Increased nuchal translucency in euploid fetuses and long-term neurodevelopment

Translucência da nuca aumentada em fetos euploides e neurodesenvolvimento a longo prazo

Vanessa Silva[1], Gabi Almeida[2], Sílvia Torres[3], Rui Miguelote[4]
Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, Portugal

Abstract

Overview and Aims: To investigate the association between fetal nuchal translucency (NT) thickness and perinatal and long-term neurodevelopmental outcomes in singleton euploid pregnancies, in the absence of chromosomal and structural anomalies or confirmed genetic syndromes.

Study design, Population and Methods: Retrospective cohort study including 1648 pregnant women submitted to routine first-trimester screening in a portugueses central hospital between December 2014 and December 2015. Three groups were defined by NT thickness: NT<95th percentile, 212 cases – randomly selected in a 2:1 ratio to cases with increased NT; NT> 95th-99th percentile, 89 cases (5,4%); and NT>99th percentile, 16 cases (1,0%). Gestational and perinatal outcomes were compared in the three groups. Additionally, a screening tool for neurodevelopmental delay (Parent Report of Children's Abilities – PARCA) was applied, with follow-up at a mean age of 2,0 years.

Results: For children with a NT>99th percentile, there was a 7-fold increased risk of positive screening for neurodevelopmental delay (OR 6,80, 95% CI 0,03–0,65; 3 cases). For children with NT between the 95th and 99th percentile, the risk was also increased - about 3-fold (OR 2,9, 95% CI 0,12–0,94; 9 cases). Both results were compared with the group of children with NT<95th percentile (7 cases). No significant statistical differences were found between the groups regarding perinatal outcomes, except for fetal sex. The prevalence of fetuses with NT 95th-99th percentile was higher in males (59 cases, 66,3%), compared to fetuses with NT<95th percentile (106 cases, 56,7%).

Conclusions: Among euploid fetuses with increased TN, there was an increased risk of positive screening for neurodevelopmental delay, particularly when NT>99th percentile. This does not represent a turning point in counselling, but alerts to the need for long-term follow-up of these children and the potential benefits of clinically assessing their neurodevelopment.

Keywords: Nuchal translucency measurement; Pregnancy outcomes; Child development disorders; Follow-Up study.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem sido dada especial atenção à associação entre translucência da nuca (TN) fetal aumentada e ocorrência de desfechos gestacionais e perinatais adversos, em fetos com cariótipo normal.[1,2,3,4] Este achado ecográfico é frequente, podendo ser observado em cerca de 5% dos fetos euploides,[5] mas tem vindo a ser associado a inúmeros defeitos estruturais congénitos *major* (particularmente do foro cardíaco), bem como a síndromes genéticos específicos.[6,7,8,9] Vários estudos reportam risco aumentado de complicações obstétricas, tais como abortamento, morte fetal intrauterina ou neonatal, restrição de crescimento fetal e parto pré-termo.[2,4,10,11,12,13,14]

1. Interna de Formação Específica em Ginecologia e Obstetrícia. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, Portugal. Instituto de Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal.
2. Interna de Formação Específica em Medicina Física e de Reabilitação. Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital de Braga, Portugal.
3. Interna de Formação Específica em Ginecologia e Obstetrícia. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, Portugal.
4. Assistente Hospitalar. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, Portugal. Instituto de Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal.

Todavia, apesar de a associação entre TN aumentada e os desfechos previamente descritos se encontrar bem estabelecida, pouco se sabe acerca do neurodesenvolvimento a longo prazo das crianças euploides com TN aumentada no rastreio combinado de primeiro trimestre (RCPT), saudáveis ao nascimento. Nestes casos a literatura é controversa. Alguns autores descrevem risco de atraso no neurodesenvolvimento semelhante ao das crianças com TN normal para a idade gestacional (IG).[15,16] Uma revisão sistemática conduzida em 2012 concluiu também que, perante um cariótipo normal e na ausência de malformações anatómicas, o neurodesenvolvimento das crianças com TN aumentada não parece diferir do da população geral.[17] Contudo, outros estudos apontam para um risco superior a 7% de atraso no neurodesenvolvimento em crianças euploides, com TN aumentada,[18,19] bem como de défice intelectual e transtorno do espectro do autismo.[20,21]

Assim, dada a discrepância vigente na literatura, torna-se premente clarificar a relação entre o aumento da TN e as alterações do neurodesenvolvimento infantil, por forma a fornecer aos pais a melhor informação. Desta forma, a presente investigação pretende avaliar os desfechos gestacionais e perinatais, bem como o neurodesenvolvimento a longo prazo, das gestações com TN aumentada (TN≥percentil (P) 95-99 e TN≥P99) no RCPT, na ausência de anomalias cromossómicas, genéticas ou síndromes genéticos reconhecidos.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo coordenador do Centro Académico e Comissão de Ética para a Saúde (Ref. 43/2017). Todas as participantes forneceram consentimento verbal, telefonicamente, para participar no estudo. As variáveis foram incluídas numa base de dados apenas acessível aos investigadores responsáveis, codificando-se os dados pessoais recolhidos por forma a assegurar a sua confidencialidade.

Foram incluídas no estudo todas as gestações com RCPT realizado em Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado, entre 1 de dezembro de 2014 e 1 de dezembro de 2015, com comprimento craniocaudal fetal entre 45-84 mm. A avaliação da TN faz parte do RCPT, sendo realizada entre as 11 e as 13 semanas e 6 dias de gestação,[22] por obstetras certificados, de acordo com as recomendações da Fetal Medicine Foundation (FMF). A medição ecográfica da TN fetal foi considerada aumentada quando superior ou igual ao P95 ajustado para a IG, segundo as curvas de Snijders *et al.,* 1998,[23] adotadas pela FMF.

Excluíram-se do estudo casos com registo incompleto de dados no processo clínico, parto não ocorrido no Hospital onde foi realizado o RCPT e casos com anomalias cromossómicas, genéticas ou malformações congénitas confirmadas antes ou após o nascimento. De notar que foi oferecida a possibilidade de amniocentese ou biópsia das vilosidades coriónicas, para cariótipo fetal ou array-CGH, às grávidas com risco aumentado para trissomia 21 (>1/300), trissomia 13 ou 18 (>1/150) no RCPT, sempre que detetada alguma malformação ecográfica e nos casos de TN≥P95. Casos sem análise cromossómica ou genética pré ou pós-natal foram considerados como euploides, na ausência de anomalias estruturais ou síndromes genéticos reconhecidos.

Assim, foram definidos três grupos de análise: fetos com TN<P95 para a IG (grupo 1), fetos com TN≥P95--99 para a IG (grupo 2) e fetos com TN≥P99 para a IG (grupo 3). O grupo 1 foi selecionado aleatoriamente recorrendo à ferramenta *online* Random®, na proporção 2:1 em relação aos casos com TN aumentada.

Recorrendo ao programa informático Astraia® (*Astraia Software GmbH;* Alemanha*)*, foram recolhidos dados sociodemográficos e antropométricos das grávidas (idade da grávida no RCPT, IMC pré-gestacional, estado tabágico, informação de anomalias cromossómicas/genéticas), bem como variáveis relacionadas com o RCPT (TN e risco ajustado de trissomia 21). Utilizando as aplicações informáticas SClínico Hospitalar® (Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, EPE; Portugal) e Obscare® (*VirtualCare;* Portugal), foram também recolhidos dados relativos aos principais desfechos gestacionais, fetais e neonatais (abortamento tardio ou morte fetal – <24 semanas de gestação e ≥24 semanas respetivamente, IG no parto, sexo, última estimativa de peso fetal – restrição de crescimento se peso <P5 e leve para IG se peso ≥P5-P10 e peso ao nascimento).

Para a avaliação do neurodesenvolvimento infantil foi utilizado o questionário *Parent Report of Children's Abilities* (PARCA),[24] ministrado por contacto telefónico com a mãe/cuidador principal (após obtenção de consentimento informado verbal). Esta escala destina-se à avaliação da capacidade cognitiva de crianças com idades compreendidas entre 18 meses e 4 anos e possui uma consistência interna de 0,74.[24] O PARCA foi validado para português no âmbito do projeto europeu EPICE *(Effective Perinatal Intensive Care in Europe)*[25]. O referido questionário engloba 34 parâmetros, com 3 opções de resposta cada. A cada resposta "Sim" é atri-

buída a pontuação 1, sendo as opções "Não" e "Não sei" classificadas com 0 pontos. Uma pontuação na escala inferior a 22 foi o ponto de corte utilizado para definir rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento.[25]

A análise estatística foi efetuada recorrendo ao *software Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 24.0. A média e desvio-padrão foram calculados para variáveis contínuas com distribuição normal, tendo sido utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes (teste paramétrico), para testar a diferença de médias entre grupos. Relativamente às variáveis com distribuição não-normal, optou-se pela aplicação do teste de Mann-Whitney, sendo a mediana utilizada como medida de tendência central e a amplitude interquartil com medida de dispersão. Para variáveis categóricas, a comparação entre grupos utilizou-se o teste Chi-quadrado. Foi efetuada uma regressão logística considerando o resultado na escala PARCA como variável dependente e a TN aumentada – ≥P95-99 ou ≥99 – como possíveis variáveis explicativas, sendo os resultados controlados para o género da criança. Todos os valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

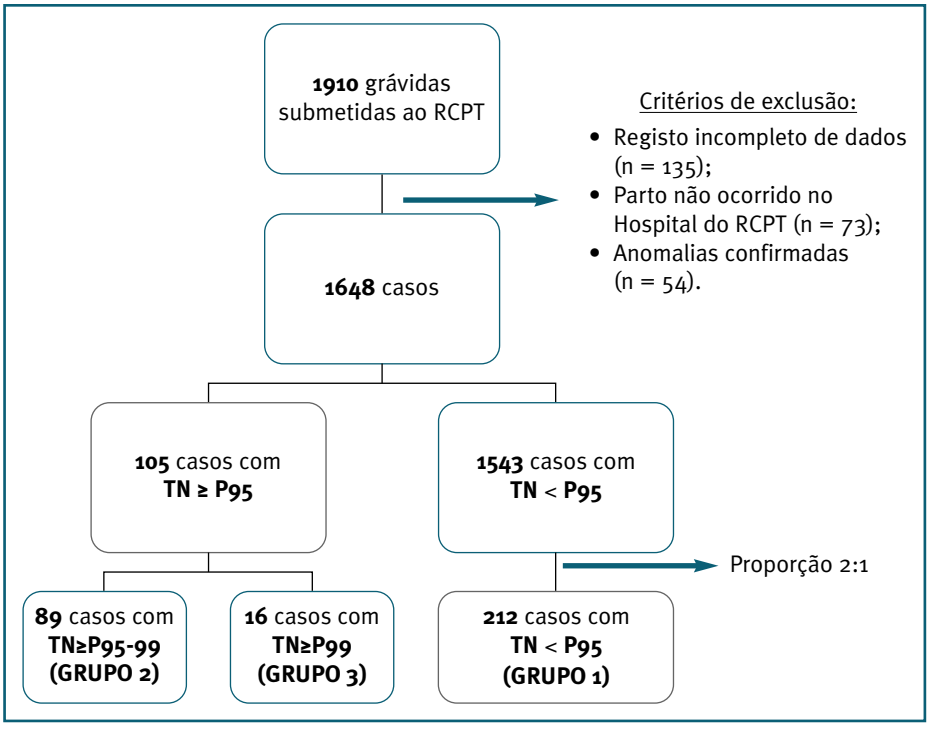


FIGURA 1. Fluxograma representativo do processo de seleção de participantes e definição dos grupos. Legenda: RCPT – Rastreio combinado de primeiro trimestre; TN – Translucência da Nuca; P – Percentil

RESULTADOS

1910 grávidas realizaram o RCPT durante o período considerado, preenchendo os critérios de inclusão. O desfecho da gestação foi desconhecido em 73 casos (3,8%) e 135 (7,1%) apresentavam registos clínicos incompletos. 54 (2,8%) recém-nascidos apresentaram anomalias cromossómicas ou genéticas ou malformações congénitas confirmadas antes ou após o nascimento. Assim, tendo em conta esta população e os critérios de exclusão definidos, obteve-se um total de 1648 gestações, das quais 105 (6,4%) apresentaram TN aumentada, 89 (5,4%) com P≥95-99 (grupo 2) e 16 (1,0%) com P≥99 (grupo 3). Dos casos com TN aumentada, 36,2% (38/105) realizaram cariótipo fetal ou array-CGH (30,3% (27/89) TN ≥P95-99 e 68,8% (11/16) TN≥P99), não sendo identificadas alterações cromossómicas ou genéticas. Selecionaram-se aleatoriamente, de entre os restantes 1543 casos, 212 com TN<P95 (grupo 1) – proporção aproximada de 2:1 em relação aos casos com TN aumentada. Assumiu-se a população como euploide, na ausência de anomalias cromossómicas, estruturais ou síndromes genéticos reconhecidos no período pré ou pós-natal (Figura 1).

O Quadro I representa a caracterização das grávidas, gestação e recém-nascidos dos três grupos.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas quanto às características maternas entre os três grupos. O mesmo aconteceu para os desfechos gestacionais, fetais e neonatais examinados, à exceção da medida da TN, risco de trissomia 21 e sexo fetal. A mediana da TN foi de 1,80 (1,5–2,0), 2,6 (2,4–2,8) e 3,9 (3,2–3,9), para os grupos 1, 2 e 3, respetivamente. Os grupos 2 e 3 apresentaram risco de trissomia 21 signi-

QUADRO I. CARACTERIZAÇÃO DOS TRÊS GRUPOS DEFINIDOS.

	Grupo 1[a] TN<P95 (n=189)	Grupo 2 TN ≥P95 - 99 (n=89)	p	Grupo 3 TN ≥P99 (n=16)	p
Características no Rastreio Combinado de 1º Trimestre					
Idade materna (anos)	31,1 (5,2)	32,1 (4,9)	N.S.	31,1 (5,3)	N.S.
IMC pré-gestacional	24,0 (21,5 – 26,9)	23,8 (21,9 – 26,1)	N.S.	23,2 (21,3 – 25,9)	N.S.
Hábitos tabágicos	16 (8,4)	6 (6,7)	N.S.	0	–
Nuliparidade	123 (65,1)	50 (56,2)	N.S.	8 (50,0)	N.S.
Translucência da nuca (mm)	1,80 (1,5 – 2,0)	2,6 (2,4 – 2,8)	<0,001	3,9 (3,2 – 3,9)	<0,001
Risco corrigido de T21 (1/X)	8409,5 (4086,0 – 14476,0)	1878,0 (1603,0 – 5187,0)	<0,001	399,0 (68,0 – 965,0)	<0,001
Características da gestação					
Abortamento tardio (<24 semanas)	2 (1,1)	0	N.S.	0	–
Morte fetal (≥24 semanas)	0	0	–	1 (6,3)	N.S.
Parto pré-termo	14 (7,4)	4 (4,5)	N.S.	1 (6,7)	N.S.
Restrição de crescimento fetal	5 (2,7)	3 (3,4)	N.S.	1 (6,7)	N.S.
Leve para IG	36 (19,3)	13 (14,6)	N.S.	3 (20,0)	N.S.
Características da criança					
IG no parto (dias)	274 (268 – 281)	274 (269 – 280)	N.S.	277 (273 – 281)	N.S.
Peso ao nascimento (g)	3154,1 (508,6)	3216,8 (495,5)	N.S.	3313,0 (668,9)	N.S.
Sexo masculino	106 (56,7)	59 (66,3)	<0,05	9 (60,0)	N.S.
Idade de seguimento (anos)	1,9 (0,3)	1,9 (0,3)	N.S.	2,1 (0,3)	N.S.

[a] – Grupo controlo | IMC: Índice de massa corporal | N.S.: Estatisticamente não significativo, p>0,05 | Resultados expressos em n (%) ou M (P25-75)

ficativamente superior em relação ao grupo 1. A prevalência de fetos do sexo masculino foi significativamente superior no grupo 2 em comparação com o grupo 1.

Após exclusão das gestações em que ocorreu abortamento (n=2) ou morte fetal intrauterina (n=1), foram obtidos 314 casos aptos para a aplicação da escala PARCA. Foi impossível estabelecer contacto telefónico com 20 mães/cuidadores principais (6,4%) e 8 (2,5%) rejeitaram responder ao questionário. Destas 28, 8 (7,6%) faziam parte do grupo com TN aumentada para a IG, 6 (6,7%) do grupo 2 (TN≥P95-99) e 2 (12,5%) do grupo 3 (TN≥P99).

O questionário foi aplicado a 286 mães/cuidadores principais, constituindo 91,1% de respostas válidas. Destas, 83 (29,0%) faziam parte do grupo 2 (TN≥P95-99) e 14 (4,9%) do grupo 3 (TN≥P99). A média de seguimento dos recém-nascidos foi de 2 anos, sem diferenças significativas entre os grupos. Todas as crianças às quais foi aplicada a escala PARCA tinham idades compreendidas entre 18 meses e 2 anos.

19 (6,6%) crianças apresentaram um rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento infantil. Destas, a maioria (n=12; 63,2%) apresentavam TN≥P95, pertencendo 9 (10,8% - 9/83) ao grupo 2 (TN≥P95-99) e 3 (21,4% - 3/14) ao grupo 3 (TN≥P99). A prevalência de rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento foi significativamente superior nos grupos 2 e 3 em comparação com o grupo 1 (Quadro II).

Fetos com TN≥P99 apresentaram cerca de 7 vezes maior risco de rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento, em comparação com fetos com TN<P95 (OR 6,80, 95% CI 0,03–0,65). Por outro lado, uma TN≥P95-99 associou-se a um risco cerca de 3 vezes superior (OR 2,9, 95% CI 0,12–0,94), quando comparado com TN normal. Estes resultados, controlados para o sexo fetal, encontram-se sintetizados no Quadro II.

DISCUSSÃO

Numa recente revisão conduzida por Bilardo *et al.*, encontra-se patente a complexidade inerente ao aconselhamento parental aquando da deteção de valores au-

QUADRO II. RESULTADO NA ESCALA PARCA NOS TRÊS GRUPOS DEFINIDOS.

	Grupo 1[a] TN<P95 (n=189)	Grupo 2 TN ≥P95 - 99 (n=83)	OR (95%CI)[b]	Grupo 3 TN ≥P99 (n=14)	OR (95%CI)[b]
Rastreio positivo para atraso do neurodesenvolvimento (PARCA <22)	7 (3,7)	9 (10,8)	2,9 (0,12 – 0,94)*	3 (21,4)	6,8 (0,03 – 0,65)*

[a] – Grupo controlo | [b] – Resultado controlado para género | *Estatisticamente significativo, $p<0,05$ | Resultados expressos em n (%) | R^2 = 0,049 (Cox&Snell); R^2 = 0,061 (Nagelkerke); Modelo: χ^2 = 14,25, p = 0,007*.

mentados de TN em fetos euploides.[26] Desta forma, a presente investigação proporciona uma visão acerca do impacto a curto (desfechos gestacionais e materno-fetais) e a longo prazo (neurodesenvolvimento) da TN fetal aumentada, na ausência de anomalias cromossómicas, estruturais ou síndromes genéticos reconhecidos.

Reportamos uma prevalência de TN≥P95 para a IG de 6,4% (105/1648). Esta percentagem é superior à descrita na literatura disponível. No entanto, verificam-se disparidades consideráveis nos diversos estudos, variando a prevalência de TN aumentada entre 0,6 e 3,8%.[2,15,19,27,28] Tais discrepâncias podem ser explicadas, essencialmente, pelos diferentes critérios utilizados para definir TN fetal aumentada.[13] Também as diferentes IG estudadas, bem como as distintas populações analisadas, podem contribuir para a discordância verificada.

No que diz respeito à avaliação do neurodesenvolvimento infantil, realizada através da escala de rastreio PARCA, obtivemos uma probabilidade de rastreio positivo para atraso do neurodesenvolvimento de cerca de 12% (12/97) para TN≥P95. Este resultado é concordante com a literatura, que reporta taxas de rastreio positivo entre 0 e 13%.[15,21,29,30,31] Esta prevalência foi superior nos fetos com TN≥P99, atingindo os 21,4% (3/14). Concluímos ainda que fetos com TN≥P99 apresentam cerca de 7 vezes maior risco de rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento infantil, em comparação com fetos com TN normal. Este risco é menos marcado para fetos com TN fetal≥P95-99, sendo cerca de 3 vezes superior. Os resultados vão de encontro aos relatados por Hellmuth *et al.* e Senat *et al.*,[20,21] apesar de considerarem diferentes períodos de seguimento e de serem utilizadas escalas de avaliação distintas. Não podemos deixar de referir que vários outros estudos apontam para a inexistência de relação entre o aumento da TN fetal e atraso no neurodesenvolvimento.[15,26,27] De facto, torna-se complexo o estabelecimento de um paralelismo entre as várias investigações sobre neurodesenvolvimento infantil, na medida em que estas diferem nos desenhos de estudo adotados, procedendo à avaliação das crianças através de estratégias distintas e nem sempre compreendendo a mesma faixa etária. Além disso, dado que algumas alterações do neurodesenvolvimento infantil se podem manifestar apenas em idades mais avançadas, estas podem não ser devidamente detetadas, condicionando uma subestimação dos resultados. Em contraponto, a ansiedade paternal pode assumir um papel importante na sobrestimação dos resultados. De facto, os pais poderão ser mais críticos na observação do desenvolvimento pós-natal nos casos de TN aumentada. Adicionalmente, não pode ser negligenciável a ausência de grupo de controlo e o reduzido número amostral de alguns estudos.[5,28,29]

De notar ainda que, no grupo de controlo, foi observada uma prevalência de rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento infantil de 3,7%, sendo a prevalência de atraso global no neurodesenvolvimento infantil de 1 a 3%, na população ocidental.[32]

Curiosamente, alguns autores demostraram diferenças significativas entre a espessura da TN e o género[33,34,35,36] Neste estudo, verificámos que a prevalência de fetos com TN aumentada (TN≥P95-99), euploides e sem anomalias estruturais detetadas, é superior no sexo masculino. Esta diferença entre sexos não foi verificada para valores de TN≥P99. A literatura aponta como possível explicação para aumentos ligeiros da TN (≥P95-99) o crescimento fetal acelerado ou, alternativamente, um atraso na maturidade do sistema cardiovascular, mais comum em fetos do sexo masculino.[37,38] Estes fenómenos culminam na acumulação moderada de fluido nucal, condicionando o achado ecográfico.[36]

A TN aumentada no RCPT tem vindo a ser amplamente associada a desfechos obstétricos adversos, in-

dependentemente do sexo fetal. Ao analisarmos os desfechos adversos mais frequentemente citados na literatura (abortamento, morte fetal intrauterina, restrição de crescimento fetal e parto pré-termo),[2,4,18,39] verificámos que a taxa de desfechos desfavoráveis no grupo com TN aumentada ronda os 8,8%. Esta prevalência é concordante com a da literatura, que reporta uma prevalência de desfechos gestacionais desfavoráveis entre os 2,7 e 25,9%.[2,12,29,39,40] De destacar que não foram encontradas, neste estudo, diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos em relação aos desfechos avaliados, a nível individual. Estes resultados são corroborados pela investigação de Westin *et al.*[12] e pela revisão conduzida por De Domenico *et al.*[7] A comparação com a restante literatura é dificultada pelo facto de não serem incluídos grupos de controlo em grande parte dos estudos examinados.[4,5,7,39] É ainda de realçar a inexistência, no presente estudo, de diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos avaliados no que diz respeito à ocorrência de abortamentos/mortes fetais intrauterinas, o que contradiz os achados descritos na revisão conduzida por Maymon *et al.*[13] Este facto poderá dever-se ao reduzido número de casos de perda gestacional na amostra. Mais uma vez, também os diferentes pontos de corte utilizados para classificar os valores da TN podem influenciar a contagem de casos em cada grupo e, consequentemente, as análises comparativas. Assim, estes resultados devem ser interpretados com alguma ponderação. A ocorrência de parto pré-termo também não mostrou diferir significativamente, tal como demonstrado previamente por Pajkrt *et al.*[41]

Este estudo apresenta vantagens e limitações a serem destacadas. Como pontos fortes salienta-se a utilização de grupo de controlo e a exclusão de fetos com anomalias cromossómicas, genéticas e estruturais confirmadas, o que permite minimizar vieses associados à avaliação do neurodesenvolvimento infantil. É igualmente importante referir que este estudo é o primeiro, até onde sabemos, a proceder à avaliação, na população portuguesa, de desfechos obstétricos adversos associados à TN aumentada, além do impacto da elevação deste marcador ecográfico no neurodesenvolvimento infantil.

As limitações da presente investigação vão de encontro às de um estudo de natureza retrospetiva, sofrendo influência da quantidade e qualidade da informação disponível. Um outro obstáculo reside no facto de não ser possível controlar o caráter "operador-dependente" da ecografia do primeiro trimestre de gravidez, encontrando-se a avaliação da TN fetal, portanto, sujeita a alguma variabilidade interobservador. Por outro lado, o facto de o nosso estudo não conseguir excluir casos de síndromes genéticos não diagnosticados à data da aplicação do PARCA, pode afetar as taxas de rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento infantil.[20] Contudo, a existência de grupo de controlo e o baixo número de casos expectáveis contribuem para a mitigação deste viés. A escala PARCA acarreta também algumas limitações. Sendo um teste de rastreio, os resultados estão sujeitos a erros. Se, por um lado, os resultados falsos negativos conduzem a uma subestimação dos rastreios positivos para atraso no neurodesenvolvimento, os resultados falsos positivos aumentam erroneamente as estimativas e podem gerar ansiedade desnecessária. É também fundamental aludir à impossibilidade de exclusão de vieses associados à influência das condições culturais e sócio-económicas no neurodesenvolvimento, não abordados pela escala PARCA; bem como à aplicação de questionários tipo *self-report* em detrimento de avaliações clínicas objetivas das crianças. Além disso, visto que os testes de rastreio visam identificar indivíduos, dentro de uma população, com risco aumentado para determinada doença, a sua eficácia depende da prevalência da doença na população considerada. Ora, a prevalência de atraso global no neurodesenvolvimento é baixa (1 a 3%).[32] Assim, quanto menor a prevalência populacional, mais baixo se torna o valor preditivo positivo e mais elevada a contagem de falsos positivos.

Em termos de perspetivas futuras, visto que o aconselhamento pré-natal deve ser o mais rigoroso possível e assente em estudos de larga escala, seria meritória a condução de um estudo prospetivo, multicêntrico e com maior número amostral, compreendendo, para além do RCPT e da avaliação dos desfechos obstétricos, a avaliação do neurodesenvolvimento infantil em contexto hospitalar e por especialistas, de modo a esclarecer o atual estado da arte e a esbater algumas das limitações atribuíveis aos estudos disponíveis.

Este estudo demonstrou que, na ausência de anomalias cromossómicas, estruturais ou síndromes genéticos reconhecidos, uma TN≥P95 não se traduz em maior taxa de desfechos obstétricos desfavoráveis. Assim, apesar de ser necessária uma interpretação cautelosa e crítica dos resultados, a probabilidade de uma gravidez livre de eventos adversos é idêntica à da população geral. No entanto, existe associação entre rastreio positivo para atraso no neurodesenvolvimento infantil e valores aumentados de TN, apesar da preva-

lência global ser reduzida. Como tal, os pais devem ser informados deste risco aumentado, salientando-se que este é atribuído a um rastreio e não a um diagnóstico. Mostra-se relevante o aconselhamento e seguimento clínico destas crianças, nomeadamente através do encaminhamento pós-natal para consultas especializadas de pediatria do neurodesenvolvimento, com vista à realização de avaliação clínica em idade apropriada, de acordo com as metas de desenvolvimento, e estabelecimento de eventuais diagnósticos numa fase precoce.

Concluindo, os resultados não representam uma viragem de página no aconselhamento parental quando a TN é aumentada, em fetos euploides; mas alertam para a necessidade de seguimento a longo prazo destas crianças, avaliando clinicamente o seu neurodesenvolvimento.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores negam conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Vanessa Silva e Gabi Almeida – Desenho do estudo, colheita, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual. Ambas as autoras contribuíram de igual forma para este manuscrito.

Sílvia Torres – Interpretação dos dados e redação do artigo.

Rui Miguelote – Orientação e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson JN, Sathanandam S, Naik R, Philip R. Echocardiographic guidance for transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely low birth weight infants. Congenit Heart Dis. 2019;14(1):74-78. doi:10.1111/chd.12725

2. Lithner CU, Kublickas M, Ek S. Pregnancy outcome for fetuses with increased nuchal translucency but normal Karyotype. J Med Screen. 2016;23(1):1-6. doi:10.1177/0969141315595826

3. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. Int J Gynecol Obstet. 2004;84(1):5-9. doi:10.1016/S0020-7292(03)00206-6

4. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: A long-term follow-up study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(1):18-22. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00481.x

5. Axt-Fliedner R, Hartge D, Chiriac A, et al. Long-term outcome for children born after a first-trimester measurement of increased nuchal translucency with a normal karyotype: A retrospective analysis. Ultraschall der Medizin. 2009;30(6):558-563. doi:10.1055/s-2008-1027948

6. Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(6):675.e1-675.e19. doi:10.1016/j.ajog.2014.06.025

7. De Domenico R, Faraci M, Hyseni E, et al. Increased nuchal traslucency in normal karyotype fetuses. J Prenat Med. 2011;5(2):23-26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22439071%0A http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3279164.

8. Kleijer WJ, van der Sterre MLT, Garritsen VH, Raams A, Jaspers NGJ. Evolution of prenatal detection of neural tube defects in the pregnant population of the city of Barcelona from 1992 to 2006. Prenat Diagn. 2011;31(10):1184-1188. doi:10.1002/pd

9. Kagan KO, Avgidou K. Translucency Thickness and Chromosomal Defects. Obstet Gynecol. 2006;107(1):6-10.

10. Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. Obstet Gynecol. 2014;123(3):603-609. doi:10.1097/AOG.0000000000000145

11. Saldanha FAT, Brizot ML, de Moraes EA, Lopes LM, Zugaib M. Translucência nucal aumentada e cariótipo Normal: Evolução pré e pós-natal. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(5):575-580. doi:10.1590/s0104-42302009000500022

12. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16 260 fetuses derived from an unselected pregnant population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29(2):150-158. doi:10.1002/uog.3905

13. Maymon R, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency: How bad is the news? J Perinat Med. 2005;33(3):191-198. doi:10.1515/JPM.2005.036

14. Chapman SJ, Brumfield CG, Wenstrom KD, DuBard MB. Pregnancy outcomes following false-positive multiple marker screening tests. Am J Perinatol. 1997;14(8):475-478. doi:10.1055/s-2007-994183

15. Miltoft CB, Ekelund CK, Hansen BM, et al. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(1):28-33. doi:10.1002/uog.10060

16. Van Vugt JMG, Tinnemans BWS, Van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11(6):407-409. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.11060407.x

17. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: A systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(1):10-19. doi:10.1002/uog.10143

18. Åyräs O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: A retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. Prenat Diagn. 2013;33(9):856-862. doi:10.1002/pd.4143

19. Schou K V., Kirchhoff M, Nygaard U, Jørgensen C, Sundberg K. Increased nuchal translucency with normal karyotype: A follow-up study of 100 cases supplemented with CGH and MLPA analyses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(6):618-622. doi:10.1002/uog.7468

20. Hellmuth SG, Pedersen LH, Miltoft CB, et al. Increased nuchal translucency thickness and risk of neurodevelopmental disor-

ders. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(5):592-598. doi: 10.1002/uog.15961

21. Senat M V., De Keersmaecker B, Audibert F, Montcharmont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. Prenat Diagn. 2002;22(5):345-349. doi:10.1002/pd.321

22. George F, Moura H. Exames Ecográficos na Gravidez de baixo risco. Norma Da Direção - Geral Da Saúde. 2013:9. http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf.

23. Snijders RJ, 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 Screening Group [see comments]. Lancet. 1998;352(9125):343-346.

24. Saudino KJ, Dale PS, Oliver B, et al. The validity of parent-based assessment of the cognitive abilities of 2-year-olds. Br J Dev Psychol. 1998;16(3):349-362. doi:10.1111/j.2044-835x.1998.tb00757.x

25. EPICE Project Final Report. EPICE – Improving health for very preterm children in Europe. Effective Perinatal Intensive Care in Europe: translating knowledge into evidence based practice. http://www.epiceproject.eu/en/publications/reports.html. Published 2017. Accessed June 4, 2020.

26. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E van MM. Increased nuchal translucency in euploid fetuses—what should we be telling the parents? Prenat Diagn. 2010;30(2):93 102. doi:10.1002/pd.2396

27. Vieira LA, Silva SVL, de Faria RB, Lippi UG, Lopes RGC. Evolução perinatal e pediátrica de crianças com translucência nucal aumentada e cariótipo normal. Rev Bras Ginecol e Obstet. 2013;35(6):274-280. doi:10.1590/S0100-72032013000600007

28. Senat MV, Bussières L, Couderc S, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: A prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(1):53.e1-53.e6. doi:10.1016/j.ajog.2006.08.026

29. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, Van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: Time for parental reassurance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(1):11-18. doi:10.1002/uog.4044

30. Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. Hum Reprod. 2000;15(9):2023-2027. doi:10.1093/humrep/15.9.2023

31. Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: Pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. Br J Radiol. 1999;72(MAY):457-460. doi:10.1259/bjr.72.857.10505009

32. Cunha e Silva N. Atraso Global do Desenvolvimento: Ambiente Familiar, Aptidões Sociais e Comportamento da Criança. 2015:1-46. http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/23079/1/ulfpie047643_tm.pdf.

33. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Papademetriou D NK. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn. 2000;20(8):673 675.

34. Lam YH, Tang MHY, Lee CP, et al. The effect of fetal gender on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn. 2001;21(8):627-629. doi:10.1002/pd.118

35. Larsen SO, Wøjdemann KR, Shalmi A-C, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. Prenat Diagn. 2002;22(13):1207-1208. doi:10.1002/pd.493

36. Timmerman E, Pajkrt E, Bilardo CM. Male gender as a favorable prognostic factor in pregnancies with enlarged nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(4):373-378. doi: 10.1002/uog.6397

37. de Zegher F, Francois I, Boehmer ALM, et al. Androgens and Fetal Growth. Horm Res Paediatr. 1998;50(4):243-244. doi: 10.1159/000023284

38. Prefumo F, Venturini PL, De biasio P. Effect of fetal gender on first-trimester ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(3):268-270. doi:10.1002/uog.205

39. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17(2):102-105. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00341.x

40. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V NK. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obs Gynecol. 2001;18(1):9 17. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00454.x

41. Pajkrt E, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. Prenat Diagn. 1999;19(12):1104-1108. doi:10.1002/(SICI)1097-0223(199912)19:12<1104::AID-PD707>3.0.CO;2-2

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
Vanessa Silva
E-mail: avcrsilva@gmail.com

RECEBIDO EM: 06/07/2020
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 31/10/2020