

Artigo de Revisão/Review Article

Nem confiança excessiva, nem perplexidade injustificada: Algumas questões sobre rastreio pré-natal de aneuploidias

Neither excessive confidence nor unjustified perplexity: current concepts on prenatal screening of aneuploidies

Luis Mendes da Graça *

Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

ABSTRACT

To discuss current concepts on prenatal screening of aneuploidy, primarily Down syndrome, is the main objective of this text. The generalized use of prenatal screening tests implies that the health providers caring for pregnant women understand in full that the benefits brought by those techniques should not be jeopardized by incomplete and/or incorrect information given to the patients. When the care provider is not able to explain the profound difference between a screening test and a diagnostic test, in the mother-to-be feelings of reassurance built from a negative screening test result may, eventually, be turned up on a tremendous shock if the baby is born with Down syndrome.

INTRODUÇÃO

Recentemente, Natasha Shur e colaboradores¹ publicaram na revista do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) um artigo a que deram o título “A Surprising Postnatal Diagnosis”, no qual descrevem o caso de uma criança nascida com síndrome de Down após rastreio bioquímico quádruplo às 18 semanas interpretado como estando “dentro dos limites normais”; a grávida tinha 37 anos. No resumo do caso clínico, os autores salientam o facto de, em presença do resultado do rastreio, o médico assistente ter tranquilizado a gestante quanto à normalidade do feto, razão que a levou a decidir não se submeter a amniocentese.

Os testes de rastreio pré-natal de aneuploidia, nomeadamente da trissomia 21, são aplicados, actualmente, a um número cada vez maior de gestantes. No entanto, a informação disponível para os clínicos e para as grávidas é geralmente omissa ou confusa no que respeita aos limites de fiabilidade destes testes. Isto é, o esclarecimento prestado pelos médicos assistentes é, em geral, insuficiente para que seja possível à maioria das grávidas compreender a radical diferença entre o que são provas de rastreio (que têm por objectivo único avaliar o grau de risco para que ocorra uma determinada situação) e os exames de diagnóstico dessa mesma situação. As devastadoras consequências desta informação incompleta e da falsa segurança transmitida às grávidas pela interpretação

* Prof. Catedrático de Obstetrícia e Ginecologia da FML e Director do Departamento do HSM
Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução

imprecisa dos resultados dos testes de rastreio começam a ser evidentes.

TESTES DE RASTREIO PRÉ-NATAL

Estão disponíveis diversos testes de rastreio pré-natal de aneuploidias, especificamente da trissomia 21, baseados na determinação dos níveis de determinados “marcadores” no soro materno, expressos em múltiplos da mediana (MoM), associados ou não a dados ecográficos obtidos idealmente entre as 11 e as 13+6/7 semanas de gestação. Independentemente do tipo de teste (só bioquímico, só ecográfico ou associando as duas técnicas), a datação precisa da gravidez por ecografia precoce e a idade materna são parâmetros imprescindíveis ao cálculo do risco de ocorrência de aneuploidia. Dos chamados marcadores ecográficos, a determinação da espessura da translucência da nuca por ecografistas devidamente treinados tem um valor incontestável², mas o parâmetro mais recentemente introduzido - a visualização ou não dos ossos próprios do nariz (ON)³ -, não correspondeu, na prática clínica de rotina, ao valor como marcador de síndrome de Down que, inicialmente, nele foi depositado⁴. De facto, tal como sucede com a medição da TN, para que a visualização dos ON constitua um marcador de aneuploidia eficaz e reprodutível, terão de ser cumpridos requisitos técnicos muito rigorosos, treino prolongado e experiência contínua dos ecografistas na avaliação deste marcador específico, constelação de capacidades que, na opinião bem fundamentada de Yves Ville, limita a utilização da visualização dos ON como parte do rastreio de primeira linha para a trissomia 21⁴.

As determinações dos marcadores bioquímicos para rastreio pré-natal poderão ser efectuadas quer no primeiro, quer no segundo trimestres, só sendo aplicáveis às gestações de feto único.

Nos rastreios do **primeiro trimestre**, os marcadores bioquímicos padrão no soro da grávida são a β -subunidade livre da gonadotrofina coriónica (β -hCG livre) e a PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A)⁵. Há que ter presente que, quando o feto tem um síndrome de Down, a β -hCG livre pode não atingir os seus valores mais elevados antes da 12^a

semana e a PAPP-A parece perder a sua capacidade discriminativa após a 13^a semana⁶, pelo que a correcta datação da gravidez por ecografia é um dado imprescindível ao rigor da informação a prestar. A medição da espessura da translucência da nuca (TN) é, também, fortemente discriminativa de aneuploidia fetal, tendo até sido proposta, em associação à idade materna, como método único de rastreio pré-natal². Deste modo, o cálculo de risco de afecção fetal no primeiro trimestre deverá ser obtido usando equações que associam os marcadores no soro materno, a TN, o tempo de gestação corrigido e a idade materna.

Nos rastreios do **segundo trimestre**, os marcadores mais correntemente utilizados são a β -hCG livre associada à alfa-feto-proteína (AFP). De facto, desde os anos oitenta do século XX que se sabe que, quando o feto tem um síndrome de Down, os níveis no soro materno de AFP são usualmente mais baixos do que os esperados na gestação dos fetos cromossomicamente normais⁷ e os de hCG são mais altos⁸. Em alguns centros, para melhorar a capacidade de detecção do rastreio do segundo trimestre, é adicionado o estriol não conjugado, diminuído no soro das grávidas com fetos afectados⁹ (rastreio bioquímico triplo) e, por vezes, a inibina A, aumentada quando ocorre a aneuploidia¹⁰ (rastreio bioquímico quádruplo). A fórmula para o cálculo do risco inclui o tempo de gestação corrigido por ecografia e a idade materna.

O QUE DEVEMOS ESPERAR DOS TESTES DE RASTREIO PRÉ-NATAL?

Consoante o valor charneira (“cutoff”) considerado, os resultados de qualquer teste de rastreio deverão sempre ser comunicados como “rastreio positivo” ou “rastreio negativo”¹¹. Contudo, a grávida terá de ser informada de que este tipo de exames apenas nos habilita a uma “avaliação de risco revista”, eventualmente reportada como um grau de probabilidade, e nunca dará a certeza da existência ou não de anomalia fetal¹. Isto é, uma vez escolhido um valor charneira positivo/negativo, o teste de rastreio designado como “positivo” apenas define o segmento da população estudada que deverá ser sujeito a testes ulteriores¹¹. Na generalidade dos casos, esse valor charneira

coincide com o risco teórico de aneuploidia calculado para as mulheres com 35 anos de idade na altura do parto (geralmente entre 1:250 e 1:300). Deste modo, o esclarecimento prestado às grávidas e os relatórios dos testes de rastreio deverão salientar que um resultado “negativo”, isto é, em que a probabilidade de ocorrência um síndrome de Down é inferior ao “cutoff” considerado, não assegura que o feto a que respeita seja cromossomicamente normal. É esta contingência que levou a que certos laboratórios, nos resultados dos rastreios que efectuem, tenham substituído os termos “positivo” e “negativo” por, respectivamente, “risco aumentado” e “risco diminuído”, tornando assim claro que não existe um “risco nulo” (Purificação Tavares, comunicação pessoal).

Usando o “cutoff” de 1:250, os testes de rastreio bioquímico do **segundo trimestre** apresentam uma taxa de falsos negativos (teste negativo num feto com síndrome de Down) da ordem dos 10 a 15% e uma taxa de falsos positivos (teste positivo numa gravidez com o feto normal) nunca superior a 5%. Na verdade, uma vez que o passo seguinte a um teste de rastreio positivo será, em princípio, a execução de uma técnica invasiva, convencionou-se que a taxa de rastreios positivos onde, como vimos, se incluem fetos anómalos (os verdadeiros positivos) entre uma maioria de fetos normais (os falsos positivos) não deverá exceder os citados 5%¹¹. Como é evidente, seja qual for o teste de rastreio escolhido, este condicionalismo implica sempre uma diminuição das taxas de detecção por aumentar o número de resultados falsos negativos.

No entanto, deve ter-se em mente que a distribuição dos falsos resultados negativos do rastreio depende muito da idade da grávida, sendo relativamente raros nas mulheres mais jovens (cerca de 2% no grupo de grávidas com menos de 35 anos) e muito mais frequentes nas mais velhas (7% nas gestantes com 35 anos, atingindo os 25% nas grávidas com 40 anos)¹².

No que respeita aos testes do **primeiro trimestre**, a taxa de detecção de anomalias cromossómicas usando exclusivamente a medição da TN às 11-13 semanas associada à idade materna é de 76%, decrescendo para 57% se a ecografia for efectuada às 14 semanas^{1,12}. Está por demonstrar cabalmente se estes resultados podem ser ligeiramente melhorados

quando se adiciona ao cálculo o parâmetro “ossos próprios do nariz”⁴. Mas é indubitável que as melhores taxas de detecção (85-90%) são obtidas quando se associam a medição da TN com os marcadores bioquímicos β -hCG livre e PAPP-A no designado “**rastreio combinado**” do primeiro trimestre¹²⁻¹⁴. A taxa de detecção ultrapassou mesmo os 90% no estudo prospectivo com maior número de casos (30 564) até hoje publicado: em 196 casos de síndrome de Down diagnosticado o rastreio combinado do primeiro trimestre foi negativo em 13 situações, isto é, 6,63% dos casos¹⁴.

Taxas de detecção de síndrome de Down um pouco melhores (acima dos 90%) poderão ser conseguidas com a integração, em sequência, dos dados obtidos nos rastreios do primeiro e do segundo trimestres. O chamado “**teste integrado**” atinge a valores de detecção de 90-96% mantendo uma taxa de rastreios positivos de 5%^{12,13}; neste método de rastreio associam-se a determinação da TN e da PAPP-A no primeiro trimestre e o teste bioquímico quádruplo no segundo trimestre, sendo o resultado comunicado só depois de terem sido obtidos os valores de todos os parâmetros analisados, isto é, entre as 15 e as 19 semanas¹⁵. Contudo, sob os pontos de vista psicológico e ético, a obrigatoriedade da grávida ter de esperar várias semanas até lhe ser comunicado o resultado do rastreio é dificilmente defensável.

Com o objectivo de ultrapassar os fortes constrangimentos apontados e de acelerar a tomada de decisões, têm sido propostas certas variantes ao “teste integrado”. Malone e col.¹³, na sequência do ensaio FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy) que estudou os dados obtidos em 38.167 grávidas, mostraram que o rastreio combinado do primeiro trimestre efectuada às 11 semanas tem maior taxa de detecção do que o rastreio quádruplo do segundo trimestre; todavia, se for efectuada às 13 semanas a precisão de ambos os testes é equivalente. Partindo do conjunto dos resultados obtidos, descreveram um “**teste sequencial por passos**”, o qual propõe que se informe a grávida quando o teste do primeiro trimestre (TN+ β -hCG livre+PAPP-A) for positivo, oferecendo-se a opção por um teste diagnóstico invasivo (biópsia vilositária ou amnio-

centese); se o rastreio do primeiro trimestre for negativo ou se a grávida recusar a prova invasiva, far-se-á o teste quádruplo do segundo trimestre, obtendo-se o cálculo de risco final associando os valores de ambos os trimestres. A taxa de detecção de anomalias cromossómicas usando esta abordagem é de 87-95%. A vantagem desta abordagem é inegável: mantendo baixa a taxa de resultados falsos positivos, oferece às grávidas uma informação precoce quando o teste do primeiro trimestre é positivo; se este for negativo, permite a informação adicional dada pelo rastreio quádruplo.

Outra versão de rastreio integrado, o “**teste sequencial contingente**”, foi sugerida por Benn: obtido o resultado do teste do primeiro trimestre, o protocolo do rastreio fica concluído se o teste for

negativo com muito baixo grau de probabilidade de se tratar de um falso negativo (é proposto arbitrariamente o nível de 1:1000). Se o resultado for positivo com uma probabilidade de risco de aneuploidia elevada, definida arbitrariamente entre 1:50¹¹ e 1:100¹⁶, deve ser proposta uma prova invasiva de diagnóstico. Se os valores calculados estiverem entre os limites arbitrários citados (por exemplo, entre 1:100 e 1:1000), oferecer-se-á o teste bioquímico quádruplo depois das 15 semanas, sendo o resultado final do rastreio calculado a partir dos dados obtidos em ambos os trimestres¹⁷. A taxa de detecção deste protocolo de rastreio pré-natal é de 89-91%, com 2,1-3,1% de falsos positivos¹⁶. A Tabela I permite uma visão de conjunto dos diferentes testes de rastreio pré-natal e das respectivas taxas de detecção.

Tabela I. Taxas de detecção dos diversos tipos de testes de rastreio pré-natal			
Tipo de teste	Trimestre	Marcadores/Protocolos	Taxas de detecção
Soro materno			
Teste triplo	2º	β-hCG + AFP + E3	65% ²⁴
Teste quádruplo	2º	β-hCG + AFP + E3 + Inibina A	81% ¹³
Teste integrado (resultado só no 2º T)	1º + 2º 1º T: PAPP-A + 2ºT: Teste quádruplo	+ Inibina A FP: ± 3% ¹	87%
Ecográfico			
Translucência da nuca (TN)	1º (11-13+6/7 sem.)		76% (57% se efectuado às 14 s.) ¹²
Ossos do nariz	1º (11-13+6/7 sem.)	Associado à TN	Possível melhoria da taxa de detecção ^{3,4}
Soro materno + Ecografia			
Combinado	1º (11-13+6/7sem.)	TN+PAPP-A+ β-hCG livre	85-93% ¹²⁻¹⁴
Integrado	1º + 2º (resultado só	TN+PAPP-A+β-hCG livre (1ºT) seguido de disponível no 2º T)	90-96% ^{12,13}
Sequencial por passos	1º e 2º	teste quádruplo (2ºT) Se teste 1ºT positivo, oferecer prova invasiva. Se negativo, fazer teste quádruplo 2ºT	87-95% ¹³
Sequencial contingente terminado. Se positivo oferecer prova invasiva. Se “borderline”, fazer teste quádruplo 2ºT	1º e 2º FP: 2,1-3,1% ^{11, 15}	Se teste 1ºT negativo, rastreio	89-91%.
T: Trimestre; FP: Falsos positivos; hCG: Gonadotrofina coriónica; AFP: Alfa-fetoproteína; E3: Estriol não conjugado; PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A; TN: Translucência da nuca			

Do exposto, deduz-se facilmente que os testes de rastreio pré-natal (ou as suas possíveis combinações) com melhores taxas de detecção deixarão por identificar 1 a 2 casos em cada 20 situações de aneuploidia fetal, sendo esta relação ainda mais desfavorável nas grávidas com mais de 35 anos.

QUE OUTRAS ANOMALIAS CROMOSSÓMICAS PODEM SER DETECTADAS PELOS TESTES DE RASTREIO?

Apesar da parte significativa dos casos de trissomia 18 serem detectáveis pelas anomalias anatómicas observadas nos exames ecográficos do primeiro trimestre, várias instituições têm vindo a alargar o âmbito dos testes de rastreio no soro materno a esta aneuploidia. Ao contrário do que sucede no síndrome de Down, os níveis de gonadotrofina coriônica e da sua fracção β -hCG livre mostram habitualmente níveis baixos no soro materno, enquanto os outros marcadores apresentam variações em sentido idêntico das observadas na trissomia 21, mas mais acentuadas. Por este motivo, muitos casos de trissomia 18 são detectados na sequência de um rastreio positivo para o síndrome de Down. A precisão do resultado pode ser melhorada através de cálculos específicos para a trissomia 18: o teste quádruplo do segundo trimestre, só por si, identificará 40% dos casos, atingindo-se os 70% quando se utiliza uma fórmula de cálculo específica¹². As taxas de detecção correspondentes no rastreio do primeiro trimestre, no qual a TN está aumentada e os marcadores séricos (β -hCG livre e PAPP-A) diminuídos¹⁴, atingem 85% e 95%, respectivamente¹¹.

Por o perfil dos marcadores ser semelhante ao da trissomia 18, um segmento importante dos casos de trissomia 13 é também detectado pelo rastreio do síndrome de Down. O rastreio desta trissomia será certamente melhorado pela adição ao rastreio bioquímico dos dados recentemente publicados que mostram que mais de 90% dos casos de trissomia 13 poderão ser identificados na ecografia das 11 – 13+6/7 semanas, tendo como marcadores a TN e a frequência cardíaca fetal acima do percentil 95% e, em cerca de metade dos casos, a presença de holoprosencefalia, onfalocelo ou megabexiga¹⁸.

Ainda que os dados disponíveis sejam escassos, também a triploidia e o síndrome de Turner (45, X0) podem ser acidentalmente detectados nos rastreios das trissomias 21 e 18 por conferirem aos marcadores perfis que condicionam a ocorrência de graus de probabilidade aumentados para aquelas aneuploidias¹¹.

GRÁVIDAS COM 35 ANOS OU MAIS: TESTES DE RASTREIO OU DE DIAGNÓSTICO?

Desde que os testes de rastreio pré-natal se consolidaram como técnicas de valor para a identificação do grau de risco de aneuploidias fetais, a opção das grávidas por estas provas não invasivas foi-se tornando patente, mesmo naquelas que, pela sua idade, já têm um risco teórico de ocorrência desse tipo de anomalia cromossómica fetal superior aos valores charneira geralmente aceites^{19,20}. Apesar de, como vimos atrás, os testes de rastreio conseguirem identificar um número significativo de casos de trissomia 21 e de outras aneuploidias, 5 a 10% dos fetos anómalos passarão o crivo por os resultados do rastreio serem negativos. Ou seja, a vantagem de se recorrer a provas não invasivas em mulheres com 35 anos ou mais choca com a realidade de uma parte dessas gestações com fetos anómalos não serem identificadas. Por outro lado, o estudo FASTER mostrou que a taxa de detecção do síndrome de Down usando a idade materna igual ou superior a 35 anos como parâmetro **único** detectava apenas 30% dos casos para uma taxa de rastreio positivo de 5%¹³, ou seja, 70% dos casos de trissomia 21 ocorrem em mulheres com idades inferiores a 35 anos. O estabelecimento de regras para o aconselhamento deste grupo de gestantes é, portanto, muito complexo por envolver vectores relativamente contraditórios.

É compreensível o intuito de vários autores de tentar diminuir o número de amniocenteses/biopsias vilositárias, que comportam algum risco de perda fetal, pela recomendação de testes de rastreio pré-natal no grupo de gestantes em que a indicação para executar exames de diagnóstico invasivos se baseia apenas no parâmetro idade^{19,20}. No entanto, não podemos deixar de abordar com especiais cuidados o aconselhamento a prestar ao grupo de grávidas com 35 ou mais anos.

No caso destas mulheres serem aconselhadas a optar por testes de rastreio em substituição dos exames invasivos de diagnóstico até agora recomendados, poder-se-á antecipar que, nos próximos anos, pelas razões acima aduzidas, viremos a ser confrontados com o nascimento de maior número de fetos com síndrome de Down neste grupo etário, comparativamente ao observado actualmente¹.

Por outro lado, o risco real de perda fetal após um diagnóstico invasivo é bastante inferior à taxa de 1 em 200¹ ou mesmo de 1 em 100²⁰ recorrentemente referidas com base em dados publicados há já duas décadas²¹. Apesar de ainda existir alguma controvérsia, a taxa de abortamentos directamente relacionados com as amniocenteses do segundo trimestre efectuadas em unidades de referência é muito menor do que as citadas, situando-se entre 1 em 450 a 1 em 650^{1,22-24}.

Atentos a estas realidades, os Colégios Americanos de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) e de Genética Médica (ACMG) introduziram nas suas recomendações pontos específicos relacionados com a detecção de anomalias fetais em grávidas com 35 anos ou mais no momento do parto (Tabela II).

O QUE FAZER NA GESTAÇÃO GEMELAR?

Os testes de rastreio bioquímico não são directamente aplicáveis na gestação gemelar, essencialmente por a

grande variação das concentrações dos marcadores no soro materno impossibilitar a construção curvas de risco específicas. Não obstante, Wald e col²⁵ propuseram a utilização de tabelas de “pseudo-risco” para o rastreio integrado, tendo obtido taxas de detecção de 78% na gestação bicoriónica e de 93% na monocoriónica, valores que terão de confirmados em investigação futura uma vez que a sua validade científica e clínica tem sido posta em dúvida²⁶.

Assim, nas gestações gemelares, as possibilidades de rastreio actualmente disponíveis ficam, na prática, reduzidas à avaliação da TN no primeiro trimestre.

No que respeita às gestações bizigóticas, a sensibilidade e especificidade da TN são similares às observadas na gravidez de feto único. Para além deste dado, há que ter em consideração a estimativa matemática do risco de um dos fetos ou ambos terem síndrome de Down. Os cálculos mostram que, nestas gestações, o risco de aneuploidia deve ser estabelecido pela soma do risco individual de cada feto²⁷. Deste modo, o nível de risco equivalente ao observado nas grávidas de 35 anos com gestações de feto único, ocorre entre os 31 e os 33 anos^{6,27}, motivo pelo qual o ACOG recomenda que, a partir dos 33 anos, seja aconselhada a amniocentese, obviamente com colheita separada de ambas as cavidades amnióticas⁶. O risco de perda fetal quando se utilizam técnicas invasivas é maior na gravidez gemelar do que na de feto único, mas não

Tabela II. Excertos das recomendações do ACOG e do ACMG

American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin⁶

- Deverá ser oferecido um **teste diagnóstico** de aneuploidia fetal às grávidas com feto único que venham a ter 35 ou mais anos de idade no momento do parto;
- A utilização dos dados ecográficos para rastreio de síndrome de Down em gestantes de alto risco (p. ex. mulheres com 35 anos ou mais) com o objectivo de evitar um teste invasivo deve ser limitado a centros especializados.

American College of Medical Genetics Policy Statement³³

- Às mulheres com 35 ou mais anos de idade devem continuar a ser oferecidos os **testes de diagnóstico** de aneuploidia fetal (amniocentese/biópsia vilositária);
- O rastreio do segundo trimestre com múltiplos marcadores deve ser oferecido a todas as gestantes excepto se estiver indicada uma amniocentese com base na sua história ou idade, ou se tiver sido feito o rastreio do primeiro trimestre ou se a grávida optou por se sujeitar primariamente a um teste diagnóstico invasivo;
- As grávidas devem ser adequadamente aconselhadas no que respeita às vantagens e limitações dos testes de rastreio e sobre a disponibilidade das provas invasivas de diagnóstico pré-natal.

Adaptado de: Shur N, Marion R, Gross SJ. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 189-95.

significativamente maior do que a taxa de abortos espontâneos observada nessas gestações durante o segundo trimestre²⁸.

Bastante mais difícil é o aconselhamento subsequente quando o cariotipo é anômalo em apenas um dos fetos, podendo as opções da grávida variar entre interromper a gravidez, proceder ao feticídio selectivo do feto anômalo ou deixar a gestação prosseguir sem qualquer intervenção⁶.

Quando estamos perante uma gravidez gemelar monozigótica, a possibilidade de rastreio baseia-se no grau de risco obtido pela média geométrica das medições da TN em ambos os fetos^{25,28}. No entanto, deve ter-se em conta que a especificidade do rastreio de aneuploidia no primeiro trimestre das gestações gemelares monozigóticas através da medição da TN é menor do que nas gestações de feto único ou nas bicoriónicas, porque naquele tipo de gestações o marcador ecográfico encontra-se frequentemente aumentado em fetos cromossomicamente normais^{26,30}. Por outro lado, por ser remota a probabilidade de os fetos terem cariotipos discordantes no tipo de gravidez múltipla que estamos a abordar, se se vier a encarar a necessidade de recorrer a uma prova diagnóstica invasiva a grávida poderá optar por ser puncionado apenas um dos sacos amnióticos. Nesta conformidade, é de suma importância que o diagnóstico de monocorionicidade tenha sido estabelecido previamente com elevado grau de certeza.

QUE ACONSELHAR NAS GESTAÇÕES OBTIDAS POR TÉCNICAS DE PROcriação Medicamente Assistida (PMA)?

As gestações que integram este grupo têm características peculiares. De facto, a idade materna é, em geral, superior à verificada nas gestações espontâneas, os marcadores no soro materno afastam-se das curvas estabelecidas nestas últimas e existe uma taxa maior de gestações gemelares²⁹. Devido à consciência do risco das técnicas invasivas de diagnóstico, as grávidas portadoras de gestações obtidas por técnicas de PMA optam menos frequentemente por esses métodos de diagnóstico, seja primariamente, seja após um rastreio positivo³¹.

Em 2004, Maymon e Shulman³² mostraram que, nas gestações PMA de feto único, a taxa de falsos positivos do rastreio do primeiro trimestre (TN+β-hCG livre+PAPP-A) era igual à dos controlos, mas a do rastreio bioquímico do segundo trimestre era o dobro da verificada nas gestações espontâneas. Destes dados, Weisz e Rodeck²⁹ retiram o seguinte postulado: “O rastreio do síndrome de Down nas gestações PMA associa-se a uma taxa mais elevada de resultados falsos positivos: Para diminuir a magnitude desta incerteza, aconselha-se a utilização dos modelos de rastreio mais precisos, tais como o rastreio combinado do primeiro trimestre ou um teste que integre os resultados do primeiro e segundo trimestres”.

Todas as considerações feitas acima sobre o rastreio de síndrome de Down na gravidez gemelar aplicam-se, também, às situações resultantes da utilização das técnicas de PMA.

QUE NÍVEL DE INFORMAÇÃO DEVE SER DADO ÀS GRÁVIDAS?

Independentemente da formação dos médicos que seguem grávidas (obstetras-ginecologistas, médicos de família) é imprescindível que tenham bem sedimentados os conhecimentos básicos que lhes permitam o aconselhamento fundamentado sobre as opções relativas ao rastreio/diagnóstico pré-natal de cromossomopatias. Quem presta cuidados pré-natais deverá considerar como sua obrigação manter-se actualizado sobre este importante vector da consulta pré-natal, reservando o tempo necessário para informar as grávidas de modo verdadeiro, claro e suficiente e para responder concretamente às perguntas que elas desejem colocar-lhe. Principalmente, terá de ter em conta que o aconselhamento pré-natal nunca deverá revestir-se de um carácter directivo, isto é, as suas convicções pessoais nunca poderão sobrepor-se à obrigação deontológica de prestar às grávidas uma informação esclarecida e actualizada.

Os pontos básicos sugeridos para o aconselhamento às grávidas sobre rastreio pré-natal constam da Tabela III.

Apesar de, como já referimos, a possibilidade de qualquer um dos testes de rastreio disponíveis poder

Tabela III. Pontos essenciais ao aconselhamento sobre rastreio pré-natal

- Por definição, nenhum teste de RASTREIO permite identificar todos os casos de aneuploidia fetal (falsos negativos);
- Um resultado de rastreio positivo não significa que o feto em questão esteja afectado (falsos positivos);
- Entre os diversos testes de rastreio de aneuploidia disponíveis existem uns com maiores taxas de detecção do que outros;
- As grávidas devem ser explicitamente informadas que os resultados falsos negativos dos diversos testes de rastreio pré-natal não se distribuem igualmente por todas as classes etárias, sendo muito menos frequentes nas grávidas mais jovens do que nas que já atingiram ou ultrapassaram os 35 anos de idade;
- Com base no ponto anterior, às grávidas com 35 ou mais anos de idade deve ser oferecida a opção por um teste de diagnóstico de cromossomopatia (amniocentese/biopsia vilositária);
- Para ajudar as grávidas com 35 ou mais anos a tomar uma decisão fundamentada, o risco de perda fetal relacionado com a amniocentese genética não deverá ser empolado, sendo sempre baseado nos dados mais recentes (<1 em 400);
- Se a grávida optar por um teste diagnóstico invasivo (usualmente a amniocentese genética), primariamente ou após um teste de rastreio positivo, deverá ser sempre orientada para um centro de referência.

apresentar resultados falsamente negativos não implica, de modo algum, uma sugestão de retrocesso na sua aplicação. No entanto, no processo de aconselhamento às grávidas, é indispensável que: a) Fique bem clara a diferença fundamental entre testes de rastreio e provas de diagnóstico; b) O tipo de rastreio a oferecer se encontre entre os que apresentam melhores taxas de detecção; c) Especificamente nas grávidas com 35 ou mais anos no momento do parto, lhes seja oferecida a possibilidade da opção primária por uma prova de diagnóstico invasiva. Neste grupo de gestantes com idades mais avançadas, o estudo de Nicolaidis e col. mostrou que mais de 90% das grávidas optaram por evitar a prova invasiva quando o resultado do rastreio do primeiro trimestre revelou um risco de aneuploidia fetal menor que 1:300²⁰. Contudo, os autores do estudo não nos habilitam com a informação de quantos casos de síndrome de Down se vieram a registar especificamente nas gestantes com 35 ou mais anos de idade. Este é o ponto crucial levantado por Shur e col.¹ e que motivou a presente revisão.

Deste modo, esta área de prestação de cuidados de saúde às gestantes e do respectivo aconselhamento é particularmente difícil, encontrando-se em constante evolução. Na realidade, o respeito ético pela autonomia de decisão das grávidas implica que não exista uma única opção “correcta”. O papel essencial do médico é ajudar as grávidas a tomar uma decisão consciente com base naquilo que elas próprias entendam como mais desejável após uma informação ponderada e esclarecida. De facto, algumas grávidas podem desejar

obter um resultado com a maior brevidade possível, situação em que devem sujeitar-se apenas ao rastreio do primeiro trimestre; outras podem querer minimizar o risco de um rastreio positivo mesmo que o resultado final seja mais demorado, devendo ser aconselhadas a fazer um rastreio sequencial ou contingente; outras, ainda, podem querer reduzir a zero o risco de ter um filho com uma aneuploidia, pelo que deverão ser informadas sobre os métodos de diagnóstico invasivos. Com um leque de opções tão extenso, e não existindo um teste de rastreio que constitua um modelo universal, nenhuma atitude do médico assistente poderá substituir a explicação detalhada a cada uma das suas grávidas das diferentes possibilidades de rastreio e diagnóstico ao seu dispor, das vantagens e desvantagens de cada um dos testes, e dos eventuais riscos para a gravidez se optar por uma técnica invasiva. Em resumo, a nossa responsabilidade é de avaliar o risco de aneuploidia fetal numa dada gravidez usando os métodos mais fidedignos e, perante o grau de risco reportado, deixar ao casal a decisão de optar ou não a uma prova diagnóstica invasiva²⁰.

COMO DEVE SER REGISTADO O PROCESSO DE ACONSELHAMENTO E DE DECISÃO DA GRÁVIDA?

Sob os pontos de vista clínico e médico-legal, as várias etapas do processo de aconselhamento relativo a rastreio e diagnóstico pré-natais devem ser registadas do modo mais objectivo possível. Deve ser sempre dada a oportunidade de a grávida fazer as perguntas

que considerar importantes para o seu próprio esclarecimento, ficando registada na ficha clínica a súmula do diálogo estabelecido. Adicionalmente à informação oral, qualquer que seja a opção da grávida, deve ser-lhe proporcionado um formulário escrito de consentimento informado, após a leitura do qual lhe será dada nova oportunidade de fazer as perguntas que o texto lhe suscitar. Declarando-se a grávida esclarecida pelas respostas dadas às suas questões, o processo do consentimento informado considera-se concluído com a aposição da assinatura da grávida no correspondente documento escrito, como, aliás, manda a lei portuguesa^{34,35}. Para além da chancela da consulente, o médico que prestou os esclarecimentos deverá validar com a sua assinatura o formulário de consentimento informado, o qual será apenso ao processo clínico.

Se a grávida parecer hesitante ou confusa, deverá ser referenciada a um geneticista para que, através de uma abordagem tecnicamente mais detalhada, possa compreender com maior profundidade as vantagens e os inconvenientes da cada uma das opções relativas a rastreio e diagnóstico pré-natais de aneuploidia. A Tabela IV resume os pontos essenciais a observar para registo do aconselhamento e das decisões da grávida.

CONCLUSÃO

A área clínica discutida neste artigo é muitíssimo sensível. Não existe um modelo de rastreio pré-natal

directamente aconselhável a todo o universo das mulheres grávidas, já que os conceitos aplicáveis na clínica e no laboratório evoluem muito rapidamente. Não obstante, a nossa obrigação ética de compreensão e abertura relativamente às preocupações, convicções e atitudes individuais e o escrupuloso respeito pelo exercício do princípio da autonomia de decisão das grávidas, baseado na informação precisa, actualizada e desapaixonada (ou verdadeira, clara e suficiente, para usar a terminologia jurídica portuguesa)³⁵ que têm o direito de esperar de nós, permitirão a cada paciente tomar as decisões mais adequadas para si e para o seu espaço vivencial, que será sempre condicionado pelos vectores familiares, sociais, filosóficos e religiosos em que se insere.

Enquanto aguardamos que a ciência consiga desenvolver métodos que nos permitam um acesso directo ao genoma fetal não conseguiremos atingir o objectivo final: o diagnóstico pré-natal não invasivo. Entretanto, teremos de nos contentar com os diversos tipos de rastreio que não passam de meras deduções, ainda que bastante satisfatórias, baseadas em dados ecográficos e níveis de hormonas ou proteínas no soro materno. Talvez a resposta por que esperamos esteja na possibilidade de analisarmos células fetais intactas e/ou o ADN fetal livre circulando no sangue materno ou, ainda, de estudar as células de descamação do trofoblasto identificáveis no endocolo da grávida³⁶. O objectivo está definido e o caminho está traçado, mas terá ainda de ser percorrido.

Tabela IV. Registo do processo de aconselhamento

- O registo de todos os passos do aconselhamento deve ser feito no processo clínico **durante** a entrevista com a grávida ou o casal;
- No processo clínico deverá ficar registado o tipo de rastreio ou prova de diagnóstico que foi proposto;
- Terá também de ficar registado no processo clínico que os testes de rastreio apenas estabelecem um grau de risco para que ocorra uma aneuploidia fetal, não tendo capacidade de diagnóstico;
- Quando uma grávida de 35 ou mais anos opta por não se submeter a uma prova de diagnóstico, deverá ficar registada a razão para a sua decisão e especificar-se-á que a grávida recebeu informação sobre o benefício do teste aconselhado;
- Se a grávida optar por uma prova invasiva de diagnóstico deverá ler e assinar um documento relativo a consentimento informado, que ficará apenso ao processo clínico;
- Se a grávida parecer insegura ou confusa quanto à decisão a tomar, deve ser enviada para aconselhamento genético, ficando essa referência registada no processo clínico.

Modificado de: Shur N, Marion R, Gross SJ. Obstet Gynecol 2006; 108: 189-95.

Agradecimentos

Este artigo de revisão/opinião teve o valioso contributo das Senhoras Prof^{as}. Doutora Maria da Purificação Tavares, Prof^a Catedrática de Genética da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, e Dr^a Patrícia Gonçalves, Licenciada em Direito e Administradora da Área de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Hospital de Santa Maria, Lisboa, que, amável e empenhadamente, sugeriram modificações e correcções ao texto inicial no respeitante às suas áreas de especialidade.

BIBLIOGRAFIA

- Shur N, Marion R, Gross SJ. A surprising postnatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 189-195.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998, 352: 343-6.
- Cicero S, Cursio P, Papageorghiou A e col. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
- Ville Y. What is the role of nasal bone examination in the assessment of risk for trisomy 21 in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1-3.
- Haddow JE, Polomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338: 955-62.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *ACOG Practice Bulletin*, 2001; 27.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
- Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-30.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nachahal K, Canick JA, Haddow JE, Knight GJ, Polomaki GE. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 334-41.
- Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, Boots L. Prospective evaluation of free β -hCG and dimeric inhibin A for aneuploidy detection. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 887-92.
- Berkowitz RL, Cuckle HS, Wapner R, D'Alton ME. Aneuploidy screening. What test should I use? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 715-8.
- Cuckle HS, Arbuza S. Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Milunsky A (ed.), *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*. 5th ed, pp 795-835. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2004.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH (& FASTER Research Consortium team). First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 2001-11.
- Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1761-7.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-7.
- Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 645-52.
- Wright D, Bradbury I, Benn P, Cuckle H, Ritchie K. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn* 2004, 24: 762-6.
- Papageorghiou AT, Avgidou K, Spencer K, Nix B, Nicolaides KH. Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 397-401.
- Benn PA, Egan JF, Fang M, Smith-Bindman R. Changes in the utilization of prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1255-60.
- Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorghiou A. Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis after first-trimester assessment of risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 322-6.
- Tabor A, Philip J, Madsen M. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986; i: 1287-93.
- Nassar AH, Martin D, Gonzales-Qintero GMO, Gomez-Marin O, Salman F, Gutierrez A, O'Sullivan MJ. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 100-4.
- Eddleman K, Berkowitz R, Kharbutli Y (& FASTER Research Consortium team). Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis: the FASTER trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: Suppl:S111, abstract.
- Maternus. Contribuição para o inquérito anual da Direcção Geral da Saúde "Avaliação das Actividades de Diagnóstico Pré-Natal – DPN" respeitante ao ano 2005. DGS, Direcção da Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes (DSMIA). Lisboa, 2006.
- Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 588-592.
- Matias A, Montenegro N, Bickstein I. Down syndrome screening in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 32: 81-96.
- Meyers C, Adam R, Dungan J, Prenger V. Aneuploidy in twin gestations: when is maternal age advanced?. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 248-51.
- Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 49-56.
- Weisz B, Rodeck CH. An update on antenatal screening for Down's syndrome and specific implications for assisted reproduction pregnancies. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 513-8.

30. Sebire NJ, Snijders RJ, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 999-1003.
 31. Geipel A, Berg C, Katalinic A, Ludwig M, Germer U, Diedrich K, Gembruch U. Different preferences for prenatal diagnosis in pregnancies following assisted reproduction versus spontaneous conception. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 119-124.
 32. Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. *Preant Diagn* 2004; 24: 125-9.
 33. Driscoll DA, for the Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics Policy Statement. Second trimester maternal serum screening for fetal open neural tube defects and aneuploidy. *Genet Med* 2004; 6: 540-1.
 34. Ministério da Saúde, Gabinete da Ministra. Despacho nº 5411/97 (2ª série), nº 3, b) e c). *Diário da República*, 6/8/1997; 180: 9509-10.
 35. Rodrigues JV. O consentimento informado para o acto médico no ordenamento jurídico português (Elementos para o estudo da manifestação da vontade do paciente), pp222-3 e 240-1. Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra – Centro de Direito Biomédico. Coimbra Editora, Coimbra, 2001.
 36. Simpson JL. Choosing the best prenatal screening protocol (Editorial). *N Engl J Med* 2005; 353: 2068-70.
-