

12º Café Científico da SOGOPE

Rastreamento pré-natal de cromossomopatias

**Antonio C.V. Lopes
Prof. Associado, Doutor
FMB/UFBA**





DEFEITOS CONGÊNITOS

INCIDÊNCIA: 3 A 5 %

Lee RT. et al, 2001

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

INCIDÊNCIA

- ABORTO ESPONTANEO 60 %
- RN À TERMO 0,5 %
- NATIMORTOS 7 %

Stoll C. et al, 2002

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

Fatores de Riscos

GERAIS

- Idade materna ≥ 35 anos
- Alterações dos testes de rastreamento

ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS

Fatores de Riscos

ESPECÍFICOS

- **Filho anterior com defeito estrutural ou cromossômico**
- **Filho anterior natimorto ou neomorto**
- **Anormalidade estrutural parental**
- **Translocação balanceada parental**
- **Feto com risco de doença gênica**
- **Doença materna**
- **Exposição a teratógenos ou drogas**
- **Infecção materna**

Rastreamento pré-natal de cromossomopatias

Cronologia

- **Anamnese obstétrica**

Bennet, 1999

- **Idade cronológica materna**

Snijders, 1999

- Aconselhamento genético
 - Amniocentese
 - Biópsia de vilo corial
-

Rastreamento pré-natal de cromossomopatias

Cronologia

- Marcador bioquímico para trissomia do 21

↓ Alfafetoproteína
Merkatz , 1984

- Associação de marcadores bioquímicos:

↓ Alfafetoproteína

↑ Gonadotrofina coriônica

↓ Estriol não conjugado
Wald, 1998

Rastreamento pré-natal de cromossomopatias

Cronologia

- Associação de marcadores bioquímicos para trissomia do 18:
 - ➡ alfafetoproteína (baixo)
 - ➡ gonadotrofina coriônica (baixo)
 - ➡ estriol não conjugado (baixo)

Wald, 1998

Rastreamento pré-natal de cromossomopatias

Cronologia

MARCADORES ULTRASSONOGRÁFICOS

*Ville, 1988,
Milunsky, 1998,
Nicolaides, 1992*

Marcadores ultrassonográficos no rastreamento de cromossomopatias fetais

▪ Translucência nucal (TN)

(Nicolaides et al., 1992; Pandya et al., 1995)

Época: 11,0 a 13,6 semanas



Marcadores ultra-sonográficos no rastreamento de cromossomopatias fetais

▪ Ducto venoso fetal (DV)

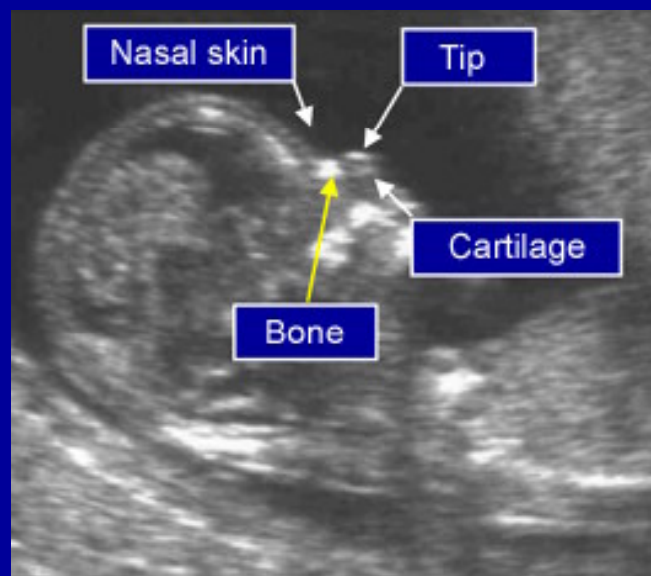
(Nicolaides et al., 1992); (Murta et al., 2002)



Marcadores ultra-sonográficos no rastreamento de cromossomopatias fetais

- **Osso nasal fetal (ON)**

(Cicero et al., 2001; Otano et al., 2002)



Rastreamento pré-natal de cromossomopatias

Cronologia

- **Novos marcadores bioquímicos: PAPP-A e β hCG**

(Wapner et al., 2003)

- **Combinação de marcadores USG (TN), PAPP-A e β hCG**

(Spencer et al., 2003)

Testes de Rastreamento de Trissomia do 21 e Taxa de Detecção (taxa de falso positivo 5%)

TESTE DE RASTREAMENTO	TAXA DE DETECÇÃO (%)
RIMEIRO TRIMESTRE	
Translucência Nucal	64-70
TN, PAPP-A, β hCG	82-87
SEGUNDO TRIMESTRE	
Triplo Teste (AFP, E2, β hCG)	69
Teste Quádruplo (AFP, E2, β hCG , inhibin-A	81
Teste do primeiro e segundo trimestre	
Integrado (TN, PAPP-A, Teste quádruplo)	94-96
Testes plasmáticos integrados (PAPP-A + quádruplo)	85-88
Testes seqüenciais	95

Qual gestante deve ser rastreada?

- Idealmente, todas, antes da 20^a semana, independente da idade materna
- Identifique disponibilidade de testes locais
- Estabeleça critérios para o primeiro ou segundo trimestre da gravidez
- Informe a taxa de detecção e taxa de falso positivo
- Vantagens e desvantagens de cada método
- Riscos e benefícios
- Esclareça tratar-se de teste de rastreamento e não de diagnóstico
- Permita ao casal tomar decisão

Teste de Rastreamento X Procedimentos Diagnósticos

- Rastreamento identifica **população de risco** para Trissomias do 21, 13 e 18, XO
- A realização de teste invasivo apenas em pacientes com rastreamento positivo, identifica mais fetos anormais que se aplicados na população geral
- Menos teste invasivo, reduz taxa de perdas de fetos normais
- Testes de rastreamentos **não detectam** todos fetos com aneuploidias

Teste de Rastreamento X Procedimentos Diagnósticos

- Métodos invasivos **detectam** todos fetos com trissomias autossômicas, aneuploidias sexuais e mosaicismos
- Pacientes com alto risco de cromossopatias **preferem** métodos diagnósticos

Como interpretar os resultados dos testes de rastreamento?

- Os resultados devem oferecer o risco individual em números
- Devem ser fundamentados no risco calculado para a idade materna, testes bioquímicos e TN
- Os resultados devem ser confrontados com os riscos populacionais e com o risco para a idade antes do teste

A medida da TN isoladamente é o bastante?

- **TN isolada tem taxa de detecção baixa**
- **TN tem alta taxa de detecção quando associado marcadores bioquímicos**
- **TN isolada é útil em gravidezes múltiplas**

Taxa de detecção da TN isoladamente

▪ Trissomia do 21	
Taxa de detecção	72%
Taxa de falso positivo	5%
▪ Trissomia do 18	
Taxa de detecção	74,8%
▪ Trissomia do 13	
Taxa de detecção	72%
▪ Síndrome de Turner	
Taxa de detecção	87%
▪ Triploidias	
Taxa de detecção	59%
▪ Outras cromossomopatias	
Taxa de detecção	55%

(Snijders RJ et al., 1998)

Teste de rastreamento combinado

Sensibilidade dos teste de rastreamento do primeiro trimestre (TN + PAPP-A + β HCG)

Taxa de detecção trissomia 21: 90 %

Taxa de falso positivo: 5 %

Idade materna isolada 30 %

Idade materna + testes bioquímicos do segundo trimestre 65%

Spencer, K. et., 2000

**Sensibilidade dos teste de rastreamento do primeiro trimestre
(IM +TN + PAPP-A + β HCG)**

Estudo	N=	S. de Down	Taxa detecção %
BUN (Wapner,2003)	8.216	61	79
FASTER (Malone, 2003)	33.557	84	83
SURUSS (Wald, 2003)	47,053	101	83
OSCAR (Spencer, 2003)	15.030	82	90
TOTAL	103.856	328	84

Sensibilidade dos teste de rastreamento do primeiro trimestre (TN + PAPP-A + β HCG)

- **Trissomia do 18 (qualquer idade materna)**

Taxa de detecção 90%

(Wapner R, et al., 2003)

Fatores que influenciam na escolha do método de rastreamento

- Idade gestacional
- Número de fetos
- Passado obstétrico
- História familiar
- Disponibilidade de métodos de rastreio
- Sensibilidade do teste e limitações
- Desejo de testes precoces
- Intenção de interrupção da gravidez

Rastreamento Integrado

- Utilização de testes do primeiro e segundo trimestre para cálculo do risco retardo
- Resultados fornecidos após realização dos testes
- Taxa de detecção 94-96% ; taxa de falso positivo 5%

Wapner R. et al., 2003

Rastreamento Integrado

➤ **Vantagens**

- **Maior taxa de detecção**
- **Menor taxa de falso positivo**
- **Menos exames invasivos**

➤ **Desvantagens**

- **Maior tempo de espera dos resultados**
- **Falta de aderência ao teste**

Rastreamento Seqüencial

- **Pacientes são submetidas ao teste do primeiro trimestre**
- **Resultado alto risco: teste diagnóstico invasivo**
- **Resultado baixo risco: teste do segundo trimestre**

Outros marcadores do primeiro trimestre

- **Ducto Venoso Fetal**
- **Ossos nasais fetais**
- **Regurgitação da tricúspide**
- **Comprimento do fêmur e úmero**
- **Diametro do cordão umbilical**
- **Volume do tronco e abdome**
- **Comprimento crânio-caudal**
- **Ângulo frontomaxilofacial**

**Qual é a nossa
experiência?**

Testes ultra-sonográficos de rastreamento de cromossomopatias fetais

▪ Translucência nucal isolada

Sensibilidade **58,33 % (IC95% 27,67 – 84,83%)**

VPP **35,0 % (IC95% 15,39 – 59,22%)**

Lopes ACV et al., Radiol Bras 2008:41(2):93-97

Nicolaides et al., 1992, - sensibilidade 75,0%

Monni et al., 2006, - sensibilidade 52,8%

Testes ultra-sonográficos de rastreamento de cromossomopatias fetais

▪ Ducto venoso fetal isolado

Sensibilidade 41,67 % (IC95% 15,7 – 72,33%)

VPP 45,45% (IC95% 16,75 – 76,62%)

Lopes ACV et al., Radiol Bras 2008:41(2):93-97

Antolin et al., 2001, - 65,0%

Murta et al., 2002, - 93,1%

Osso nasal fetal

Nossa experiência:

- Identificado em todos os fetos com trissomia

Lopes ACV et al., Radiol Bras 2008;41(2):93-97

- Malone encontrou em 82%

Malone FD. et al., 2004

Osso nasal fetal

- **Estudos europeus**

Taxa detecção 66,7-80%

Taxa de falso positivo 0,2-1,4%

Zoppi MA. et al., 2003, Viora E. et al., 2003

- **Apenas 42% dos fetos com trissomia 21 tinham ausência de osso nasal**

- **Avaliação do ON no primeiro trimestre é difícil**

Sepulveda W. et al., Obstet Gynecol 2007;109:1040-1045

Osso nasal fetal

Fatos importantes

- **Diferenças étnicas : ausente em fetos euplóides**
 - 2,8% caucasianos**
 - 6,8% asiáticos**
 - 10,4% afro-descendentes**
- **Recomendação: aplicar em pacientes de alto risco após teste combinado do primeiro trimestre**

Testes ultra-sonográficos de rastreamento de cromossomopatias fetais

- Associação da TN e DV

Monni et al., 2006

Testes ultra-sonográficos de rastreamento de cromossomopatias fetais

- **TN e DV em paralelo (um positivo)**

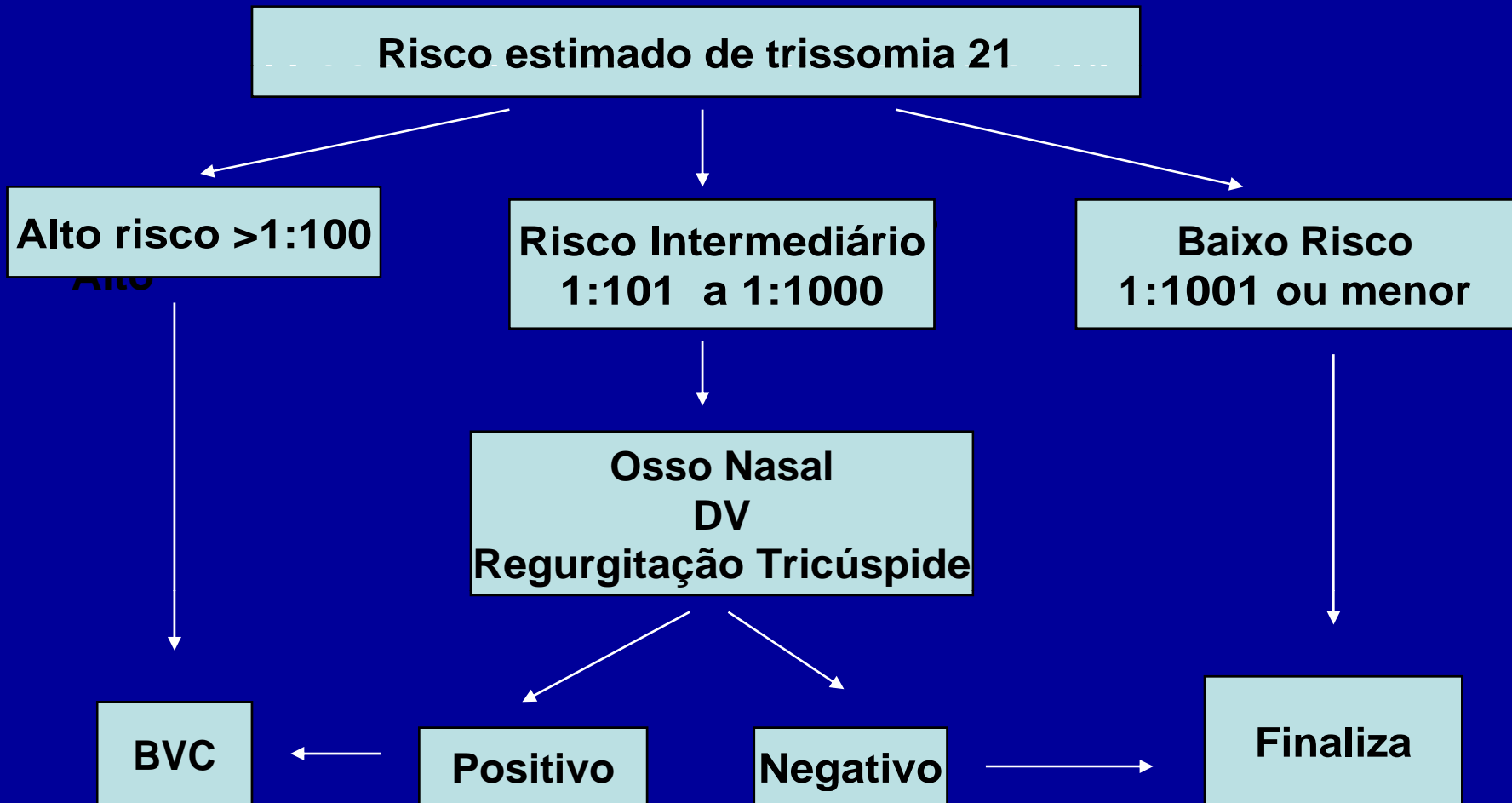
Sensibilidade 66,7% (IC 95% 34,89 – 90,08)

VPP 14,29% (IC 95% 7,61 – 23,62)

- **TN e DV (ambos negativos)**

VPN 100% (IC 95% 47,82 - 100%)

Rastreamento utilizando Idade materna, TN, β hCG e PAPP-A



Marcadores ultra-sonográficos do segundo trimestre

- Ecogenicidade intestinal
- Foco ecogênico intra-cardíaco
- Dilatação da pelvis renal
- Crítica: baixa sensibilidade e especificidade
Smith-Bindman R. et al., 2001
- Taxa de detecção aumenta quando associado a outras malformações

Taxa de detecção 50-75%

Taxa de falso positivo 21,9%

Bromley B. et al., 2003

Gravidez múltipla

- **Testes bioquímicos não são sensíveis em gravidez múltipla**
- **Número de casos escassos para cálculo estatístico**
- **Marcadores do feto normal soma-se ao do feto anormal**

Gravidez múltipla

- Em gestação monocoriônica a TN é aumentada em 38% dos gêmeos que desenvolverão STFF

Sebire NJ. et al., 1997

- **Aconselhamento genético complexo face normalidade de um dos fetos**

O que fazer após teste de rastreamento do primeiro trimestre?

- **Alto risco de aneuploidia:**

BVC ou Amniocentese

- **TN \geq 2,5 mm + cariótipo fetal normal:**

USG morfológico (síndromes genéticas, hérnia diafragmática, defeitos da parede abdominal)

Ecocardiografia fetal (malformações cardíacas)

O que fazer após teste de rastreamento do primeiro trimestre?

- Alteração da TN + alteração de marcadores bioquímicos + cariótipo fetal normal:
 - Risco de abortamento espontâneo
 - Óbito fetal
 - Parto prematuro
 - RN de baixo peso

Smith GC. et al., 2006

Procedimento invasivo pode ser aplicado a qualquer gestante?

- ~~Todas devem ter a opção de testes invasivos~~
- **Esclarecimentos sobre riscos x benefícios**
- **Esclarecer as diferenças entre teste de rastreamento x teste de diagnóstico**
- **A decisão deve ser baseada na preferência da gestante**
- **Idade materna ≥ 35 anos não deve ser nível de corte para rastreamento ou diagnóstico**

CONCLUSÕES

Com tanto teste , qual o recomendado?

- Avaliação do risco fetal universal
- Teste do risco fetal do primeiro trimestre

IM + IG + TN + PAPP-A + β hCG

Com tanto teste, qual o recomendo?

1. Alternativa: IM + IG + TN

1. Risco < 1:100 Finaliza

2. Risco > 1:100 IM + IG + TN + DV

Confirma ou aumenta o Risco

4. BVC ou Amniocentese

AULA DE OBSTETRÍCIA

