

# ULTRASSONOGRAFIA PARA MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL E O RASTREIO GENÉTICO PRÉ NATAL

## ULTRASONOGRAPHY FOR MEASURING NUCHAL TRANSLUCENCY AND PRENATAL GENETIC SCREENING

LORHAYNE AFONSO SIQUEIRA<sup>1</sup>, TÁRIK KASSEM SAIDAH<sup>2</sup>, PATRÍCIA GONÇALVES EVANGELISTA<sup>3</sup>, WALDEMAR NAVES DO AMARAL<sup>3</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A ultrassonografia de rotina no início da gestação possibilita uma melhor avaliação da idade gestacional, detecção precoce de gestações múltiplas e de malformação fetal clinicamente insuspeita. Após esse primeiro rastreamento recomenda-se em caso de alterações, exames mais precisos para diagnosticar cromossomopatias.

**OBJETIVO:** Analisar a eficácia do método de ultrassonografia para medida da translucência nuchal (TN) no rastreamento de anomalias cromossômicas confirmados por biópsia de vilosidade coriônica ou da amniocentese e ainda definir a eficiência da TN como teste diagnóstico para anomalias fetais, estabelecer a cromossomopatia mais frequente e verificar se a TN pode ser incorporada como elemento rastreados de aneuploidias.

**MÉTODOS:** Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo analítico com gestantes atendidas de 2007 até 2017 na Clínica Fértil para realização de rastreamento ultrassonográfico de translucência nuchal (TN) realizados com idade gestacional entre a 11ª e a 13ª semana e seis dias de gravidez. A medida da TN foi considerada aumentada quando se apresentou > 2,5 mm. O cariótipo fetal foi estabelecido por meio da análise citogenética de material obtido por meio de biópsia de vilo corial ou amniocentese.

**RESULTADOS:** Foram estudadas 219 gestantes, dentre estas 216 com alterações de TN ( $\geq$  a 2,5 mm), submetidos a confirmação por biópsia de vilosidade coriônica e 113 com cariótipos normais. A sensibilidade: 100%, a especificidade: 97,3% o valor preditivo positivo (VPP): 49%, valor preditivo negativo (VPN): 100% e acurácia: 49,8%. A idade materna de maior prevalência foi de 18 a 35 anos, com exames de cariótipos normais e a confirmação por biópsia de vilo corial foi o exame de escolha e a principal alteração cariótica foi 47 XX + 21, síndrome de Down. **CONCLUSÃO:** A TN como teste diagnóstico para aneuploidias fetais apresentou sensibilidade de 100%, VPN 100%, especificidade 97,3%, VPP 49% e acurácia 49,7%. A cromossomopatia fetal mais frequente foi a trissomia do 21 (Síndrome de Down) 47 XX + 21. Considerando que o critério do teste diagnóstico importante para o rastreamento de doenças é a sensibilidade, a TN deve ser incorporada como tal, pois a sensibilidade foi plena nesse estudo.

**PALAVRAS-CHAVE:** ULTRASSONOGRAFIA. TRANSLUCÊNCIA NUCAL, RASTREAMENTO. ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Routine ultrasonography at the beginning of pregnancy enables a better assessment of gestational age, early detection of multiple pregnancies and early detection of clinically unsuspected fetal malformation. After this first screening it is recommended in case of changes, more accurate examinations to diagnose chromosomal abnormalities.

**OBJECTIVE:** To analyze the effectiveness of the ultrasound method for measuring nuchal translucency (NT) in screening for chromosomal abnormalities confirmed by chorionic villus biopsy or amniocentesis and to define the efficiency of NT as a diagnostic test for fetal abnormalities, to establish the most frequent chromosomal abnormalities and to verify whether TN can be incorporated as aneuploid trace elements.

**METHODS:** This is an observational, descriptive, retrospective analytical study of pregnant women attended from 2007 to 2017 at the Fértil Clinic to perform nuchal translucency ultrasound screening performed at gestational age between 11th and 13th weeks and six days of age of pregnancy. NT measurement was considered increased when it was  $>$  2.5 mm. Fetal karyotype was established by cytogenetic analysis of material obtained by coronal villus biopsy or amniocentesis.

**RESULTS:** A total of 219 pregnant women were studied, among them 216 with NT alterations ( $\geq$  2.5 mm), submitted to confirmation by chorionic

1. Hospital e Maternidade Dona Iris.  
2. UniEvangélica  
3. Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência:  
Waldemar Naves do Amaral  
Alameda Cel. Joaquim de Bastos, 243 - St. Marista  
Goiânia - CEP 74175-150  
Email: waldemar@sbus.org.br

villus biopsy and 113 normal ones. Sensitivity: 100%, Specificity: 97,3%, Positive Predictive Value (PPV): 49%, Negative Predictive Value (NPV): 100% and accuracy: 49.8%. The most prevalent maternal age was 18 to 35 years, with normal karyotype exams and confirmation by chorionic villus biopsy was chosen and the main karyotype change was 47 xx + 21.

**CONCLUSION:** NT as a diagnostic test for fetal aneuploidies presented 100% sensitivity, 100% NPV, 97,3% specificity, PPV 49% and accuracy 49.7%. The most frequent fetal chromosomal abnormality was 21 (Down syndrome) trisomy 47 XX + 21. Considering that the criterion of the important diagnostic test for disease screening is sensitivity, NT should be incorporated as such, since sensitivity was full in this study.

**KEYWORDS:** ULTRASONOGRAPHY. NUCHAL TRANSLUCENCY, TRACKING. CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico pré-natal (DPN) é um conjunto de técnicas destinado a investigar a saúde fetal ainda no período de vida intrauterina, com intuito de rastrear anomalia genética ou congênita<sup>1</sup>.

A ultrassonografia de rotina no início da gestação possibilita uma melhor avaliação da idade gestacional, detecção precoce de gestações múltiplas e detecção precoce de malformação fetal clinicamente insuspeita.

É, indiscutivelmente, aquela que mais diagnostica, em frequência e em número, tanto doenças genéticas quanto não-genéticas e, por esse motivo, aliado ao seu baixo custo e à sua característica não invasiva, deve ser incentivada e priorizada no diagnóstico pré-natal<sup>2</sup>.

A translucência nuchal configura-se como imagem ultrasonográfica hipocogênica, onde encontra-se o acúmulo de líquido na região posterior do pescoço, que ocorre com mais exuberância entre a 10<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas de gestação, sendo o principal exame de rastreio realizado no Brasil. Perante um resultado positivo de um teste de rastreio oferecer-se-á a possibilidade de um teste diagnóstico, o qual constitui ainda, inevitavelmente, um procedimento invasivo, porém de alta precisão<sup>3,4</sup>.

Após esse primeiro rastreio recomenda-se em caso de alterações, exames mais precisos para diagnosticar cromossomopatias, trata-se de exames que colocaram a possibilidade de realizar o diagnóstico através de métodos invasivos no pré-natal o que foi um grande avanço, pois viabilizou a coleta direta de material fetal para análise em laboratório, permitindo a realização de diversos exames, como o cariótipo para doenças cromossômicas, os ensaios enzimáticos para erros inatos do metabolismo e a análise molecular ainda em vida intra-útero<sup>5</sup>.

Esses são feitos através da coleta de uma amostra do líquido que fica em volta do bebê (amniocentese) ou de um pequeno pedaço da placenta (biópsia de vilos coriais, BVC) para pesquisar anomalias cromossômicas. O exame é realizado através da introdução de uma agulha dentro da barriga da grávida, levando a um maior risco de abortamento. Por isso, esses testes não são oferecidos para todas as gestantes<sup>6</sup>.

Atualmente, o "padrão ouro" para o diagnóstico pré-natal para cromossomopatias é fornecido pela técnica de cariótipo, que possui acurácia elevada, mas é dependente de procedimentos invasivos de coleta de amostras de material fetal diretamente do útero materno, por meio da biópsia de vilos coriais (BVC) durante o primeiro trimestre de gestação ou da

coleta de líquido amniótico, no segundo trimestre<sup>7</sup>.

O objetivo deste estudo é analisar a eficácia do método de ultrassonografia para medida da translucência nuchal (TN) no rastreamento de anomalias cromossômicas confirmados por biópsia de vilosidade coriônica ou da amniocentese.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo analítico com gestantes atendidas de 2007 até 2017 na Clínica Fértil para realização de rastreio ultrasonográfico de translucência nuchal (TN) realizados com idade gestacional entre a 11a e a 13a semana e seis dias de gravidez.

A medida da TN foi considerada aumentada quando se apresentou >2,5 mm (ver figuras 1 e 2). O cariótipo fetal foi estabelecido por meio da análise citogenética de material obtido por meio de biópsia de vilos coriais ou amniocentese.



Figura 1 e 2. Dois casos de translucência nuchal alterada (Cortesia Faria & Pettersen)<sup>9</sup>

Os dados foram digitados e manipulados em Excel, para posterior tratamento dos dados utilizando o programa Statistical Package for Social Science (SPSS) do Windows (versão 21.0).

As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de tabela, com valores absolutos (f) e valores percentuais (%).

A eficiência foi avaliada pela tabela de contingência, através da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia.

Quanto aos aspectos éticos, destaca-se que a pesquisa foi fundamentada de acordo com a Resolução n. 466/2012, sendo assim os direitos dos envolvidos assegurados, com aprovação do Comitê de Ética.

## RESULTADOS

Foram estudadas 219 gestantes, dentre estes 216 com alte-

rações de TN ( $\geq$  a 2,5 mm) e três com TN normais. Todos foram submetidos a confirmação por biópsia de vilosidade coriônica ou amniocentese

TN	Cariótipo		Total
	Alterado	Normal	
> 2,5	106	110	216
$\leq$ 2,5	-	3	3
Total	106	113	219

Tabela 1 – Distribuição dos casos de estudo genético de acordo com Testes positivos e negativos dos cariótipos com TN alterada e TN normal, realizados na clínica Fértil, Goiânia, Goiás, 2019.

A sensibilidade: 100%, a especificidade: 97,3%, o valor preditivo positivo: 49%, valor preditivo negativo: 100% e acurácia: 49,8 %. A idade materna de maior prevalência foi de 18 a 35 anos, com exames de cariótipos normais e a confirmação por biópsia de Vilo corial foi a escolha e a principal alteração cariótica foi 47 XX + 21 (ver figura 3).

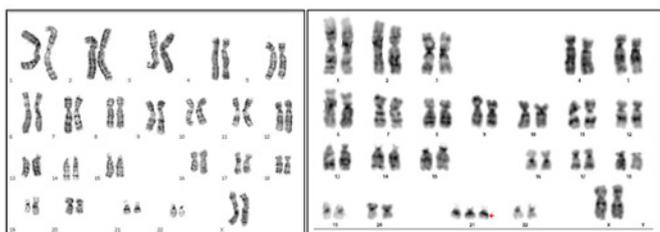


Figura 3. A. Ilustra estudo citogenético normal (46,XX). B. Ilustra alteração cariótica na síndrome de Down (47,XX,+21) – (Cortesia Faria & Pettersen)<sup>9</sup>

Variáveis	TN > 2,5	TN $\leq$ 2,5	TOTAL (%)
<b>Idade Materna</b>			
< 18 anos	3	-	3 (1,3%)
18 a 35 anos	144	2	146 (66,7%)
> 35 anos	69	1	70 (32,0%)
<b>Cariótipo</b>			
Normal	110	3	113 (51,6%)
Alterado	106	-	106 (48,4%)
<b>Exame</b>			
Líquido amniótico	78	-	78 (35,6%)
Biópsia vilo corial	138	3	138 (64,4%)
<b>Alterações cariótípicas</b>			
47 XX + 13	4	-	4 (3,8%)
47 XX + 18	13	-	13 (12,4%)
47 XX + 21	26	-	26 (24,8%)
45 X0	9	-	9 (8,6%)
Outras Alterações	54	-	54 (50,5%)

Tabela 2 – Distribuição dos casos de estudo genético de acordo com perfil das pacientes analisadas na clínica Fértil, Goiânia, Goiás, 2019.

## DISCUSSÃO

Segundo Vieira (2016) a utilização de exames pré-natais é essencial para fazer uma avaliação detalhada na gravidez tanto da saúde do feto como da mãe. A realização precoce de um diagnóstico pré-natal pode reduzir a mortalidade de neonatos e a ultrassonografia é o primeiro exame realizado para rastreamento de possíveis alterações.

Foram estudadas 219 gestantes, dentre estas 216 com alterações de TN ( $\geq$  a 2,5 mm), submetidos a confirmação por biópsia de vilosidade coriônica ou amniocentese e 3 com TN normais.

Calculando-se levando em consideração como valor alterado ou não (TN  $\geq$  2,5 ou TN < 2,5), tivemos: A sensibilidade: 100%, a especificidade: 97,3%, o valor preditivo positivo: 49%, valor preditivo negativo: 100% e acurácia: 49,8 %.

O primeiro estudo do Brasil foi realizado por Faria et al<sup>9</sup> em 1997 no qual estudaram 231 fetos e encontraram uma sensibilidade de 100%.

Nos estudos de Murta e França<sup>4</sup> 1.152 fetos foram analisados e destes 124 casos realizou-se estudo citogenético no material obtido por meio da biópsia de vilosidade coriônica ou da amniocentese e em 1028 o resultado teve como base o fenótipo do recém-nascido. Foram diagnosticados 23 casos de anomalias cromossômicas na população estudada. Dentre esses, a medida da TN foi maior que o percentil 95 em 16 (sensibilidade de 69,5%). No grupo de fetos normais (1129 casos) a medida da TN foi maior que o percentil 95 em 41 avaliações (especificidade de 96,3%, valor preditivo positivo e negativo de 28,0% e 99,3%, respectivamente, taxa de falso-positivo de 3,7% e razão de probabilidade de 19,1).

Nos estudos de Saldanha et al.<sup>10</sup>, 14,2% dos casos, o cariótipo esteve alterado e em 85,8% o cariótipo ou fenótipo foi normal, em fetos com TN aumentada e cariótipo normal, quanto maior a medida da TN maior a frequência de malformações estruturais, em especial defeitos cardíacos, resultados gestacionais adversos e alterações na avaliação pós-natal foram encontrados.

Vieira (2013) 11 analisaram 116 casos de translucência nucal acima do percentil 95, sendo que em 79 (68%) foi realizado cariótipo fetal, dentro dessas alterações os fetos com cariótipo normal, houve um abortamento na 15ª semana gestacional com pentalogia de Cantrel, um óbito na 24ª semana com diversas anomalias estruturais, um óbito neonatal sem causa definida e dois casos de comunicação intraventricular (CIV) detectados no ecocardiograma fetal.

Para Almeida et al<sup>3</sup> a oferta de testes diagnósticos invasivos deve ser mantida para gestações com resultados positivos no rastreamento e ainda o aconselhamento deverá reforçar a noção de que um resultado negativo não é garantia de uma gravidez não afetada, pois falsos negativos podem ocorrer.

A idade materna de maior prevalência foi de 18 a 35 anos, com exames de cariótipos normais e a confirmação por biópsia de vilo corial foi a escolha e a principal alteração cariótica foi 47 XX + 21.

Emer et al.<sup>12</sup> avaliaram 840 exames amniocentese e foram diagnosticados 60 casos sendo nove de trissomia do cromossomo 13, 26 do cromossomo 18 e 25 do cromossomo 21.

Já Pereira et al.<sup>13</sup> encontraram 142 casos de cariótipos anormais, sendo as aneuploidias (45,1%) as mais frequentes, seguidas pelas alterações estruturais (38,7%) e mosaicismos (16,2%). Almeida et al., (2014) encontraram como prevalência as trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13 sendo responsável por 70% de todas as aneuploidias detectadas no período pré-natal.

Quando são realizados exames de rastreamento no pré-natal, conclui-se que as aneuploidias que estão entre as anormalidades genéticas mais comuns segundo Sbragia et al.<sup>14</sup> são as trissomias que envolvem os cromossomos 13, 18 e 21. Entre as trissomias mais frequentes observadas ao nascimento, podemos observar a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), precedida pela síndrome de Edwards (trissomia do 18).

Em relação ao rastreio pré-natal, Henriques<sup>15</sup> alerta que o rastreio pré-natal de cromossomopatias levanta várias questões éticas com que as grávidas, os casais, os profissionais de saúde já que não oferece uma opção terapêutica para as cromossomopatias. A única medida preventiva possível é a interrupção da gravidez em raros os casos. Isto coloca os casais perante decisões difíceis, logo no início da gravidez, decisões essas que têm que ser tomadas rapidamente. Por isso uma boa informação à esses casais se faz necessário e isso deve incluir: <sup>1</sup>) uma explicação breve sobre as patologias a rastrear; <sup>2</sup>) as características dos testes oferecidos e <sup>3</sup>) as implicações de fazer os testes: opções disponíveis após um rastreio positivo (risco aumentado), o risco de aborto iatrogênico com a amniocentese, opções disponíveis após o diagnóstico de uma anomalia fetal (interrupção da gravidez, continuação da gravidez e preparação para o nascimento de uma criança com necessidades especiais).

Pereira et al.<sup>13</sup> destaca a importância de esclarecer que, mesmo que o cariótipo tenha um resultado normal, há a possibilidade de não serem identificadas algumas alterações, necessitando de exames mais específicos e os laudos citogenéticos devem, além de apresentar o cariótipo, esclarecer os profissionais da saúde sobre o fato de que, em casos de indivíduos com constituição cromossômica normal que apresentem malformações, é recomendado o encaminhamento para aconselhamento genético, que orientará sobre o diagnóstico, a conduta terapêutica e o risco de recorrência de problemas genéticos.

A TN como teste diagnóstico para aneuploidias fetais apresentou sensibilidade de 100%, VPN 100%, especificidade de 97,3%, VPP 49% e acurácia 49,7%.

A cromossomopatia fetal mais frequente foi a trissomia do 21 (Síndrome de Down) 47 XX + 21.

Considerando que o critério do teste diagnóstico importante para o rastreamento de doenças é a sensibilidade, a TN deve ser incorporada como tal, pois a sensibilidade foi plena nesse estudo.

## REFERÊNCIAS

- Bernal L M & Lopez G. Diagnóstico pré-natal: retrospectiva. *Nova* 2014; 12(21): 23-36.
- Pinto Júnior W. Diagnóstico pré-natal. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2002; 7(1): 139-57.
- Almeida O et al. A nova era do rastreio pré-natal. *Acta Obstet Ginecol Port*, 2014; 8(3): 284-90.
- Murta CGV & França LC. Medida da Translucência nucal no rastreamento de anomalias cromossômicas. *RBGO* 2002; 24(3): 167-73.
- Sanseverino MTV et al. Diagnóstico pré-natal: avanços e perspectivas. *Revista HCPA* 2001; 3(1): 301-16.
- Allred S et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015: 1.
- Andari VCM. Testes genéticos não invasivos no pré-natal: benefícios e limitações dos exames disponíveis. 2015. Dissertação (mestrado). Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
- Vieira AA. Saúde materno-fetal e técnicas de diagnóstico. Disponível em: < <http://www.repositorio.uniceub.br/bitstream/235/9055/1/21437970.pdf>>. Acesso em: 13 abr. 2016.
- Faria M, Quintino S, Pettersen H. Rastreamento ultrassonográfico de anomalias cromossômicas através da medida da translucência nucal - Análise de 231 fetos. *RBGO* 1997; 19: 19-30.
- Saldanha FAT et al. Translucência nucal aumentada e cariótipo normal: evolução pré e pós-natal. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2009; 55(5): 575-80.
- Vieira LA. Evolução perinatal e pediátrica de crianças com translucência nucal aumentada e cariótipo normal *RBGO* 2013; 35(6): 274-80.
- Emer CSC et al. Prevalência das malformações congênitas identificadas em fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21. *RBGO* 2015; 37(7): 333-8.
- Pereira TM et al. Frequência das anormalidades cromossômicas: importância para o diagnóstico citogenético. *Arq. Ciênc. Saúde* 2009; 16(1): 31-3.
- Sbragia L. Tratamento das malformações fetais intraútero. *RBGO* 2010; 32(1): 47-54.
- Henriques S. Rastreio pré-natal de cromossomopatias e defeitos do tubo neural. Como actuar? *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2009; 25(3): 320-31.