



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Correlação entre rastreio bioquímico,
translucência nucal aumentada, amniocentese e
desfecho perinatal no CHCB**

Flávia Cristina Nogueira Dias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr^a Nélia Pereira

Covilhã, Maio de 2017

Dedicatória

Para a menina que sonhou ser médica e todos os que sonharam com ela.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmãos pelo seu apoio e confiança inabalável ao longo de todo este percurso.

Ao Daniel pela paciência, pela ajuda, pelo conforto, pelos votos de confiança, por tudo...

Às amigas do coração, de sempre e para sempre.

À Dr. Nélia, a minha orientadora, pelo seu tempo e disponibilidade e por ter aceitado confiar-me o seu conhecimento para a realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde e a todos que a integram por me terem recebido naquele final de verão de 2011 e me terem guiado ao longo destes 6 anos de descoberta e trabalho.

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

Introdução: O diagnóstico pré-natal tem vindo a crescer em acessibilidade, sendo a amniocentese, um procedimento de diagnóstico invasivo, frequentemente realizado. No entanto, a necessidade de recorrer a um exame diagnóstico deve ser avaliada através de métodos de rastreio pré-natais. O rastreio bioquímico de 1º trimestre que combina a idade materna, a espessura da translucência nucal fetal e dois marcadores bioquímicos do soro materno, a gonadotrofina coriónica humana- β e a proteína plasmática A associada à gravidez é amplamente usado na prática clínica atual e apresenta uma taxa de deteção de 85% para a trissomia 21.

O objetivo do estudo foi averiguar se num grupo de mulheres com alteração do rastreio bioquímico de 1º trimestre, se verificaria um aumento das complicações ocorridas durante as gestações e do número de desfechos clínicos adversos.

Materiais e Métodos: Estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo no Centro Hospitalar Cova da Beira, das grávidas seguidas em consulta de Diagnóstico Pré-Natal após deteção de rastreio bioquímico alterado, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, tendo por base a análise de processos clínicos. Foi, igualmente, pedida a colaboração do Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão, para obtenção do número total de rastreios bioquímicos realizados durante o período supracitado e o número de mulheres que realizaram interrupções médicas da gravidez ou tiveram crianças com anomalias cromossómicas, permitindo calcular a sensibilidade e a especificidade do teste de rastreio bioquímico. As variáveis estudadas na amostra selecionada incluíram a idade materna, a idade gestacional, a medição ecográfica de translucência nucal, o resultado de amniocentese, a ocorrência de desfechos adversos durante a gestação, antecedentes pessoais e familiares das grávidas, o tipo de parto e a presença ou ausência de patologia nas crianças. A análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS Statistics 20.0® para Microsoft Windows®, com a aplicação do teste Chi-quadrado e do teste exato de Fisher, para o estudo de correlações entre duas variáveis.

Resultados: Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, 2088 grávidas realizaram o rastreio bioquímico do 1º trimestre, 137 mulheres com resultado anómalo e 1951 mulheres com resultado normal, com um total de 3 falsos negativos e 133 falsos positivos, uma sensibilidade de 57,14% e especificidade de 93,65%. Quanto à amostra de 137 grávidas com alteração do rastreio bioquímico, a média de idades maternas era de 32,7 anos, e a média da idade gestacional à data da primeira consulta de Diagnóstico Pré-Natal era de 16 semanas e 3 dias. 30 mulheres (21,9%) apresentavam aumento da translucência nucal no controlo ecográfico de 1º trimestre. A todas as mulheres foi proposta a realização de amniocentese, sendo que 12 mulheres não realizaram o procedimento. Das grávidas que realizaram amniocentese, 119 tinham fetos com cariótipos normais, 4 apresentaram cariótipos condizentes com trissomia 21

e 2 apresentaram alterações de cariótipo sem significado especificado. 81 gestações decorreram sem qualquer intercorrência e 4 terminaram com recurso a Interrupção Médica da Gravidez. Quanto às crianças, 37 apresentaram algum tipo de alteração, sendo as anomalias identificadas variadas, não permitindo associações estatisticamente significativas. As várias correlações testadas não apresentaram significância estatística.

Discussão: No Centro Hospitalar Cova da Beira, a aplicação do rastreio bioquímico de 1º trimestre apresentou uma sensibilidade mais baixa, quando comparada àquela descrita na literatura. Na amostra de grávidas com alteração de rastreio bioquímico não foi possível encontrar correlações estatisticamente significativas entre os resultados do rastreio bioquímico, a translucência nugal, o resultado da amniocentese, a ocorrência de desfechos adversos na gravidez, o tipo de parto e a presença ou não de patologia nos recém-nascidos. No entanto, o diagnóstico pré-natal dá aos progenitores a hipótese de tomarem decisões informadas, devendo ser oferecido a todas as grávidas que apresentem critérios para tal, tendo em mente que se trata de uma área em evolução com o surgimento de novos testes e novas possibilidades.

Palavras-Chave

Diagnóstico pré-natal, rastreio bioquímico, translucência nugal, amniocentese, anomalia cromossómica

Abstract

Introduction: Accessibility to prenatal diagnosis is increasing, with amniocentesis as an invasive diagnostic procedure commonly performed. However, the need for a diagnostic test should be evaluated by several screening methods. The first trimester biochemical screening combining maternal age, nuchal translucency's thickness and two biochemical markers of maternal serum, β -human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A is widely used in current clinical practice and has a detection rate of 85% for trisomy 21.

The objective of the study below was to understand if in a group of women with an altered biochemical screening of the first trimester, there was an increase of the complications during pregnancy and of the number of adverse clinical outcomes.

Materials and Methods: Observational, descriptive, transversal and retrospective study at Centro Hospitalar Cova da Beira, of pregnant women followed at Prenatal Diagnosis appointments after the detection of an abnormal biochemical screening, between January 2010 and December 2015, based on the analysis of clinical files. The collaboration of Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão was also required for obtaining the total number of biochemical screenings performed, and for the number of women that underwent a medical termination of pregnancy or that delivered babies with chromosomal anomalies. This allowed the calculation of the sensitivity and specificity of the test. The variables studied in the sample group included maternal age, gestational age, echographic measure of nuchal translucency, amniocentesis results, any adverse events during pregnancy, personal and family history of pregnant women, type of delivery and presence or not of any anomaly in the children. The statistics analysis was performed using SPSS Statistics 20.0® for Microsoft Windows®, with application of Chi-square test and Fisher's exact test for two variables.

Results: 2088 pregnant women were tested using the first trimester biochemical screening. 137 had an abnormal result, and 1951 presented with low risk of chromosomal anomalies. The test had a total of 3 false negatives and 133 false positives, with a sensitivity of 57,4% and a specificity of 93,65%. In the group of an abnormal test result, the mean of maternal ages was 32,7 years and the mean of gestational ages at the time of the first appointment was 16 weeks and 3 days. 30 women (21,9%) showed an increased nuchal translucency at the first trimester ultrasound. The chance of amniocentesis was offered to all women and in 12 cases the procedure wasn't performed. From the group that underwent the invasive procedure, 119 had fetus with normal karyotypes, 4 had trisomy 21 and 2 had karyotype anomalies with no specified relevance. 81 pregnancies evolved without any adverse events and 4 ended with medical termination of pregnancy. 37 children were born with some kind of anomaly, but it wasn't possible to make statistically significant associations. The correlations tested didn't present with significant relationship.

Discussion: At Centro Hospitalar Cova da Beira, biochemical screening had a lower sensitivity when compared to the ones described in literature. In the sample of the study it wasn't possible to find any statistically significant relationships between the results of the screening, the nuchal translucency, the amniocentesis's results, the presence of adverse events during pregnancy, the type of delivery and the presence of anomalies in the newborns. However, prenatal diagnosis gives parents the chance of making informed decisions, and because of that this tests must be offered to every pregnant women that fullfils the necessary criteria, bearing in mind that prenatal care is an evolving field of medicine.

Keywords

Prenatal diagnosis, biochemical screening, nuchal translucency, amniocentesis, cromosomy anomaly

Índice

1. Introdução	1
1.1 Objetivos do Estudo	2
2. Materiais e Métodos	3
2.1. Análise Estatística	4
3. Resultados	5
3.1. Rastreio Bioquímico de 1º Trimestre no CHCB	5
3.2. Características maternas	5
3.3. Características das Gestações	6
3.4. Características dos partos	9
3.5. Características das crianças	9
3.6. Correlações	11
4. Discussão	15
4.1. Limitações do Estudo	18
Referências Bibliográficas	19
Anexos	21
Anexo 1 - Declaração de autorização para realização do estudo no CHCB	21

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Frequências da idade materna	6
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1. Relação entre resultados do rastreio bioquímico e a presença ou ausência de patologia	5
Tabela 2. Frequências e percentagens correspondentes aos antecedentes obstétricos	6
Tabela 3. Frequências e percentagens relativas à presença de translucência nucal aumentada.	7
Tabela 4. Frequências e percentagens dos resultados de amniocentese	7
Tabela 5. Frequências e percentagens das várias intercorrências detectadas durante as gestações acompanhadas.....	8
Tabela 6. Frequências e percentagens dos vários tipos de parto.	9
Tabela 7. Frequências e percentagens das anomalias presentes nas crianças nascidas das participantes do estudo.....	10
Tabela 8. Correlação entre translucência nucal e resultados da amniocentese.	11
Tabela 9. Correlação entre translucência nucal e intercorrências na gravidez.	12
Tabela 10. Correlação entre translucência nucal e o tipo de parto.	12
Tabela 11. Correlação entre translucência nucal e alterações nas crianças.	13
Tabela 12. Correlação entre intercorrências na gravidez e o tipo de parto.	13
Tabela 13. Correlação entre intercorrências na gravidez e as alterações encontradas nas crianças.....	14
Tabela 14. Correlação entre o tipo de parto e as anomalias encontradas nas crianças.	14

Lista de Acrónimos

B-hCG	Gonadotrofina coriónica humana β
PAPP-A	Proteína plasmática A associada à gravidez
mm	Milímetros
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
TN	Translucência nucal
SNC	Sistema Nervoso Central
Mb	Mega pares de bases
IMC	Índice de massa corporal
ACM	Análise Cromossómica por Microarrays
kb	Kilo (quilo) pares de bases
ADN	Ácido desoxirribonucleico

1. Introdução

Nas últimas décadas foram vários os avanços no diagnóstico pré-natal, sendo que dos testes disponíveis, a amniocentese se destaca como o mais frequentemente realizado em Portugal.(1) A amniocentese é uma técnica invasiva, habitualmente realizada entre as 15 e as 20 semanas de gestação que pode incorrer em algumas complicações, tais como *spotting* vaginal ou perda de líquido amniótico após 1-2% dos procedimentos, sendo a taxa de sobrevivência fetal após perda de líquido amniótico superior a 90%(2) e a taxa estimada de abortos após o procedimento de, aproximadamente, 0,11%.(3)

No entanto, nem todas as grávidas têm indicação para a realização de procedimentos diagnósticos daí a relevância dos métodos de rastreio pré-natal.

No início do século XX, o rastreio pré-natal de aneuploidias era realizado com base na idade materna, visto que se havia concluído, que mulheres mais velhas tinham maior probabilidade de ter um bebé com trissomia 21.(4) Esta hipótese foi comprovada ao longo das décadas, uma vez que com a idade materna há um aumento da probabilidade de nascer um bebé com trissomia 21: 1/1000 aos 30 anos, 1/400 aos 35 anos e 1/100 aos 40 anos.(5) Devido a esta associação entre idade materna avançada e predisposição para a aneuploidia, tradicionalmente, as mulheres com idades iguais ou superiores a 35 anos são encaminhadas para as consultas de diagnóstico pré-natal.

Nos anos que antecederam a década de 1970 e durante este período, a idade materna manteve-se como o principal método de rastreio, até à década seguinte em que se passou a calcular o risco para aneuploidia utilizando marcadores bioquímicos do soro materno e a avaliação ecográfica no 2º trimestre de gravidez. A partir dos anos 90, o foco passou para os exames do 1º trimestre, após a conclusão de que era durante este período que se identificavam grande parte dos fetos com anomalias cromossómicas, combinando a idade materna, a espessura da translucência nucal fetal e dois marcadores bioquímicos do soro materno, a gonadotrofina coriónica humana-B (β -hCG) e a proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A).(6)

A translucência nucal é um parâmetro avaliado ecograficamente e que representa um espaço hipocogénico preenchido com fluído na região cervical posterior do feto, entre a pele e os tecidos moles. Para que a sua medição possa ser considerada válida, esta deve ser realizada entre as 11 semanas e as 13 semanas e 6 dias de gestação. Um aumento da translucência nucal é considerado quando os valores se apresentam acima do percentil 95, o que corresponde, aproximadamente, a 2,5mm. Contudo um aumento deste marcador não deve ser imediatamente interpretado como patológico, pois esta anomalia pode estar presente em gestações normais. Porém cerca de 75% dos fetos com trissomia 21 apresentam um aumento da translucência nucal, sendo este um marcador sensível no rastreio de aneuploidias entre as 10 e as 14 semanas.(7)

O rastreio bioquímico do 1º trimestre inclui dois marcadores. A gonadotrofina coriónica

humana- β , uma hormona encontrada no sangue e na urina apenas durante a gravidez e que apresenta uma elevação dos seus valores na trissomia 21 e uma descida nas trissomias 13 e 18. E a proteína plasmática A associada à gravidez que é produzida pela placenta, e perante uma disfunção placentária apresenta valores abaixo dos que seriam expectáveis para a idade gestacional.(8)

O rastreio combinado de 1º trimestre utilizando a idade materna, a translucência nucal e os marcadores bioquímicos apresenta uma taxa de deteção de 85% para trissomia 21.(9)

1.1 Objetivos do Estudo

O trabalho que se segue foi desenvolvido com o intuito de analisar a população de grávidas seguidas no Centro Hospitalar Cova da Beira, na Covilhã, que realizaram o rastreio bioquímico de 1º trimestre, permitindo um conhecimento da performance do mesmo, no que diz respeito à deteção das trissomias 21, 18 e 13.

Após uma abordagem inicial generalizada, selecionou-se uma amostra de mulheres nas quais se verificou um aumento do risco para as patologias rastreadas no teste referido.

O objetivo do trabalho que se segue foi perceber se no grupo selecionado, o aumento da translucência nucal fetal estaria relacionado com o resultado de cariótipo após a amniocentese, com a evolução da gravidez e se esta decorreria com maior número de complicações, com o tipo de parto e se estes seriam partos mais difíceis e finalmente o estado de saúde das crianças nascidas das mulheres pertencentes à amostra em estudo, uma vez que a translucência nucal está associada a um largo espectro de anomalias estruturais, síndromas genéticos, risco aumentado de aborto e de morte fetal intrauterina.(10) Foi, também, proposta a hipótese de gestações com intercorrências serem mais propícias a partos complicados e se eram responsáveis por uma presença mais significativa de anomalias nas crianças. Por fim, a última proposta colocada foi se o tipo de parto estaria relacionado com mais patologia no grupo dos lactentes e no seu desenvolvimento subsequente.

2. Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Para este efeito foi requerida a autorização ao Presidente da Comissão de Ética para a Saúde, ao Presidente do Conselho de Administração e ao Diretor do Departamento da Saúde da Criança e da Mulher desta instituição.

Para este estudo foi pedida a colaboração do Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão do CHCB, com a intenção de conhecer o número total de grávidas que realizou o rastreio bioquímico de 1º trimestre durante o seguimento nas consultas de Obstetrícia entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, o número de mulheres que realizou Interrupção Médica da Gravidez e o número de bebés nascidos com anomalias cromossómicas rastreadas por este teste, tendo como objetivo o cálculo da sua sensibilidade e especificidade, permitindo uma visão geral da população de grávidas acompanhadas neste Centro Hospitalar.

Seguidamente, restringiu-se a amostra a estudar às grávidas encaminhadas para a consulta de Diagnóstico Pré-Natal do CHCB após deteção de alteração do rastreio bioquímico combinado, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015. Os dados da amostra foram confirmados através do acesso aos registos físicos mantidos pelos profissionais de saúde responsáveis, que descreviam para todas as consultas o motivo do encaminhamento. A amostra inicial recolhida reunia um total 146 mulheres.

Após a obtenção de dados inicial, foram revistos os processos eletrónicos de todas as gestantes inicialmente identificadas, recorrendo ao sistema informático do CHCB (SCLínico Hospitalar). Primeiramente, confirmaram-se os resultados do rastreio bioquímico de primeiro trimestre utilizando o valor de corte 1:250 estabelecido pelo Laboratório de Imunoquímica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Pediátrico de Coimbra, a instituição de referência utilizada pelo CHCB para o cálculo do risco de trissomia 21, 18 e 13, com recurso aos marcadores bioquímicos do soro materno, PAPP-A e β -hCG, à idade materna e à medida da translucência nucal. Durante o estudo, foram excluídas 9 gestantes por apresentarem resultados de rastreio bioquímico considerados normais, tendo em consideração o valor de corte acima referido. A amostra final totalizou 137 mulheres.

Os dados adicionais reunidos através da consulta dos processos clínicos eletrónicos incluíram a idade materna e a idade gestacional à data da consulta de Diagnóstico Pré-Natal, os antecedentes obstétricos de cada mulher (número de gestações e partos com nados-vivos), a deteção de translucência nucal aumentada durante a realização da ecografia obstétrica de 1º trimestre e se foi realizada amniocentese e se sim qual o seu resultado. Adicionalmente, procedeu-se, também, à averiguação de possíveis intercorrências que possam ter surgido durante a gravidez, ou antecedentes pessoais ou familiares da gestante que pudessem interferir com o desfecho clínico. Na consulta dos processos clínicos foram recolhidas informações complementares sobre o tipo de parto de cada uma das mulheres referenciadas na amostra e

com que idade gestacional ocorreu o mesmo. Por fim, foram consultados os processos dos recém-nascidos das participantes da amostra, e feito o levantamento de patologias e alterações detetadas, não só no exame inicial, como também, no seguimento feito em eventuais consultas externas e internamentos posteriores no CHCB.

2.1. Análise Estatística

Os dados recolhidos foram gravados em suporte informático e, posteriormente, processados e analisados no programa SPSS Statistics 20.0® para Microsoft Windows®.

Foi utilizada a análise descritiva para a caracterização da amostra. Parâmetros como a idade materna, a idade gestacional, a translucência nucal, a amniocentese, os possíveis desfechos adversos da gravidez, o tipo de parto e por fim as alterações encontradas nas crianças foram caracterizados através do cálculo das medidas de frequência adequadas.

Para o estudo de correlação entre duas variáveis, tais como, o cruzamento entre os resultados ecográficos da translucência nucal, amniocentese, intercorrências durante a gestação, parto e anomalias das crianças, foram utilizados o teste Chi-quadrado e o teste exato de Fisher. O nível de confiança foi fixado em 95%, pelo que, os testes foram considerados significativos para valores de prova inferiores a 5%.

3. Resultados

3.1. Rastreio Bioquímico de 1º Trimestre no CHCB

Segundo os dados fornecidos pelo Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão do CHCB, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, 2088 mulheres realizaram o rastreio bioquímico de 1º trimestre. Neste grupo, 1951 grávidas apresentaram rastreios com resultados normais e 137 apresentaram alteração deste teste, no entanto, uma das mulheres que apresentou um resultado de rastreio positivo recusou amniocentese e abandonou o seguimento nas consultas no CHCB, sendo impossível conhecer o estado clínico do seu filho, daí que esta participante seja excluída do estudo apresentado na Tabela 1. Para além disso, foi possível aferir que 7 grávidas apresentaram fetos ou bebés com uma das anomalias cromossómicas abrangidas por este teste, através do resultado dos cariótipos obtidos por amniocentese, do número de interrupções médicas da gravidez realizadas e do número de bebés, nascidos neste grupo, nos quais foram detetadas estas anomalias (Tabela 1). De acordo com os dados recolhidos, os 4 verdadeiros positivos, ou seja, os casos com patologia e com teste de rastreio positivo, correspondiam todos a cariótipos compatíveis com Trissomia 21. Os 3 falsos negativos (com patologia e teste de rastreio negativo) dizem respeito a dois fetos com trissomia 21 e a um feto com cariótipo condizente com trissomia 18.

Tabela 1. Relação entre resultados do rastreio bioquímico e a presença ou ausência de patologia

	Com Patologia	Sem Patologia	Total
Rastreio Positivo	4 (0,19%)	132 (6,32%)	136 (6,52%)
Rastreio Negativo	3 (0,14%)	1948 (93,34%)	1951 (93,48%)
Total	7 (0,34%)	2080 (99,66%)	2087 (100%)

O teste de rastreio bioquímico no grupo populacional estudado no CHCB apresentou uma prevalência de doença de 0,34%, uma sensibilidade de 57,14% (IC 95% 18,41-90,10%), uma especificidade de 93,65% (IC 95%, 92,51-94,66%), uma taxa de falsos positivos de 6,35%, um valor preditivo positivo de 2,94% (IC 95% 1,54-5,55%) e um valor preditivo negativo de 99,85% (IC 95% 99,64-99,93%).

3.2. Características maternas

A amostra recolhida para estudo posterior era composta por 137 mulheres com alteração do rastreio bioquímico (n=137), com idades compreendidas entre os 20 e os 43 anos, e uma média

de idades de 32,7 anos. A caracterização etária da amostra está representada no Gráfico 1, destacando-se que 68,6% das mulheres têm até 35 anos, inclusive.

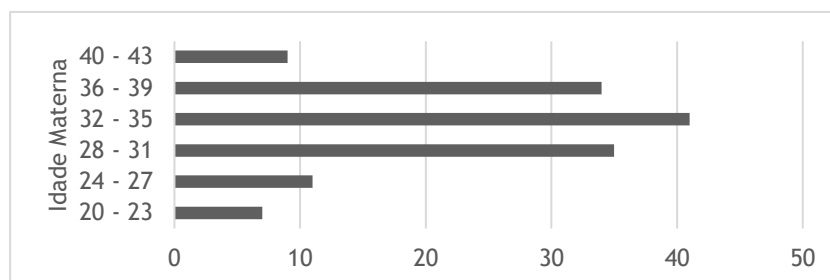


Gráfico 1. Frequências da idade materna

3.3. Características das Gestações

A média da idade gestacional à data da primeira consulta de Diagnóstico Pré-Natal era de 16 semanas + 3 dias, sendo a idade gestacional mínima de 12 semanas + 0 dias e a máxima de 21 semanas + 1 dia.

Quanto aos antecedentes obstétricos das mulheres incluídas na amostra estes foram recolhidos através do número de gestações e de partos de cada uma das mulheres, sob a forma Gesta/Para, estando estes valores apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Frequências e percentagens correspondentes aos antecedentes obstétricos

	Frequência	Percentagem	Percentagem Cumulativa
I/0	52	38,0	38,0
II/0	14	10,2	48,2
II/I	44	32,1	80,3
III/0	1	,7	81,0
III/I	9	6,6	87,6
Gesta/Para III/II	3	2,2	89,8
IV/I	5	3,6	93,4
IV/II	5	3,6	97,1
IV/III	3	2,2	99,3
VI/IV	1	,7	100,0
Total	137	100,0	

No que diz respeito ao estudo ecográfico da translucência nucal, 30 mulheres apresentaram um aumento deste parâmetro acima do percentil 95 (Tabela 3).

Tabela 3. Frequências e percentagens relativas à presença de translucência nucal aumentada.

	Frequência	Percentagem	Percentagem Cumulativa
>p95	30	21,9	21,9
TN Normal	107	78,1	100,0
Total	137	100,0	100,0

Uma vez que as participantes da amostra apresentavam alterações do rastreio bioquímico realizado durante o primeiro trimestre foi-lhes proposta a possibilidade de avançar para um método de diagnóstico pré-natal invasivo, neste caso, a amniocentese. Os resultados deste procedimento são apresentados na Tabela 4. As outras alterações de cariótipo referenciadas na Tabela 4 incluem uma inversão paracêntrica do cromossoma 11 de origem materna e uma alteração do cromossoma 16, ambas com encaminhamento subsequente para Consultas de Genética em Coimbra. Para além disso, quanto às outras situações estas incluem casos em que as pacientes faltaram à consulta para realização da amniocentese ou casos em que não foi possível realizar a colheita de líquido amniótico.

Tabela 4. Frequências e percentagens dos resultados de amniocentese

	Frequência	Percentagem	Percentagem Cumulativa
Recusou Amniocentese	7	5,1	5,1
Cariótipo Normal	119	86,9	92,0
Trissomia 21	4	2,9	94,9
Outras Situações	5	3,6	98,5
Outras Alterações	2	1,5	100,0
Total	137	100,0	

Com o intuito de obter o máximo de informação possível quanto à amostra de mulheres grávidas foi, igualmente, feito um levantamento de várias intercorrências que surgiram durante as gestações estudadas. De um total de 137 gravidezes, 4 recorreram à Interrupção Médica da Gravidez por cariótipos compatíveis com Trissomia 21 detetados por amniocentese e 7 mulheres abandonaram o seguimento nas consultas do Centro Hospitalar Cova da Beira. Das participantes que mantiveram o seguimento, 81 não apresentaram qualquer intercorrência, e as restantes 45 exibiram as alterações descritas na Tabela 5. As alterações descritas como achados ecográficos incluíram alterações em ecografias de primeiro trimestre como a ausência ou hipoplasia de ossos próprios do nariz e alterações do ducto venoso; alterações em ecografias do segundo trimestre como a visualização de fetos com pés equinovaros e a presença de dilatação pielocalicial; e por fim, em ecografias de terceiro trimestre as anomalias encontradas foram uma situação de ventriculomegália unilateral ligeira, um caso de crescimento desarmonioso e

um de suspeita de encurtamento dos ossos longos. As patologias concomitantes com o diagnóstico de diabetes gestacional abrangeram hipotireoidismo, elevação da tensão arterial, obesidade e um adenoma hipofisário com hiperprolactinémia. Quanto aos antecedentes pessoais das gestantes estes compreendiam um caso de artrodese da coluna cervical, outro de escoliose dorso-lombar, uma situação de mutação do fator V de Leiden com antecedentes de trombose venosa profunda, uma participante com história de doença celíaca associada a uma depressão, um caso de doença varicosa e por fim uma participante com hipotireoidismo. As outras situações incluem uma grávida que trabalhava como enfermeira e sofreu um acidente de trabalho com a picada de uma agulha. Por último, os antecedentes familiares relevantes trataram-se de um caso de Síndrome de Rett e outro de Tetralogia de Fallot.

Tabela 5. Frequências e percentagens das várias intercorrências detectadas durante as gestações acompanhadas.

	Frequência	Percentagem	Percentagem Cumulativa
Interrupção Médica da Gravidez	4	2,9	2,9
Abandono do seguimento no CHCB	7	5,1	8,0
Anomalias ecográficas excluindo TN aumentado	11	8,0	16,1
Diabetes Gestacional	10	7,3	23,4
Diabetes Gestacional associado a outras patologias	4	2,9	26,3
Outras patologias maternas pré-existente	6	4,4	30,7
Excesso de peso	3	2,2	32,8
Antecedentes familiares relevantes	2	1,5	34,3
Pré-eclampsia	3	2,2	36,5
Síndrome HELLP	1	,7	37,2
HTA	1	,7	38,0
Restrição crescimento fetal	1	,7	38,7
Ameaça parto prematuro	1	,7	39,4
Deslocamento da placenta	1	,7	40,1
Outras situações	1	,7	40,9
Normal	81	59,1	100,0
Total	137	100,0	

3.4. Características dos partos

Da amostra inicial de 137 gestantes, 126 pariram no Centro Hospitalar Cova da Beira, após 4 optarem por Interrupção Médica da Gravidez e 7 abandonarem o seguimento no CHCB. As frequências e percentagens de cada tipo de parto realizado estão representadas na Tabela 6.

Tabela 6. Frequências e percentagens dos vários tipos de parto.

	Frequência	Percentagem	Percentagem Cumulativa
Interrupção Médica da Gravidez	4	2,9	2,9
Parto Eutócico	55	40,1	43,1
Cesariana	52	38,0	81,0
Parto Ventosas	16	11,7	92,7
Parto Fórceps	3	2,2	94,9
Parto fora	7	5,1	100,0
Total	137	100,0	

Para os vários tipos de partos realizados calculou-se a média das idades gestacionais correspondentes ao fim da gravidez. Assim sendo, a média das idades gestacionais à data das 52 cesarianas realizadas foi de 38,85 semanas, o que corresponde a 38 semanas + 6 dias. Quanto aos 55 partos eutócicos, a média de idades gestacionais correspondia a 39 semanas. No que diz respeito aos partos com recurso a ventosas, a média da idade gestacional foi de 39 semanas. E por fim, nos partos com utilização de fórceps a média referida seria de 38 semanas.

3.5. Características das crianças

Após a recolha de informação respeitante às participantes, as suas gestações e os partos, foram recolhidos os dados referentes às crianças que resultaram destas gravidezes. As alterações encontradas foram agrupadas em várias categorias e apresentadas na Tabela 7, sendo que a distribuição em categorias teve em conta qual a patologia com maior expressão em cada caso clínico, tornando-se mais evidente nos contextos de prematuridade e reanimação.

No grupo de lesões traumáticas relacionadas com o parto foram abrangidas fraturas claviculares, cefalohematomas, máscaras equimóticas e lesões do plexo braquial.

Quanto a alterações da face, cabeça e pescoço foram incluídas situações como assimetria palpebral, macrocrania familiar benigna, plagiocefalia, quisto braquial, quisto da mucosa gengival, dismorfia do pavilhão auricular e hemangioma nasal.

Nas alterações do sistema nervoso central (SNC) e da coluna foram considerados casos como a presença de fosseta sacrococcígea, ectasia de um ventrículo lateral e de aumento do 3º espaço ventricular detetado por ecografia transfontanelar.

No que diz respeito a achados cardíacos foram referenciadas as seguintes anomalias: aneurisma do septo interauricular, hipertrofia ventricular, persistência de canal arterial e a presença de sopros.

Quanto a anormalidades respiratórias estas compreenderam casos como laringomalácia e estreitamento das coanas.

No caso das anomalias abdominais foi considerada a presença de hérnia da linha branca.

Em relação a achados nefro-urológicos foram considerados os seguintes: pielectasia bilateral, criptorquidia e micropénis.

Por fim, relativamente a anomalias identificadas nos membros superiores e inferiores estas incluíram casos de sindactilia, de encurtamento dos membros inferiores, de pés equínovos e de uma tumefação apendicular palmar.

Tabela 7. Frequências e percentagens das anomalias presentes nas crianças nascidas das participantes do estudo.

	Frequência	Percentagem	Percentagem Cumulativa
Normal	89	65,0	65,0
Interrupção Médica da Gravidez	4	2,9	67,9
Parto Fora	7	5,1	73,0
Lesões traumáticas relacionadas com o parto	5	3,6	76,6
Reanimação	4	2,9	79,6
Prematuridade	4	2,9	82,5
Alterações da face, cabeça e pescoço	6	4,4	86,9
Alterações SNC e coluna	3	2,2	89,1
Alterações cardíacas	3	2,2	91,2
Alterações respiratórias	3	2,2	93,4
Alterações Abdominais	1	,7	94,2
Alterações Nefro-urológicas	2	1,5	95,6
Alteração dos membros superiores e inferiores	5	3,6	99,3
Alterações do desenvolvimento psicomotor	1	,7	100,0
Total	137	100,0	

3.6. Correlações

O passo seguinte foi estudar as correlações entre alguns dos parâmetros avaliados.

Inicialmente estudou-se a associação entre a translucência nucal normal ou acima do percentil 95 e os resultados da amniocentese, sendo que para esse efeito se excluíram as mulheres que não realizaram amniocentese por terem recusado o procedimento, por terem faltado à consulta para realização do mesmo ou por não ter sido possível realizar a colheita do líquido amniótico. Os resultados obtidos e representados na Tabela 8 mostraram não existir uma correlação com significado estatístico entre estes dois parâmetros (valor $p = 0,137$), contudo foi possível averiguar que no grupo com aumento ecográfico da translucência nucal, 89,7% das mulheres apresentaram cariótipo normal após a amniocentese, e 10,3% apresentaram algum tipo de alteração de cariótipo. Nas grávidas com medidas normais de translucência nucal fetal, 96,9% exibiram um cariótipo normal e 3,1% mostraram anomalias no cariótipo. Adicionalmente, encarando a medida da translucência nucal como um método de rastreio isolado para as trissomias 21, 18 e 13 usado durante o 1º trimestre, procedeu-se ao cálculo da sensibilidade e especificidade deste parâmetro, sendo estas 50% (IC 95% 11,8-88,2%) e 78,2% (IC 95% 70-85,2%), respetivamente.

Tabela 8. Correlação entre translucência nucal e resultados da amniocentese.

		Amniocentese		Total
		Cariótipo Normal	Alterações Cariótipo	
Translucência nucal	Aumentada	26	3	29
	Normal	93	3	96
	Total	119	6	125

Seguidamente, foi calculada a correlação entre as variáveis da translucência nucal e os possíveis desfechos adversos da gravidez. Neste contexto foram excluídos os casos que abandonaram o seguimento no CHCB e ainda o caso de uma mulher que durante a gravidez sofreu um acidente de trabalho, sendo esta uma intercorrência completamente independente da medição da translucência nucal. Os resultados presentes na Tabela 9, mostram não existir correlação com significado estatístico (valor $p = 0,428$) entre a translucência nucal e os possíveis problemas das gestações das participantes do estudo. Nesta comparação averiguou-se que nas situações com aumento da translucência nucal, 56,7% das gestações não sofreram qualquer tipo de complicação enquanto 43,3% foram de alguma forma complicadas. Já no grupo com valores de translucência nucal adequados, 64,6% das grávidas tiveram gestações que evoluíram

normalmente e 35,4% apresentaram algum tipo de situação clínica com potencial para alterar o desfecho clínico.

Tabela 9. Correlação entre translucência nucal e intercorrências na gravidez.

		Intercorrências na Gravidez		Total
		Sem Intercorrências	Com Intercorrências	
Translucência nucal	Aumentada	17	13	30
	Normal	64	35	99
	Total	81	48	129

De seguida, os parâmetros para os quais foi feita a demonstração de uma possível correlação incluíram a translucência nucal e o tipo de parto de cada mulher. No entanto, neste cálculo foram, também, excluídas as participantes que realizaram uma interrupção médica da gravidez e aquelas que abandonaram as consultas no CHCB. Na Tabela 10 está representada a correlação supracitada, contudo, a mesma não tem significado estatístico (valor $p = 0,230$). Todavia, foi apurado que no grupo com translucência nucal aumentada, 53,6% dos partos subsequentes foram eutócicos e 46,4% foram partos por cesariana ou com recurso a instrumentalização. No conjunto de grávidas com uma medida normal de translucência nucal, 40,8% dos partos foram partos eutócicos e 59,2% foram cesarianas ou partos com fórceps ou ventosas.

Tabela 10. Correlação entre translucência nucal e o tipo de parto.

		Tipo de Parto		Total
		Parto Eutócico	Outros Partos	
Translucência nucal	Aumentada	15	13	28
	Normal	40	58	98
	Total	55	71	126

Outras duas variáveis emparelhadas foram a translucência nucal e as crianças nascidas das mulheres da amostra com o objetivo de encontrar uma relação entre os valores de translucência nucal e a presença ou não de alterações nestas crianças. De acordo com os valores presentes na Tabela 11, não existe uma correlação estatisticamente significativa (valor $p = 0,714$) entre estes dois critérios, com 67,9%, das crianças nascidas após detecção de translucência nucal

acima do percentil 95, sem presença de patologia e 31,1% com algum tipo de anomalia. Entre as crianças em que não foi detectada qualquer alteração deste parâmetro ecográfico, 71,4% foram consideradas normais e 28,6% exibiram anomalias.

Tabela 11. Correlação entre translucência nucal e alterações nas crianças.

		Crianças		Total
		Normal	Com Alterações	
Translucência nucal	Aumentada	19	9	28
	Normal	70	28	98
	Total	89	37	126

A correlação entre as intercorrências ocorridas na gravidez e o tipo de parto foi outra hipótese colocada. Os resultados são apresentados na Tabela 12 e esta correlação não apresenta significado estatístico (valor $p = 0,810$), sendo que das 81 gestações que evoluíram sem complicações, 44,4% terminaram com parto eutócico e 55,6% com cesariana ou com necessidade de instrumentalização. Nas gestações com alguma alteração, 42,2% das mulheres tiveram partos eutócicos e 57,8% tiveram um dos outros tipos de parto referidos.

Tabela 12. Correlação entre intercorrências na gravidez e o tipo de parto.

		Tipo de Parto		Total
		Parto Eutócico	Outros Partos	
Intercorrências na Gravidez	Sem Intercorrências	36	45	81
	Com Intercorrências	19	26	45
	Total	55	71	126

As intercorrências da gravidez foram, igualmente, relacionadas com a presença ou não de alterações nas crianças. Os dados correspondentes estão representados na Tabela 13, e, mais uma vez, a correlação não apresenta significado estatístico (valor $p = 0,748$), com 71,6% de crianças sem patologia e 28,4% de crianças com anomalias no grupo de gestações que evoluiu sem intercorrências. Quanto às gestações que apresentaram algum tipo de situação que poderia

complicar o desfecho clínico, os valores são semelhantes, com 68,9% de crianças sem alterações descritas e 31,1% com patologia.

Tabela 13. Correlação entre intercorrências na gravidez e as alterações encontradas nas crianças.

		Crianças		Total
		Normal	Com Alterações	
Intercorrências na Gravidez	Sem Intercorrências	58	23	81
	Com Intercorrências	31	14	45
	Total	89	37	126

Por fim, relacionou-se o tipo de parto e a sua influência nas alterações possivelmente presentes nas crianças. Na Tabela 14 estão descritos os resultados, sendo que, a correlação não pode ser provada, pois os valores não são estatisticamente significativos (valor $p = 0,650$). Nas crianças nascidas através de parto eutócico, 72,7% não exibiu alterações e 27,3% apresentou alguma anomalia. Já no grupo das crianças nascidas por cesariana ou por parto instrumentalizado, 69% eram saudáveis e 31% tinham algum tipo de alteração.

Tabela 14. Correlação entre o tipo de parto e as anomalias encontradas nas crianças.

		Tipo de Parto		Total
		Parto Eutócico	Outros Partos	
Crianças	Normal	40	49	89
	Com Alterações	15	22	37
	Total	55	71	126

4. Discussão

No estudo apresentado foi feito um levantamento da população de grávidas que realizaram o rastreio bioquímico do soro materno do primeiro trimestre, com um total de 2088 testes realizados no CHCB, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015. A partir deste grupo populacional fez-se uma avaliação deste teste, tendo-se alcançado valores de sensibilidade e de especificidade de 57,1% (IC 95%, 18,4%-90,1%) e 93,7% (IC 95%, 92,5%-94,7%), respetivamente, com uma taxa de falsos positivos de 6,35%. Uma meta-análise de 2015 que comparou potenciais combinações de marcadores disponíveis, afirma que o teste que utiliza a PAPP-A, a β -hCG e a idade materna apresenta uma sensibilidade de 68% (IC 95%, 65-71%) e uma especificidade de 95% (IC 95% 95-95%).(11) Já o rastreio combinado de 1º trimestre utilizando a idade materna, a translucência nucal e os marcadores bioquímicos apresenta uma taxa de deteção de 85% para trissomia 21,(9) estando descrita em quatro grandes estudos, uma taxa de deteção que varia entre 79% e 90% para taxas de falsos positivos de 5%.(12) A sensibilidade deste testes de rastreio e o número de falsos positivos, na população estudada no CHCB, pode ser responsável pelo encaminhamento de um número mais elevado de mulheres para procedimentos diagnósticos invasivos, possivelmente desnecessários.

Após uma abordagem generalizada da população de grávidas seguidas no CHCB, estudou-se, especificamente, a amostra (n=137) de mulheres encaminhadas para as consultas de Diagnóstico Pré-natal após a deteção de um aumento do risco para trissomias 21, 18 e 13, através do rastreio bioquímico de 1º trimestre. Embora tenham sido alcançados resultados interessantes respeitantes à caracterização da amostra estudada, devido ao tamanho da mesma, não foi possível estabelecer correlações com significado estatístico entre nenhum dos parâmetros estudados. No entanto, através da caracterização da amostra foi possível concluir que a maioria das mulheres seguidas na Consulta de Diagnóstico Pré-Natal tinha uma idade inferior a 35 anos, e que 70% da amostra correspondia a mulheres na sua primeira ou segunda gravidez (38% Gesta 1 Para 0; 32% Gesta 2 Para 1).

No grupo em estudo concluiu-se, igualmente, que apenas 21,9% dos indivíduos apresentava translucência nucal acima do percentil 95 na ecografia de 1º trimestre. A todas as grávidas da amostra foi oferecida a possibilidade de realizar amniocentese como teste de diagnóstico, tendo sido efetuados 125 procedimentos, após 7 mulheres terem recusado avançar com o teste e 5 outras participantes não o terem realizado por não terem comparecido à consulta agendada para o efeito ou pelo mesmo não ter sido possível. Neste grupo, 119 fetos tinham cariótipo normal, 2 apresentaram alterações isoladas, incluindo um caso com inversão paracêntrica do cromossoma 11 e outro com alteração do cromossoma 16, e 4 fetos apresentaram trissomia do cromossoma 21. É relevante destacar, que nenhuma das amniocenteses realizadas foi responsável por lesão ou morte fetal. Para além disso, 59% das gestações decorreram sem

alterações, 40,1% terminaram com parto eutócico e 38% com cesariana. Por fim, na amostra estudada, 65% bebês nasceram sem qualquer anomalia.

Após o cálculo de frequências que permitiram uma caracterização da amostra selecionada, foi colocada a hipótese de presença de correlações entre alguns dos parâmetros estudados.

A evidência sugere que um aumento da translucência nucal em fetos euplóides está associada a um aumento do risco para anomalias estruturais, principalmente, anomalias cardíacas congênitas,(10) contudo na amostra estudada a relação entre translucência nucal e a presença de anomalias fetais não mostrou relevância estatística, sendo que este resultado poderá estar associado ao número reduzido de participantes. Todavia, concluiu-se que a sensibilidade e especificidade da translucência nucal como parâmetro de rastreio no 1º trimestre correspondem a 50% (IC 95% 11,8-88,2%) e 78,2% (IC 95% 70-85,2%), respectivamente, apresentando uma taxa de detecção de 50% e uma taxa de falsos positivos de 21,9%, estando descrita uma taxa de detecção de 62% para uma taxa de falsos positivos de 5%.(13) No que diz respeito à avaliação da translucência nucal é relevante assinalar que se trata de um parâmetro cujas taxas de detecção podem ser afetadas pela capacidade técnica do operador, o fenótipo e IMC da paciente, a qualidade do ecógrafo, a idade gestacional e a posição do feto durante o exame.(13)

No estudo da amostra do CHCB, respeitante à associação entre aumento da translucência nucal e anomalias estruturais, nomeadamente cardíacas, referida acima, 3 dos recém-nascidos apresentaram anomalias cardíacas isoladas e outros 2 apresentaram alterações cardíacas associadas a um contexto de prematuridade e de necessidade de reanimação. A associação descrita na literatura pode ser causada por anormalidades cromossômicas submicroscópicas não detetáveis através das técnicas convencionais de cariotipagem, responsáveis por anomalias estruturais subtis ou por atrasos de desenvolvimento posteriores em fetos com aumento da translucência nucal e um cariótipo aparentemente normal.(10) A cariotipagem convencional tem sido, classicamente, utilizada para detetar anomalias a uma resolução de 5-10 Mb, todavia, começam a surgir novas técnicas como a análise cromossômica por microarrays (ACM), que permite o estudo dos cromossomas a uma resolução de 1 kb. As vantagens de utilização dos microarrays incluem a capacidade de detetar variantes cromossômicas patogénicas mais pequenas, indetetáveis pelas técnicas de citogenética convencionais, a possibilidade de customização e ainda ser passível de um elevado desempenho. Uma eventual desvantagem é não permitir a detecção de rearranjos cromossômicos equilibrados, triploidias e alguns casos de mosaicismo. Mas o maior desafio da análise cromossômica por microarrays é a detecção de variantes cromossômicas com significado clínico desconhecido.(14) Em 2013, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas apresentou as suas recomendações quanto à utilização de ACM no diagnóstico pré-natal, aconselhando a sua utilização como teste de primeira linha em fetos com uma ou mais anomalias estruturais major detetadas por ecografia, não sendo necessária a realização de cariótipo fetal. Para além disso, as recomendações também referem

que tanto o cariótipo como a ACM podem ser realizados aquando a execução de procedimentos invasivos, no contexto de uma ecografia normal.(15)

Outra hipótese colocada no início do trabalho foi a existência de uma possível influência da translucência nucal sobre a evolução das gestações e o próprio parto. Porém, mais uma vez não foi possível encontrar uma correlação estatisticamente significativa, devido, provavelmente, ao tamanho da amostra.

Da mesma forma, não foi possível demonstrar com significado estatístico que as intercorrências surgidas na gravidez têm influência sobre os desfechos de parto ou sobre a presença das anomalias encontradas nos bebés.

Quanto ao estabelecimento de relações, para finalizar, não foi possível demonstrar, com relevância estatística, uma associação entre o tipo de parto e o estado clínico dos recém-nascidos e a sua evolução clínica.

Apesar de o estudo realizado se apresentar limitado pelo tamanho da amostra, dificultando a extrapolação de conclusões para a população em geral, demonstra a relevância das várias técnicas disponíveis num contexto de rastreio e diagnóstico pré-natal, e as suas vantagens e limitações, para além de demonstrar que ainda existe espaço para a evolução e para o surgimento de novas tecnologias. Entre os testes mais recentes que começam a surgir na prática clínica destacam-se a análise cromossómica por microarrays referida anteriormente e o rastreio usando o ADN fetal livre.

O teste de rastreio não invasivo baseado no ADN fetal livre, utiliza a presença deste ADN na circulação materna para prever o cariótipo fetal(16) e apresenta uma taxa de deteção de 99,4%, 96,6% e 86,4, para a trissomia 21, 18 e 13, respetivamente, com uma taxa de falsos positivos respetiva de 0,16%, 0,05% e 0,09%. Embora estes valores sejam relativos a populações de alto risco, nas quais o valor preditivo positivo é elevado, e tendo em conta que os valores preditivos positivos deste teste de rastreio são mais baixos em populações com risco baixo, estes continuam a ser significativamente melhores do que os obtidos com os algoritmos do rastreio bioquímico com múltiplos marcadores,(17) daí que os rastreios não invasivos com base no ADN fetal livre substituam, no futuro, o rastreio bioquímico de 1º trimestre, desde que se demonstre uma relação custo-benefício vantajosa, porém ainda não existem estudos publicados que tenham analisado exaustivamente o custo-eficácia desta tecnologia e dos diferentes algoritmos de rastreio que usam o ADN fetal livre.(18)

No entanto, é importante salientar que embora a sensibilidade e a especificidade do rastreio com ADN fetal livre para a trissomia 21 e para outras aneuploidias comuns sejam bastante elevadas, esta técnica não apresenta a mesma resolução ou cobertura que o cariótipo ou a análise por microarrays, nem substitui a capacidade diagnóstica ou precisão da amniocentese.(19)

Finalmente, considerando os vários pontos apresentados, é fundamental salientar a relevância do aconselhamento genético durante o processo de diagnóstico pré-natal, uma vez que, em grande parte dos casos, este pode proporcionar tranquilidade aos futuros pais. Todavia, apenas

num pequeno número de situações, as patologias podem ser eficazmente resolvidas através de tratamento intrauterino ou neonatal precoce.(20) No contexto do aconselhamento pré-natal é de particular importância distinguir testes de rastreio e testes de diagnóstico, reiterando que um resultado negativo num teste de rastreio não garante uma criança saudável e que um teste positivo não implica a presença de anomalias fetais. Por esta razão, um teste utilizado para rastreio não deve ser considerado de forma isolada, sem recorrer a outros achados clínicos e a resultados de outros testes. Assim sendo, todos os pacientes que recebem resultados de rastreio anormais devem receber aconselhamento genético adicional e conhecer a possibilidade de realizar procedimentos de diagnóstico, especialmente, antes de tomarem decisões irreversíveis, tais como a interrupção médica da gravidez.(5)

4.1. Limitações do Estudo

Os resultados e conclusões apresentadas no trabalho realizado, podem apresentar-se limitados por alguns fatores.

No pedido de colaboração ao Gabinete de Planeamento de Controlo e Gestão do CHCB, os dados fornecidos estão dependentes da codificação informática de procedimentos e diagnósticos, sendo que nalgumas situações dos anos mais longínquos do intervalo temporal selecionado, esta pode não ter sido executada, o que dificulta o conhecimento do número total de rastreios bioquímicos e amniocenteses realizados e de crianças com malformações e trissomias diagnosticadas e, conseqüentemente, pode alterar os resultados da performance do teste de rastreio bioquímico combinado.

No que diz respeito às hipóteses colocadas entre as várias associações testadas, o ideal seria um maior número de grávidas na amostra selecionada através do resultado do teste de rastreio bioquímico, pois embora se trate de uma amostra significativa de 137 mulheres, não permite encontrar relações com significância estatística. Por esse motivo, um estudo mais abrangente, com inclusão de maior número de mulheres seria mais indicado para a tentativa de estabelecimento de relações entre os parâmetros avaliados.

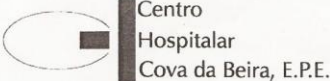
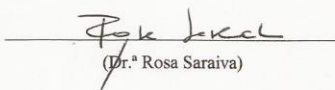
Referências Bibliográficas

1. Henriques S. Rastreio pré-natal de cromossomopatias e defeitos do tubo neural. Como actuar? *Rev Port Med Geral e Fam.* 2009;25(3):320-31.
2. Norton ME, Rink BD. Changing indications for invasive testing in an era of improved screening. *Semin Perinatol.* 2015;40(1):56-66.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, Antonio FD. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling : a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
4. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet.* 1933;27:219-24.
5. Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol.* 2015;40(1):35-43.
6. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. 2011;(July 2010):7-15.
7. Nafziger E, Vilensky JA. The Anatomy of Nuchal Translucency at 10 - 14 Weeks Gestation in Fetuses With Trisomy 21 : An Incredible Medical Mystery. *Clin Anat.* 2014;27(13):353-9.
8. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free b -hCG for Down Syndrome , Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):3-12.
9. Evans MI, Andriole S, Evans SM. Genetics: Prenatal screening and diagnosis. *Obstet Gynecol Clin.* 2015;42(2):193-208.
10. Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(3):355-66.
11. Alldred S, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks J, Neilson J, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11).
12. Driscoll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *ACMG Pract Guidel.* 2009;11(11):818-21.
13. Collins SL, Impey L. Prenatal diagnosis: Types and techniques. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):3-8.
14. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray : prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(May):610-20.
15. Committee Opinion No. 581: The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1374-7.
16. Hardisty EE, Vora NL. Advances in genetic prenatal diagnosis and screening. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(6):634-8.
17. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the

- Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):725-34.
18. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, Gradus van der Berg D, Haidar H, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities : review of clinical and ethical issues. *Appl Clin Genet.* 2016;9:15-26.
 19. Veyver IB Van Den. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. *F1000 Res.* 2016;5(0):2591.
 20. Wieacker P, Steinhard J. The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(48):857-62.

Anexos

Anexo 1 – Declaração de autorização para realização do estudo no CHCB

		<p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em 15.09.2016 Despacho 2016.06.08</p> <p>Presidente do C.A. / Director Clínico Dr. João José Casapiteiro Alves</p> <p>Vogal do C.A. Dr. Vítor Manuel Mendes da Mota</p> <p>Vogal do C.A. Dr. Carlos de Jesus Trocado Marques</p> <p>Informador Director LH. João José Ramalhão Ramalhinho</p>	
Parecer:		Despacho:	
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 49/2016 - "Correlação entre translucência nucal aumentada, rastreio bioquímico, amniocentese e desfecho perinatal no CHCB".			
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração		N.º 50/GII	
DE: Gabinete de Investigação e Inovação		Data 06/06/2016	
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Flávia Cristina Nogueira Dias, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Correlação entre translucência nucal aumentada, rastreio bioquímico, amniocentese e desfecho perinatal no CHCB", a realizar Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, no serviço de Obstetria e Ginecologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 39/2016, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p>			
RS/MA			

