

DOPPLERVELOCIMETRIA DO DUTO VENOSO NO CÁLCULO DE RISCO PARA SÍNDROME DE DOWN NO PRIMEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ*

Carlos Geraldo Viana Murta¹, Márcio Augusto Pinto de Ávila², Antônio Fernandes Moron³

Resumo **OBJETIVO:** Investigar a validade da Dopplervelocimetria do duto venoso em detectar a síndrome de Down entre 10 e 14 semanas de gestação e propor novo cálculo de risco. **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram estudados 491 fetos, consecutivamente. Em 132 casos realizou-se estudo citogenético no material obtido por biópsia de vilosidade coriônica e em 359 o resultado baseou-se no fenótipo do recém-nascido. Em todos os fetos realizaram-se, além da ultra-sonografia de rotina, a medida da translucência nucal e a Dopplervelocimetria do duto venoso. Na análise estatística foram utilizados o teste paramétrico T de "student", a análise de variância e a regressão linear. Posteriormente, calcularam-se: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, probabilidade de falso-positivo e razões de probabilidades. **RESULTADOS:** Ocorreram 21 casos de trissomia do cromossomo 21. Desses casos, o fluxo no duto venoso durante a contração atrial foi ausente em três casos e reverso em 17 — sensibilidade de 95,2%. No grupo de fetos normais (470 casos), oito avaliações mostraram alterações do Doppler do duto venoso (especificidade de 98,2%, valores preditivos positivo e negativo de 71,4% e 99,8%, respectivamente, e razões de probabilidades positiva e negativa de 56 e 0,1, respectivamente). **CONCLUSÕES:** Nossos resultados preliminares sugerem que a presença de síndrome de Down pode ser fortemente suspeitada se houver fluxo reverso ou ausente no duto venoso. Especulamos a possibilidade de cálculo de novo risco para trissomia do 21 com base no Doppler do duto venoso. Utilizando o programa de risco da Fetal Medicine Foundation como risco basal, teríamos um fator multiplicador de aproximadamente 0,1 (razão de probabilidade negativa), caso duto normal, ou de 50 (razão de probabilidade positiva), caso duto reverso ou ausente, e assim, teremos novo risco corrigido. *Unitermos:* Dopplervelocimetria. Duto venoso. Síndrome de Down. Diagnóstico pré-natal.

Abstract *First-trimester ductus venosus Doppler velocimetry for estimation of risk of Down syndrome.*

OBJECTIVE: To test the hypothesis that the application of ductus venosus Doppler velocimetry between 10–14 weeks gestation may serve as a screening tool for the detection of fetuses with Down syndrome and estimate a new criteria of risk. **PATIENTS AND METHODS:** 491 fetuses were studied consecutively. In 132 cases a cytogenetic study was performed on material obtained from a biopsy of the chorionic villus, and in 359 cases the postnatal phenotype was used as a basis for the result. In addition to the routine ultrasonographic examination, all the fetuses were submitted to measurement of the nuchal translucency thickness. T "student" and ANOVA tests were used for the statistical analysis. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, true-positive probability and likelihood ratio were calculated. **RESULTS:** There were 21 cases of Down syndrome. On these 21 fetuses the ductus venosus blood flow during atrial contraction was either absent (n = 3) or reversed (n = 17) — sensitivity = 95.2%. In the chromosomally normal fetuses (n = 470) only 8 had abnormal Doppler findings in the ductus venosus (specificity = 98.2%, positive and negative predictive values = 71.4% and 99.8%, respectively, and positive and negative likelihood ratio = 56 and 0.1, respectively). **CONCLUSION:** Our preliminary results suggest that the presence of Down syndrome may be strongly suspected when there is reverse or absent flow in the ductus venosus Doppler velocimetry during atrial contraction. We speculate the possibility of a new criteria to calculate the new risk of Down syndrome based on Doppler examination of the ductus venosus. Using the program of the Fetal Medicine Foundation to assess the baseline risk, a multiplying factor of approximately 0.1 (negative predictive value) is applied for normal ductus whereas a multiplying factor of 50 is applied in case of reverse or absent ductus, thus establishing a new adjusted risk factor. *Key words:* Doppler velocimetry. Ductus venosus. Down syndrome. Prenatal diagnosis.

* Trabalho realizado no Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), São Paulo, SP.

1. Mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Doutor pela EPM-Unifesp, da Universidade Federal do Espírito Santo.

2. Livre-Docente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Professor Doutor do Instituto de Ginecologia da UFRJ, Coordenador dos Cursos de Pós-graduação da UFRJ.

3. Livre-Docente, Professor Doutor do Departamento de Obstetrícia da EPM-Unifesp.

Endereço para correspondência: Dr. Carlos G.V. Murta. Avenida Dante Michelini, 2591/802, Ed. Pallazo Venezia, Mata da Praia. Vitória, ES, 29065-051. E-mail: cgvmurta@zaz.com.br

Recebido para publicação em 1/8/2001. Aceito, após revisão, em 1/11/2001.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down é a anomalia cromossômica mais comum do recém-nascido; constitui-se da trissomia do cromossomo 21. Nas últimas três décadas, evidencia-se ênfase no rastreamento pré-natal da trissomia do 21 no segundo trimestre da

gestação. Diversos marcadores sonográficos e bioquímicos foram descritos na identificação de fetos com risco aumentado para a síndrome de Down⁽¹⁻⁵⁾.

Mais recentemente, estudos incursionaram no rastreamento do primeiro trimestre, com base no emprego da medida da translucência nucal (TN) em associação com a idade materna ou com marcadores séricos⁽⁶⁻⁹⁾. A TN configura-se como imagem ultra-sonográfica hipocogênica, acúmulo de líquido na região posterior do pescoço, com mais exuberância, entre 10 e 14 semanas de gestação⁽⁶⁾. Nesse estágio da gestação, o coração fetal detém força contrátil limitada pelo pequeno número de sarcômeros e rins, ainda incipientes no quesito funcionalidade e, portanto, incapazes de filtrar o excesso de líquido. A insuficiência cardíaca precoce e transitória tem sido apontada como a base primordial do mecanismo responsável pela associação TN aumentada e aneuploidias⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. A confirmação bioquímica de tal hipótese advém do aumento do fator natriurético atrial no tecido cardíaco de fetos com trissomias⁽¹⁰⁾. Nesse particular, o aumento da TN faz supor a possibilidade da existência de cardiopatia, achado incontestado na síndrome de Down. Estudos anatomopatológicos demonstraram, no primeiro trimestre da gestação, que 65% de fetos portadores dessa anomalia tinham defeitos septais⁽¹⁶⁾ e 49% exibiam estreitamento do istmo aórtico⁽¹⁷⁾.

Pesquisadores da Universidade do Porto, Portugal, demonstraram em humanos, *in vivo*, sinais de insuficiência cardíaca em fetos com TN aumentada e cariótipo anormal⁽¹³⁻¹⁵⁾. Tal evidência foi obtida mediante Dopplervelocimetria dos vasos responsáveis pelo retorno venoso fetal, notadamente pela comprovação de fluxo anormal no duto venoso (DV) durante a contração atrial (DV zero/reverso).

Estudos mais recentes procuram relacionar as distorções na onda de velocidade do fluxo no DV às anomalias cromossômicas e/ou aos defeitos cardíacos⁽¹⁸⁻²²⁾. A forma da onda de velocidade do fluxo no DV diz respeito ao gradiente de pressão entre o átrio direito e a veia umbilical. Sua alteração é sinal indireto de comprometimento do coração fetal.

Subjacente às cromossomopatias, o feto pode apresentar o que os geneticistas de-

nominam de heterocronia, ou seja, atraso ou assincronia no seu desenvolvimento cronológico⁽²³⁾. Um exemplo de heterocronia nas anomalias cromossômicas é o atraso no amadurecimento funcional do miocárdio, particularmente no surgimento de unidades contráteis (sarcômeros), o que justificaria a insuficiência cardíaca precoce, demonstrada pelo aumento da TN, ou pela alteração da Dopplervelocimetria venosa em fetos com coração estruturalmente normal.

A proposição deste trabalho foi estudar a relação da Dopplervelocimetria do DV e a medida da TN no rastreamento da síndrome de Down entre 10 e 14 semanas de gestação e propor novo cálculo de risco no rastreamento do primeiro trimestre.

PACIENTES E MÉTODOS

A presente análise compreende 491 gravidezes, que foram estudadas consecutivamente, entre a 10^a e a 14^a semanas, no período de setembro de 1998 a março de 2001. Em 128 casos realizou-se estudo citogenético no material obtido por meio de biópsia de vilosidade coriônica, e em quatro, por meio de amniocentese. O resultado teve como base o fenótipo do recém-nascido em 359 conceptos. Foram excluídos do estudo cinco pares de gêmeos, os abortamentos (nove casos), os cariótipos anormais diferentes da síndrome de Down (14 casos), e 41 casos em que não foi possível ter o resultado dos recém-nascidos. Os resultados foram separados em dois grupos. O primeiro constituiu-se de fetos com trissomia do cromossomo 21 e o segundo grupo foi composto com fetos fenotípicamente e/ou com cariótipo normal.

Todos os fetos foram submetidos, além da ultra-sonografia de rotina, à medida da TN e à Dopplervelocimetria no DV. Em todos os casos a avaliação do risco para cromossomopatia foi realizada mediante a combinação idade materna e medida da TN⁽⁸⁾. Após o aconselhamento genético, coube ao casal a decisão quanto ao procedimento invasivo.

Em Vitória, ES, o estudo foi realizado, na maioria das vezes, por via vaginal (aparelho Toshiba 140 com transdutor de 6,0 MHz), e, em São Paulo, por via abdominal (aparelho Diasonic Synergy, com trans-

dutor convexo de 3,5 MHz). Os equipamentos têm capacidade de emitir, simultaneamente, no mesmo tempo real, a ultrasonografia convencional (escala de cinza) e o Doppler (colorido e pulsátil). O tamanho da amostra de volume foi ajustado em nível mínimo, para evitar a interferência com os vasos adjacentes, mantendo-se entre 1 e 2 mm. Para remover as interferências das baixas frequências originadas pelo movimento das paredes vasculares, utilizaram-se filtros de 50 e 70 Hz. O ângulo entre o feixe ultra-sônico e a direção do fluxo sempre foi inferior a 30°. Foram obtidas três ondas velocimétricas com o máximo de clareza e amplitude. O valor de cada parâmetro resultou da média das aferições consecutivas (mínimo de três).

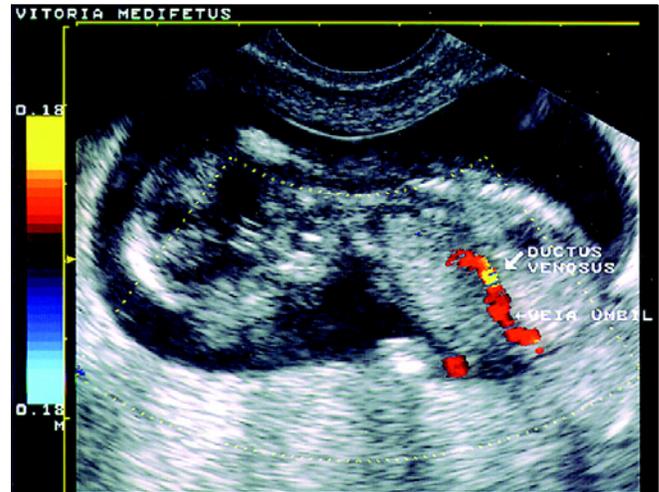
O estudo foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares da Unifesp.

A medida da TN foi delineada pela posição sagital do feto, técnica idêntica para avaliação do comprimento cabeça-nádega (CCN), com a coluna localizada posteriormente. Mediu-se o espaço hipocogênico entre a pele e o tecido celular subcutâneo que recobre a coluna cervical (Figura 1).

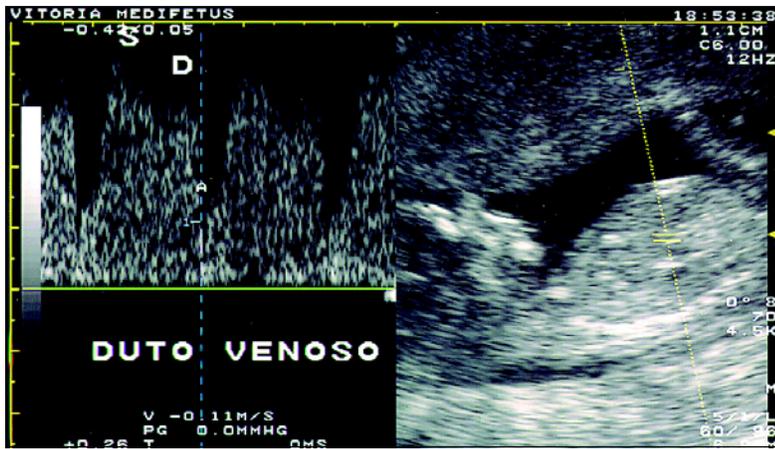
O DV foi identificado à luz do Doppler colorido, aproximadamente entre os lobos hepáticos direito e esquerdo, planos sagital e ventral, à direita do tronco fetal (Figura 2). A amostra de volume do Doppler pulsátil foi posicionada na região do istmo, logo acima da veia umbilical (DV proximal), onde o fluxo se torna mais brilhante e com tonalidade mais clara. A Figura 3 mostra que a onda de velocidade de fluxo no DV é unidirecional e trifásica. O primeiro ápice surge durante a sístole ventricular (S), e o segundo, na diástole ventricular (D). A terceira fase que aparece entre dois ciclos representa o plano mais inferior das velocidades no final da diástole ventricular e a contração atrial (A). Embora a suspeição de anomalia cromossômica tenha sido vinculada ao fluxo reverso ou ausente (onda A), definido por Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, na tentativa de se ter maior rigor científico, os seguintes parâmetros concernentes ao DV foram avaliados: onda S, onda D, nadir da velocidade entre a onda S e a onda D (onda S_D), onda A, índice de pulsatilidade (IP) e outros índices ângulo-independentes: S/A, S/D, D/A, (S - A)/S,



1



2



3

Figura 1. Feto de 12 semanas apresentando medida da translucência nuchal de 1,4 mm.

Figura 2. Duto venoso visualizado em plano sagital de um feto com 12 semanas de gestação, ultra-sonografia via vaginal. Observa-se aumento da velocidade do fluxo no duto venoso em relação à veia umbilical (tonalidade mais clara), decorrente do efeito “aliasing”.

Figura 3. Onda de velocidade de fluxo do duto venoso unidirecional e trifásica (feto de 12 semanas). O primeiro ápice surge durante a sístole ventricular (S) e o segundo surge na diástole ventricular (D). O nadir das velocidades que aparece entre dois ciclos representa o final da diástole ventricular e a contração atrial (A). Observa-se a não necessidade do uso do Doppler colorido para obtenção da onda velocimétrica.

(S – A)/D, S – D/A e S_D/A. Este último está sendo relatado por vez primeira na literatura. Tendo-se em conta o pequeno comprimento do DV, foi necessário o apuro devido para evitar contaminação com o fluxo proveniente do segmento intra-hepático da veia umbilical, da veia hepática esquerda e da cava inferior.

Alguns fetos foram submetidos à ecocardiografia entre 14 e 16 semanas, 19 e 21 semanas de gravidez quando presente cariótipo e/ou fenótipo normal e TN igual ou superior a 2,5 mm, ou risco calculado maior que 1/250, previamente definido como de alto risco⁽⁸⁾ ou padrão velocimétrico suspeito. Consideram-se padrões suspeitos os casos com DV zero/reverso⁽¹⁸⁾. O exame ecocardiográfico consignou a posição do coração, as quatro câmaras, as conexões ventrículo-arteriais e o retorno venoso inerente⁽¹⁹⁾. Analisou-se, também, a frequência cardíaca fetal (FCF)

Para determinar o significado das diferenças entre as médias das variáveis analisadas no grupo com resultado normal e no grupo com síndrome de Down, foi utilizado o teste paramétrico T de “student”.

Realizou-se análise de variância (ANOVA) para detectar diferenças entre todos os parâmetros (idade materna, FCF, TN e Dopplerfluxometria do DV) e as idades gestacionais. Foi efetuado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. Para os parâmetros em que a ANOVA não mostrou diferença estatisticamente significativa, foi definido o melhor intervalo de confiança (IC) entre: 90%, 93%, 95%, 97% e 99%. A seguir calcularam-se a sensibilidade e a especificidade para a escolha do melhor ponto de corte na curva ROC (“receiver operator characteristic”). Posteriormente, utilizando-se a tabela 2 por 2, calcularam-se:

- Sensibilidade (S);
 - especificidade (E);
 - valor preditivo positivo (VPP);
 - valor preditivo negativo (VPN);
 - probabilidade do falso-positivo (PFP) = 1 – VPP;
 - probabilidade do falso-negativo (PFN) = 1 – VPN;
 - razão de probabilidade positiva (RP+) e negativa (RP–), ou razão de verossimilhança ou “likelihood ratio”, que expressa a probabilidade de testes positivos nas trissomias do 21 dividida pelos positivos no grupo normal, isto para RP+.
- Adotamos como risco basal (inicial) o cálculo de risco para a síndrome de Down com base no programa da Fetal Medicine Foundation (FMF)⁽⁷⁾; a partir daí, o risco basal será multiplicado pelo fator de correção do novo teste, que terá base nas razões de probabilidades do Doppler do DV. Assim, um novo risco

será obtido. Em outras palavras, a RP+ será o fator multiplicador quando o teste for positivo (Doppler alterado) e a RP- será o fator multiplicador quando o Doppler for normal (teste negativo); – calculou-se, também, o que chamamos de taxa de falso-positivo (TFP), com base na fórmula: $1 - E$.

Inicialmente, foi considerada a prevalência (P) da população estudada como sendo a prevalência verdadeira. Posteriormente, foram calculados o VPP, o VPN, a PFP, a PFN e a RP, considerando-se outras prevalências para trissomia do 21 (1/1.000, 1/700, 1/300, 1/100 e 1/50, equivalentes às idades maternas de 29, 31, 35, 40 e 42 anos, respectivamente). Esse cálculo foi realizado por meio das fórmulas:

$$VPP = S \times P / (S \times P) + (1 - E) \times (1 - P)$$

$$e \text{ VPN} = (1 - P) \times E / P(1 - S) + (1 - P)E.$$

Para as variáveis que mostraram diferença estatisticamente significativa entre as idades gestacionais, realizou-se regressão linear simples com IC de 90%, 93%, 95%, 97% e 99%. Com a finalidade do uso prático e universal do método, para estas últimas variáveis, adotou-se, também, medida média entre as semanas e foi definido o melhor ponto de corte na curva ROC.

Com relação ao risco corrigido para trissomia do 21 pelo programa da FMF, foram simulados alguns riscos como ponto de corte (1/350, 1/300, 1/290, 1/280, 1/270, 1/260, 1/250, 1/240, 1/230, 1/220, 1/210, 1/200, 1/150, 1/100 e 1/50) e foi avaliado qual o que melhor discrimina as síndromes de Down do grupo de fetos normais na nossa população estudada.

A regressão linear foi utilizada para investigar a relação entre a medida da TN e a velocidade da onda A. Repetiu-se essa relação, tanto no grupo total de fetos quanto nos grupos, separadamente, de fetos normais e de fetos portadores da trissomia do cromossomo 21.

Por fim, objetivando tornar o método ultra-sonográfico mais perfeito, analisou-se a combinação múltipla de testes, notadamente o valor da TN associada ao Doppler do DV, tanto em série quanto em paralelo. Foi escolhido o melhor parâmetro do Doppler do DV. A positividade do teste em paralelo se caracteriza quando qualquer um dos dois testes é positivo. O uso

em série, isto é, consecutivamente, tem seqüência apenas quando o primeiro resultado é positivo. Considerou-se a medida da TN como teste anterior, por ser o método de uso na prática clínica; quando este teste deu negativo, o processo de rastreamento foi interrompido.

RESULTADOS

Após analisados os dados e excluídos os casos conforme critérios definidos previamente, restaram 491 fetos nos quais a obtenção da onda de velocidade de fluxo do DV por meio do Doppler foi adequada. Caso único não foi possível identificar o DV, após insistentes tentativas, tanto por via vaginal quanto abdominal. Em 263 (53,5%) oportunidades utilizamos a via vaginal, em 198 oportunidades (40,3%) foi utilizada a via abdominal e em 30 (6,1%) usamos as duas vias. Foram acrescentados, em média, cinco minutos ao tempo dispensado para se conseguir a mensuração adequada da TN.

Entre as características da população estudada, a idade materna variou de 18 a 47 anos, com média de 30,5 anos. Do total de 491 pacientes, 139 (28,3%) delas encontravam-se com 35 ou mais anos de idade. Nessa faixa etária, 66 (47,4%) subme-

teram-se a procedimentos fetais invasivos. Em relação às gestantes com idade inferior a 35 anos, 66 de 352 (18,7%) realizaram o estudo citogenético. Portanto, a idade materna superior a 35 anos constituiu-se na principal indicação do procedimento invasivo. Outras 66 pacientes submeteram-se ao procedimento por outras razões: antecedente ou história familiar de cromossomopatia, ansiedade e TN aumentada.

O estudo citogenético concluiu pela síndrome de Down em 21 casos. Todos os casos da trissomia do cromossomo 21 estão expostos na Tabela 1.

A distribuição de acordo com a idade gestacional foi de 48 casos com 10 semanas de gestação, 137 casos com 11 semanas, 171 casos com 12 semanas, 126 casos com 13 semanas e nove pacientes com 14 semanas de gestação.

A ANOVA encontrou homogeneidade de variâncias em todas as variáveis, exceto para a relação na TN e FCF. Não houve correlação estatística entre as variáveis estudadas (velocidades e índices) e o CCN. Não foi possível estabelecer relação matemática entre elas.

A idade gestacional média à época da avaliação foi de 12,1 semanas (variando de 10,3 a 14,2 semanas). O CCN médio foi de 59,6 mm (variando de 38 a 84 mm).

Tabela 1 Doppler do duto venoso (onda A) e medida da translucência nugal nos casos de síndrome de Down.

Número	Idade materna (anos)	Idade gestacional (semanas)	Translucência nugal (mm)	Onda A
1	40	13	4,8	-9
2	41	12	6,0	0
3	37	12	5,4	-13
4	41	13	5,9	0
5	42	13	4,8	-5
6	30	12	7,5	-5
7	25	13	4,4	-7
8	28	10	3,7	-6
9	31	11	4,5	-4
10	28	12	4,8	-10
11	41	12	6,5	-6
12	44	12	3,7	-14
13	43	10	3,1	0
14	38	14	6,2	-3
15	38	12	4,0	-4
16	40	12	2,3	-11
17	42	12	3,0	-7
18	31	11	3,4	-5
19	39	11	1,3	3
20	32	12	4,2	-8
21	45	13	5,5	-4

Nos casos de síndrome de Down, a medida da TN variou de 1,3 a 7,5 mm (média de 4,5 mm); já no grupo de fetos normais a medida da TN variou de 0,6 a 6,5 mm (média de 1,7 mm) ($p < 0,001$).

As médias de todos os outros parâmetros, inclusive os de fluxo no DV, comparando-se os dois grupos estão citadas na Tabela 2. Destaca-se que, além da TN, a idade materna, as velocidades A e S_D, o IP e todos os índices que dependeram da velocidade A apresentaram diferenças es-

taticamente significantes. Atinente às médias, destaca-se o achado da significativa diferença estatística entre os grupos, relativo ao nadir das velocidades entre a sístole e a diástole. Vale salientar que a FCF na discriminação da síndrome de Down não se mostrou eficaz (Tabela 3). Esta tabela mostra o melhor ponto de corte da maioria das variáveis analisadas, definido na curva ROC, com seus respectivos parâmetros que caracterizam o teste de rastreamento. Essa análise é referente à prevalência de

síndrome de Down na população estudada ($P = 4,3\%$). A Tabela 4 expõe os resultados da TN e da onda A referentes ao VPP, VPN, PFP, PFN e RP+ em prevalências simuladas para a trissomia do 21 (1/1.000, 1/700, 1/300, 1/100 e 1/50).

Na Tabela 5 observa-se que o cariótipo concluiu por síndrome de Down em 18 dos 37 fetos que apresentaram TN com medida acima do percentil 95. Dos 454 fetos que exibiram TN menor que o 95º percentil, três apresentaram as trissomias do 21, resultando em sensibilidade de 85,7%, especificidade de 96%, VPP de 48,6%, VPN de 99,3% e PFP de 51,4% quando se empregou a fórmula 1 – VPP e de 4% quando se utilizou a fórmula 1 – E. A RP foi de 21,2. Atinente ao risco corrigido pelo programa da FMF, vale referir, na nossa população, que adotando-se o ponto de corte de 1/50, a taxa de detecção foi de 95,2% e o VPN foi de 99,8%, ou seja, uma PFN de apenas 0,2%. Dessa maneira, quando o risco foi maior que 1/50 a probabilidade de o feto apresentar trissomia do 21 seria bastante reduzida, e nula quando o risco fosse maior que 1/250.

Concernente ao fluxo no DV, a velocidade A (DV zero/reverso; Figura 4) foi a que apresentou maior contribuição no discrimine da trissomia do 21 do grupo normal de fetos. Apesar de o IP e outros índices que dependem da velocidade A também

Tabela 2 Média dos valores para a idade materna, translucência nucal (TN), frequência cardíaca fetal (FCF) e parâmetros Dopplervelocimétricos do duto venoso no grupo de fetos normais e no grupo de fetos portadores da síndrome de Down.

Variável	Normal		Trissomia 21		p-valor*
	Média	DP	Média	DP	
Idade materna	30,7	5,7	37,0	6,0	<0,001
TN	1,7	0,7	4,5	1,5	<0,001
FCF	159,5	9,4	161,9	10,2	NS
Velocidade S	29,6	10,1	30,5	11,3	NS
Velocidade S _D	20,2	7,2	16,0	7,2	<0,05
Velocidade D	24,6	8,6	24,1	8,7	NS
Velocidade A	6,4	3,1	-5,6	4,4	<0,001
IP	1,1	0,3	2,2	0,5	<0,001
S/A	4,8	2,6	-4,0	4,2	<0,001
S/D	1,2	0,2	1,3	0,1	NS
D/A	3,9	2,1	-3,0	3,8	<0,001
(S – A)/S	0,8	0,1	1,2	0,2	<0,001
(S – A)/D	1,0	0,2	1,5	0,2	<0,001
(S – D)/A	0,8	0,8	-1,0	0,9	<0,001
S _D /A	3,2	1,7	-2,1	2,7	<0,001

*Teste t de independência entre grupos. DP, desvio padrão; IP, índice de pulsatilidade; NS, não significante.

Tabela 3 Valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), probabilidade de falso-positivo (PFP) — calculada por 1 – VPP —, probabilidade de falso-negativo (PFN), taxa de falso-positivo (TFP) — calculada por 1 – E —, razão de probabilidade positiva (RP+) e razão de probabilidade negativa (RP-) para os diversos parâmetros estudados, inclusive o risco calculado de 1/250 e 1/50, com base no programa da Fetal Medicine Foundation.

Índice	Percentil	Ponto de corte	S	E	VPP	VPN	PFP	PFN	TFP	RP+	RP-
Idade materna	80	35 anos	66,7	73,4	10,1	98,0	89,9	2,0	26,6	2,5	0,5
TN	90	2,5 mm	90,5	88,9	26,8	99,5	73,2	0,5	11,1	8,2	0,1
TN	96	3,0 mm	90,5	95,5	47,5	99,6	52,5	0,4	4,5	20,2	0,1
TN	—	IC 95%	85,7	96,0	48,6	99,3	51,4	0,7	4,0	21,2	0,1
Risco 1/250	14	1/250	100,0	86,2	24,4	100,0	75,6	0,0	13,8	7,2	0,0
Risco 1/50	5	1/50	95,2	94,9	45,5	99,8	54,5	0,2	5,1	18,7	0,1
Velocidade A	2	0 cm/s	95,2	98,3	71,4	99,8	28,6	0,2	1,7	56,0	0,1
IP	96	1,40	90,5	96,2	51,4	99,6	48,6	0,4	3,8	23,6	0,1
S/A	2	2,00	95,2	98,1	69,0	99,8	31,0	0,2	1,9	49,7	0,0
D/A	2	1,70	94,4	98,1	65,4	99,8	34,6	0,2	1,9	49,2	0,1
(S – A)/S	97	0,92	100,0	96,8	57,1	100,0	42,9	0,0	3,2	31,1	0,0
(S – A)/D	94	1,25	90,5	93,8	39,6	99,5	60,4	0,5	6,2	14,7	0,1
(S – D)/A	2	-0,17	94,4	98,1	65,4	99,8	34,6	0,2	1,9	49,2	0,1
S _D /A	2	1,00	94,4	98,3	68,0	99,8	32,0	0,2	1,7	55,4	0,1
FCF	95	—	4,8	97,9	9,1	95,8	90,9	4,2	2,1	2,2	1,0

Obs.: Outros parâmetros que apresentaram baixa taxa de detecção não foram expostos na tabela, como a velocidade S, D, S_D, S – D/S. TN, translucência nucal; IP, índice de pulsatilidade; FCF, frequência cardíaca fetal.

Tabela 4 Resultados referentes a idade materna, medidas da translucência nucal (TN) e velocidade A no duto venoso em relação aos valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), probabilidades de falso-positivo (FPF) e falso-negativo (PFN) — calculadas pelas fórmulas 1 – VPP e 1 – VPN, respectivamente —, para algumas prevalências simuladas, inclusive a do nosso estudo.

Parâmetro	Prevalência	VPP	VPN	FPF	PFN
Idade materna	1/23*	10,1	98,0	89,9	2,0
	1/1.000 (29 anos)	0,3	100,0	99,7	0,0
	1/700 (31 anos)	0,4	99,9	99,6	0,1
	1/300 (35 anos)	0,8	99,8	99,2	0,2
	1/100 (40 anos)	2,5	99,5	97,5	0,5
	1/50 (42 anos)	4,9	99,1	95,1	0,9
TN (IC 95%)	1/23*	48,6	99,3	51,4	0,7
	1/1.000	2,1	100,0	97,9	0,0
	1/700	2,9	100,0	97,1	0,0
	1/300	6,6	100,0	93,4	0,0
	1/100	17,6	99,8	82,4	0,2
	1/50	30,2	99,7	69,8	0,3
Velocidade A	1/23*	71,4	99,8	28,6	0,2
	1/1.000	5,3	100,0	94,7	0,0
	1/700	7,4	100,0	92,6	0,0
	1/300	15,8	100,0	84,2	0,0
	1/100	36,1	100,0	63,9	0,0
	1/50	53,3	99,9	46,7	0,1

*Nosso estudo: prevalência de 1/23. IC, intervalo de confiança.

Tabela 5 Padrão do fluxo sanguíneo no duto venoso em fetos normais e com síndrome de Down, de acordo com a translucência nucal, entre 10 e 14 semanas de gestação. Considerou-se fluxo anormal a velocidade invertida ou ausente durante a contração atrial.

Translucência nucal	Fetos normais (n = 470)		Trissomia 21 (n = 21)	
	Fluxo normal	Fluxo anormal	Fluxo normal	Fluxo anormal
< percentil (%)	445	6	1	2
> percentil 95	17	2*	0	18

*Presença de hipoplasia do coração esquerdo (má-formação cardíaca “major”).

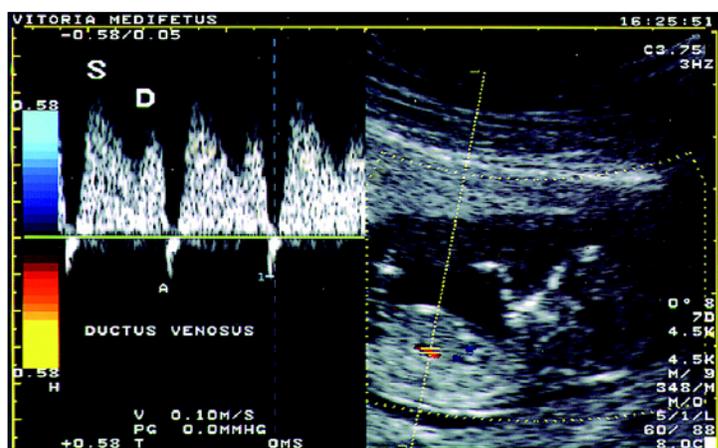


Figura 4. Onda de velocidade do fluxo do duto venoso evidenciando fluxo reverso durante a contração atrial em feto com 12 semanas. O estudo citogenético concluiu por trissomia do cromossomo 21.

se mostrarem válidos, o fluxo ausente ou reverso no DV durante a contração atrial foi o que melhor indicou a síndrome de Down. Essa alteração velocimétrica foi observada em 20 dos 21 fetos que exibiram trissomia do cromossomo 21, e em oito dos

470 fetos com cariótipo e/ou fenótipo normal. Entre esses últimos, foi diagnosticado apenas um caso de anomalia cardíaca (hipoplasia de coração esquerdo), o qual exibiu TN de 6,5 mm. A ecocardiografia transvaginal, com 12 semanas, evidenciou

sinais de suspeição da cardiopatia. Houve definição do diagnóstico com 21 semanas. A gestação foi interrompida com 38 semanas (cesárea). Ocorreu óbito do recém-nato após 36 horas. A hipoplasia das câmaras esquerdas foi confirmada pelo exame anatomopatológico do concepto. Nenhum feto com TN aumentada e fluxo normal no DV apresentou trissomia do 21 ao exame citogenético ou cardiopatia. A Dopplervelocimetria do DV, notadamente a velocidade durante a contração atrial, foi capaz de detectar 95,2% das síndromes de Down, com especificidade de 98,3%. O VPP foi de 71,4%, o VPN foi de 99,8% e a FPF foi de 28,6% e de 1,7%, quando utilizadas as fórmulas 1 – VPP e 1 – E, respectivamente. A “likelihood ratio” (RP+) foi de 56. Para efeito de cálculo do novo risco para a trissomia do 21, adotou-se a RP+ = 50 e a RP- = 0,1.

As Figuras 5 e 6 mostram a distribuição dos casos normais e anormais, em relação ao CCN e a medida da TN e velocidade A, respectivamente. A análise da regressão linear revelou significativa associação ($p < 0,001$) entre a velocidade da onda A e a medida da TN no grupo total de fetos e no grupo de fetos portadores de síndrome de Down. Ao contrário, a Dopplervelocimetria do DV (onda A) não se mostrou explicativa quanto ao aumento da TN no grupo de fetos com cariótipo e coração normal. Provavelmente, as causas do aumento da TN, nesse grupo de fetos cromossomicamente normais, não guardam relação com o aumento da pré-carga cardíaca. Exceção se fez no caso de hipoplasia de coração esquerdo, no qual a velocidade no DV durante a contração atrial foi de -11 cm/s.

Concernentes à combinação de testes de rastreamento da TN mais velocidade A, os resultados estão apresentados na Tabela 6. Destaca-se, nesta tabela, que os métodos em série diminuem a FPF de 51% (da TN) e de 28,6% (da velocidade A) para 10%. Salienta-se que a FPF foi calculada pela fórmula 1 – VPP.

DISCUSSÃO

O DV constitui-se numa das três derivações exclusivas da circulação fetal, com a função de conduzir diretamente o san-

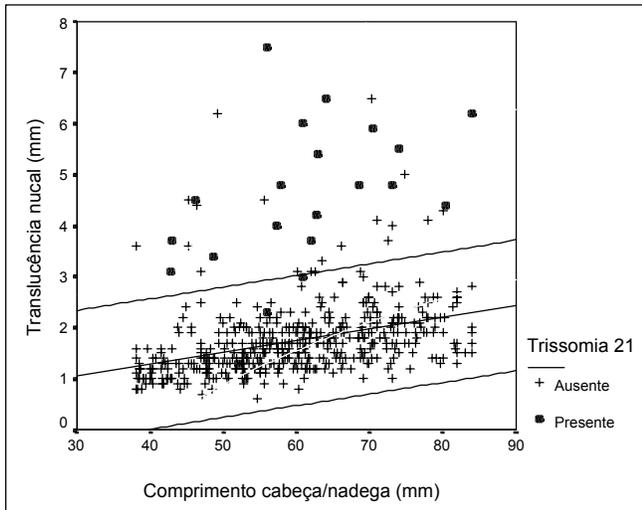


Figura 5. Relação entre a medida da translucência nucal e o comprimento cabeça-nadega em fetos normais ($n = 270$) e em fetos com síndrome de Down ($n = 21$).

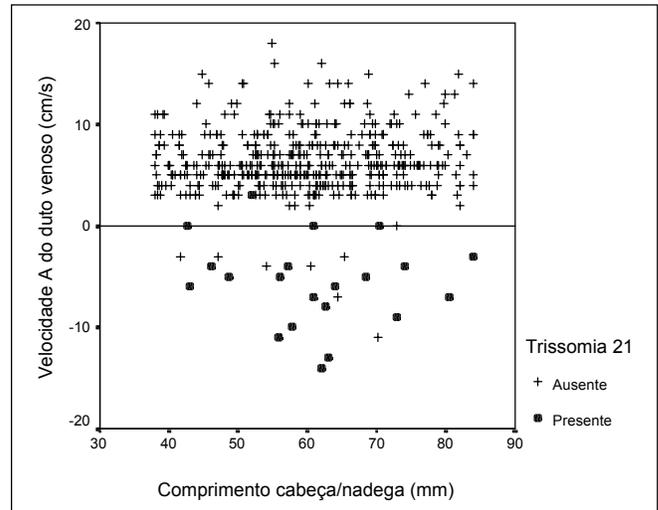


Figura 6. Relação entre a amplitude da onda A obtida no duto venoso e o comprimento cabeça-nadega, avaliada entre 10 e 14 semanas, em fetos com cariótipo normal ($n = 270$) e em fetos com síndrome de Down ($n = 21$).

Tabela 6 Resultados referentes à combinação da medida da translucência nucal (TN) com a velocidade A no duto venoso, tanto em paralelo quanto em série, na detecção da síndrome de Down. Foram usados os seguintes critérios para validação do teste: sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), probabilidade de falso-positivo (PFP) — calculada por $1 - VPP$ — e probabilidade de falso-negativo (PFN).

Teste	S	E	VPP	VPN	PFP	PFN
TN (IC 95%)	85,7	96,0	48,6	99,3	51,4	0,7
Velocidade A	95,2	98,3	71,4	99,8	28,6	0,2
Paralelo	95,2	94,7	44,4	99,8	55,6	0,2
Série	85,7	99,6	90,0	99,4	10,0	0,6

IC, intervalo de confiança.

gue bem oxigenado da veia umbilical para o coração. Mediante o emprego do Doppler colorido, o DV é contemplado como um vaso pequeno e estreito, que possui fluxo de alta velocidade, quase idêntico ao das artérias (Figura 2). Esse incremento da velocidade no DV possibilita atingir o forame oval, mesclando-se, minimamente, com o fluxo remanescente no átrio direito, pouco oxigenado. Até há bem pouco tempo, concluía-se que aproximadamente 50% do sangue oxigenado da veia umbilical era veiculado ao sistema venoso hepatoportal e o restante era direcionado à veia cava inferior torácica por meio do DV (demonstrado em experiências em primatas⁽²⁴⁾, em ovelhas^(25,26) e em fetos humanos⁽²⁷⁾). Dessa forma, a saturação de hemoglobina no DV é a mesma da veia umbilical⁽²⁸⁾. Recentemente, Kiserud *et al.*⁽²⁹⁾ demonstraram, pela Dopplerfluxometria, em fetos humanos, que aproximadamente 28% do sangue bem oxigenado oriundo da veia umbilical toma como preferência o DV na 20^a

semana de gestação, a seguir diminui, atingindo o mínimo de aproximadamente 18% na 34^a semana.

De acordo com Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, na contingência de enchimento ventricular prejudicado, a pressão atrial durante a contração tende a aumentar, e, por conseqüência, vão observar-se exagero do fluxo retrógrado para a veia cava e diminuição da velocidade durante a contração atrial, com aparecimento de fluxo ausente ou reverso no DV. As alterações dos fluxos nas veias umbilical e cava inferior e no DV revelam aumento de pressão ventricular durante a fase diastólica final, simultânea à contração atrial. A redução da velocidade do fluxo sanguíneo no DV nessa fase está associada ao crescimento intra-uterino restrito⁽³⁰⁾, à má-formação cardíaca^(14,15,19,28,31) e à cromossomopatia^(13,18,20-22).

A correlação entre o comprometimento do coração e a alteração do fluxo no DV foi demonstrada tanto na segunda metade da gravidez^(28,31) quanto no primeiro tri-

mestre⁽¹⁹⁾. DeVore e Hornstein⁽³¹⁾ descreveram alterações no padrão da onda velocimétrica no DV em dois fetos com imperfeições cardíacas no segundo trimestre da gestação. Na mesma linha, Kiserud *et al.*⁽²⁸⁾ aludem à existência de fluxo anômalo no DV em 28 deformidades estruturais cardíacas entre 19 e 39 semanas.

Alguns estudos assinalam, no acréscimo da TN, entre 10 e 14 semanas, significativa presença concomitante das anormalidades cromossômicas⁽⁶⁻⁸⁾ e cardíacas⁽¹⁹⁾. A experiência referida no presente estudo mostrou que 18 dos 21 conceptos portadores de síndrome de Down mostraram TN superior ao percentil 95 para o CCN e 20 conceptos exibiram alteração do fluxo durante a contração atrial. A possibilidade de essa anormalidade no DV vislumbrar falha cardíaca precoce foi confirmada em um caso, no qual o estudo anatomopatológico exibiu defeito cardíaco (comunicação interventricular).

Os dados, por ora, se acrescem aos resultados da literatura, os quais evidenciam que o aumento da TN eleva o risco para anomalia cromossômica⁽⁶⁻⁸⁾. A experiência aqui referida também reforça a hipótese de que a disfunção cardíaca pode ser a base fisiopatológica do aumento da TN⁽¹³⁾, afirmação verdadeira e restrita às trissomias do 21 e à hipoplasia do coração esquerdo. Na análise em curso não houve associação significativa, quando se correlacionou, nos casos de cariótipo e coração normal, a

medida da TN com o Doppler do DV. Provavelmente, pelos nossos resultados, a alteração da função cardíaca não esteve envolvida com o mecanismo responsável pelo aumento da TN em fetos normais.

Montenegro *et al.*⁽¹³⁾ estudaram o DV (velocimetria) e a medida da TN em 65 fetos entre 10 e 13 semanas. Destes, 17 apresentaram TN superior a 3 mm. Em relação ao DV, todos os cinco casos portadores de cromossomopatias evidenciaram alterações na Dopplervelocimetria. O único parâmetro velocimétrico modificado foi a velocidade do fluxo durante a contração atrial, abaixo de 2 cm/s ($p < 0,001$). Concluiu-se que tanto o aumento da TN quanto a alteração velocimétrica no DV ocorrem por disfunção do coração, e que a manifestação vascular ao Doppler concorre para diminuir a TFP condizente com a TN no rastreamento de anomalias cromossômicas.

Matias *et al.*⁽¹⁵⁾ acentuam os distúrbios no retorno venoso em três fetos que exibiram aumento da TN e anomalias cromossômicas reveladas no estudo citogenético. No primeiro caso, a Dopplervelocimetria mostrou aumento do fluxo reverso na veia cava inferior e fluxo reverso no DV. O cariótipo revelou trissomia do cromossomo 13. A avaliação do segundo feto, com 12 semanas, mostrou TN de 5,3 mm e fluxo reverso no DV. O estudo citogenético consignou a trissomia do 18. Em circunstância comum, no terceiro caso, também com 12 semanas, a TN mediu 10 mm e foram revelados defeito completo do septo atrioventricular, aumento do fluxo reverso na veia cava inferior e ausência de fluxo no DV durante a contração atrial. O cariótipo traduziu a trissomia do cromossomo 21.

Em casuística mais abrangente, Matias *et al.*⁽¹⁸⁾ rastreamento 486 gravidezes entre a 10^a e a 14^a semanas. Dessas, 63 apresentavam anomalias cromossômicas (38 casos de trissomia do 21, 12 casos de trissomia do 18, sete casos do 13, três casos de síndrome de Turner e três casos de triploidia). Em 57 dos 63 casos de aneuploidia (90,5%) foi evidenciado fluxo ausente ou reverso no DV durante a contração atrial. Essa mesma alteração foi encontrada em 13 casos (3,1%) dos 423 fetos cromossomicamente normais. Ressalta-se que em sete desses 13 casos foram demonstrados defeitos cardíacos de grande porte entre 14

e 16 semanas de idade gestacional. Esses dados reforçam a hipótese de que essa alteração velocimétrica reflete uma disfunção cardíaca, mesmo que seja transitória, visto que em um dos casos de síndrome de Down, descrito por Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, a medida da TN e a velocidade do fluxo no DV na 13^a semana normalizaram-se na 15^a semana de gestação. Vigente a trissomia do 18, Murta⁽²²⁾ assinala a normalidade velocimétrica observada no DV, duas semanas após consignado o padrão reverso durante a contração atrial. Huisman e Bilardo⁽³²⁾ descrevem, em associação com a trissomia do 18, o restabelecimento da onda contrátil (onda A) e a restrição da TN, decorrido o intervalo entre a 13^a e a 20^a semana. Alega-se, com efeito, que a falta de harmonia no desenvolvimento morfológico seja decorrente dos erros inatos, a exemplo do retardo no amadurecimento funcional do miocárdio, em especial quanto ao surgimento de unidades contráteis (sarcômeros). De acordo com o determinismo cromossômico, infere-se que a insuficiência cardíaca precoce combinada ao aumento da TN promove perturbação temporária no retorno sanguíneo ao coração.

Na intersecção dos estudos realizados, a pretexto de referência às medidas seriadas da TN e da época mais conveniente ao rastreamento das trissomias autossômicas, Borrell *et al.*⁽³³⁾ concluem serem 12 a 13 semanas as datas apropriadas em relação à síndrome de Down e à trissomia do 18. Ao reexame (17 fetos com trissomia do 18), no transcurso de 10 a 20 semanas (média das idades gestacionais na primeira e segunda aferições, respectivamente 13,5 e 16,5 semanas), o espessamento nucal (translucidez) mostra valores absolutos crescentes (aumento médio de 1,3 mm relativo ao período de sete a 36 dias, com prevalência no 21^o dia); contudo, não se legitima a pequena ascendência, visto que o correspondente desvio padrão (DP) médio de 0,2 é bastante inferior ao que se convencionou adotar ($DP > 2,5$) em conformidade com a idade fetal, como aumento genuíno na amplitude da TN.

Bilardo *et al.*⁽³⁴⁾ investigaram, por intermédio do Doppler no DV, 186 fetos com elevado risco entre 14 e 17 semanas, 112 fetos investidos do exagero da imagem relativa à TN. Os resultados constituíram

dois grupos: o grupo 1 compreendeu 130 fetos com evolução e cariótipo normal em 70% das vezes, e o grupo 2 foi composto por 46 fetos (25%) com anomalia cromossômica. Aconteceram, ademais, nove casos adversos (três óbitos e seis defeitos estruturais). A detecção por meio do índice de pulsatilidade venoso (IPV) ou do DV zero/reverso foi de 65% para as anomalias cromossômicas e de 68% quando inclusos outros resultados adversos, e a especificidade foi de 79%. Os autores conferem relevância à Dopplerfluxometria no DV e à sugestão quanto ao prognóstico desditoso, caso a TN aumentada esteja associada ao DV zero/reverso ainda que seja normal o cariótipo. O Doppler no DV identificaria os fetos merecedores de acompanhamento rigoroso em razão do risco alterado.

Antolín *et al.*⁽³⁵⁾ estudaram, por meio da Dopplerfluxometria no DV, 1.371 fetos entre 10 e 16 semanas, sendo diagnosticados 20 casos de anomalias cromossômicas. A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a RP foram 65%, 95%, 18,3%, 99,5% e 41, respectivamente, utilizando o percentil maior que 95%, para o IPV, como ponto de corte. Entende-se que a combinação da medida da TN e a velocimetria no DV suprimem a indicação de procedimento invasor a menos de 1%.

Em relação à reprodutibilidade da Dopplerfluxometria do DV entre 10 e 14 semanas, o trabalho de Prefumo *et al.*⁽³⁶⁾ constata que no primeiro houve excelente reprodutibilidade intra e interexaminador em todos os parâmetros analisados, em que pese o fato de o segundo grupo não ter conseguido boa reprodutibilidade interexaminador. No estudo de Mavrides *et al.*⁽³⁷⁾, em relação à análise intra-observador, o resultado foi considerado bom, se apenas referente ao IPV, e insatisfatório no que concerne às medidas das velocidades. Ao contrário, a análise qualitativa do fluxo mostrou-se reprodutível.

Vale assinalar, na nossa amostra, caso único, jamais referido, de TN normal com fluxo reverso no DV na tenra idade gestacional de nove semanas. Decorrida a 12^a semana, a translucência média 2,3 mm (limítrofe) e o fluxo permanecia alterado, agora mais proeminente. O estudo citogenético concluiu por trissomia do cromossomo 21. Este caso sublinha o terreno es-

peço das formulações fisiopatológicas para o aumento da TN e evoca especulação da possibilidade de o Doppler do DV rastrear síndrome de Down em idade mais precoce em que se aplica a medida da TN.

No presente estudo, 20 dos 21 fetos com síndrome de Down exibiram alteração do fluxo durante a contração atrial, uma taxa de detecção de 92%. A possibilidade de essa anormalidade no DV vislumbrar uma falha cardíaca precoce foi confirmada no caso de hipoplasia do coração esquerdo fetal, no qual a TN mediu 6,5 mm, o Doppler do DV apresentou velocidade negativa na contração atrial, e o estudo citogenético concluiu pela normalidade.

No trabalho de Montenegro *et al.*⁽¹³⁾, o único parâmetro velocimétrico alterado na onda de velocidade de fluxo do DV nos casos de cromossomopatia foi a velocidade mínima na contração atrial. Em investigação recente, Borrell *et al.*⁽²⁰⁾ avaliaram a velocimetria no DV em 534 fetos entre a 10^a e a 18^a semanas de gestação. Entre os parâmetros estudados, o aumento do IP teve maior importância na detecção da síndrome de Down. Uma proporção substancial de fetos portadores de trissomia do 21 — 73% (8/11) — apresentou aumento do IP. No trabalho de Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, apesar de o IP ter sido significativamente mais elevado no grupo de fetos com aneuploidias, a análise de regressão multivariada demonstrou que apenas a velocidade na contração atrial contribuiu de forma independente na discriminação de fetos cromossomicamente normais e anormais. A taxa de detecção no nosso estudo foi de 95,2%, à semelhança de Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, cuja detecção foi de 89,4% (34/38). Na nossa experiência, em 20 dos 21 casos de trissomia do 21 cristalizou-se a ausência ou a inversão do fluxo, além de considerar-se que fluxos reversos durante a contração atrial aumentam o IP do DV. Com base no IP, nossa taxa de detecção foi de 90,5%. A crítica que se faz ao trabalho de Borrell *et al.*⁽²⁰⁾ é o fato de esses autores terem estudado fetos com idade entre 10 e 18 semanas. No quesito reprodutibilidade, Borrell *et al.*⁽²⁰⁾ não lograram, respeitante ao DV, o refinamento técnico necessário ao estado da arte no primeiro trimestre. Delinear o DV em 82% dos fetos entre 10 e 18 semanas não ombreia com os índices superlativos de

Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, assim como o desse estudo ora referido, respectivamente 100% e 99,2%. Em apenas um feto com provável agenesia de duto não foi possível identificá-lo na nossa casuística. Este feto, surpreendentemente, não apresentou restrição do crescimento, nem hidropisia ou qualquer outra má-formação. Com base neste caso, especulamos que o DV é um vaso de reserva e que o sistema hepatoportal pode suprir a sua ausência em condições normais, transportando eficazmente o sangue bem oxigenado para o coração fetal. Merece detida atenção o relato de Gembruch *et al.*⁽³⁸⁾, a propósito de dois fetos humanos com agenesia do DV. Em ambos, o fluxo que advém da veia umbilical percorre as veias aferentes nos segmentos dos lobos esquerdo e direito do fígado. Na primeira descrição (ultra-sonografia com 36 semanas), a veia hepática esquerda encontra-se dilatada e exibe onda de fluxo bifásica, com índices de velocidade máxima elevados, especialmente durante a diástole; as veias direita e média, contudo, conservam-se trifásicas, com componente reverso durante a contração atrial; é sugestivo o achado de padrão hemodinâmico diferenciado nos segmentos esquerdo e direito. No segundo caso (ultra-sonografia com 20 semanas), a imagem trifásica da forma da onda de velocidade foi contemplada nas veias esquerda, direita e média. As parturições transcorreram como de hábito; sucederam-se a hígidez, as imagens sonográficas e o perfil bioquímico hepático condizentes com a natureza que antes se pressagiava.

Bilardo *et al.*⁽³⁴⁾, na restrita experiência, não advogam a utilização da Dopplerfluxometria do DV como variável independente na redução da indicação de procedimentos invasivos, em contraste com Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, Borrell *et al.*⁽²⁰⁾, Murta⁽²²⁾ e Antolín *et al.*⁽³⁵⁾.

Antolín *et al.*⁽³⁵⁾ estudaram 1.371 fetos entre 10 e 16 semanas. Utilizaram o IPV estimado no DV como parâmetro de discriminação entre os fetos normais e os 20 casos de anomalias cromossômicas. A opção pelo IPV deveu-se à possibilidade da sua maior reprodutibilidade, do fato de ser ângulo-independente. Destaca-se, nesse estudo, a detecção de 65%, que aumentou para 69,2% quando analisados apenas os

fetos entre 10 e 13 semanas e TFP de 0,7%. Considerado o intervalo gestacional entre 14 e 16 semanas, a sensibilidade do IPV diminuiu para 28,6% na detecção das anomalias cromossômicas. A exemplo de Bilardo *et al.*⁽³⁴⁾, que estudaram o Doppler do DV até 17 semanas, Antolín *et al.*⁽³⁵⁾ talvez tenham cometido um grave erro de prolongar a investigação até 16 semanas, como também ocorreu com Borrell *et al.*⁽²⁰⁾, que analisaram o DV até 18 semanas, tempo em que o coração fetal melhora seu desempenho, não só pelo aumento da elasticidade ventricular mas também pelo incremento da pós-carga devido ao aumento da vascularidade placentária. Os resultados que fomentam a presente discussão são categóricos: que entre 13 e 14 semanas ocorre aumento da velocidade da onda A. Por conseguinte, esse enviasamento da época em que se realizaram as pesquisas de Borrell *et al.*⁽²⁰⁾, Antolín *et al.*⁽³⁵⁾ e Bilardo *et al.*⁽³⁴⁾ pode traduzir-se na não-confiabilidade dos resultados.

Apesar de os nossos resultados terem sido bastante semelhantes aos de Matias *et al.*⁽¹⁸⁾, com taxa de detecção de aproximadamente 90%, com TFP (1 – E) de menos de 4%, ao contrário desses autores, o fluxo reverso no duto venoso permitiu-nos detectar dois casos de síndrome de Down no grupo de fetos com a medida da TN abaixo do percentil 95 para o CCN (n = 454). Este baixo resultado de falso-positivo referido acima e enfatizado por Matias *et al.*⁽¹⁸⁾ foi obtido por intermédio da fórmula 1 – E, quando deveria ser utilizada a fórmula 1 – VPP. Essa diferença é importante porque, no primeiro caso, pode haver erros de interpretação, visto que esse cálculo não leva em consideração a prevalência da população estudada. Na experiência ora relatada, a PFP subiu de 1,7 para 28,6 quando foi adotada a fórmula 1 – VPP.

A medida da TN, considerada excelente meio de rastreamento da síndrome de Down, vem de ser adotada como rotina em diversos centros. Os bons resultados, no que diz respeito ao Doppler do DV na detecção dessa síndrome no primeiro trimestre da gestação, ainda necessitam de incursão mais substancial. A reflexão e a experiência contidas neste texto, ainda que preliminares, permitem especular que a alteração da onda de velocidade do fluxo no DV no primeiro

trimestre da gestação estimula a investigação seqüencial dos defeitos cromossômicos, notadamente da trissomia do 21.

É provável que a realização do Doppler do DV, associado à medida da TN, possa subtrair a exigência do estudo citogenético em alguns casos. Os resultados aqui referidos, correspondentes a 491 fetos, mostram que o DV zero/reverso foi identificado em 95,2% das trissomias do cromossomo 21, com especificidade de 98,3%, VPP de 91,4% e VPN de 99,8%. A baixa incidência de falsos-positivos — 1,7% (oito fetos) —, bem como as porcentagens que denotam a eficácia, conferem supremacia relativa ao procedimento germinante⁽³⁹⁾. Outro critério avaliado no desempenho do Doppler do DV e da medida da TN no rastreamento da síndrome de Down foi a RP, que foi de 56 e 21,2, respectivamente. A RP, ou razão de verossimilhança ou “likelihood ratio”, é definida como a probabilidade de resultado em pessoas com a doença, dividida pela probabilidade do mesmo resultado em pessoas sem a doença. No estudo em apreço, a RP expressou que o Doppler do DV (DV zero/reverso) é 56 vezes provável de ser positivo nos casos de síndrome de Down do que nos fetos normais. Estando o Doppler do DV ainda no limiar das conferências, não vale a pena comparar métodos, e sim, sugerir que a associação de ambos, quando usados em série, houve tendência de diminuição da probabilidade de resultado falso-positivo e de maximização da probabilidade do VPP (Tabela 6).

O cálculo do novo risco para síndrome de Down com base no fator multiplicador (RP) obtido no nosso estudo foi de $RP+ = 50$ e $RP- = 0,1$. Portanto, como as RP não variaram, o fator multiplicador é constante. Assim, esse novo risco, combinado com o Doppler do DV, é calculado multiplicando-se o risco inicial, risco da FMF (medida do CCN, idade materna, antecedentes de filho com trissomia do 21 e medida da TN), pela razão de verossimilhança. Exemplo: caso o risco da FMF seja de 1/300 e o Doppler do DV foi normal (velocidade positiva durante a contração atrial), o fator multiplicador será 0,1, resultando em novo risco corrigido de 1/3.000. Ao contrário, se o exame Doppler fosse positivo, DV zero/reverso, o fator multiplicador seria de

50 e o risco final subiria para 1/30. Essa proposta de novo cálculo de risco para a síndrome de Down não passa de uma singela especulação científica, na qual acreditamos que estudos posteriores e multicêntricos irão definir os verdadeiros fatores multiplicadores, tendo como base este caminho descrito acima, e proposto por vez primeira na literatura.

Atinente à FCF, Hyett *et al.*⁽⁴⁰⁾ especularam a possibilidade de a FCF (taquicardia) ser importante na detecção da síndrome de Down. Recentemente, Liao *et al.*⁽⁴¹⁾, em casuística mais abrangente, referem que esse marcador não melhora o poder de rastreamento da medida da TN. De forma similar, nossos resultados (Tabela 3) não conferem à FCF validade na discriminação da trissomia do 21 entre os fetos normais.

Para que haja justificativa na busca dessas alterações fetais, faz-se necessário um estudo multicêntrico, bem como um amplo protocolo de rastreamento. No nosso trabalho e na experiência de Matias *et al.*⁽¹⁹⁾, todos os fetos com defeitos cardíacos, independentemente do valor da TN, apresentaram fluxo no DV anormal. Com efeito, a velocimetria do DV talvez possa combinar-se com o exame da medida da TN, notadamente no sentido de diminuir a taxa de resultados falsos-positivos na detecção da síndrome de Down e de melhor selecionar os fetos direcionados aos procedimentos invasivos. Assim, o rastreamento da trissomia do 21 no primeiro trimestre da gravidez poderá diminuir o ônus emocional do casal, ao possibilitar a realização de aconselhamento mais precoce e contribuir para melhorar a saúde neonatal.

REFERÊNCIAS

- Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994;193:135-40.
- Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER, Smulian JC, Mclean DA, Ananth CV. Second-trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? *Obstet Gynecol* 1997;89:941-4.
- 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.
- Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy JE, Haddow JE, Donhowe JM. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: a 1995 survey. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1046-51.

- Roberts D, Walkinshaw SA, McCormack MJ, Ellis J. Prenatal detection of trisomy 21: combined experience of two British hospitals. *Prenat Diagn* 2000;20:17-22.
- Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992;7:123-31.
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:957-62.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
- 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.
- Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RSM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:242-6.
- Murta CGV, Moron AF, Avila MAP. Detection of functional changes of the fetal heart in the first trimester of gestation. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:739-50.
- Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castelo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:265-8.
- Areias JC, Matias A, Montenegro N, Brandão O. Early antenatal diagnosis of cardiac defects using transvaginal Doppler ultrasound: new perspectives? *Fetal Diagn Ther* 1998;13:111-4.
- Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandão O. Anomalous fetal venous return associated with major chromosomal pathologies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:209-13.
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1411-3.
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relationship to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995;10:3049-51.
- 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;12:380-4.
- 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.
- Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early preg-

- nancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1612–7.
21. Murta CGV, Moron AF, Ávila MAP. Doppler-velocimetria no rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre da gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23:291–8.
 22. Murta CGV. Dopplerfluxometria aplicada ao duto venoso: ênfase na detecção das aneuploidias. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2001.
 23. Wilson GN. Heterochrony and human malformation. *Am J Med Genet* 1988;29:311–21.
 24. Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, De Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:956–69.
 25. Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1978;42:426–33.
 26. Jensen A, Roman C, Rudolph AM. Effects of reducing uterine blood flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery. *J Dev Physiol* 1991;15:309–23.
 27. Rudolph AM, Heymann MA, Teramo K, Barrett C, Räihä NR. Studies on the circulation of the previsible human fetus. *Pediatr Res* 1971;5:452.
 28. Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellever LR, Blass HG. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993;3:15–20.
 29. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:147–53.
 30. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blass HG, Hellever LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:109–14.
 31. DeVore GR, Hornstein J. Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:338–42.
 32. Huisman TWA, Bilardo CM. Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:397–9.
 33. Borrell A, Farré MT, Echevarria M, Martinez JM, Costa D, Fortuny A. Nuchal thickness evolution in trisomy 18 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:146–8.
 34. Bilardo CM, Müller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288–94.
 35. Antolín E, Comas C, Torrents 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.
 36. Prefumo F, De Biasio P, Venturini PL. Reproducibility of ductus venosus Doppler flow measurements at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:301–5.
 37. Mavrides E, Holden D, Bland JM, Tekay A, Thilaganathan B. Intraobserver and interobserver variability of transabdominal Doppler velocimetry measurements of the fetal ductus venosus between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:306–10.
 38. Gembruch U, Baschat AA, Caliebe A, Gortner L. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis: a report of two cases and review of literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:185–9.
 39. Ávila MAP, Murta CGV, Moron AF. Duto venoso: curso primordial. *Femina* 2001;29:9–13.
 40. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaiades KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:239–44.
 41. Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaiades KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.