalves *et al.*¹⁹⁹ verificou a capacidade de se obter o plano de 4 câmaras e visualização das vias de saída a partir de blocos de STIC previamente adquiridos. Foram obtidos 20 blocos por um investigador. Posteriormente 2 investigadores com noções de ecocardiografia fetal foram treinados para manipular os blocos e obter os planos necessários para avaliar a anatomia cardíaca. As imagens obtidas foram classificadas de 1 a 5, de acordo com sua qualidade (1 = inaceitável, 2 = limítrofe, 3 = aceitável, 4 = boa e 5 = excelente).

Os escores médios variaram entre aceitável e bom para todos os planos examinados e não houve diferença significativa entre os examinadores. Portanto, o STIC poderá no futuro auxiliar a implementar um método de rastreamento mais eficaz e com maior velocidade, uma vez que, conforme citado anteriormente, o treinamento para se obter habilidade em obter e avaliar o corte de 4 câmaras e as vias de saída pode levar até 2 anos. Os resultados do trabalho encontram-se sumarizados na Tabela 21:

TABELA 21 – QUALIDADE DAS IMAGENS OBTIDAS POR STIC

	Observador 1			Observador 2		
	4C*	VSVE**	VSVD***	4C*	VSVE**	VSVD***
Qualidade	n	n	n	n	n	n
Inaceitável	0 (0%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (10%)
Limítrofe	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	3 (15%)	2 (10%)	4 (20%)
Aceitável	5 (25%)	5 (20%)	9 (45%)	3 (15%)	4 (20%)	5 (25%)
Boa	6 (30%)	2 (10%)	2 (10%)	9 (45%)	5 (25%)	5 (25%)
Excelente	7 (35%)	8 (40%)	6 (30%)	5 (25%)	8 (40%)	4 (20%)
Média	4	4	3,5	4	3	3

Legenda:

* 4C – plano de quatro câmaras

** VSVE – via de saída do ventrículo esquerdo

*** VSVD – via de saída do ventrículo direito

Fonte:

Adaptado de Gonçalves *et al.*¹⁹⁹

Um teste de rastreamento deve ser aplicado a uma população aparentemente normal com o intuito de identificar indivíduos com alta probabilidade de terem uma determinada doença. Um teste de rastreamento positivo acaba por originar, na maior

parte dos casos um teste de diagnóstico. Um bom teste de rastreamento, portanto, deve ter alta sensibilidade e boa especificidade, para reduzir o número de falso-positivos que necessitem posterior investigação. Para que um teste de rastreamento tenha significado clínico, torna-se necessário que, uma vez detectada a doença, existam possibilidades terapêuticas que alterem o desfecho do caso, reduzindo a mortalidade e a morbidade.

Independente do método de rastreamento que será utilizado, TN ou visão de 4 câmaras e vias de saída, é importante discutir a existência de alguma medida que possa ser tomada para reduzir a mortalidade e a morbidade dos RNs que tiveram o diagnóstico pré-natal de CC. As crianças portadoras de CC têm uma alta morbimortalidade, e, segundo Boneva *et al.*²⁰⁰ os defeitos associados a um pior prognóstico são (Tabela 22):

TABELA 22 – MORTES ASSOCIADAS A CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NOS ESTADOS UNIDOS, DE 1995 A 1997

Cardiopatias Congênitas	% de todas as mortes atribuídas a CC até 1 ano de vida (1995-1997)
Síndrome Hipoplásica do Coração Esquerdo	23,4
Transposição das Grandes Artérias	5,6
Defeitos do Septo Interventricular	3,5
Coarctação de aorta	3,3
Tetralogia de Fallot	4,4
Truncus Arteriosus	2,5
Defeitos do Septo Atrioventricular	2,6

Fonte: Adaptado de Boneva *et al.*²⁰⁰

Apesar de ainda alta, com os avanços da medicina, a mortalidade por CC tem decaído, conforme ilustra a Figura 27:

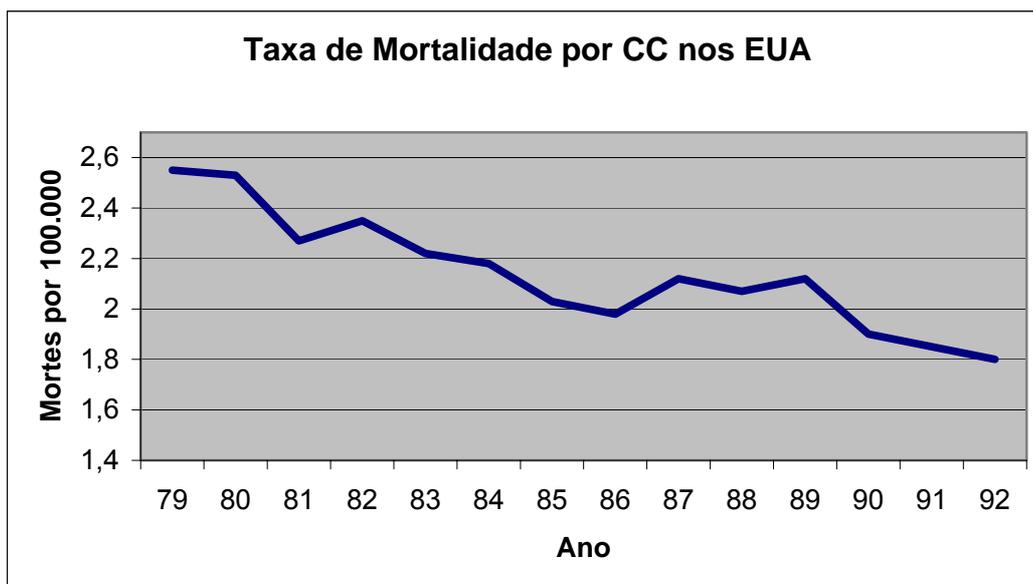


Figura 27 – Taxa de mortalidade por CC nos EUA, ajustado para a idade. Adaptado de Boneva *et al.* Mortality associates with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001; 103:2376-81

O prognóstico para as CC pode ser melhorado, no caso de existir um diagnóstico pré-natal, em especial para os casos de: (1) síndrome hipoplásica do coração esquerdo^{201;202}; (2) transposição de grandes artérias²⁰³ e (3) coarctação de aorta²⁰⁴. Conforme observa-se na Tabela 22 (página 81), estes defeitos correspondem a praticamente 1/3 das causas de morte infantil por CC.

Deste modo, sabendo que é possível melhorar o prognóstico do RN quando o diagnóstico da CC é feito ainda no período pré-natal, fica clara a importância de uma metodologia de rastreamento desses defeitos. Os valores obtidos com a translucência nugal isolada, apesar de mais eficientes que a maioria das indicações clássicas de ecocardiografia fetal, ainda deixam a desejar. A sensibilidade do exame é baixa e o número de falso-positivos é alto.

Sugere-se a realização de um estudo agrupando, além da TN, outras variáveis de risco conhecidas (em particular o ducto venoso) para o cálculo de um risco composto, verificando se dessa forma é possível melhorar a sensibilidade do método e reduzir o número de falso-positivos.

6 CONCLUSÕES

1. A sensibilidade da TN para rastrear cardiopatia congênita foi de 20% e a especificidade foi de 95%, quando utilizamos o 95º percentil como ponto de corte.
 2. A acurácia do teste na amostra estudada foi de 94,6%, sendo o valor preditivo positivo de 2,1% e o valor preditivo negativo de 99,5%, usando como ponto de corte o 95º percentil.
 3. Foi comprovada, por meio da análise estatística, a associação entre CC e TN aumentada, entretanto não dispomos de subsídios para determinar se esta relação é do tipo causa-efeito.
-

7 ANEXOS

7.1 Anexo I – Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 2 de julho de 2004.
CEP 0665/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) RAFAEL FREDERICO BRUNS
Disciplina/Departamento: Obstetrícia/Tocoginecologia da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “**Translucência nucal aumentada e malformações cardíacas**”.

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **29/dezembro/2004**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **27/junho/2005**.

Atenciosamente

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

“Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa.”

7.2 Anexo II – Confirmação Eletrônica do Recebimento do 1º Relatório Parcial Enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa

Rafael Frederico Bruns

From: "Mail Delivery System" <postmaster@unifesp.epm.br>
To: <rbruns.toco@unifesp.epm.br>
Sent: domingo, 19 de dezembro de 2004 11:52
Subject: Delivery Confirmation

With reference to your message with the subject:
"1o. Relatório Parcial"

Your message was successfully delivered to the following addresses:
<cepunifesp@epm.br>

----- Beginning of message follows -----

Return-path: <rbruns.toco@unifesp.epm.br>
Received: from ema.epm.br (200.17.25.234) by unifesp.epm.br (Mercury 1.47) with ESMTP;
19 Dec 04 10:52:42 -300
Received: from localhost (localhost.localdomain [127.0.0.1])
by ema.epm.br (Postfix) with ESMTP
id 092315A102; Sun, 19 Dec 2004 10:50:42 -0200 (BRDT)
Received: from proxy.pucpr.br (tuiu.epm.br [200.17.25.11])
by ema.epm.br (Postfix) with ESMTP
id A8CC95A0E3; Sun, 19 Dec 2004 10:50:37 -0200 (BRDT)
To: cepunifesp@epm.br
From: Rafael Frederico Bruns <rbruns.toco@unifesp.epm.br>
Subject: 1o. Relatório Parcial
Reply-To: rbruns.toco@unifesp.epm.br
Cc: rafa@bruns.med.br
Date: Sun, 19 Dec 2004 10:48:42 -0200
Date: Sun, 19 Dec 2004 10:48:42 -0200

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murta CGV, França LC. Medida da Translucência Nucal no Rastreamento de Anomalias Cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24:167-73.
 2. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990;336:1133.
 3. Brizot ML, Zugaib M. A translucência nuchal deve ser solicitada na rotina pré-natal? *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:356.
 4. Azar GB, Snijders RJ, Gosden C, Nicolaidis KH. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:46-57.
 5. Nicolaidis KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-07.
 6. Nicolaidis KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992;7:123-31.
 7. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:265-68.
 8. Murta CGV. Dopplerfluxometria aplicada ao duto venoso no primeiro trimestre: ênfase na detecção das aneuploidias [tese]. 2001. Universidade Federal de São Paulo.
 9. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP. Detection of functional changes of the fetal heart in the first trimester of gestation. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:745-50.
 10. Haak MC, van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2003;9:175-84.
 11. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaidis KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
 12. Galindo A, Comas C, Martinez JM, Gutierrez-Larraya F, Carrera JM, Puerto B et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:163-70.
-

13. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP, França LC. Alterações cromossômicas e cardíacas: novas perspectivas com o emprego do Doppler colorido. *Radiol Bras* 1999;32:169-73.
 14. Gagnon AL, Wilson RD. Fetal anomalies: what is the diagnosis when the chromosomes are normal? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:254-60.
 15. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis 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;352:343-46.
 16. Nicolaidis KH, Sebire NJ, Snijders RJ. O Exame Ultra-Sonográfico entre 11-14 semanas. *Diagnóstico de Anomalias Fetais*. Consenza: Parthenon Publishing Group, 2000.
 17. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:239-43.
 18. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:242-46.
 19. Bilardo CM. Increased nuchal translucency and normal karyotype: coping with uncertainty. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:99-101.
 20. Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttman RE, Wladimiroff JW et al. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996;94:67-72.
 21. Carrera JM, Torrents M, Mortera C, Cusi V, Munoz A. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:174-79.
 22. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Tegnander E, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:117-26.
 23. Luck CA. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries. *BMJ* 1992;304:1474-78.
 24. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:313-19.
 25. Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:372-80.
-

26. Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. Gruppo Piemontese for Prenatal Screening of Congenital Heart Disease. *Prenat Diagn* 1997;17:901-06.
 27. Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pal A, Szabo J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:124-28.
 28. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.
 29. Gembruch U, Knopfle G, Chatterjee M, Bald R, Hansmann M. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Obstet Gynecol* 1990;75:496-98.
 30. Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:310-17.
 31. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-05.
 32. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:106-10.
 33. Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2003;23:985-89.
 34. Cohen MS. Fetal diagnosis and management of congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2001;28:11-vi.
 35. Snider AR. Two-dimensional and Doppler echocardiographic evaluation of heart disease in the neonate and fetus. *Clin Perinatol* 1988;15:523-65.
 36. Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ* 1992;304:671-74.
 37. Allan LD. A practical approach to fetal heart scanning. *Semin Perinatol* 2000;24:324-30.
 38. Devine PC, Simpson LL. Nuchal translucency and its relationship to congenital heart disease. *Semin Perinatol* 2000;24:343-51.
-

39. Buskens E, Stewart PA, Hess J, Grobbee DE, Wladimiroff JW. Efficacy of fetal echocardiography and yield by risk category. *Obstet Gynecol* 1996;87:423-28.
 40. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002;88:387-91.
 41. Calzolari E, Cavazzuti GB, Cocchi G, Contrino C, Magnani C, Moretti M et al. Congenital malformations in 100,000 consecutive births in Emilia Romagna region, northern Italy: comparison with the EUROCAT data. *Eur J Epidemiol* 1987;3:423-30.
 42. Stern RC. Congenital Anomalies. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics: 16th Edition*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000.
 43. DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em <http://decs.bvs.br/>. Acessado em 20/01/2005.
 44. Campbell M. Incidence of cardiac malformations at birth and later, and neonatal mortality. *Br Heart J* 1973;35:189-200.
 45. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-36.
 46. Hoffman JI, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 1965;16:634-53.
 47. Neal WA, Bessinger FB, Jr., Hunt CE, Lucas RV, Jr. Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1975;86:127-32.
 48. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995;16:155-65.
 49. Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:409-13.
 50. Nora JJ, Nora AH. Genetic epidemiology of congenital heart diseases. *Prog Med Genet* 1983;5:91-137.
 51. Wladimiroff JW, Stewart PA, Sachs ES, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis and management of congenital heart defect: significance of associated fetal anomalies and prenatal chromosome studies. *Am J Med Genet* 1985;21:285-90.
 52. Nora JJ. Causes of congenital heart diseases: old and new modes, mechanisms, and models. *Am Heart J* 1993;125:1409-19.
-

53. Moore KL, Persaud TVN. O Sistema Cardiovascular. In: Moore KL, Persaud TVN, editors. *Embriologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan SA; 1994. p. 284-327.
 54. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004;25:191-200.
 55. Pinsky B. *Review of Medical Embryology*. New York: McMillan, 1982:291-355.
 56. Kathiriya IS, Srivastava D. Left-right asymmetry and cardiac looping: implications for cardiac development and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 2000;97:271-79.
 57. Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990;82:332-40.
 58. Yutzey KE, Rhee JT, Bader D. Expression of the atrial-specific myosin heavy chain AMHC1 and the establishment of anteroposterior polarity in the developing chicken heart. *Development* 1994;120:871-83.
 59. Franco D, Kelly R, Lamers WH, Buckingham M, Moorman AF. Regionalized transcriptional domains of myosin light chain 3f transgenes in the embryonic mouse heart: morphogenetic implications. *Dev Biol* 1997;188:17-33.
 60. de la Pompa JL, Timmerman LA, Takimoto H, Yoshida H, Elia AJ, Samper E et al. Role of the NF-ATc transcription factor in morphogenesis of cardiac valves and septum. *Nature* 1998;392:182-86.
 61. Smith DW. Síndromes dismórficos de defectos primarios múltiples. *Atlas de malformaciones somatis en el niño*. Barcelona: Editorial Pediátrica; 1972. p. 18.
 62. Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circulation* 1968;38:604-17.
 63. Fraser FC, Hunter AD. Etiologic relations among categories of congenital heart malformations. *Am J Cardiol* 1975;36:793-96.
 64. Boughman JA, Berg KA, Astemborski JA, Clark EB, McCarter RJ, Rubin JD et al. Familial risks of congenital heart defect assessed in a population-based epidemiologic study. *Am J Med Genet* 1987;26:839-49.
 65. Johnson MC, Payne RM, Grant JW, Strauss AW. The genetic basis of paediatric heart disease. *Ann Med* 1995;27:289-300.
 66. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996;20:465-72.
 67. Kirby ML, Turnage KL, III, Hays BM. Characterization of conotruncal malformations following ablation of "cardiac" neural crest. *Anat Rec* 1985;213:87-93.
-

68. Atkins DL, Clark EB, Marvin WJ, Jr. Foramen ovale/atrial septum area ratio: a marker of transatrial blood flow. *Circulation* 1982;66:281-83.
 69. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. *Annu Rev Physiol* 1998;60:309-25.
 70. Van Mierop LH, Gessner IH. Pathogenetic mechanisms in congenital cardiovascular malformations. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15:67-85.
 71. Kurnit DM, Aldridge JF, Matsuoka R, Matthysse S. Increased adhesiveness of trisomy 21 cells and atrioventricular canal malformations in Down syndrome: a stochastic model. *Am J Med Genet* 1985;20:385-99.
 72. Neill CA. Development of the pulmonary veins; with reference to the embryology of anomalies of pulmonary venous return. *Pediatrics* 1956;18:880-87.
 73. Yost HJ. The genetics of midline and cardiac laterality defects. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:185-89.
 74. Icardo JM, Sanchez d, V. Spectrum of heart malformations in mice with situs solitus, situs inversus, and associated visceral heterotaxy. *Circulation* 1991;84:2547-58.
 75. Schidlow DV, Katz SM, Turtz MG, Donner RM, Capasso S. Polysplenia and kartagener syndromes in a sibship: association with abnormal respiratory cilia. *J Pediatr* 1982;100:401-03.
 76. Pandya PP, Johnson SP, Malligianis P, Nicolaidis KH. First trimester fetal nuchal translucency and screening for chromosomal abnormalities. In: Jurkovic D, Jauiaux A, editors. *Ultrasound and early pregnancy*. London: Parthenon Publishing; 1996. p. 81-94.
 77. Morris J, Wald N. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2000;20:685-86.
 78. Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, Breg WR, Hobbins JC, Berkowitz RL et al. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history. *N Engl J Med* 1983;309:822-25.
 79. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD, Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1371-76.
 80. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-69.
 81. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
-

82. 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;10:643-51.
 83. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:334-37.
 84. Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998;18:281-86.
 85. Pajkrt E, de Graaf IM, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilardo CM. Weekly nuchal translucency measurements in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91:208-11.
 86. Bernardino F, Cardoso R, Montenegro N, Bernardes J, de Sa JM. Semiautomated ultrasonographic measurement of fetal nuchal translucency using a computer software tool. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:51-54.
 87. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes BM, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:957-62.
 88. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1201-04.
 89. Maymon R, Tercanli S, Dreazen E, Sartorius G, Holzgreve W, Herman A. Comparison of pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency (NT) expressed in NT MoM or delta-NT. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:477-81.
 90. Krahenmann F, Ostensen M, Stallmach T, Huch A, Chaoui R. In utero first trimester exposure to low-dose methotrexate with increased fetal nuchal translucency and associated malformations. *Prenat Diagn* 2002;22:489-90.
 91. Niemimaa M, Heinonen S, Seppala M, Ryyananen M. The influence of smoking on the pregnancy-associated plasma protein A, free beta human chorionic gonadotrophin and nuchal translucency. *BJOG* 2003;110:664-67.
 92. Bartha JL, Wood J, Kyle PM, Soothill PW. The effect of metabolic control on fetal nuchal translucency in women with insulin-dependent diabetes: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:451-54.
 93. Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, She BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2002;22:747-51.
 94. Chen M, Lam YH, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Tang R et al. The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002;22:576-78.
-

95. Thilaganathan B, Khare M, Williams B, Wathen NC. Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:112-14.
 96. de Graaf IM, Muller MA, Zuylen-Vie AA, Bleker OP, Bilardo CM. The influence of fetal position on nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:520-22.
 97. Lam YH, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS et al. The effect of fetal gender on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2001;21:627-29.
 98. Yaron Y, Wolman I, Kupferminc MJ, Ochshorn Y, Many A, Orr-Urtreger A. Effect of fetal gender on first trimester markers and on Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2001;21:1027-30.
 99. Hyett JA, Brizot ML, Von Kaisenberg CS, McKie AT, Farzaneh F, Nicolaides KH. Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. *Obstet Gynecol* 1996;87:506-10.
 100. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Morphometric analysis of the great vessels in early fetal life. *Hum Reprod* 1995;10:3045-48.
 101. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relationship to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995;10:3049-51.
 102. Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol (Berl)* 1998;197:105-24.
 103. Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91:319-23.
 104. Holzgreve W. Non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:307-08.
 105. Nicolaides KH, Rodeck CH, Lange I, Watson J, Gosden CM, Miller D et al. Fetoscopy in the assessment of unexplained fetal hydrops. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:671-79.
 106. Nicolaides KH, Rodeck CH, Millar DS, Mibashan RS. Fetal haematology in rhesus isoimmunisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:661-63.
 107. Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996;16:342-44.
-

108. Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJ, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:212-15.
 109. Gittenberger-De Groot AC, Van Den Akker NM, Bartelings MM, Webb S, van Vugt JM, Haak MC. Abnormal lymphatic development in trisomy 16 mouse embryos precedes nuchal edema. *Dev Dyn* 2004;230:378-84.
 110. van der Putte SC, van Limborgh J. The embryonic development of the main lymphatics in man. *Acta Morphol Neerl Scand* 1980;18:323-35.
 111. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:78-82.
 112. Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC et al. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:156-61.
 113. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:782-86.
 114. Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U et al. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:9-14.
 115. 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;5:26-29.
 116. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:161-63.
 117. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BT, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797-805.
 118. Faria M, Quintino S, Pettersen H. Rastreamento ultra-sonográfico de anomalias cromossômicas através da medida da translucência nuchal: análise de 231 fetos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1997;19:19-30.
 119. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-58.
-

120. Pajkrt E, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:156-62.
 121. Acácio GL. Translucência nuchal como marcador ultra-sonográfico de cromossomopatia fetal [tese]. 1999. Universidade Estadual de Campinas.
 122. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:652-55.
 123. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-86.
 124. 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;17:295-300.
 125. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-26.
 126. Martinez JM, Borrell A, Antolin E, Puerto B, Casals E, Ojuel J et al. Combining nuchal translucency with umbilical Doppler velocimetry for detecting fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:11-14.
 127. 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;12:380-84.
 128. 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;14:307-10.
 129. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2001;25:32-37.
 130. 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;109:1015-19.
 131. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:341-45.
-

132. 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;17:52-57.
 133. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP. Anomalias cromossômicas e suas circunstâncias: condição cardíaca fetal mediada pelo duto. *Femina* 1998;26:641-46.
 134. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP, França LC. Fluxo reverso no duto venoso: nova perspectiva na detecção de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999;21:371-76.
 135. Murta CGV. Dopplervelocimetria no rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Soc Bras Med Fetal* 2000;5:23-27.
 136. Murta CGV, Ávila MAP, Moron AF. Síndrome de Down: novo critério de risco com base no Doppler de duto venoso entre 10 e 14 semanas de gestação. *Rev Soc Bras Med Fetal* 2002;8:5-14.
 137. Murta CGV, Ávila MAP, Moron AF. Detecção da síndrome de Down: ênfase no Doppler do duto venoso. *GO Atual* 2002;3:20-31.
 138. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:308-14.
 139. Kelekci S, Yazicioglu HF, Oguz S, Inan I, Yilmaz B, Sonmez S. Nasal Bone Measurement during the 1st Trimester: Is It Useful? *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:91-95.
 140. Allan LD, Chita SK, Sharland GK, Fagg NL, Anderson RH, Crawford DC. The accuracy of fetal echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. *Int J Cardiol* 1989;25:279-88.
 141. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:36-39.
 142. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:496-500.
 143. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002;22:930-32.
 144. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:27-30.
-

145. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-67.
 146. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:31-35.
 147. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-85.
 148. Adekunle O, Gopee A, el Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999;72:457-60.
 149. Zosmer N, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:829-33.
 150. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1029-34.
 151. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330-35.
 152. Benson DW. The genetics of congenital heart disease: a point in the revolution. *Cardiol Clin* 2002;20:385-94, vi.
 153. Payne RM, Johnson MC, Grant JW, Strauss AW. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995;91:494-504.
 154. Johnson MC, Hing A, Wood MK, Watson MS. Chromosome abnormalities in congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1997;70:292-98.
 155. Johnson MC, Watson MS, Strauss AW. Chromosome 22q11 monosomy and the genetic basis of congenital heart disease. *J Pediatr* 1996;129:1-3.
 156. Pajkrt E, Weisz B, Firth HV, Chitty LS. Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn* 2004;24:1104-15.
 157. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114:79-86.
-

158. Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat Diagn* 2004;24:1116-22.
 159. Greenwood RD, Rosenthal A, Parisi L, Fyler DC, Nadas AS. Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 1975;55:485-92.
 160. Harrison CJ, Kempinski H, Hammond DW, Kearney L. Molecular cytogenetics in childhood leukemia. *Methods Mol Med* 2004;91:123-37.
 161. Salman M, Jhanwar SC, Ostrer H. Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? *Clin Genet* 2004;66:265-75.
 162. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1717-19.
 163. Fermont L, De Geeter B, Aubry M, Kachener J, Sidi D. A close collaboration between obstetricians and cardiologists allows antenatal detection of severe cardiac malformations by 2D echocardiography. (abstract). *Proceedings of the Second World Congress of Paediatric Cardiology* 1986;10.
 164. Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:220-25.
 165. Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn* 2004;24:1123-29.
 166. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:923-29.
 167. Meyer-Wittkopf M, Simpson JM, Sharland GK. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:8-10.
 168. Skoll MA, Sharland GK, Allan LD. Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:309-12.
 169. Kleinman CS, Donnerstein RL, DeVore GR, Jaffe CC, Lynch DC, Berkowitz RL et al. Fetal echocardiography for evaluation of in utero congestive heart failure. *N Engl J Med* 1982;306:568-75.
 170. Allan LD, Sharland GK, Chita SK, Lockhart S, Maxwell DJ. Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:8-11.
 171. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1121-32.
-

172. Allan L. Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart* 2000;83:367.
 173. Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E et al. Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997;96:550-55.
 174. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Hals J, Sorland SJ. Early clinical screening of neonates for congenital heart defects: the cases we miss. *Cardiol Young* 1999;9:169-74.
 175. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 1998;18:519-23.
 176. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:872-76.
 177. Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ* 1998;317:307-12.
 178. Weeks DL, Noteboom JT. Using the number needed to treat in clinical practice. *Arch.Phys.Med Rehabil.* 2004;85:1729-31.
 179. Gonçalves L. Acurácia da ultra-sonografia para detecção de anomalias congênitas. *Rev Soc Bras Med Fetal* 2000;5:512.
 180. Cooper MJ, Enderlein MA, Dyson DC, Roge CL, Tarnoff H. Fetal echocardiography: retrospective review of clinical experience and an evaluation of indications. *Obstet Gynecol* 1995;86:577-82.
 181. Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1741-47.
 182. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:380-85.
 183. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:30-36.
 184. Simpson J. Echocardiographic evaluation of cardiac function in the fetus. *Prenat Diagn* 2004;24:1081-91.
 185. Why is nuchal translucency on the cover of the American Journal of Obstetrics and Gynecology? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:E1.
 186. Tegnander E, Eik-Nes SH. OC005: The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:217.
-

187. Klein SK, Cans C, Robert E, Jouk PS. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in Isere County, France. *Prenat Diagn* 1999;19:318-22.
 188. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* 1995;48:119-30.
 189. Simpson LL, Malone F, Bianchi D, Ball R, Nyberg D, Comstock CH et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease - A population-based screening study (the FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:S3-S4.
 190. Hill AB. The environment and disease: association and causation. *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
 191. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1486-90.
 192. 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;20:14-21.
 193. Hyett J. Does nuchal translucency have a role in fetal cardiac screening? *Prenat Diagn* 2004;24:1130-35.
 194. Roodpeyma S, Kamali Z, Afshar F, Naraghi S. Risk factors in congenital heart disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41:653-58.
 195. Romano-Zelekha O, Hirsh R, Blieden L, Green M, Shohat T. The risk for congenital heart defects in offspring of individuals with congenital heart defects. *Clin Genet* 2001;59:325-29.
 196. Deng J, Rodeck CH. New fetal cardiac imaging techniques. *Prenat Diagn* 2004;24:1092-103.
 197. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:380-87.
 198. Vinals F, Mandujano L, Vargas G, Giuliano A. Prenatal diagnosis of congenital heart disease using four-dimensional spatio-temporal image correlation (STIC) telemedicine via an Internet link: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:25-31.
 199. Gonçalves L, Lee W, Espinoza J, Huang R, Chaiworapongsa T, Schoen M et al. OC182: Four-dimensional fetal echocardiography with Spatio Temporal Image Correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:50.
-

200. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation* 2001;103:2376-81.
 201. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269-73.
 202. Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ. Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001;107:1277-82.
 203. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-18.
 204. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67-69.
-

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Hother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. São Paulo, 2001.

Bueno FS. Dicionário da Língua Portuguesa. Editora FDT, São Paulo, 1996.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica. Porto Alegre, Artes Médicas, 1989.

Marques, JM. Bioestatística. Curitiba, Juruá Editora, 2003.

Norusis MJ. SPSS for Windows Base System Users' Guide Release 6.0. SPSS Inc, Chicago, 1993.

Soares JF, Siqueira AL. Introdução à estatística médica. Departamento de Estatística – UFMG, Belo Horizonte, 1999.

ABSTRACT

Objectives: Assess the accuracy of the nuchal translucency (NT) measurement between 11 weeks and 13 weeks and 6 days of gestation as a sonographic marker to screen for congenital heart defects (CHD). **Methods:** Multicentric retrospective study, analyzing single pregnancies from euploid fetuses. NT measurement was performed in the first trimester, when fetuses had from 45 to 84 mm of crown-rump length (CRL), according to the criteria established by the Fetal Medicine Foundation. **Results:** 3.664 pregnancies were analyzed and 20 newborns had CHD diagnosed until the first month of life (prevalence of 0,55%). The median NT of the fetuses with CHD was 1,70 mm and 1,60 mm for fetuses without CHD. No significant difference was found (Mann-Whitney test, $p > 0,05$). The sensitivity of NT in detection of CHD varied from 15 to 20%, with a range of false positive probability from 86,4 to 97,9%, depending on the cut-off point used. However, the odds ratio was high, compared to the classic indications of echocardiography, ranging from 4,7 to 33,7 according to the cut-off point. **Conclusion:** in spite of the low sensitivity of the test, enlarged NT is an important risk factor for CHD and should be used in prenatal screening for CHD.
