

Rastreo pré-natal

MANUEL FERREIRA*

RESUMO

Introdução: A introdução em Portugal de métodos de rastreo pré-natal de anomalias cromossómicas veio causar dúvidas, junto dos profissionais de saúde, quanto à sua correcta aplicação. A aplicação dos protocolos de diagnóstico pré-natal (DPN) a grávidas consideradas de alto risco pelos padrões habituais (idade materna/história familiar) não detecta os cerca de 80% de recém-nascidos com trissomia 21 (T21) que nascem de mulheres com menos de 35 anos, e os 95% com defeitos do tubo neural (DTN) e que constituem o primeiro caso na família. Os testes de rastreo identificam grupos de risco aumentado, com indicação para realização de testes adicionais.

Objectivos: Apresentar uma revisão actualizada e sistematizada sobre os métodos de rastreo pré-natal disponíveis, suas particularidades e implementação prática.

Métodos: Foi efectuada uma revisão bibliográfica baseada em consulta de manuais, consulta de páginas de Internet de Sociedades e Associações de referência na área da obstetrícia e medicina geral e familiar, e pesquisa na base de dados Medline, entre os anos de 1995 e 2002, através da introdução dos descritores «prenatal diagnosis» e «screening test».

Corpo da revisão: O rastreo pode ser efectuado no primeiro trimestre de gravidez, utilizando múltiplos marcadores bioquímicos, e a medição ecográfica da translucência da nuca. Permite calcular o risco específico de ocorrência de T21 ou de trissomia 18, sendo a taxa de detecção próxima dos 85% das gravidezes afectadas.

O rastreo do segundo trimestre usa também múltiplos marcadores bioquímicos em conjunto com estudo ecográfico. Pode identificar cerca de 76% das gravidezes T21 e cerca de 80% das com DTN. Ambos apresentam cerca de 5% de falsos positivos. O rastreo integrado (primeiro e segundo trimestre) possibilita maior taxa de detecção. Um rastreo positivo é indicação para teste diagnóstico. Um resultado normal não exclui a doença. As grávidas de 35 ou mais anos constituem um grupo não consensual na aplicação dos testes.

Conclusão: O médico deve informar o utente das opções existentes, seu significado e repercussões, para que este tome a sua decisão.

Palavras-Chave: Rastreo Pré-Natal; Rastreo Bioquímico; Rastreo Ecográfico.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de métodos de rastreo pré-natal de anomalias cromossómicas teve grande impacto no diagnóstico pré-natal (DPN). A sua introdução em Portugal veio causar dúvidas, junto dos profissionais de saúde, quanto à sua correcta aplicação. A aplicação dos protocolos de DPN a grávidas consideradas de alto risco pelos padrões habituais (idade materna/história familiar) possui várias limi-

tações, não detecta os cerca de 80% de recém-nascidos com trissomia 21 (T21) que nascem de mulheres com menos de 35 anos, e os 95% com defeitos do tubo neural (DTN) e que constituem o primeiro caso na família¹.

Os testes de rastreo identificam grupos de risco aumentado, com indicação para realização de testes adicionais. Os testes de rastreo podem ser efectuados durante o primeiro e segundo semestres de gravidez.

fica baseada em consulta de manuais, consulta de páginas de Internet de Sociedades e Associações de referência na área da Obstetrícia e Medicina Familiar e pesquisa na base de dados Medline, entre os anos de 1995 e 2002, através da introdução dos descritores «prenatal diagnosis» e «screening test», tendo-se obtido 842 artigos, dos quais foram seleccionados cinco para a redacção final. Foi reunida informação actualizada sobre os métodos de rastreo do DPN.

MÉTODOS

Efectuou-se uma revisão bibliográfica

CORPO DA REVISÃO

Definições: O DPN abrange: pre-

*Interno Complementar de Medicina Geral e Familiar. Centro de Saúde de Cascais

venção, rastreio, diagnóstico, prognóstico, terapêutica e seguimento.

O DPN possui actualmente um maior alcance, abrangendo famílias com reconhecido risco e indicações clássicas, assim como a população geral¹. Considera-se rastreio quando os testes são aplicados à população geral, devendo as famílias ser informadas de que não existem testes que permitam garantir que o feto está isento de qualquer anomalia¹.

O DPN e o aconselhamento genético devem estar interligados¹.

São vários os momentos de aplicação dos vários métodos do DPN:

- 1) *Pré-implantação* (DNA, FISH – Técnica de hibridação *in situ* com fluorescência): Possível na fertilização *in vitro*;
- 2) *Entre a 9ª e 12ª semana* de gestação: Colheita de vilosidades coriônicas (CVS); DNA, análise enzimática e cariótipo;
- 3) *Entre a 14ª e 16ª semana*: Amniocentese;
- 4) *Outros*: Sangue fetal, ultra-sons, fetoscopia;
- 5) *Sangue materno*: Rastreio bioquímico.

Um rastreio populacional constitui um método de identificação, numa população normal, das pessoas que têm uma probabilidade aumentada de uma determinada afecção.

Os protocolos de rastreio pré-natal bioquímico/ecográfico (primeiro e segundo trimestres) devem ser aplicados a grávidas com menos de 35 anos e sem antecedentes de DTN ou cromossomopatias¹. Os testes de rastreio não proporcionam diagnósticos definitivos, mas identificam grupos de risco aumentado, que têm indicação para realização de testes adicionais. Os testes de rastreio devem ser aplicados quando a afecção for relativamente frequente e justi-

fique o estudo. O tipo de teste deve ser aceitável, amplamente aplicável, fácil, barato, sensível¹.

Os valores dos elementos estudados no rastreio pré-natal são expressos em *múltiplos da mediana* (MoM), para gestações normais na mesma semana de gestação, de modo a normalizar os valores do laboratório, uma vez que os valores absolutos não são comparáveis entre laboratórios, devido a diferenças nas técnicas utilizadas e tratamento dos vários parâmetros. Os MoMs durante a gravidez são variáveis, desenhando uma curva em função da idade gestacional. Por este motivo, é indispensável a datação correcta da gestação¹. Os valores são ainda corrigidos de acordo com o peso da grávida, raça, gemelaridade, medicação, diabetes insulino-dependente, entre outras.

Calcula-se então um risco específico para a ocorrência de determinada doença, havendo um valor de referência (valor de *cut off*, variável entre laboratórios) a partir do qual se considera o teste positivo (por exemplo, muitos laboratórios utilizam para o risco de ocorrência de T21, no segundo trimestre, um valor superior a 1/270 – valor do risco de T21, para o segundo trimestre, numa grávida de 35 anos²). Cada laboratório deve assim obter os seus valores de referência e deve periodicamente fazer uma auditoria dos seus próprios resultados¹.

Rastreio no primeiro trimestre de gravidez

A realizar entre as 10 e as 13 semanas, consiste na realização simultânea de uma análise de sangue da grávida e de uma ecografia detalhada (com datação adequada da gravidez). São determinados os níveis de dois constituintes no sangue – a Beta-hCG livre e a *Pregnancy Asso-*

ciated Plasma Protein A (PAPP-A). Por ecografia é medida a translucência da nuca (TN). A combinação dos valores bioquímicos no sangue da grávida e da TN do feto permitem calcular o risco específico de ocorrência, nesse feto, de um síndrome de Down ou de trissomia 18, sendo o grau de detecção próxima dos 85%. Possui uma taxa de falsos positivos próxima dos 5%³.

Um resultado normal, embora indique que não existe risco aumentado, não exclui possibilidade de ocorrência da doença.

Um resultado positivo não é diagnóstico. Indica apenas um risco aumentado para ocorrência da afecção. Um rastreio positivo é indicação para teste diagnóstico, nomeadamente, amniocentese¹.

A TN corresponde ao líquido acumulado no triângulo posterior do pescoço (edema subcutâneo), que se traduz entre as 10 e as 14 semanas como uma zona hipocogénica no exame ecográfico e que acaba por regredir completamente depois das 14-15 semanas. A medição da TN é um exemplo de teste de rastreio eficaz. A TN aumentada tem ainda um significado epidemiológico, já que é uma expressão fenotípica frequente de T21 e de outras cromossomopatias. O valor da TN vai aumentando com a idade gestacional e, consequentemente, com o comprimento crânio-caudal (CCC), segundo uma recta definida por um percentil 95 de TN de 2,2 mm aos 38 mm de CCC, aumentado linearmente para 2,8 mm aos 84 mm.

Considera-se que o valor da TN está aumentado quando ultrapassa o percentil 95 para a idade gestacional¹.

Na população geral, a distribuição da TN é normal (aproximadamente gaussiana quando se expressa a TN como múltiplos da mediana para

uma determinada idade gestacional, de tal forma que 96% dos valores de TN se concentram entre 0,5 e 2,0 MoM). O valor do teste, enquanto teste de rastreio de cromossomopatias e cardiopatias fetais, parece irrefutável quando aplicado às populações de baixo ou de alto risco: às 10-14 semanas, 70% dos fetos com T21 apresenta T.N. aumentada¹.

Rastreio no segundo trimestre de gravidez

A realizar entre as 15 e as 22 semanas de gravidez.

Deve ser feita uma correcta datação da gravidez através de estudo ecográfico.

É feita uma colheita de sangue da grávida para pesquisa de determinados marcadores bioquímicos. Detecta risco aumentado para T21 e defeitos abertos do tubo neural (DTN). Os marcadores bioquímicos mais utilizados são a alfa-feto-proteína no soro materno (MSAFP), beta-hCG livre, estriol livre e inibina, sendo utilizados em várias combinações:

- MSAFP + beta-hCG livre + estriol livre;
- MSAFP + beta-hCG livre + estriol livre + Inibina; MSAFP + beta-hCG.

A utilização da ecografia em conjunto com o rastreio no soro materno aumenta a sensibilidade deste para cerca de 76% das gravidezes afectadas com T21 e cerca de 80% das gravidezes afectadas com DTN. Tem uma taxa de falsos positivos de cerca de 5%³. A probabilidade de um feto ter T21 numa grávida com um teste positivo é de cerca de 2%². Um resultado normal, embora indique que não existe risco aumentado, não exclui possibilidade de ocorrência da doença. Um resultado positivo não é diagnóstico. Indica apenas um risco aumentado para ocorrência da afecção. Um rastreio

positivo é indicação para teste diagnóstico, nomeadamente amniocentese¹. A mulher a quem se propõe o teste de rastreio deve ser também informada sobre quais os riscos desta técnica.

Mulher de 35 ou mais anos

Na mulher de 35 ou mais anos os rastreios bioquímicos podem fornecer uma avaliação individual de risco de T21, trissomia 18 e DTN. No entanto, o teste não detecta 10% a 15% de casos de gravidezes T21 assim como outras cromossomopatias e, assim, é prática corrente que o rastreio bioquímico não seja oferecido a mulheres de 35 ou mais anos como uma alternativa equivalente à amniocentese⁴. Esta é uma decisão que gera alguma controvérsia. As recomendações publicadas pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* indicam que o rastreio bioquímico pode ser oferecido àquelas mulheres que não aceitem o risco da amniocentese ou CVS, ou que pretendam ter uma informação adicional antes de tomarem a decisão sobre o método invasivo⁵.

Rastreio integrado

O rastreio integrado (primeiro e segundo trimestres em conjunto) parece apresentar uma maior taxa de detecção, próxima dos 94%, com cerca de 5% de falsos positivos.

CONCLUSÃO

O médico deve fornecer às famílias a mais ampla informação possível, de uma forma precisa, clara e adequada, para que estas possam tomar as suas próprias decisões, tendo presente as várias alternativas disponíveis e as suas repercussões, de modo a planear da melhor forma a sua família⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graça LM. Medicina Materno Fetal 1. 2ª ed. Lisboa: Lidel; 2000.
2. Newberger DS. Down syndrome: prenatal risk assessment and diagnosis. *Am Fam Physician* 2000; 62:825-32, 837-8.
3. Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:563-80.
4. American College of Medical Genetics Clinical Practice Committee. ACMG position statement on multiple marker screening in women 35 and older. *American College of Medical Genetics College Newsletter*, January 1994; 2. Disponível em URL: <http://www.faseb.org/genetics/acmg/pol-18.htm>.
5. Seror V, Costet N, Ayme S. Dépistage prénatal de la trisomie 21 par marqueurs sériques maternels: de l'information à la prise de décision des femmes enceintes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29:492-500.
6. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Maternal serum screening. *ACOG Educational Bulletin*, 1996; n. 228. Disponível em URL: <http://www.aafp.org/afp/970300ap/special3.html>.

Recebido em 06/03/03
Aceite para publicação em 22/05/03

Endereço para correspondência:

Av. Mariano Cyrilo de Carvalho nº 141
r/c Direito,
São João do Estoril
2765-494 Estoril.

PRENATAL SCREENING**SUMMARY**

Introduction: Introduction in Portugal of prenatal screening methods for chromossomic anomalies brought about doubts on its adequate use. Prenatal diagnostic protocols applied to pregnancies considered to be high-risk according to the usual standards (maternal age/family history) do not detect the about 80% of newborns with 21 trisomy who are born to mothers less than 35 years old, neither the 95% with neural tube defects who are the first family case. Screening tests identify higher-risk groups, who have a recommendation for additional testing.

Objectives: To perform a review on prenatal screening methods available, its features and practical use.

Methods: A literature search was performed, through the consultation of textbooks, internet pages of medical societies and associations which are references in the areas of obstetrics and family practice, as well as a Medline search between years 1995 and 2002, using as key words "pre-natal diagnosis" and "screening test".

Review: Screening can be performed in the first trimester of pregnancy using multiple biochemical markers and nuchal translucence echography. This allows for the calculation of specific risk for the occurrence of trisomies 21 or 18; the detection rate is close to 85% of cases.

Second trimester screening also uses multiple biochemical markers plus echography. It can identify about 76% of trisomy 21 pregnancies and about 80% of neural tube defect situations. Both present a false-positive rate of about 5%. Integrated screening (first and second trimesters) allows for a higher detection rate. A positive screening result is an indication for a diagnostic test. A normal result does not excludes disease. There is no consensus about the screening of pregnant women of and over 35 years old.

Conclusion: The doctor should inform the women on the existing options, its meaning and impact, allowing for an informed decision.

Key-Words: Prenatal Screening; Biochemical Screening; Echography Screening.