

KANET NO BRASIL: PRIMEIRA EXPERIÊNCIA

FIRST EXPERIENCE WITH KANET TEST IN BRAZIL

RAUL MOREIRA NETO¹ E JÚLIA BARBI MELIN¹

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste teste piloto é comparar os resultados do teste neurológico pré-natal de Kurjak (KANET) entre gestações de alto e de baixo risco e avaliar a viabilidade da utilização deste teste em maior escala no Brasil.

MÉTODOS: Foi aplicado o teste KANET em gestações de alto risco (n = 40) e de baixo risco (n = 74), e se compararam os resultados.

RESULTADOS: Houve uma diferença significativa entre os grupos de gestações de alto e de baixo risco para todos os parâmetros individuais de comportamento fetal avaliados por KANET. Todo resultado anormal de KANET (scores entre 0 e 5) foi proveniente de gestações de alto risco (12,5%). Quarenta por cento das gestações de alto risco foram borderline contra 13,6% das de baixo risco (scores entre 6 e 9) e 86,4% das gestações de baixo risco foram normais contra 47,5% das de alto risco (scores entre 10 e 16). Todos os valores significativos. Na comparação entre os valores finais de KANET, as pacientes de baixo risco apresentaram média de 13,2 contra 10,3% nas de alto risco, ambas se enquadrando no score considerado normal

CONCLUSÃO: Este estudo preliminar bem-sucedido de KANET no Brasil mostrou diferenças importantes no comportamento fetal entre as gestações de baixo e de alto risco, e pode ser utilizado como informação de viabilidade e identificar as modificações necessárias na criação de um estudo maior.

PALAVRAS-CHAVE: COMPORTAMENTO FETAL, ULTRASSOM 4D, KANET, AVALIAÇÃO DE NEURODESENVOLVIMENTO PRÉ-NATAL, SISTEMA NERVOSO CENTRAL FETAL

ABSTRACT

The aim of this pilot test is to compare the results of Kurjak Antenatal Neurological Test (KANET) between high and low risk pregnancies and to evaluate the feasibility of using this test on a larger scale in Brazil.

METHODS: The KANET test was applied in high-risk pregnancies (n = 40) and low risk (n = 74), and compared the results.

RESULTS: There was a significant difference between the groups at high and low risk pregnancies for all individual parameters of fetal behavior assessed by KANET's test. All abnormal result of KANET (scores between 0 and 5) came from high-risk pregnancies (12.5%). Forty percent of high-risk pregnancies were borderline against 13.6% of low-risk (scores between 6 and 9) and 86.4% of low-risk pregnancies were normal compared to 47.5% of high-risk (scores between 10:16). All significant values. Comparing the final values of KANET, low-risk patients had a mean of 13.2 against 10.3% in high-risk, both are framing the score considered normal

CONCLUSION: This successful preliminary study KANET in Brazil showed significant differences in fetal behavior between low and high-risk pregnancies, and can be used as the feasibility of information and identify the necessary changes to create a larger study.

KEYWORDS: FETAL BEHAVIOR, 4D ULTRASOUND, KANET, ASSESSMENT OF PRENATAL NEURODEVELOPMENT, FETAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos 30 anos, surgiram os mais importantes resultados sobre o comportamento fetal, através da evolução da ultrassonografia e pesquisas em desenvolvimento neurológico básico. É cada vez mais evidente que muitos distúrbios neurológicos graves, bem como disfunções cerebrais

mínimas, originam-se no período intrauterino e não no período perinatal ou pós-natal precoce^{1,2}.

Depois que o comportamento fetal começou a ser comparado com estudos morfológicos, pesquisadores têm concluído que padrões de comportamento intrauterino refletem diretamente processos de desenvolvimento e de maturação do sistema nervoso

1.Porto Alegre – R.S

central (SNC) fetal. Uma vez que o comprometimento cerebral fetal poderia interferir com a atividade motora interna e com os seus movimentos (ou comportamento), isto poderia ser usado como um marcador para disfunções neurológicas³⁻⁷. Assim, foi proposto que a avaliação do comportamento fetal poderia discriminar entre o desenvolvimento cerebral normal e anormal, bem como o diagnóstico precoce de diferentes anormalidades estruturais ou funcionais³.

O desafio da medicina perinatal moderna é avaliar a integridade do sistema nervoso central fetal e neonatal, especialmente considerando que muitas anomalias neurológicas funcionais importantes, tais como paralisia cerebral (PC), ainda são pouco compreendidas⁸. A descoberta da continuidade da atividade neurológica do período pré-natal para a vida pós-natal permitiu a identificação dos fetos que pudessem desenvolver uma deficiência neurológica após o nascimento^{3,4,9-12}.

O interesse no comportamento fetal começou a muito tempo atrás com o ultrassom em duas dimensões (2D)¹³⁻¹⁵. Embora a ultrasonografia 2D possa documentar movimentos fetais específicos, somente o número de movimentos pode ser observado, mas não a sua qualidade. Mais importante ainda, a imagem simultânea de movimentos faciais complexos era impossível usando apenas um ultrassom 2D^{16,17}. Surgiu então a necessidade de uma técnica que permitisse imagens tridimensionais (3D) de movimentos faciais fetais em tempo real. Esta técnica foi introduzida com o ultrassom 4D (3D em tempo real).

Os primeiros estudos sobre o comportamento fetal por ultrassom 4D (US 4D) validaram este método como uma ferramenta que poderia ajudar em um melhor entendimento do desenvolvimento neurossomático do feto, iniciando uma nova era na compreensão de doenças neurológicas que começam durante a vida intra-uterina^{3,18-21}. Assim, sugeriu-se que a avaliação do comportamento fetal em diferentes períodos da gestação poderia distinguir entre o desenvolvimento normal e anormal do cérebro, permitindo o diagnóstico precoce de várias anomalias estruturais ou funcionais³.

Para a avaliação do comportamento do feto, Kurjak et al introduziram e descreveram um sistema de pontuação original chamado de KANET, sigla do inglês Kurjak's antenatal neurological test (teste neurológico pré-natal de Kurjak)²². Os parâmetros utilizados no exame surgiram dos resultados de uma pesquisa multicêntrica realizada previamente em neurocomportamento fetal avaliada por ultrassom 2D (US 2D) e combinado com sinais neonatais sugeridos por Amiel-Tison^{21,23,24}.

O objetivo principal deste estudo-piloto é verificar a viabilidade da utilização do KANET em gestações de alto e baixo risco no Brasil, para desenvolver e testar a adequação de instrumentos de pesquisa, avaliando a possibilidade de um estudo em larga escala em um hospital de referência e a concepção de um protocolo de pesquisa.

PACIENTES E MÉTODOS

Durante um período de quatro meses, entre novembro e fevereiro de 2015, o teste KANET foi aplicado em 114 gestações únicas entre 28 e 38 semanas de gestação. A idade gestacional foi estimada pelo primeiro dia da última menstruação e confirmada pelo primeiro exame de ultrassom.

O comportamento fetal foi avaliado por US 4D. Todos os exames foram realizados por um único operador experiente, utilizando o aparelho Voluson E8 (ultrassom GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA), com transdutor volumétrico transabdominal de 5MHz. Cada participante deu seu consentimento informado para o estudo.

Os participantes do estudo foram aqueles que vieram para exame de ultrassom em uma clínica privada de medicina fetal, em Porto Alegre, RS, Brasil. Foram incluídas 40 gestações de alto risco e, como controles, 74 de baixo risco. Os critérios de inclusão para gestações de alto risco são apresentados na Tabela 1.

HISTÓRIA FAMILIAR	<ul style="list-style-type: none"> • Filho anterior com paralisia cerebral
CONDIÇÕES MATERNAS	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus I e II • Doença da tireoide • Hipertensão preexistente • Abuso de drogas • Trombofilia • Anemia • Epilepsia • Febre > 39°C
DESORDENS RELACIONADAS À GESTAÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Gestacional • Isoimunização Rh • Ameaça parto prematuro • Pré-eclâmpsia • Infecções intrauterinas • Víroses
CONDIÇÕES FETAIS	<ul style="list-style-type: none"> • Colestase • Anormalidades cromossômicas e estruturais • Polidrâmnio • Restrição do crescimento intrauterino • Perfil biofísico fetal, cardiocotografia e Doppler anormal

Tabela 1: Critérios de inclusão de pacientes de alto risco

Para a avaliação de neurocomportamento fetal, foi utilizado o sistema de pontuação KANET 22 apresentado na Tabela 2.

SINAL	SCORE			TOTAL
	0	1	2	
Anteflexão isolada da cabeça	Abrupta	Movimentos pequenos e menos que 3	Movimentos variáveis e mais que 3	
Suturas cranianas e circunferência craniana	Sobreposição de suturas	Suturas normais. HC anormal (+/- 2 SD)	Suturas e HC normais	
Piscar	Ausente	Menos que 5 vezes	Mais que 5 vezes	
Mais que 5 vezes	Ausente	Menos que 5 vezes	Mais que 5 vezes	
Movimentação isolada da perna	Espasmódico ou abrupto	Movimentos invariáveis e menos que 5 vezes	Movimentos variados e mais que 5 vezes	
Movimento isolado da mão ou mão no rosto	Espasmódico ou abrupto	Movimentos invariáveis e menos que 5 vezes	Movimentos variados e mais que 5 vezes	
Movimento dos dedos	Punhos fechados	Movimentos invariáveis	Movimentos variados e complexos	
Movimentos gerais	Anormal	Borderline	Normal	

Tabela 2: Parâmetros analisados para o Kanet Score

A Tabela 3 mostra a interpretação das pontuações KANET.

ESCORE TOTAL	INTERPRETAÇÃO
0-5	ANORMAL
6-9	BORDERLINE
10-16	NORMAL

Tabela 3: Interpretação do escore final de kanet

Após uma medição 2D sistemática do crescimento fetal, exame da placenta e de volume de líquido amniótico, foi oferecida às gestantes uma avaliação do comportamento fetal pelo sistema de pontuação KANET, utilizando US 4D. O exame foi realizado enquanto os fetos estavam acordados. As gestantes deveriam evitar alimentos, café e chá por 2 horas antes do exame. O tempo máximo de exame foi 30 minutos. De acordo com o resultado do escore, o comportamento fetal foi classificado em três grupos: normal, com pontuação KANET total de 10 a 16; borderline com a pontuação total de 6 a 9 e anormal com pontuação total menor ou igual a 5. A descrição e o significado de cada movimento específico de KANET está descrito em outro artigo 28.

O desfecho primário foi a utilidade de KANET para relacionar gestações de alto risco com fetos em risco neurológico. Fez-se necessário comparar os escores entre os grupos de alto e baixo risco e também comparar os resultados do KANET entre o grupo de alto risco e subgrupos de fetos.

RESULTADOS

Neste estudo longitudinal prospectivo, o KANET foi aplicado em 51 gestações únicas entre 28 e 38 semanas de gestação. Foram incluídas 40 mulheres grávidas no grupo de alto risco e 74 no grupo de baixo risco.

Nos resultados finais do estudo KANET, somente pacientes de alto risco apresentaram escores anormais (12,5%). 40% dos pacientes de alto risco apresentaram resultados limítrofes, enquanto 86,4% dos pacientes de baixo risco eram normais. Todos resultados foram estatisticamente significantes (Tabela 4).

INTERPRETAÇÃO DO ESCORE FINAL	Alto Risco	Baixo Risco	Valor de P: Teste Exato de Fischer
0-5 Anormal	5 (12,5%)	0	P<0,001
6-9 Borderline	16 (40%)	10 (13,6%)	P<0,001
10-16 Normal	19 (47,5%)	64 (86,4%)	P<0,001

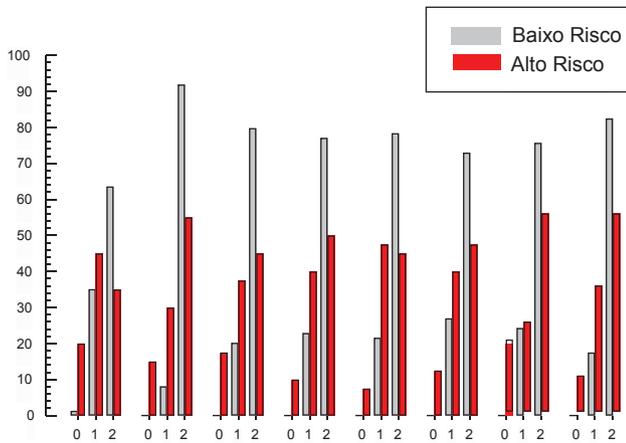
Tabela 4: Interpretação dos Escores Kanet nos pacientes de alto e baixo risco

Na comparação dos parâmetros individuais para o escore zero, um e dois no KANET, houve uma diferença estatisticamente significativa em todos os parâmetros analisados (Tabela 5).

Para os cinco resultados KANET anormais (escore entre 0 e 5), dois estavam relacionados com patologia da gravidez (pré-eclâmpsia e abuso de drogas) e três estavam relacionados à patologia fetal (um feto com trissomia do 13 e dois fetos com restrição de crescimento intra-uterino) (Tabela 6).

Na comparação entre os escores finais, as pacientes de baixo risco apresentaram média de 13,2 (mínimo de 6 e máximo de 16) contra 10,3 (mínimo de 2 e máximo de 16) das pacientes de alto risco. A média final dos pacientes de alto risco ficou com uma interpretação considerada normal (Tabela 7).

Na comparação entre os scores apenas entre as pacientes de alto risco, as maiores médias ficaram com gestantes com doenças da tireoide (14,6) e hipertensão preexistente (13,2). Já as menores médias ficaram com as gestantes com feto com trissomia do 13 (3) e abuso de drogas (5,5). A análise de todo grupo de pacientes de alto risco está na tabela 8.



PAR.K	AIC	SC/CC	PO	MF/AB	MMF	MIP	MD	GP
p:	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.006	0.001	<0.001	<0.001

Tabela 5: Distribuição dos Scores Kanet para cada parâmetro entre pacientes de alto e baixo risco

Legenda: PAR.K: Parâmetros KANET; AIC=Antefl.isolada da cabeça; SC/CC=Suturas cran./Circ.Craniana.; PO=Piscar olhos; MF/AB=mov.facial/abertura boca; MMF=Mov. mão-face ou mov.isolado mão; MIP=Mov.isolado perna.; MD=Mov.dedos.; GP=gestalt percepção de movimentos gerais.

Grupo de Risco	Total	RESULTADOS KANET		
		Normal	Borderline	Anormal
Pré-eclâmpsia	5	1	3	1
Ameaça de parto prematuro	5	2	3	0
Hipertensão pré-existente	4	3	1	0
Doença da tireoide	3	3	0	0
Diabete gestacional	5	3	2	0
Diabete melittus tipo 1	2	1	1	0
Uso de drogas (cigarros)	2	0	1	1
Anemia	2	1	1	0
Polidrâmnio	4	3	1	0
Retardo do crescimento intra-uterino	7	2	3	2
Trissomia 13	1	0	0	1
Total	40	19	16	5

Tabela 6: Grupo de alto risco de acordo com diagnóstico pré-natal e resultado Kanet

Grupo	Número	Média KANET	KANET Min - Max
BAIXO RISCO	74	13,2	6 - 16
ALTO RISCO	40	10,3	2 - 16

Tabela 7: Comparação dos Scores Kanet entre pacientes de alto e baixo risco

GRUPO	N	MÉDIA	MIN-MAX
Preeclâmpsia	5	8,8	5-15
Ameaça de parto prematuro	5	10,8	7-16
Hipertensão preexistente	4	13,2	9-16
Doenças da tireoide	3	14,6	14-16
Diabetes gestacional	5	11,2	7-16
Diabetes tipo 1	2	11	8-14
Abuso de drogas	2	5,5	3-8
Anemia	2	7,5	8-14
Polidrâmnio	4	10,7	7-13
Restrição de crescimento intrauterino	7	8,8	4-16
Trissomia do 13	1	3	3

Tabela 8: Análise de pacientes de alto risco em relação aos valores de Kanet

CONCLUSÃO

Nas últimas três décadas, tem havido diversas tentativas de criar um teste diagnóstico para avaliação do comportamento fetal. Embora vários foram importantes, nenhum deles foi implementado na prática diária^{22,25-27}. KANET é o primeiro teste de rastreamento neurológico pré-natal baseado em técnica de ultrassom 4D e os primeiros resultados são encorajadores^{13-15,28-30}.

Neste estudo piloto, vimos que existem diferenças importantes entre o comportamento de fetos normais e de alto risco, o que está de acordo com outros estudos^{22,25-27,31-33}. Também descobrimos que a grande maioria das gestações de alto risco teve resultado borderline de KANET. Por outro lado, gestações de baixo risco mais frequentemente apresentaram resultados normais. Todavia, precisamos fazer uma pesquisa maior para ver a eficácia e a efetividade do KANET. Este projeto cumpriu seu objetivo em analisar a viabilidade de um estudo em uma maior escala; vimos que é realista e exequível adaptar os protocolos, métodos e instrumentos. Além disso, problemas logísticos foram identificados e vimos quais recursos (financeiros e de pessoal) são necessários para um estudo planejado. Vimos também o potencial em detectar e discriminar o comportamento fetal normal de borderline e anormal em gestações de alto risco utilizando KANET.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neurosci Lett* 2004;361:111-4
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122: 593-624.
- Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and

- preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev.* 1990;23:151-8.
4. Hadders-Algra M. General movements: A window for early identification of children at high-risk of developmental disorders. *J Pediatr* 2004;145:S12-8.
 5. Cioni G, Prechtl HFR, Ferrari F, Paolicelli PB, Einspieler C, Roversi MF. Which better predicts later outcome in full-term infants: Quality of general movements or neurological examination? *Early Hum Dev.* 1997;50:71-85.
 6. Einspieler C, Prechtl HFR, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. *Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants.* London: Mac Keith Press 2004.
 7. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:61-7.
 8. Strijbis EMM, Oudman I, Van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1357-65.
 9. Amiel-Tison A, Gosselin J, Kurjak A. Neurosonography in the second half of fetal life: A neonatologist's point of view. *J Perinat Med* 2006;34:437-46.
 10. Groen SE, de Blecourt AC, Postema K, Hadders-Algra M. General movements in early infancy predict neuromotor development at 9-12 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:731-8.
 11. Hepper PG. Fetal habituation: another Pandora's box? *Dev Med Child Neurol* 1997;39:274-8.
 12. Stanojevic M, Kurjak A, Andonotopo W. Assessment of fetal to neonatal behavioral continuity by 4D ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:360.
 13. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB Jr, Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982;6:177-95.
 14. Horimoto N, Koyanagi T, Maeda H, Satoh S, Takashima T, Minami T, Nakano H. Can brain impairment be detected by in utero behavioural patterns? *Arch Dis Child* 1993;69(1 Spec No):3-8.
 15. Prechtl HFR, Einspieler C. Is neurological assessment of the fetus possible? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;75: 81-4.
 16. Arabin B: Two-dimensional real-time ultrasound in the assessment of fetal activity in single and multiple pregnancies. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:37.
 17. Sepulveda W, M Mangiamarchi: Fetal yawning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:57
 18. Stanojevic M, Kurjak A, Salihagic-Kadic A, Vasilj O, Miskovic B, Shaddad AN, Ahmed B, et al. Neurobehavioral continuity from fetus to neonate. *J Perinat Med.* 2011;39:171-7.
 19. Kuno A, Akiyama M, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional sonographic assessment of fetal behavior in the early second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2011;20:1271-5.
 20. Horimoto N, Koyanagi T, Satoh S, Yoshizato T, Nakano H. Fetal eye movement assessed with real-time ultrasonography: are there rapid and slow eye movements? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;163:1480-4.
 21. Yigiter AB, Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:707-21.
 22. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, Vasilj O, Andonotopo W, Turudic T, Salihagic-Kadic A. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three and four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2008;36:73-81.
 23. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurological assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol.* 2002;27:196-212.
 24. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T, Salihagic A, Stanojevic M, Azumendi G, et al. Normal standards for fetal neurobehavioral developments - longitudinal quantification by four-dimensional sonography. *J Perinat Med.* 2006;34:56-65.
 25. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M, Yigiter AB, Vasilj O, Lebit D, et al. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior: Multicentric study in high-risk pregnancies. *J Perinat Med* 2010;38:77-82.
 26. Miskovic B, Vasilj O, Stanojevic M, Ivankovic D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high-risk and normal pregnancies assessed by four-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med,* Dec 2010; 23(12): 1461-7
 27. Talic A, Kurjak A, Ahmed B, Stanojevic M, Predojevic M, Salihagic Kadic A, Di Renzo GC. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Jul; 24(7): 948-54.
 28. Kurjak A, Ahmed B, Abo-Yaguab S, Younis M, Saleh H, Shaddad AN, et al. An attempt to introduce neurological test for fetus based on 3D and 4D sonography. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008; 2: 29-44.
 29. Kurjak A, Tikvica Luetic A, Stanojevic M, Talic A, Zalud I, Al-Noobi M, et al. Further experience in the clinical assessment of fetal neurobehavior. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;4:59-71.
 30. Morokuma S, Fukushima K, Yumoto Y, Uchimura M, Fujiwara A, Matsumoto M, Satoh S, Nakano H. Simplified ultrasound screening for fetal brain function based on behavioral pattern. *Early Hum Dev.* 2007;83:177-81.
 32. Athanasiadis AP, Mikos T, Tambakoudis GP, Theodoridis TD, Papastergiou M, et al. Neurodevelopmental fetal assessment using KANET scoring system in low and high risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:363-8.
 33. Abo-Yaqoub S, Kurjak A, Mohammed AB, Shadad A, Abdel-Maaboud M. The role of 4-D ultrasonography in prenatal assessment of fetal neurobehavior and prediction of neurological outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25: 231-6.