

Rastreamento Antenatal da Síndrome de Down Utilizando Parâmetros Ultra-sonográficos

Screening for Fetal Down Syndrome Using Ultrasonographic Parameters

Victor Bunduki, Rodrigo Ruano, Cleisson Fábio Andrioli Peralta, Javier Miguelez, Mário Burlachinni de Carvalho, Carlos Tadashi Yoshizaki, Marcelo Zugaib

RESUMO

Objetivo: avaliar o valor de parâmetros ultra-sonográficos para o diagnóstico da síndrome de Down fetal (T21), com a finalidade de permitir sua aplicação na prática clínica rotineira.

Métodos: estudo do tipo coorte transversal prospectivo, utilizando múltiplos parâmetros ultra-sonográficos para predição da T21. Foram avaliados 1662 exames ultra-sonográficos no estudo de coorte e outros 289 exames como amostra diferencial para testar a curva de normalidade, de outubro de 1993 a novembro de 2000. A análise estatística se baseou no cálculo das variabilidades intra e interoperadores, na construção das curvas de normalidade dos parâmetros e provas de validação destas, nos cálculos de sensibilidade, especificidade, risco relativo, razão de probabilidade e dos valores preditivos pós-teste.

Resultados: entre os 1662 casos do estudo, ocorreram 22 casos (1,32%) de fetos com T21. As curvas de normalidades foram construídas para os parâmetros espessura nucal, relação fêmur/pé e comprimento dos ossos próprios do nariz, sendo que a pelve renal obedeceu a distribuição semiquantitativa e o nível de corte estabelecido foi de 4,0 mm. Os valores de sensibilidade, especificidade, taxa de falso-positivos, risco relativo e razão de probabilidade para espessura da prega nucal acima do percentil 95 foram respectivamente 54,5%, 95,2%, 4,9%, 20,2 e 11. Para medida dos ossos próprios do nariz abaixo do percentil 5, os valores obtidos foram 59,0%, 90,1%, 9,0%, 13,4 e 6,5. Para a relação fêmur/pé abaixo do percentil 5, 45,5%, 84,4%, 15,6%, 3,7 e 2,6. Para a presença de bacinete >4,0 mm, 36,4%, 89,2%, 10,9%, 4,5 e 3,4. Para a ausência da falange média do quinto dedo, 22,7%, 98,1%, 1,9%, 13,2 e 11,9. Para a presença de anomalias estruturais, 31,8%, 98,7%, 1,3%, 27,2 e 24,8. A partir do cálculo da razão de probabilidade e da incidência de T21 nas diversas idades maternas, construiu-se tabela para risco pós-teste dos parâmetros ultra-sonográficos estudados.

Conclusões: foram estabelecidas as curvas de normalidade e os índices para cálculo de risco populacional da síndrome de Down fetal utilizando diferentes idades maternas e os fatores multiplicadores por nós propostos. Não foi possível estabelecer curva de normalidade para o parâmetro medida da pelve renal, pois seus resultados tiveram comportamento semiquantitativo, tendo sido, portanto, analisados por faixa de normalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Trissomia 21. Síndrome de Down. Diagnóstico pré-natal. Rastreamento.

Serviço de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Correspondência:
Victor Bunduki
Rua Oswaldo Moreira Pompeo, 61 - Paraíso
04001-115 - São Paulo - SP
Telefone: (11) 3885-4585; Fax: (11) 3885-4585
e-mail: victor.bunduki@hcnet.usp.br

Introdução

A trissomia do cromossomo 21 (T21), ou síndrome de Down, é responsável pela metade das aneuploidias registradas na espécie humana, se considerados os exames de cariótipo fetal, sendo a mais prevalente quando considerados os nascidos vivos¹⁻³.

Os sinais descritos para T21 na ultra-sonografia são vários, dentre eles: fêmur curto, ossos do nariz curtos, falange média do 5º dedo dos membros superiores ausente ou hipoplásica, úmero curto, cistos de plexo coróide, intestino fetal hiperecogênico, aumento do ângulo ilíaco, espessamento anormal da nuca, hipotonia pielocalicial renal e malformações estruturais, em especial as cardíacas, as dilatações do sistema ventricular cerebral e do trato digestivo⁴⁻¹⁰.

Sabe-se, no entanto, que pequenas anormalidades estruturais ou de biometria podem ser encontradas em fetos normais e em fetos portadores da T21, sendo variável a expressividade destas anomalias. Torna-se evidente, então, que a escolha de níveis de corte, para considerar um parâmetro alterado ou não, tem participação extremamente importante no rendimento do programa de rastreamento.

Inúmeros relatos de marcadores ultra-sonográficos isolados deram origem a trabalhos com propostas de realizar o rastreamento utilizando vários parâmetros concomitantes, na tentativa de aumentar a sensibilidade e diminuir os falso-positivos. Infelizmente, os níveis de corte e o rendimento desses parâmetros ainda não foram avaliados de maneira indiscutível. Os níveis de corte arbitrários, a diversidade de parâmetros e as casuísticas pequenas contribuíram para a dificuldade de validação dos múltiplos parâmetros ultra-sonográficos para a predição da T21 fetal. Além disso, não foram publicadas, até o momento, curvas de normalidade para parâmetros muito utilizados, como a medida dos ossos nasais, por exemplo.

O estabelecimento de curvas e sua validação, em população distinta, de casos normais, para depois escolher os melhores níveis de corte, levando em conta o balanço entre sensibilidade e a taxa de falso-positivos, seria uma grande contribuição para a uniformização e o aumento do rendimento dos programas de rastreamento da T21 fetal, por meio da ultra-sonografia no segundo trimestre.

Diante disso, a proposta do presente estudo foi de avaliar o valor de alguns parâmetros ultra-sonográficos para o diagnóstico da T21 fetal, a fim de propor o seu eventual uso em rotina clínica.

Casuística e Método

Este estudo é do tipo coorte transversal prospectiva para predição da síndrome de Down fetal utilizando-se análise de múltiplos parâmetros ultra-sonográficos.

Durante o período de outubro de 1993 a novembro de 2000, foram avaliados 2212 exames

de ultra-sonografia (USG) realizados na Clínica Obstétrica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e em clínica privada.

Os critérios de inclusão foram: idade materna igual ou superior a 35 anos, gestação única, idade gestacional entre 16 e 24 semanas completas e resultado de cariótipo fetal desconhecido pelo operador e pela paciente no momento do exame.

Os critérios de exclusão foram: antecedente obstétrico de aneuploidia; achado anormal ou presença de malformação fetal em exame de USG prévia, diagnóstico de óbito fetal no momento do exame e não-obtenção do resultado da gestação.

A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação ou pela correção da ultra-sonografia do primeiro trimestre.

A idade materna variou de 35 a 47 anos, com média de 38,5 anos e mediana de 38 anos. A idade gestacional no momento da ultra-sonografia variou de 16 semanas a 24 semanas, com média em 20,5 semanas e mediana na 22ª semana.

Cento e oitenta e quatro (11,1%) exames foram realizados antes da coleta de líquido amniótico e o resultado do cariótipo fetal serviu para o conhecimento do desfecho do caso. Em 1477 casos (88,9%) não foi realizada amniocentese após o exame ultra-sonográfico e o desfecho quanto à T21 foi conhecido após o nascimento.

Os exames ultra-sonográficos foram realizados por quatro operadores (ou sob supervisão direta destes) treinados e qualificados em USG obstétrica e morfológica fetal e membros do setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Um número foi atribuído a cada um dos quatro operadores e uma amostra de 20 exames de cada um foi submetida à análise estatística, para avaliar a variação interoperadores. Foram utilizados aparelhos de USG que aceitam medidas de décimo de milímetros das seguintes marcas: Toshiba SSA 140 A (Toshiba, Japão); Toshiba ECCO Cee (Toshiba, Japão); Ultramark 9, Advanced Technology Laboratories, EUA; Siemens Quantum 2000 (Siemens, Alemanha).

Foram considerados para serem testados quanto ao desfecho os seguintes parâmetros, quantitativos e qualitativos, doravante ditos marcadores, obtidos por meio da ultra-sonografia morfológica realizada entre a 16 e 24ª semana de idade gestacional:

- 1) Parâmetros qualitativos: presença de anomalia estrutural (MF): os achados anormais de estruturas fetais incluíram malformações no sentido estrito, mas também qualquer outra alteração observada em estruturas fetais, fossem órgãos ou partes moles; ausência da falange mé-

dia do quinto dedo dos membros superiores (F5); observaram-se sempre as duas mãos e foi considerado marcador positivo se ao menos a falange média do quinto dedo de uma delas não foi visualizada.

- 2) Parâmetros quantitativos: a) espessura da prega nucal (PN): esta medida foi obtida por meio de corte transversal do sistema nervoso central, ligeiramente oblíquo e caudal, passando pelo tálamo, pedúnculo cerebral, cerebelo e fossa posterior, medindo-se a distância em milímetros, incluindo até 1 casa decimal, da borda externa da tábua occipital até a borda externa da pele; b) medida da pelve renal fetal (PR): esta medida foi obtida em corte transversal estrito do abdome fetal em nível das lojas renais, corte em que são visíveis os núcleos de ossificação dos arcos vertebrais posteriores simétricos, o corpo anterior da vértebra e a aorta abdominal em corte transversal estrito. A medida foi efetuada da região posterior para a anterior do bacinete, em milímetros. Quando os bacinetes dos dois rins eram visíveis, considerou-se o que apresentou maior medida e, se não eram visíveis, estes eram considerados como não mensuráveis, ou seja, valor igual a zero; c) relação comprimento do fêmur/comprimento do pé (F/P): o comprimento do fêmur foi obtido em corte longitudinal do osso paralelo ao feixe de ondas, sempre medindo o fêmur mais perto do transdutor, independentemente de ser o esquerdo ou direito. A medida foi realizada em milímetros do limite proximal ao limite distal da diáfise do osso. A medida do comprimento do pé foi obtida em corte plantar, medindo-se a distância em milímetros da extremidade posterior do pé até a extremidade do dedo mais longo, ambos podendo incluir até uma casa decimal. A relação fêmur/pé foi obtida pela divisão dos valores obtidos na medida de cada um destes, não havendo unidade de medida para esta relação; d) comprimento dos ossos próprios do nariz (OPN): a medida do comprimento dos OPN foi obtida por meio de corte sagital estrito do pólo cefálico fetal, identificando-se a linha hiperecogênica correspondente à ossificação destes ossos. Neste corte visualizam-se, ainda, o *filtrum*, a maxila, a mandíbula e o mento. Os OPN foram medidos em milímetros ao longo de seu eixo longitudinal máximo, ou seja, de sua porção proximal junto ao osso frontal até a sua porção distal, aceitando-se uma casa decimal.

Se a gestante fosse submetida à amniocentese após o exame ultra-sonográfico, o resultado do cariótipo era obtido ainda no período pré-natal. Caso contrário, a avaliação do conceito era obtida pelo contato dos pesquisadores com a paciente após a alta do berçário ou com o médico que a assistiu

durante o pré-natal e certificou-se da ocorrência ou não de T21, por exame do neonato. Em casos de aborto ou parto prematuro com óbito, a obtenção do resultado era baseada no fenótipo (exame clínico ou de necrópsia).

Cálculo da variabilidade intra-operador: foi estudada pela análise de exames escolhidos aleatoriamente em diferentes períodos do estudo, comparando-os pelo teste de Kruskal-Wallis, com significância das diferenças quando $p < 0,05$.

Cálculo da variabilidade interoperadores: foi estudada obtendo-se aleatoriamente 20 exames de cada operador, sem identificação conhecida. Foram analisados os parâmetros quantitativos, considerando diferença estatisticamente significativa entre os operadores quando o $p < 0,05$ pelo teste de Kruskal Wallis.

A construção da curva de normalidade foi obtida por meio de modelo de regressão logística não linear obedecendo a modelo polinomial de quarta ordem (r de 0,98 a 1,00).

Prova de validação da curva de normalidade construída: foram utilizadas as medidas dos referidos parâmetros de 289 casos (amostra diferencial) obtidos pelo primeiro autor do estudo em período subsequente ao do fechamento da coorte e esta amostra foi testada por idade gestacional por comparação da curva ROC (*receiver operator characteristic*) e porcentagem de casos diferenciais que se distribuam sob a curva ROC.

Foram calculadas a incidência, a sensibilidade, a especificidade, a taxa de falsos positivos, o risco relativo (RR) e a razão de probabilidade ou *likelihood ratio* (LR) de T21.

O presente protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP, assim como pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Resultados

Foram examinados 2212 casos nas duas fases desse estudo. Para a construção das curvas de normalidade, foram estudados 1923 fetos (fase de construção do modelo), entre outubro de 1993 até dezembro de 1999. Em 1662 casos dessa fase (86,7%), obteve-se o resultado da condição do conceito, ou seja, foi possível a determinação da presença ou não de T21. Os casos de T21 identificados nesse grupo não foram incluídos na construção das curvas de normalidade. Em 261 casos dessa fase (13,3%), não foi possível a obtenção do desfecho da gestação. Uma segunda amostra (amostra diferencial), com 289 casos de fetos nor-

mais, estudados entre janeiro e novembro de 2000, foi utilizada para testar a curva de normalidade. Houve, então, 1640 casos de fetos normais que foram alocados para a construção das curvas de normalidade e 289 casos de amostra diferencial de fetos normais para validar as curvas obtidas na fase de coorte.

O operador número 1, o primeiro autor do estudo, realizou 1079 exames na amostra (64,9%). Quanto à variação intra-operador, não foi evidenciada diferença significativa nos resultados obtidos pelo principal operador em relação aos diferentes períodos aferidos.

As diferenças interoperadores não se mostraram significativas, quando testadas pelo teste de Kruskal-Wallis, para os parâmetros F/P, OPN e PR ($p(s) = 0,034, 0,04, 0,01$, respectivamente). Houve diferença, apesar de pouco significativa, de um operador em relação aos demais quanto à medida da prega nucal ($p=0,055$), este foi posteriormente identificado como o operador número 1, que apresentou uma tendência a obter medidas pouco abaixo dos outros operadores.

Na nossa coorte ocorreram 22 casos de T21 (1,32%) e 1640 casos de fetos normais (98,68%) em relação à síndrome de Down. A Tabela 1 apresenta os casos de T21 fetal com as idades maternas e gestacionais e os resultados dos exames ultra-sonográficos quanto ao parâmetro utilizado.

Os valores obtidos para cada parâmetro ultra-sonográfico marcador da T21 se distribuíram de maneira independente da idade materna quando avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis: PR, $p=0,001$; OPN, $p=0,002$; PN, $p=0,007$; F/P, $p=0,002$; F5, $p=0,003$; MF, $p=0,006$.

Os parâmetros quantitativos (OPN, PN, F/P e PR) e os qualitativos (MF, F5) variaram com a idade gestacional (teste de Kruskal-Wallis e Kolmogorov-Smirnov, $p<0,05$), sendo que a variável F/P foi aquela que menos variou ($p=0,048$).

A ausência da falange média do quinto dedo do membro superior ocorreu em 5 casos da T21

(22,7%) e em 31 casos normais (1,4%). A sensibilidade foi de 22,7%, a especificidade de 98,1% e a taxa de falso-positivos de 1,9%. O risco relativo RR foi de 13,2 ($p<0,001$, IC 95% de 6,1-28,0) e a razão de probabilidade (LR) de 11,9. A Tabela 2 resume os resultados para a ausência da falange média do quinto dedo.

Tabela 1 - Resultado da ultra-sonografia nos casos de síndrome de Down da amostra

	IM	IG	PN	OPN	PR	F/P	F5	MF
	(anos)	(sem)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)		
1	39	16	12,0	3,6	7,0	0,87	P	P
2	41	17	5,0	5,1	0,0	1,00	P	Aus
3	41	17	5,6	5,2	19,0	1,04	Aus	Aus
4	42	21	4,0	5,0	7,0	1,06	Aus	Aus
5	40	19	6,3	4,3	0,0	0,86	P	P
6	43	19	6,0	5,0	0,0	1,07	P	P
7	37	20	4,5	4,5	3,4	1,09	Aus	Aus
8	39	20	5,0	6,0	3,0	0,97	P	Aus
9	37	21	3,1	5,1	5,0	0,94	P	Aus
10	41	21	6,0	5,4	7,0	0,92	P	Aus
11	44	21	7,0	5,7	8,0	1,08	P	P
12	44	21	5,3	7,0	0,0	0,88	P	Aus
13	43	22	8,0	5,0	0,0	1,00	P	Aus
14	43	22	8,0	4,4	0,0	1,03	Aus	Aus
15	40	22	7,0	4,8	2,0	0,95	P	Aus
16	36	22	4,0	5,0	6,0	0,92	P	Aus
17	38	24	8,8	6,9	0,0	0,92	Aus	Aus
18	41	21	8,3	4,0	0,0	0,75	P	P
19	38	19	4,0	4,6	0,0	0,94	P	P
20	40	23	2,9	9,0	0,0	0,99	P	Aus
21	35	20	6,1	6,2	3,0	0,86	P	P
22	39	19	6,0	5,5	7,0	1,00	P	Aus

IM: idade materna; IG: idade gestacional; PN: prega nucal; OPN: comprimento dos ossos próprios do nariz; PR: pelve renal fetal; F/P: relação fêmur/pé; FS: ausência da falange média do quinto dedo; MF: malformação; P: presente; Aus: ausente.

Tabela 2 - Eficácia dos marcadores falange média do quinto dedo ausente, presença de alterações estruturais e pelve renal aumentada para o rastreamento da T21 fetal.

	T21	Normais	S (%)	E (%)	FP (%)	RR	RP
Falange (+)	5	31	22,7	98,1	1,9	13,2	11,9
Falange (-)	17	1609	-	-	-	-	-
Anomalia estrutural (+)	7	21	31,8	98,7	1,3	27,2	24,8
Anomalia estrutural (-)	15	1619	-	-	-	-	-
Sinal + (bacinete $\geq 4,1$ mm)	8	178	36,4	89,2	10,9	4,5	3,4
Sinal - (bacinete $< 4,1$ mm)	14	1462	-	-	-	-	-
Total	22	1640	-	-	-	-	-

S = sensibilidade; E = especificidade; FP = falso positivo; RR = risco relativo; RP = razão de probabilidade

A presença de anomalia estrutural ocorreu em 7 (31,8%) casos da T21 e em 21 casos normais (1,3%). As anomalias estruturais encontradas na população de fetos normais foram: cardiopatias (4 casos), alterações do sistema nervoso central (4), espinha bífida aberta (2), alterações renais (4), defeitos de parede (2), fenda labial (1), pé torto (2) e amputação transversal unilateral de membro inferior a nível da tibia (1). A Tabela 2 resume os resultados para a presença de anomalia estrutural.

As anomalias estruturais encontradas nos fetos com T21 foram: três casos de cardiopatias, dois casos de pés tortos, um caso de ascite e um caso de derrame pleural bilateral. A sensibilidade da presença de anomalia estrutural foi, portanto, de 31,8%, a especificidade de 98,7% e a taxa de falsos positivos de 1,3%. O RR foi de 27,2 vezes ($p < 0,0001$, IC 95% de 12,0-61,5) e a LR de 24,8.

Observamos na análise dos resultados do parâmetro medida da pelve renal que, apesar de ter sido proposto como parâmetro quantitativo, a medida da pelve renal se comportou como parâmetro semiquantitativo. A decisão de desistir de considerar o parâmetro como puramente quantitativo se deve ao fato de ter havido alto número de exames com resultado de bacinetes virtuais e não mensuráveis (grande proporção de medidas zero). Foi determinado, então, que o parâmetro deveria ser considerado semiquantitativo e dividido por faixas para haver uma distribuição uniforme. Os valores das faixas foram: 0-1 mm; 1,1-2,0 mm; 2,1-3,0 mm; 3,1-4,0 mm e maior que 4,0 mm.

O nível de corte escolhido foi o de bacinete maior que 4,0 mm ($\geq 4,1$ mm). Em 8 casos (36,4%) de fetos com T21 o teste foi positivo, assim como em 178 casos normais (10,9%). A sensibilidade e a especificidade do bacinete renal com dimensão

$\geq 4,1$ mm foi de 36,4% e 89,2%, respectivamente, com taxa de falso-positivos de 10,9%. O RR foi de 4,53 ($p < 0,0001$, IC 95% de 1,759-11,350) e a LR de 3,35. A Tabela 2 resume os resultados para os bacinetes renais $\geq 4,1$ mm ou $< 4,1$ mm.

No comprimento dos OPN, a média geral foi $7,1 \pm 1,4$ mm. O comprimento dos OPN em cada idade gestacional foi dado pela equação: $Y = A + BX + CX^2 + DX^3 + EX^4$, onde Y = o comprimento dos OPN em cm, X = idade gestacional em semanas; $A = 1870 \pm 530,02$, $B = 57,07 \pm 101,97$, $C = 25,55 \pm 7,33$, $D = 0,081 \pm 0,233$ e $E = 0,010 \pm 0,0028$.

Os níveis de corte inferiores, utilizando 1,64 desvios padrão (percentil 5), definiram OPN curtos determinados a partir da curva da normalidade, como demonstra a Tabela 3.

Dentre os fetos trissômicos, treze apresentaram as medidas dos OPN abaixo do nível de corte para a idade gestacional (59,1%), sendo sinal positivo para T21. Dentre os normais, 148 (9,0%) apresentaram as medidas dos OPN abaixo do nível de corte proposto. A sensibilidade, especificidade e a taxa de falsos positivos foram respectivamente de 59,0%, 90,1% e 9,0%. O RR foi de 13,4 vezes ($p < 0,0001$; IC 95% de 5,4-33,7) e a LR foi de 6,5.

Em relação ao fêmur/pé, a média geral foi de $0,995 \pm 0,009$ mm. A medida da relação fêmur/pé em cada idade gestacional foi dada pela equação: $Y = A + BX + CX^2 + DX^3 + EX^4$, onde Y = a relação fêmur/pé, X = idade gestacional em semanas; $A = -7,376 \pm 10,52$, $B = 1,577 \pm 2,144$, $C = -0,1093 \pm 0,1628$, $D = 0,003315 \pm 0,005458$ e $E = -3,7100 \times 10^{-5} \pm 6,8170 \times 10^{-5}$.

Os níveis de corte inferiores, utilizando 1,64 desvios padrão (percentil 5), definiram fêmures curtos determinados a partir da curva da normalidade, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Médias e limites inferiores para as medidas dos ossos próprios do nariz (OPN) e da relação fêmur/pé (F/P) e médias e limites superiores para as medidas da prega nucal nas diferentes idades gestacionais.

IG	OPN		Relação F/P		Prega nucal	
	Média (mm)	Limite inferior (mm)	Média (mm)	Limite inferior (mm)	Média (mm)	Limite superior (mm)
16	5,2	4,3	1,0	0,94	2,3	4,5
17	5,4	4,5	1,0	0,96	3,0	5,1
18	6,7	5,2	1,0	0,97	3,4	5,8
19	6,8	5,5	1,0	0,93	3,5	5,5
20	7,0	5,7	1,0	0,95	3,6	5,8
21	7,4	5,7	1,0	0,95	4,1	6,2
22	7,5	5,8	1,0	0,95	4,1	6,5
23	7,7	5,8	1,0	0,95	4,0	6,3
24	8,1	6,0	1,0	0,96	4,0	6,4

As medidas dos OPN e relação F/P abaixo dos limites inferiores (percentil 5) e as medidas da prega nucal acima dos limites superiores (percentil 95) foram consideradas como sinais positivos para T21. IG: idade gestacional

Dez fetos com T21 (45,5%) e 256 fetos normais (15,6%) tinham a relação F/P abaixo do limite inferior. A sensibilidade, especificidade e taxa de falsos positivos do parâmetro para T21 foram, então, respectivamente de 45,5%, 84,4% e 15,6%. O RR foi de 3,7 ($p < 0,0001$; IC 95% de 1,45-9,0) e a LR foi de 2,6.

A média geral da medida da prega nugal foi $3,7 \pm 1,3$ mm. O parâmetro prega nugal variou com a idade gestacional e não variou com a idade materna. A medida da prega nugal em cada idade gestacional foi dada pela equação: $Y = A + BX + CX^2 + DX^3 + EX^4$, onde Y = a medida da prega nugal em cm, X = idade gestacional em semanas, $A = -21,76 \pm 172,5$, $B = 2,490 \pm 34,43$, $C = -0,03329 \pm 2,556$, $D = -0,002932 \pm 0,08363$ e $E = 7,7760 \times 10^{-5} \pm 0,001018$.

Os níveis de corte utilizando 1,64 desvios padrão (percentil 95) da média como limite superior foram determinados e estão demonstrados na Tabela 3.

Entre os 22 casos de T21 fetal, 12 (54,5%) apresentaram a espessura da prega nugal acima da nota de corte estabelecida. Na amostra de fetos normais, 81 (4,9%) fetos apresentaram a espessura da prega nugal acima do nível de corte. A sensibilidade, especificidade e a taxa de falso-positivos foram, então, respectivamente de 54,5%, 95,2% e 4,9%. O RR foi de 20,2 ($p < 0,0001$; IC 95% de 8,372-49,355) e a LR de 11.

De posse das diversas LR para cada parâmetro isolado podemos calcular o risco de T21 fetal após realização da USG para as diversas idades maternas. Assim, aplicando a LR do sinal ultrasonográfico positivo multiplicado pelo risco de base (prevalência da T21 fetal por idade materna ou risco pré-teste), obteremos o risco absoluto após ultrassom. Quando presente mais de um marcador, a possibilidade final pode ser calculada aproximadamente multiplicando-se as LR individuais.

Na ausência de todos os sinais ultrasonográficos propostos, o decréscimo de risco para T21 fetal diante de um ultra-som normal, dito LR negativa, pode ser obtido dividindo-se a porcentagem de fetos com T21 que não apresentaram nenhum dos marcadores alterados pela porcentagem dos normais que não apresentaram nenhum dos

marcadores alterados.

No nosso material, esta fração foi de 3/22 casos de Down sem marcador positivo (13,6%) sobre 1074/1640 fetos normais sem marcadores positivos (65,5%). A LR para T21 fetal em caso de exame ultra-sonográfico normal foi, então, de 0,21.

De posse desse resultado, pudemos construir a Tabela 4, que apresenta as diversas probabilidades de T21 fetal segundo as idades maternas e gestacionais, considerando a LR encontrada no presente estudo.

Discussão

Antes de validar nossos resultados, tivemos a preocupação de testar dois aspectos fundamentais, que conferem credibilidade à pesquisa. O primeiro foi averiguar se os resultados dos parâmetros dependiam da idade materna. Se isso ocorresse, não poderíamos levar adiante o estudo, pois existiriam muitas outras categorias variáveis para completá-lo e, o que seria pior, os dados não poderiam ser propostos para as pacientes mais jovens, o que constitui um dos principais objetivos dos programas de rastreamento da T21 fetal. Em nossa amostra ficou demonstrado que os parâmetros avaliados eram independentes da idade materna.

O segundo foi a avaliação da reprodutibilidade das medidas, com a finalidade de se verificar se haveria diferenças importantes na maneira de aferir os parâmetros quantitativos. Não foram encontradas diferenças de medição para os parâmetros OPN, PN e relação F/P. Por outro lado, houve diferença pouco significativa ($p = 0,055$) entre um dos operadores e os outros para a medida da espessura da prega nugal. Este operador tendia a medir o parâmetro nuca para menos, diminuindo o limite superior da curva de normalidade. Haveria, então, um privilégio para os fetos normais em detrimento de uma maior perda de fetos trissômicos, se eventualmente essas diferenças de medidas contaminassem a amostra.

Tabela 4 - Risco (1:_) para síndrome de Down fetal por idade materna durante o segundo trimestre, baseado nos achados ultra-sonográficos (USG) propostos.

Idade materna	Pré-USG (1:_)	PN (1:_)	OPN (1:_)	PR (1:_)	F/P (1:_)	F5 (1:_)	MF (1:_)	USG-Normal (1:_)
20	1176	107	181	356	452	99	47	5600
25	1040	95	160	315	400	87	42	4952
30	690	63	106	209	265	58	28	3285
35	274	25	42	83	105	23	11	1305
40	74	7	11	22	28	6	3	352
44	23	2	4	7	9	2	2	110

O risco pré-teste por idade materna foi baseado em Snidjers et al.¹¹ para a idade gestacional de 20 semanas e o fator multiplicador de risco utilizado foi a LR. Para abreviações, ver legenda da Tabela 1.

O primeiro autor do estudo, que realizou mais de dois terços de todos os exames, não apresentou variação intra-operador, ou seja, não houve diferença significativa para os diversos períodos de aferição. Esses fatos contribuíram para que amostra fosse uniforme, dando um corpo coeso para os resultados obtidos no estudo.

Ainda do ponto de vista metodológico, salientamos que utilizar vários aparelhos de ultrasonografia, de modelos e marcas diferentes, foi um ponto positivo do estudo, pois, após termos testado nossos operadores e nossa curva, podemos afirmar que o direcionamento do exame ultrasonográfico para rastrear a T21 fetal, utilizando o parâmetro avaliado no presente estudo, pode ser proposto para qualquer aparelho comercializado atualmente.

Um ponto forte do presente estudo é que o nível de corte da medida da pelve renal utilizado para definir pielectasia, que é muito variável e controverso na literatura¹²⁻¹⁴, foi obtido por meio de regressão logística. Isto é, o valor normal encontrado de 4 mm ou menos é o que apresenta melhor relação sensibilidade-especificidade para a idade gestacional compreendida neste estudo. Apesar do revés de não termos conseguido estabelecer curva de distribuição normal das medidas da pelve renal, isto devido a comportamento semiquantitativo deste parâmetro, pudemos encontrar o melhor ponto de corte e efetuar os cálculos de probabilidade de T21 fetal diante da pelve renal dilatada.

A escolha dos parâmetros a serem incluídos em nosso estudo não foi aleatória, mas sim baseada em parâmetros que não tivessem ainda sido questionados quanto a sua utilidade real para a identificação de fetos com T21^{4,5,7-10,12}. Salientamos que estas informações eram importantes no sentido de não utilizarmos parâmetros que não tinham sua força preditiva comprovada, pois isso aumentaria a taxa de falso-positivos sem ganho concomitante de sensibilidade.

Sabíamos que para a utilização de nossos resultados na rotina clínica, teríamos de reduzi-los a uma forma de apresentação mais simples e conseqüentemente mais útil na prática. Por isso escolhemos simplesmente o cálculo de probabilidades como forma de estabelecer o risco pós-teste, seguindo também a tendência atual da literatura^{4,15,16}.

Demos o primeiro passo e agora necessitamos que as nossas conclusões sejam aceitas e, por que não dizer, revalidadas para que se iniciem trabalhos multicêntricos com a mesma metodologia, para um dia podermos fechar a questão do rendimento do rastreamento ultrasonográfico da T21 fetal no segundo trimestre da gestação.

ABSTRACT

Purpose: *to appraise the value of ultrasonographic parameters for the diagnosis of fetal Down syndrome (T21), in order to permit its use in routine clinical practice.*

Methods: *this is a prospective cohort study using various ultrasonographic parameters for the prediction of T21. A total of 1662 scans were evaluated in the cohort study and 289 examinations were analyzed as a differential sample to test the normality curve from October 1993 to November 2000. The statistical analysis was based on the calculation of intra- and interobserver variations, the construction of normality curves for the studied parameters, as well as their validity tests, and the calculation of sensitivity, specificity, relative risk, likelihood ratio and posttest predictive values.*

Results: *among 1662 cases, 22 fetuses (1.32%) with T21 were identified. The normality curves were built for nuchal fold thickness, femur/foot ratio and nasal bone length. Renal pelvis had a semiquantitative distribution and the proposed cutoff level was 4.0 mm. Sensitivity, specificity, false positive rate, relative risk and likelihood ratio for nuchal fold measurements above the 95th percentile were 54.5%, 95.2%, 4.9%, 20.2 and 11, respectively. For nasal bone measurements below the 5th percentile, 59.0%, 90.1%, 9.0%, 13.4 and 6.5. For femur/foot ratio below the 5th percentile, 45.5%, 84.4%, 15.6%, 3.7 and 2.6. For renal pelvis greater than 4.0 mm, 36.4%, 89.2%, 10.9%, 4.5 and 3.4. For absent fifth finger middle phalanx, 22.7%, 98.1%, 1.9%, 13.2 and 11.9. For the presence of major malformations, 31.8%, 98.7%, 1.3%, 27.2 and 24.8. After calculating the probability rates and the incidence of T21 in different maternal ages, a table for posttest risk using ultrasonographic parameters was set up.*

Conclusions: *normality curves and indices for the assessment of risk for fetal Down syndrome on a population basis were established by the utilization of different maternal ages and by multiplying factors proposed by the authors. It was not possible to establish a normality curve for renal pelvis measurements, because of their semiquantitative distribution.*

KEY WORDS: *Trisomy 21. Down syndrome. Prenatal diagnosis. Screening.*

Agradecimento

Agradecemos os estatísticos Isac de Castro e Creuza Dalbó pela importante colaboração no tratamento dos dados deste trabalho.

Referências

1. Bahado-Singh RO, Deren O, Tan A, et al. Ultrasonographically adjusted midtrimester risk of trisomy 21 and significant chromosomal defects in advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1563-8.

2. Drugan A, Johnson MP, Evans MI. Ultrasound screening for fetal chromosome anomalies. *Am J Med Genet* 2000; 90:98-107.
3. Quayle J, Bunduki V, Hibner S, Miyadahira S, Neder M, Zugaib M. Aconselhamento genético para diagnóstico citogenético em idade materna avançada: um estudo exploratório. *Rev Ginecol Obstet* 1998; 9:37-42.
4. Benacerraf BR. Use of sonographic markers to determine the risk of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Radiology* 1996; 201:619-20.
5. Bahado-Singh RO, Goldstein I, Uerpaiojkit B, Copel JA, Mahoney MJ, Baumgarten A. Normal nuchal thickness in the midtrimester indicates reduced risk of Down syndrome in pregnancies with abnormal triple-screen results. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1106-10.
6. Bunduki V, Ruano R, Liao AW, Chiba C, Miyadahira S, Zugaib M. Rastreamento da síndrome de Down com uso de escore de múltiplos parâmetros ultrasonográficos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998; 20:525-31.
7. Biagiotti R, Periti E, Cariati E. Humerus and femur length in fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14:429-34.
8. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:304-7.
9. Johnson MP, Barr M, Treadwell MC, et al. Fetal leg femur/foot length ratio: a marker for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:557-63.
10. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, et al. Best second trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. *J Ultrasound Med* 1999; 18:469-73.
11. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:167-70.
12. Benacerraf BR, Harlow BL, Frigoletto FD. Hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit: a feature of the second trimester fetus with Down's syndrome. *J Ultrasound Med* 1990; 9:389-94.
13. Chudleigh PM, Chitty LS, Pembrey M, Campbell S. The association of aneuploidy and mild fetal pyelectasis in an unselected population: the results of multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:197-202.
14. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol* 1992; 79:770-2.
15. Bahado-Singh R, Deren O, Oz U, et al. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:514-9.
16. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:8-14.

Recebido em: 30/8/2002

Aceito com modificações em: 11/10/2002

COMUNICADO AOS ASSOCIADOS E LEITORES

FEBRASGO na Internet

Para maiores informações temos à disposição quatro endereços eletrônicos:

febrasgopresiden@uol.com.br
secretaria.executiva@febrasgo.org.br
publicacoes@febrasgo.org.br
togo.habilitacoes@febrasgo.org.br