



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA**



JULIANA LAPOENTE MARQUES

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DO DUCTO VENOSO NA PREDIÇÃO DOS
DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS**

**Rio de Janeiro
Fevereiro 2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM MEDICINA FETAL**

JULIANA LAPOENTE MARQUES

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DO DUCTO VENOSO NA PREDIÇÃO DOS
DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS**

Trabalho de conclusão de Residência Médica apresentado à Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de especialista em Medicina Fetal.

Orientadora: Msc. Karina Bilda de Castro Rezende

**Rio de Janeiro
Fevereiro 2017**

M3481 Marques, Juliana Lapoente

O desempenho da medida do ducto venoso na predição dos desfechos gestacionais adversos / Juliana Lapoente Marques -- Rio de Janeiro: UFRJ/Maternidade Escola, 2016.

37 f. ; 31 cm.

Orientadora: Prof. Karina Bilda de Castro Rezende

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Medicina Fetal) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, 2017.

Referências bibliográficas: f. 29

1. Índice de Pulsatibilidade do Ducto Venoso. 2. Rastreamento do Primeiro Trimestre. 3. Alterações Cromossômicas. 4. Responsáveis. 5. Residência Medicina Fetal. Monografia. I. Rezende, Karina Bilda de Castro II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. III. Título.

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DO DUCTO VENOSO NA PREDIÇÃO DOS
DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS**

JULIANA LAPOENTE MARQUES

Orientadora: Dra. Karina Bilda de Castro Rezende

**O DESEMPENHO DA MEDIDA DO ÍNDICE DE PULSATIBILIDADE DO DUCTO
VENOSO NA PREDIÇÃO DE DESFECHOS GESTACIONAIS ADVERSOS**

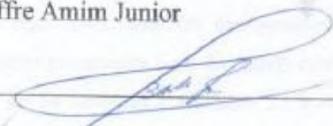
JULIANA LAPOENTE MARQUES

Orientadora: Dra. Karina Bilda de Castro Rezende

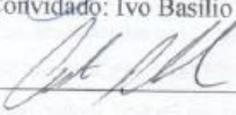
Trabalho de conclusão de Residência Médica apresentado à Maternidade Escola da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de
especialista em Medicina Fetal. Aprovada por:



Presidente: Joffre Amim Junior



Professor Convidado: Ivo Basilio da Costa Júnior



Professor Convidado: Cristos Pritsivelis

Rio de Janeiro – RJ
Fevereiro 2017

RESUMO

Introdução: a alteração do Ducto venoso (DV) qualitativa ou quantitativamente concorre com prognóstico adverso da gestação, como a presença de anomalias estruturais, síndromes genéticas e óbito fetal. **Objetivos:** descrever a distribuição do Índice de pulsabilidade do ducto venoso (PI-DV) e verificar a associação da mensuração do mesmo com o óbito fetal sem causa aparente, presença de alterações cromossômicas no feto e/ou recém-nascido (RN) e com a presença de malformações no feto e/ou RN. **MÉTODOS:** Estudo transversal, descritivo e analítico. Foram incluídos todos casos consecutivos de gestações únicas, que realizaram ultrassonografia (USG) com a mensuração de PI-DV, no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2015, com desfecho conhecido da gestação. Foi construída curva ROC (receiver operator characteristic) para determinar o desempenho do teste, para cada um dos possíveis desfechos estudados. **RESULTADOS:** Tivemos 1047 casos na amostra final do estudo com os seguintes desfechos: 17 óbitos fetais, sendo 11 antes de 24 semanas e 6 entre 25 e 40 semanas, 19 fetos com malformações identificadas pela USG, das quais 5 foram cardiopatias e 2 fetos com alterações cromossômicas identificadas pelo cariótipo. Obtivemos o percentil 95 do grupo normal, que foi 1,35 (IC95%:1,32-1,44). **DISCUSSÃO:** O rastreio do primeiro trimestre na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro é feito pelo programa Astraia®, a partir dos dados da idade materna, medida do PI-DV e da TN. Não utilizamos os marcadores bioquímicos (PAPP-A, β HCG- livre), pelo custo elevado. Apesar de apenas 2 casos de aneuploidias confirmadas em nossa amostra, nossa casuística obteve significativa associação com o aumento do PI-DV, seguindo os resultados mostrados pela literatura. Encontramos semelhança ao avaliarmos o percentil 95 do PI-DV, com outros autores que também avaliaram nossa população. **CONCLUSÕES:** A medida do PI-DV, na amostra estudada, teve boa associação com a ocorrência de alterações cromossômicas.

Palavras-chaves: Índice de Pulsabilidade do Ducto Venoso. Rastreio do Primeiro Trimestre. Alterações Cromossômicas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alteration of the ductus venosus (DV), qualitatively or quantitatively, contributes to the adverse prognosis of pregnancy, such as the presence of structural abnormalities, genetic syndromes and fetal death. **OBJECTIVES:** To describe the distribution of ductus venosus pulsatility index (PI-DV) and to verify the association of the measurement of the same with fetal death without apparent cause, presence of chromosomal changes in the fetus and / or newborn (NB) and with the presence of malformations in the fetus and / or RN. **METHODS:** Cross - sectional, descriptive and analytical study. A total of 1047 cases of single pregnancies, which performed ultrasonography (USG) with the measurement of PI-DV, were enrolled between January 1, 2013 and December 31, 2015, with a known outcome of gestation. Receiver operator characteristic (ROC) curve was constructed to determine the performance of the test, to define the value for which the sensitivity of the test with false positive rate was verified and to perform a logistic regression analysis for each of the possible outcomes studied. **RESULTS:** We had 1047 cases in the final sample of the study with the following outcomes: 17 fetal deaths, 11 before 24 weeks and 6 between 25 and 40 weeks, 19 fetuses with malformations identified by USG, of which 5 were heart diseases and 2 fetuses with Chromosome changes identified by the karyotype. We obtained the 95th percentile of the normal group, which was 1.35 (95% CI: 1.32-1.44). **DISCUSSION:** The first trimester screening in the Maternidade Escola of the Federal University of Rio de Janeiro is done by the Astraia ® calculation, with data on maternal age, PI-DV measurement and NT measurement. We did not use biochemical markers (PAPP-A, β HCG-free) at high cost. In spite of only 2 confirmed cases of aneuploidies in our sample, our series had a significant association with the increase in PI-DV, following the results shown in the literature. We found similarity when we evaluated the 95th percentile of PI-DV, with other authors who also evaluated our population. **CONCLUSIONS:** The measurement of PI-DV in the sample studied was well associated with the occurrence of chromosomal alterations and did not present any association with the occurrence of fetal death and malformations.

Key-words: Ductus Venosus. Pulsatility Index. First - Trimester Screening. Chromosomal Alterations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação Esquemática do Desfecho da Amostra	18
Figura 2	Histograma dos Valores do PI-DV	20
Figura 3	Curva ROC para Alterações Cromossômicas	22
Figura 4	Curva ROC para Malformações	22
Figura 5	Curva ROC para Cardiopatias.....	23
Figura 6	Curva ROC para Óbito Fetal	23
Figura 7	Curva ROC para algum desfecho.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da amostra estudada	20
Tabela 2	Apresentação do Desempenho do PI-DV na Predição dos Desfechos Estudados.....	21

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AUC	Área sob a Curva
CCN	Comprimento Cabeça – Nádega
DSAVT	Defeito de Septo Atrioventricular Total
DV	Ducto venoso
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i> (FMF),
IC	Índice de Confiança
IC	Intervalo de Confiança.
ME/UFRJ	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
MoM	Múltiplo da Mediana
PI-DV	Índice de Pulsatibilidade do Ducto Venoso
RN	Recém Nascido
ROC	Receiver Operator Curve
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Translucência Nucal
USG	Ultrassonografia
USG	Setor de Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	JUSTIFICATIVA	12
3	OBJETIVOS	12
3.1	Geral.....	12
3.2	Específicos	12
4	MÉTODOS.....	13
4.1	Tipo de Estudo	13
4.2	Local do Estudo.....	13
4.2.1	Caracterização do Local do Estudo	13
4.3	População Estudada.....	13
4.4	CrITÉrios de Inclusão	14
4.5	CrITÉrio de Exclusão.....	14
4.6	Descrição de Variáveis.....	14
4.7	Coleta de Dados.....	15
4.8	Descrição do Exame de Rastreio	15
4.9	Garantia de Controle de Qualidade de Dados	16
4.10	Considerações Éticas.....	16
4.11	Processamento e Análise de Dados.....	16
5	RESULTADOS	18
6	DISCUSSÃO	25
7	CONCLUSÕES.....	28
8	RECOMENDAÇÕES	28
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
	ANEXO A - Parecer Do Comitê De Ética Em Pesquisa	31
	ANEXO B – Tabela De Distribuição Do PI	34
	APÊNDICE A – Termo De Consentimento Livre eEsclarecido Pós-Infomação...35	

1 INTRODUÇÃO

O ducto venoso (DV) é um pequeno vaso que aparece no embrião humano em torno do 30º dia de vida, quando o mesmo tem em torno de 6,5 mm de comprimento cabeça (CHACKO; REYNOLDS, 1953). O DV origina-se a partir da porção umbilical da veia porta esquerda, continuando, posterior e cranialmente, sobre a porção superior do ligamento hepatogástrico. No período pós-natal, torna-se o ligamento venoso. Ele se fecha, alguns minutos após o nascimento, porém em fetos prematuros, pode-se manter por longos períodos minutos após o nascimento, porém em fetos prematuros, pode-se manter por longos períodos.

O ducto venoso é o único shunt que carrega sangue oxigenado da veia umbilical até o átrio direito, através da veia cava inferior, e atravessa o forame oval até o átrio esquerdo. Aparenta ser o vaso mais útil para avaliar distúrbios de função cardíaca (KISERUD, 1997). Seu fluxo sanguíneo tem onda característica com alta velocidade durante a sístole ventricular (onda S) e a diástole (onda D), e fluxo anterógrado durante a contração atrial (onda A). (NICOLAIDES; FIGUEIREDO, 2004)

A alteração na doppler fluxometria venosa no final do primeiro trimestre relacionada à presença de anomalias cromossômicas pode ser explicada pelo conhecimento de que placentas com alterações cromossômicas apresentam defeitos na angiogênese e que fetos portadores de trissomias apresentam cardiopatias estruturais em cerca de 50-90% dos casos. A pressão atrial durante a contração aumenta quando o enchimento ventricular está prejudicado, e conseqüentemente observa-se do fluxo retrógrado para a veia cava e diminuição da velocidade durante a contração atrial, com aparecimento de fluxo ausente ou reverso no DV (MATIAS et al, 1998; BORRELL et al., 1998)

O fluxo no DV é anormal em cerca de 80% dos fetos com alterações cromossômicas e em cerca de 5% dos fetos euplóides (NICOLAIDES; FIGUEIREDO, 2004). A alteração na doppler fluxo). Esses achados indicaram que a avaliação do ducto venoso poderia ser combinada à medida da translucência nucal (TN) para melhorar a eficácia do rastreamento precoce da trissomia do cromossomo 21 por meio de exame ultrasonográfico, considerando-se o aspecto qualitativo da onda A em normal ou reversa (NICOLAIDES; FIGUEIREDO, 2004). Nesta época consideraram que o exame do fluxo sanguíneo no ducto venoso requeria tempo e operadores altamente treinados, inviabilizando sua incorporação ao exame ultrasonográfico de rotina no primeiro trimestre de gravidez

Maizet *et al* (2008) confirmaram a forte associação entre ducto venoso anormal entre 11 e 13 + 6 semanas de gestação e defeitos cardíacos complexos. Em fetos cromossômicos normais, com aumento da TN, descobriu-se que o fluxo da onda A ausente ou negativa do ducto venoso associava-se a probabilidade três vezes maior de presença de defeitos cardíacos complexos, ao passo que, o fluxo normal do ducto venoso reduzia o risco pela metade (MAIZ *et al.*, 2008).

Em 2009, o DV passou a incorporar o algoritmo de cálculo de risco para aneuploidias da Fetal Medicine Foundation (FMF), como variável categórica (onda A positiva ou negativa). Verificaram que o DV melhorava o desempenho do rastreamento do primeiro trimestre, pois aumentava a taxa de detecção de trissomias e de Síndrome de Turner para 96% e reduzia a taxa de falso positivo para 2,5 %. Naquela ocasião, 80 examinadores eram certificados para fazer o rastreamento com avaliação do DV (MAIZ *et al.*, 2009)

Timmerman *et al.* (2010), publicaram o primeiro trabalho envolvendo o índice de pulsabilidade do ducto venoso (PI-DV) na avaliação de fetos com alto risco para alterações cromossômicas.

Finalmente, Maiz *et al* (2012), verificaram que a análise quantitativa do DV, ou seja, o PI-DV aumentava a performance do rastreamento de primeiro trimestre para trissomia do 21, aumentando a taxa de detecção e diminuindo a de falso positivo. Então, começou a ser mensurado e sua incorporação dentro do algoritmo da FMF atualizado.

Diante das possibilidades de diversos desfechos da gestação após a realização do exame de rastreamento de 1º trimestre, que mede o DV, consideramos avaliar estas associações na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ).

2 JUSTIFICATIVA

A ME/UFRJ, atualizou o algoritmo da FMF, em 2013, que considerava a medida do Índice de Pulsatibilidade do Duto Venoso (PI-DV) para o cálculo de risco, de modo que este passou a ser mensurado de maneira universal em todas as gestantes que realizam o exame de rastreio de 1º trimestre na instituição.

Diante de diversos possíveis desfechos após o exame de rastreio de 1º trimestre, no qual se mensura o PI-DV, optamos por estudar como este se distribui na população assistida na ME/UFRJ e na sua associação com possíveis desfechos adversos.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o desempenho da medida ultrassonográfica do PI-DV na predição dos desfechos de gestações atendidas na ME/UFRJ.

3.2 Específicos

- 1) Descrever a distribuição do PI do ducto venoso.
- 2) Associar a medida do PI do DV, com a presença de alterações cromossômicas no feto e/ou recém-nascido.
- 3) Associar a medida do PI do DV, com a presença de malformações, na ausência de cromossomopatias.
- 4) Associar o PI-DV com o óbito fetal sem causa aparente.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Setor de Ultrassonografia (USG) da ME/UFRJ.

4.2.1 Caracterização do Local do Estudo

A ME/UFRJ é instituição de ensino certificada, pelo Ministério da Saúde e Ministério da Educação, localizada na cidade do Rio de Janeiro no sudeste do Brasil. É vinculada à Universidade Federal do Rio de Janeiro e recebe alunos de graduação e pós graduação das faculdades da área da saúde. É unidade de referência da área programática AP 2.1 do município do Rio de Janeiro, e atende à demanda de forma espontânea e referenciada. Realiza atendimento de pré-natal de baixo e alto risco que inclui as consultas médicas e da equipe multiprofissional, todos os exames de USG e/ou dopplefluxometria necessários, e os exames laboratoriais. O setor de ultrassonografia da ME/UFRJ realiza os exames obstétricos de pacientes previamente agendadas do ambulatório, e das pacientes internadas quando estes são indicados pelos médicos assistentes da instituição.

4.3 População Estudada

Pacientes acompanhadas no pré-natal da ME/UFRJ. Foram incluídas todas as pacientes que realizaram o exame de rastreio de primeiro trimestre de maneira consecutiva no período de estudo, formando amostra de conveniência.

4.4 Critérios de Inclusão

Gestações únicas, que realizaram o exame de rastreio de 1º trimestre na ME/UFRJ, com a medida do PI-DV, no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2015.

4.5 Critério de Exclusão

Interrupção provocada da gestação.

4.6 Descrição de Variáveis

- PI-DV: medida do índice de pulsatilidade do ducto venoso obtido no exame de rastreio, entre 11 e 13+ 6 semanas de gestação.
- Cromossomopatias: presença de aneuploidias diagnosticadas por cariótipo no feto e/ou no Recém Nascido (RN).
- Malformações: RN com qualquer defeito na constituição de algum órgão ou conjunto de órgãos que determine uma anomalia morfológica estrutural ou funcional, presente ao nascimento ou não, causado por fatores genéticos, ambientais ou mistos. Podem ser classificadas como isoladas ou associadas, físicas ou mentais, simples ou múltiplas e de maior ou menor importância clínica (GARNE et al, 2011), verificadas ainda no feto, através do exame morfológico realizado no 2º trimestre e/ou pela avaliação do

exame pediátrico na sala de parto e durante a evolução clínica até a alta da maternidade. Incluímos a avaliação em separado das cardiopatias congênitas.

- Óbito Fetal: interrupção espontânea da gestação a partir do exame de rastreio, sem causa aparente.

4.7 Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir das informações presentes no relatório do rastreio do risco gestacional e nos prontuários das pacientes para verificação do desfecho gestacional.

4.8 Descrição do Exame de Rastreio

Os exames de rastreio foram realizados por via transvaginal e/ou abdominal com um dos seguintes equipamentos: *Nemio (Toshiba®, Japão)*, *Xario (Toshiba®, Japão)*; *Medison V10 (SamsungMedison®, Korea)* e *Aloka (AlokaCo, USA)*

As pacientes receberam e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A)

Segundo os critérios do curso de certificação de rastreio do primeiro trimestre oferecido *online* pela FMF (THE FETAL MEDICINE FOUNDATION, 2017) a medida do DV, somente pode ser realizada, por médicos certificados pela mesma e nas seguintes condições:

- Idade gestacional entre 11 - 13 + 6 semanas.
- CCN entre 45 – 84 mm.
- O feto não pode estar em movimento.
- A magnificação da imagem deve ser o suficiente para que, somente o tórax e o abdome ocupem a tela.
- Corte sagital apropriado do tronco fetal.
- Deve ser utilizado Doppler colorido para identificar a veia umbilical, DV e coração fetal.

- O volume da amostra no Doppler deve ser de 0,5 – 1,0 mm, a fim de evitar contaminação com vasos adjacentes.
- O ângulo de insonação deve ser menor que 30 graus.
- O filtro deve ser calibrado com a frequência baixa de 50-70 HZ, a fim de permitir a visualização de toda onda.
- A velocidade da onda deve ser alta (2-3 cm/s), para que o fluxo da onda esteja amplamente estendido para uma melhor avaliação da onda A.

4.9 Garantia de Controle de Qualidade de Dados

Apesar da avaliação ultrassonográfica ter sido realizada por diversos examinadores, os critérios de obtenção da imagem ideal são sempre alcançados, uma vez que os exames de rastreo são concentrados em turnos específicos com examinadores certificados pela FMF.

O controle de qualidade dos dados referentes aos desfechos é comprometido, pois apesar de ser oferecido estudo do cariótipo fetal a todos as gestantes cujos fetos apresentam valores do ducto venoso alterados e/ou com onda A invertida, a adesão a esta propedêutica é pequena.

4.10 Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em 23 de agosto de 2013 sob o protocolo 16754813.6.0000.5275, e faz parte do projeto de “Rastreo do Risco Gestacional no Primeiro Trimestre” (ANEXO A).

4.11 Processamento e Análise de Dados

Os dados coletados do laudo de rastreio de 1º trimestre e dos prontuários das gestantes foram digitados em planilha *EXCEL*. Após o término da coleta os dados foram transferidos para o pacote estatístico *STATA 13.0* (*StataCorp, College Station, TX, USA*).

A amostra elegível foi avaliada e separada em grupos conforme os desfechos observados.

Os casos com desfecho desconhecido quanto à possível ocorrência de alguns dos eventos estudados foram considerados perdas de seguimento. Foi verificado o número de casos com desfecho conhecido e classificados em: normais, presença de aneuploidias, malformações estruturais ou óbito fetal, após verificação. As características demográficas e gestacionais foram descritas e comparadas entre os grupos: normal e que apresentaram algum dos desfechos estudados. As variáveis numéricas foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e as variáveis categóricas pelo teste de qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas quando p valor foi $<0,05$.

Para descrever a distribuição do PI-DV, os valores observados na amostra estudada foram apresentados em histograma, média, e IC95% Índice de Confiança (IC). Também relatamos o percentil 95% dos casos normais.

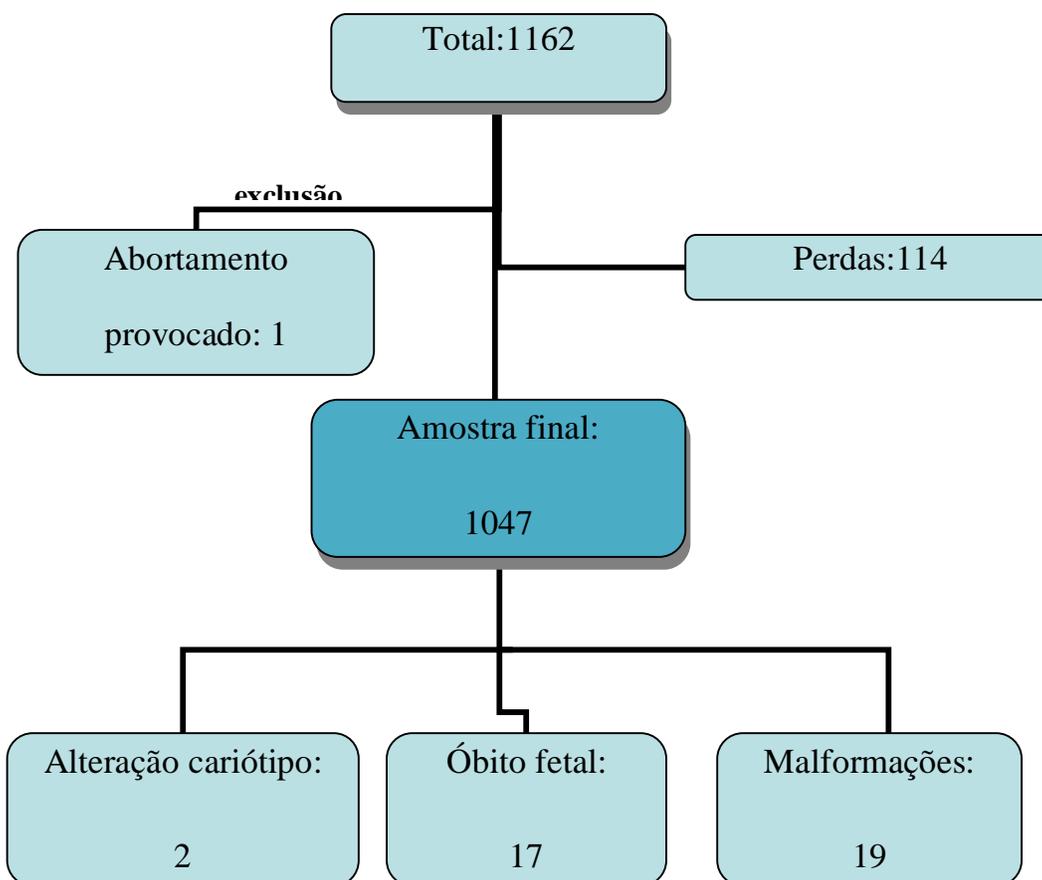
Para a associação do valor do PI-DV com a presença de alterações cromossômica, a presença de malformações na ausência de cromossomopatias ou a ocorrência de óbito fetal que consistem nos objetivos 2,3 e 4, foram construídas *Receiver Operator Curve* (ROC).

Estas determinam o desempenho da medida do PI-DV na predição destes desfechos. Foram calculadas as áreas sob as curva (AUC) e os seus respectivos IC95%. Consideramos teste com bom poder discriminatório quando o limite inferior do IC95% da área sob a curva é maior que 0,5.

5 RESULTADOS

A amostra final de um mil e quarenta e sete (1047) casos obteve os seguintes desfechos: dezessete (17) óbitos fetais, sendo onze (11) antes de vinte e quatro (24) semanas e seis (6) entre vinte e cinco (25) e quarenta (40) semanas, dezenove (19) fetos com malformações identificadas pela USG, das quais cinco (5) foram cardiopatias e dois (2) fetos com alterações cromossômicas identificadas pelo cariótipo.

Figura 1 - Representação esquemática do desfecho da amostra.



Fonte: Elaborada pela autora, 2017

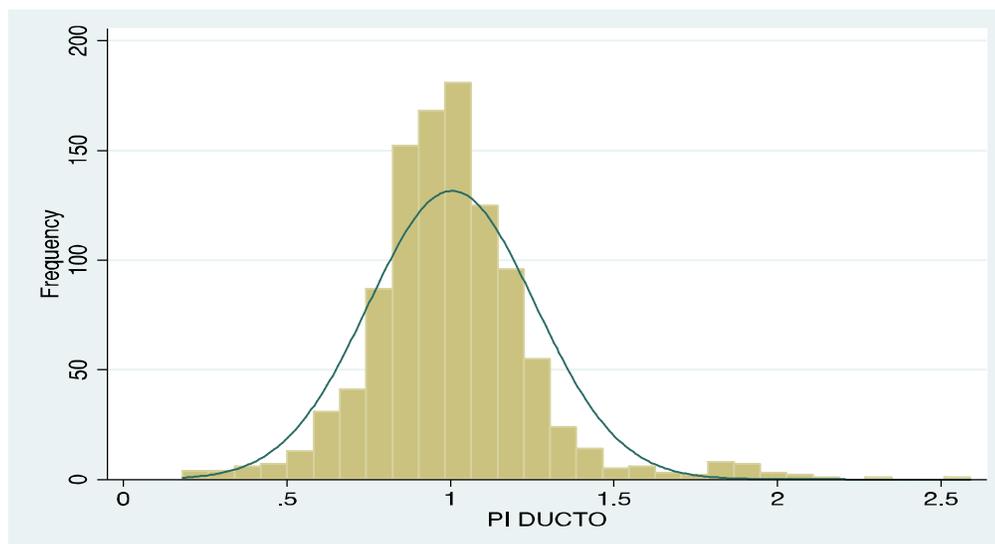
Os dois (2) casos de alterações cromossômicas foram Síndrome de Turner e Trissomia do 21.

Dentre os fetos com malformações, três (3) realizaram cariótipo sendo um (1) resultado inconclusivo e dois (2) resultados normais. As malformações apresentadas foram:

- Coartação da Aorta
- Agenesia vermix cerebelar
- Atresia de esôfago
- Ectasia renal bilateral associado a higroma cístico
- Craniossinostose
- Doença renal policística
- Meningoencefalocele occipital
- Acrania
- Situs inversus + Defeito De Septo Atrioventricular Total (DSAVT)
- Holoprosencefalia
- Criptorquidia unilateral
- Truncus arterioso tipo 1
- DSAVT + síndrome CHARGE¹
- Comunicação interatrial + Comunicação intraventricular + dilatação de tronco pulmonar
- Fenda palatina
- Microcefalia (2 casos, 1 por Citomegalovírus)
- Agenesia renal
- Gastrosquise

A figura 2 ilustra o histograma do valores do PI-DV em toda a amostra.

¹ Síndrome CHARGE: doença autossômica dominante, podendo ocorrer coloboma, cardiopatia, atresia de coanas, alterações de ouvido e genitais, atraso de crescimento e/ou desenvolvimento.

Figura 2- Histograma dos Valores do PI-DV

Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Nota: PI-DV: Índice de pulsatilidade do ducto venoso

O percentil 95 do grupo normal foi 1,35 (IC95%:1,32-1,44)

A tabela 1 apresenta as características da amostra estudada comparando os desfechos dos casos normais com os casos que apresentaram alguma das alterações encontradas após a realização do exame até a alta do RN. As variáveis numéricas estão apresentadas pela média e IC95%, e foram comparadas pelo teste t. As variáveis categóricas estão apresentadas pelo número absoluto e proporção, e foram comparadas pelo teste de qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas quando p -valor < 0,05.

Tabela 1 - Características da Amostra Estudada

	NORMAL	ALTERADO	p
IDADE MATERNA	27,99 (27,58 – 28,4)	28,44 (26,34 – 30,54)	0,67
PESO MATERNO	68,45 (67,57 – 69,32)	71,55 (66,83 – 76,27)	0,18
TABAGISMO	36(3,53%)	4(10,53%)	0,02*

RAÇA: BRANCA	354 (35,08%)	11 (28,95%)	0,43
PARDA	471(46,71%)	19 (50%)	0,68
NEGRA	184 (18,24%)	8 (21,05%)	0,66
IG RAST	12,64 (12,60-12,69)	12,71 (12,50 – 12,91)	0,58
TN	1,28 (1,26-1,30)	2,09 (1,33-2,86)	0,000*
PI-DV	1,00(0,98-1,01)	1,11(0,97-1,24)	0,007*

Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Notas: p: Probabilidade; *p<0,05; PI-DV: Índice de pulsatilidade do ducto venoso, IG rast: idade gestacional durante o rastreo e TN: translucência nucal.

A tabela 2 apresenta os valores das AUC, com seus respectivos IC95%, do uso do PI-DV na predição de alterações do cariótipo, malformações estruturais fetais e/ou cardiopatias congênitas, óbito fetal e na composição de todos estes desfechos.

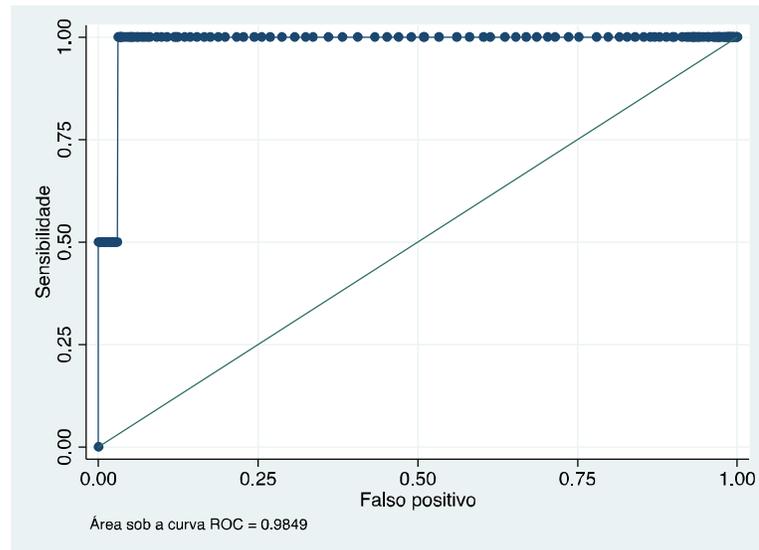
Tabela 2 - Apresentação do Desempenho do PI-DV na Predição dos Desfechos Estudados.

DESFECHO	AUC	DP	IC 95%
ALT CARIÓTIPO	0,9849	0,0153	0,954- 1,000
MFF	0,5263	0,0810	0,3675- 0,684
CARDIOPATIA	0,460	0,113	0,237 - 0,683
ÓBITO FETAL	0,5512	0,0745	0,405 - 0,697
ALGUM	0,5620	0,0545	0,455-0,668

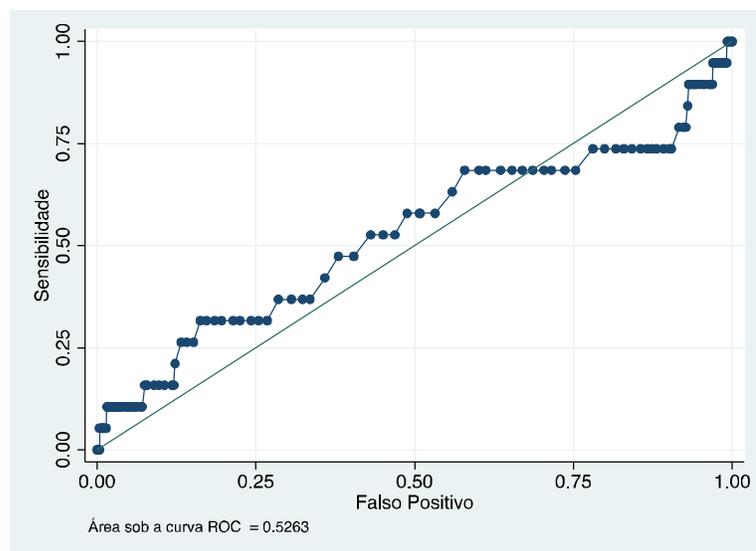
Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Notas: ALT: Alteração. MFF: Malformação fetal. AUC: Área sob a curva. DP: Desvio padrão. IC: Intervalo de confiança.

As figuras 3, 4, 5, 6 E 7 ilustram respectivamente os gráficos das curvas ROC do uso do PI-DV na predição das alterações cromossômicas, malformações fetais, cardiopatias, óbito fetal e algum desfecho.

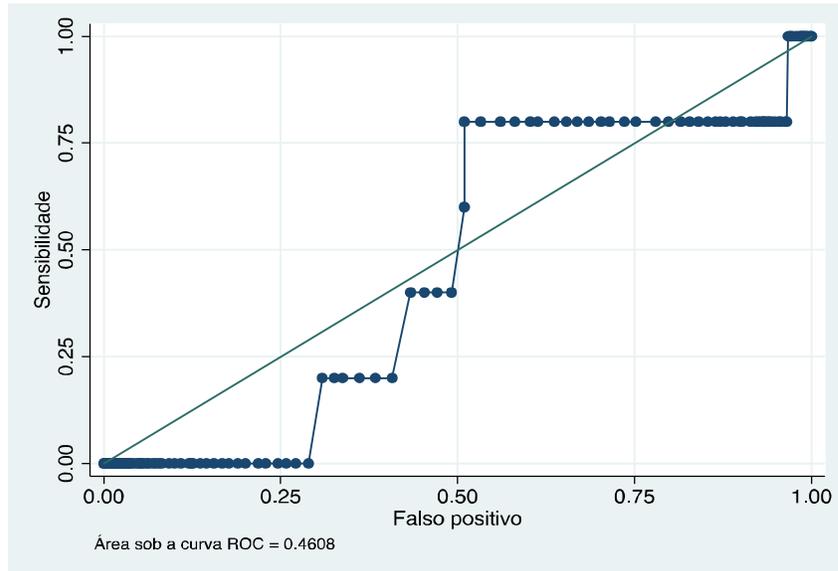
Figura 3 - Curva ROC para Alterações Cromossômicas.

Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Figura 4 - Curva ROC para Malformação Fetal.

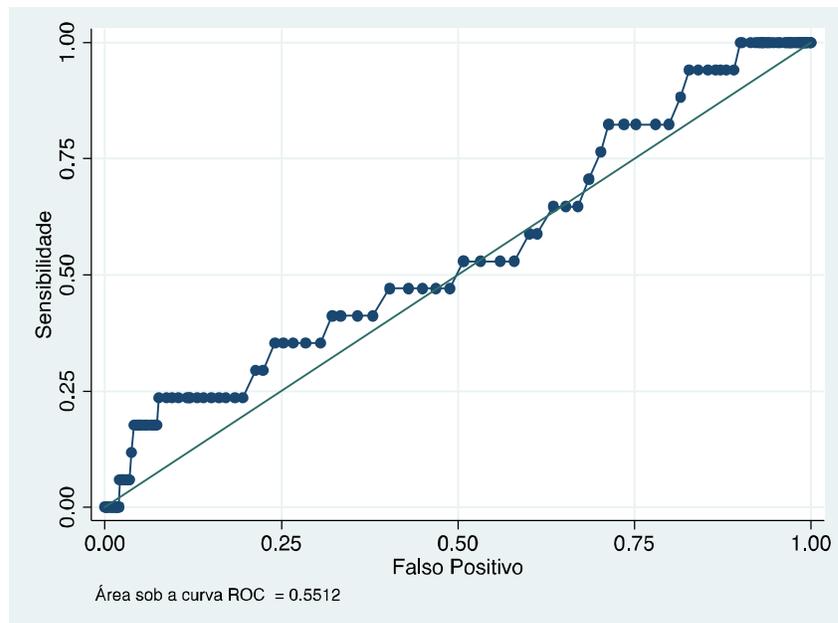
Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Figura 5 - Curva ROC para Presença de Cardiopatias

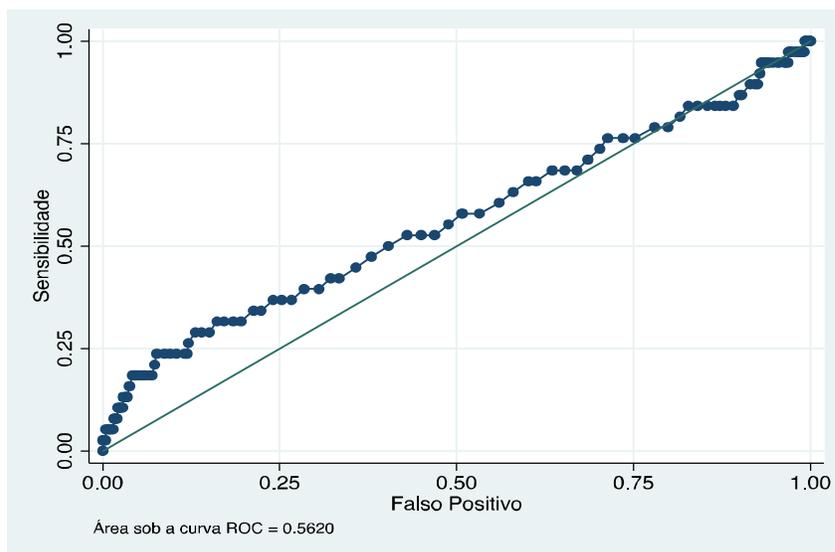


Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Figura 6 - Curva ROC para Óbito Fetal.



Fonte: Elaborada pela autora, 2017

Figura 7 - Curva ROC para Algem Desfecho.

Fonte: Elaborada pela autora, 2017

6 DISCUSSÃO

Este estudo associou o PI-DV com possíveis desfechos gestacionais adversos, que ocorrem após o exame que contemplou a sua medida, realizada entre 11 e 13 +6 semanas de gestação, a saber: o óbito fetal, a presença de alterações cromossômicas ou a presença de malformações estruturais diagnosticadas no feto e/ou RN. Por se tratar de estudo transversal, cada caso contou uma única vez, ou seja, um caso que evoluiu com óbito fetal na presença de malformação estrutural somente foi considerado como malformação estrutural. Verificamos que o PI-DV apresentou boa associação com a presença das anomalias cromossômicas e não apresentou associação significativa com a ocorrência de malformações estruturais e/ou com o óbito fetal.

A prevalência dos desfechos adversos observados na nossa amostra foi pequena: 2 casos de aneuploidias, 19 MFF e 17 casos de óbitos fetais. A associação mais significativa relatada pela literatura (TIMMERMAN et al., 2010; MAIZ et al., 2012) foi com as aneuploidias, e nossa casuística foi bem pequena para este desfecho, apesar de altamente significativa com AUC de 0,98 (IC95%:0,955- 1,00). A sensibilidade porém, foi de 50% para valor de PI >95º percentil segundo Teixeira et al. (2008). Este autor encontrou valor de do 95º percentil de 1,35 comparável ao encontrado na nossa amostra.

A tabela 1 apresenta a comparação das características gestacionais entre o grupo considerado normal e o que apresentou algum dos desfechos estudados. Não houve diferenças em relação à idade e peso maternos e raça. A idade gestacional de realização do exame de rastreio é semelhante nos dois grupos. Encontramos diferença quanto ao hábito de tabagismo e no valor da translucência nugal, que realmente é o marcador soberano da ocorrência de desfechos adversos. O valor do PI-DV também mostrou diferença significativa entre os grupos.

A medida do PI-DV foi incorporada na rotina do exame de rastreio de 1º trimestre da ME/UFRJ, em 2013, até porque o cálculo de risco para as aneuploidias considerando a avaliação do DV, somente é possível com a informação do PI-DV, pois a versão atualizada do algoritmo não aceita somente a informação quanto ao formato da onda. Atualmente, na ME/UFRJ, nosso rastreio do primeiro trimestre é feito pelo cálculo do Astraia®, com os dados da idade materna, medida do PI-DV e a medida da TN. Não utilizamos os marcadores

bioquímicos (PAPP-A, β HCG- livre), pelo custo elevado. Outros centros também observaram que a mensuração do PI-DV, complementar à mensuração da TN aumentava a sensibilidade do rastreio do primeiro trimestre, para rastreio de aneuploidias (OH; HARMAN, BASCHAT, 2007).

Não pudemos afastar nos casos que evoluíram com óbito fetal e, em algumas malformações, a presença de aneuploidias, pois há baixa adesão à realização de cariótipo fetal e não é rotina a realização de cariótipo nas perdas gestacionais.

Peixoto et al. (2016) descreveram a distribuição do PI-DV numa amostra de 430 gestações e os valores de referência dos percentis 5,50 e 95 para fetos com CCN entre 45 e 84 mm (ANEXO B). O valor da mediana é praticamente constante com os valores do CCN, o que foi de encontro às observações de Teixeira et al. (2008). Ambos estudos foram realizados em população brasileira.

A curva ROC foi elaborada para avaliar o desempenho geral do valor do PI-DV na associação com cada desfecho estudado. A partir do número de casos da amostra, mostrando a alta sensibilidade e especificidade ao comparar PI do DV, com alteração de cariótipo. Os outros desfechos não tiveram grande relevância estatística, demonstrada pelo valor da AUC próxima dos 50% e com os limites inferiores do IC95% bem abaixo de 50%.

Timmerman et al. (2010) demonstraram que a medida do PI-DV diminui a taxa de falso-positivo nos rastreios de primeiro trimestre quando comparada com a avaliação qualitativa do DV. Encontraram AUC de 0,79 para a presença de anomalias cromossômicas. Este valor foi significativamente inferior ao que apresentamos, porém nosso número de casos foi somente 2. E dentre as aneuploidias, a que apresenta associação com valores mais elevados do PI-DV é a trissomia do 18 (KAGAN; WRIGHT; NICOLAIDES, 2015).

É mundialmente aceito que a TN aumentada e padrões de fluxo DV anormal aumentam a probabilidade de cariótipo anormal. Na presença de cariótipo normal, ou no desconhecimento deste, é compulsória a indicação de ecocardiografia fetal, pois as chances de malformações cardíacas são maiores (BILARDO et al., 2001). Nossa amostra apresentou 5 casos de cardiopatia congênita, condizente com a estatística de ser a malformação congênita mais prevalente (ALLAN, et al., 1994; PALADINI, 1999). Entretanto, observamos que a predição pelo PI-DV foi ruim em nossa amostra, reforçando a indicação do rastreio de cardiopatias congênita universal realizada em nossa instituição.

O presente estudo se limita pelo pequeno número de desfechos adversos observados, principalmente dos que são mais fortemente associados à alteração precoce do ducto venoso - as aneuploidias e as cardiopatias congênitas, o que não nos permite generalizar os nossos resultados. Também nos limitamos a estudar somente as gestações únicas, pois eram as que estavam disponíveis no banco de dados. No entanto, os resultados são apenas parciais, constituindo os dois (2) primeiros anos de mensuração do PI-DV. Consiste no primeiro estudo de descrição e associação do valor do PI-DV com possíveis desfechos adversos, e vislumbra a continuidade para resultados mais poderosos e significativos e publicações futuras.

7 CONCLUSÕES

1. O valor do PI-DV apresentou média no grupo normal de 1,00 (0,98-1,02) e no grupo alterado de 1,11 (0,97-1,24).
2. O PI-DV apresentou bom desempenho na predição de anomalias cromossômica, apesar do pequeno número de casos em nossa amostra.
3. O PI-DV não apresentou, em nossa amostra, desempenho significativo na predição de malformações fetais isoladas, nem quando consideramos somente a presença das cardiopatias.
4. O PI-DV não apresentou em nossa amostra, desempenho significativo na predição de óbitos fetais sem causa aparente.

8 RECOMENDAÇÕES

Diante dos resultados apresentados neste estudo, recomendamos que a medida do PI-DV continue sendo realizada, não somente pela forte associação apresentada com a presença de aneuploidias, mas para possibilitar o desenvolvimento de novos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAN, L. D. et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.23, n.6, p.1452-1458, 1994

BILARDO, C. M. et al. Blackwell science, ltd original paper ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 17, p. 17: 288–294, 2001.

BORRELL, A. et al. Fluxo anormal do ductus venosus em fetos trissomia 21 durante a gravidez precoce. **Am J Obstet Gynecol**, v.8; n. 179, p.1612-1617, 1998.

CARVALHO, et al. Valores dos parâmetros da dopplerfluxometria do ducto venoso entre a 10^a e a 14^a semana de gestações normais. **RBGO**, v. 26, n.1, p. 15-20, 2004

CHACKO, A. W.; REYNOLDS, S. R. M. Embryonic development in the human of the sphincter of the ductus venosus. **The Anatomical Record**, v. 115, n. 2, p. 151-173, 1953.

GARNE, E. et al. Surveillance of multiple congenital anomalies: implementation of a computer algorithm in European registers for classification of cases. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 91, p. 44-50, 2011. Suplemento 1.

KAGAN, K. O ; WRIGHT, D.; NICOLAIDES, K. H. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. **Ultrasound Obstet Gynecol**. v. 45, n. 1, p. 42-47, 2015. Disponível: [Doi: 10.1002 / uog.14691](https://doi.org/10.1002/uog.14691). Acesso em 23 jan. 2017.

KISERUD, T. In a different vein: the ductus venosus could yield much valuable information. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 9, p. 369–372,1997.

MAIZ, N. et al. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. **Ultrasound Obstet Gynecol** , v.31, n. 3, p. 256–260, 2008. Disponível em: [DOI: 10.1002/uog.5262](https://doi.org/10.1002/uog.5262). Acesso em: 23 jan. 2017

MAIZ, N. et al. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**,v. 33, p. 512–517, 2009. Disponível em: DOI: 10.1002/uog.6330 . Acesso em: 23 jan. 2017.

MAIZ, N. et al. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. **Fetal Diagn Ther**. v.31, n.4, p. 221-229, 2012. Disponível em: Doi: 10.1159 / 000337322. Acesso em: 23 jan. 2017

MATIAS, A. et al. O. Retorno venoso anômalo associado a grandes cromossomopatias no final do primeiro trimestre da gravidez. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.11, p. 209-213, 1998.

NICOLAIDES, K. H; FIGUEIREDO, D. B. **O exame ultrassonográfico entre 11+ 0 – 13 + 6 semanas**. London: The Fetal Medicine Foundation; 2004.

OH, C; HARMAN, C; BASCHAT, A. A. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 30, n.2, p. 2, p. 192–196, 2007.

PALADINI, D. Prenatal screening of congenital heart disease between ethics and cost-effectiveness. Time for a change in current prenatal ultrasound screening policies? **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.14, n.4, n.225–228, 1999.

PEIXOTO, A. B. Reference range for the pulsatility index ductus venosus Doppler measurement between 11 and 13 + 6 weeks of gestation in a Brazilian population. **J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 17, p. 2748-2741, 2016

TEIXEIRA, L. S. et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in the first trimester: a new finding. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 31, p. 261–265, 2008.

THE FETAL MEDICINE FOUNDATION. Training & Certification. Disponível em: <https://fetalmedicine.org/training-n-certification/certificates-of-competence/the-18-23-weeks-scan>. Acesso em: 24 jan. 2017.

TIMMERMAN, E. et al. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 36, p.661–667, 2010. Disponível em: DOI: 10.1002/uog.7706. Acesso em: 23 jan. 2017.

ANEXO A - Parecer Do Comitê De Ética Em Pesquisa

MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RASTREIO DO RISCO GESTACIONAL NO PRIMEIRO TRIMESTRE

Pesquisador: Rita Bernardete Ribeiro Guérios Bomia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16754813.6.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 369.465

Data da Relatoria: 23/08/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa intitulado "Rastreo do risco gestacional no primeiro trimestre" tem um enfoque especial na pré-eclâmpsia e nas suas complicações no ciclo gravídico puerperal que segundo os pesquisadores se constituem na principal causa de mau prognóstico materno-fetal em todo o mundo.

Objetivo da Pesquisa:

1. Identificar gestantes com risco aumentado para pré-eclâmpsia, aneuploidias, óbito fetal e crescimento intrauterino restrito, no primeiro trimestre da gravidez
2. Estratificar o risco da pré-eclâmpsia por idade gestacional ao nascimento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos adicionais são pequenos e controláveis e tem como benefício a vigilância que será feita no grupo para as afecções maternas e fetais mais frequentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa é bom e de interesse da instituição e possui uma amostra que será representativa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A apresentação do estudo foi bem feita e o desenho da pesquisa está de acordo com os objetivos.

MATERNIDADE ESCOLA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 369.465

Recomendações:

As recomendações que foram sugeridas pelo colegiado em relação a metodologia e o desenho da pesquisa , foram aceitas e modificadas pelos autores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado, seguindo a relatoria.

RIO DE JANEIRO, 23 de Agosto de 2013

Assinador por:
Ivo Basilio da Costa Júnior
(Coordenador)

ANEXO B – Tabela De Distribuição Do PI

CRL (mm)	Ductus venosus PI		
	5th	50th	95th
45	0.9	1.1	1.4
46	0.9	1.1	1.4
47	0.9	1.1	1.4
48	0.9	1.1	1.4
49	0.9	1.1	1.4
50	0.9	1.1	1.4
51	0.8	1.1	1.4
52	0.8	1.1	1.4
53	0.8	1.1	1.4
54	0.8	1.1	1.4
55	0.8	1.1	1.4
56	0.8	1.1	1.4
57	0.8	1.1	1.4
58	0.8	1.1	1.4
59	0.8	1.1	1.4
60	0.8	1.1	1.4
61	0.8	1.1	1.4
62	0.8	1.1	1.3
63	0.8	1.1	1.3
64	0.8	1.1	1.3
65	0.8	1.1	1.3
66	0.8	1.1	1.3
67	0.8	1.1	1.3
68	0.8	1.1	1.3
69	0.8	1.1	1.3
70	0.8	1.1	1.3
71	0.8	1.0	1.3
72	0.8	1.0	1.3
73	0.8	1.0	1.3
74	0.8	1.0	1.3
75	0.8	1.0	1.3
76	0.7	1.0	1.3
77	0.7	1.0	1.3
78	0.7	1.0	1.3
79	0.7	1.0	1.3
80	0.7	1.0	1.3
81	0.7	1.0	1.3
82	0.7	1.0	1.3
83	0.7	1.0	1.3
84	0.7	1.0	1.3

Fonte: Peixoto et al, 2015.

APÊNDICE A – Termo De Consentimento Livre E Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PÓS-INFORMAÇÃO

O Programa de rastreio de primeiro trimestre da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro inclui a participação de várias categorias profissionais e especialidades médicas. Sua participação não é obrigatória e você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Inicialmente você receberá todos os esclarecimentos que desejar sobre o programa. Será feita entrevista com perguntas sobre a sua saúde e suas gestações anteriores, seguida da verificação do seu peso e altura, da medida da pressão arterial e do exame de ultrassonografia com Doppler, por via abdominal e vaginal. Antes ou depois do exame de ultrassonografia, será realizada coleta de sangue para dosagem de marcadores específicos para as patologias rastreadas. Estes exames já fazem parte da rotina do pré-natal, e não trazem riscos para a gravidez. Após estas etapas, será liberado laudo padrão de ultrassonografia e os resultados serão digitados em programa de computador que calcula o risco para cada paciente e emite relatório que vai para seu prontuário. Este risco somente poderá ser calculado se o feto medir entre 45mm e 84 mm de comprimento. O benefício da sua participação neste estudo é definir se existe risco maior ou menor da gestante estar gerando feto com problemas genéticos, como a síndrome de Down, ou com problemas no coração. E também, de avaliar o risco aumentado para a pré-eclâmpsia (aumento da pressão arterial que aparece na segunda metade da gravidez), parto prematuro e recém-nascido com baixo peso, nesta gestação. Em caso de risco aumentado, novos exames serão indicados para o diagnóstico das síndromes genéticas e da pré-eclâmpsia. As informações obtidas através desse programa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Você pode tirar suas dúvidas sobre o programa e sua participação, agora ou a qualquer momento, com o médico do pré-natal ou do setor da ultrassonografia.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação no programa e:

Concordo em participar Não concordo em participar

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 201____

Nome da Paciente: _____ Registro _____

Assinatura da Paciente

Assinatura do Responsável

Assinatura e carimbo do médico

Em caso de recusa da paciente a participar do programa:

Testemunhas: _____

Rua das Laranjeiras, 140, Laranjeiras - Rio de Janeiro - RJ - Cep: 22240-003
Tel.: (21) 2205 7925 ramal 219, Fax.: (21) 2205 9061 E-mail: matesc@ma.ufrj.br