

**Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde**



Amniocentese por idade materna. Sempre?

Telma de Jesus Monteiro Miragaia

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Covilhã, Abril de 2010

Título

Amniocentese por idade materna. Sempre?

Autor

Telma de Jesus Monteiro Miragaia

a17291@fcsaude.ubi.pt

Natureza

Trabalho de investigação realizado no âmbito de cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientador

Dr. Carlos Martins Gomes,

Médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia

Assistente no Centro Hospitalar Cova da Beira

Assistente convidado da Universidade da Beira Interior

Data

Covilhã, Abril de 2010.

DECLARAÇÕES

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato,

Telma de Jesus Monteiro Miragaia

Declaro que, tanto quanto me foi possível verificar, esta dissertação é o resultado da investigação pessoal e independente do candidato.

O orientador,

Carlos Martins Gomes

A efémera tem esperança de vida de apenas um dia,

mas será que isso a preocupa?

Nem um bocadinho!

Porque ela preenche o dia com as coisas que mais adora!

Nós que vivemos tantos anos,

temos algo a aprender com isto.

Se aproveitássemos a vida como a efémera,

já viu como seria?

Viva o momento!

Dedico este trabalho

a quem me deu força para o realizar!

AGRADECIMENTOS

À Universidade da Beira Interior e Faculdade de Ciências da Saúde, por toda a formação durante estes 6 anos.

Ao meu Orientador, Dr. Carlos Martins Gomes, por ter aceite o meu convite, por ter lançado o desafio deste tema e sobretudo pela sua paciência e calma.

Às Professoras Célia Nunes e Sandra Ferreira que tiveram fortes cefaléias por aturarem a minha “saga” inacabável com a estatística.

Ao Prof. Jorge Gama por tornar este trabalho estatisticamente significativo.

Ao Prof. Doutor José Manuel Calheiros pela sua opinião na parte estatística.

Ao Luís Patrão pela preciosa ajuda nos pontos fundamentais da tese.

À prima Tânia pela ajuda na tradução do Abstract.

À Dra. Rosa Saraiva, pela orientação e conselhos nos aspectos legais do estudo e pela disponibilidade em pesquisar e fornecer qualquer bibliografia.

À Dra. Mariana e enfermeira Helena pela ajuda na recolha dos dados.

À minha irmã Carla pela correcção ortográfica e apoio constante.

Ao Departamento de Informática da Faculdade de Ciências da Saúde, pela disponibilidade em resolver quase todo o tipo de problemas, mas essencialmente os problemas informáticos.

Aos amigos e colegas da vida académica, pelos muitos momentos partilhados, que jamais esquecerei.

Ao Marco, por estar sempre a meu lado, por acreditar e lutar por mim e por me aturar em todos os momentos.

À minha família, que é o pilar que me sustenta.

A todos aqueles que possibilitaram a realização deste trabalho e contribuem para a minha VIDA FELIZ.

RESUMO

Introdução: Existem técnicas de diagnóstico pré-natal não invasivas com taxa de detecção de aneuploidias de até 97%. Apesar da quantidade de amniocenteses realizadas exclusivamente por idade materna ter vindo aumentar no nosso país, o número de cromossomopatias detectadas em recém-nascidos tem-se mantido estável.

Objectivo: Avaliar a importância dos diferentes motivos que levam à realização de amniocentese focando o caso particular da idade materna.

Métodos: Estudo transversal, retrospectivo e documental com 766 grávidas que realizaram amniocentese entre início de 2001 e final de 2008 no Centro Hospitalar Cova da Beira. Foram avaliadas as várias indicações para realização de amniocentese e o resultado do cariótipo fetal.

Para a análise estatística utilizou-se o programa SPSS, com estatísticas descritivas para cada variável e o “Fisher’s Exact Test” para a associação entre as variáveis, considerando-se haver correlação quando $p < 0,05$. Calculou-se ainda Odds Ratio para os vários motivos que levaram à realização da amniocentese e para as classes de idades.

Resultados : A idade materna foi a indicação mais frequente para a realização de amniocentese, correspondendo a 76,4% (585) dos casos, seguido de translucência da nuca aumentada com uma percentagem de 9,4% (72) e rastreio bioquímico positivo, 4% (31).

Relativamente ao cariótipo fetal, 1,8% (14) corresponderam a cromossomopatias sendo a maioria delas trissomias 21 - 1,2% (9).

No grupo que fez amniocentese exclusivamente por idade materna, obtiveram-se 4 cariótipos alterados sendo a rentabilidade de aproximadamente 1/146 (4/585). No entanto, a rentabilidade neste grupo sobe para 1/48 (4/193) ao considerar apenas as grávidas acima dos 37 anos de idade. Das 181 amniocenteses realizadas por outras causas, obtiveram-se 10 cariótipos alterados, sendo a rentabilidade de aproximadamente 1/18 (10/181). No grupo que realizou este exame por translucência da nuca aumentada, a rentabilidade foi ainda maior (aproximadamente 1/14) já que das 72 amniocenteses realizadas por este motivo, 5 tiveram resultado positivo.

Realizaram-se 20 interrupções médicas da gravidez por várias indicações, predominando a trissomia 21 (em 9 dos casos).

Conclusão: Continua-se a ter um elevado número de amniocenteses realizadas exclusivamente por idade materna (35 anos ou mais na altura do parto) embora esta indicação tenha pouca relevância na detecção de cromossomopatias.

Conclui-se que os protocolos de Diagnóstico Pré-Natal em vigor devem ser revistos e adaptados à nova realidade visto que há métodos não invasivos com uma taxa de detecção superior a 95%, ou seja, Portugal necessita de uma decisão clínica, que determine a realização do rastreio bioquímico e da ecografia às 11-13⁺⁶ semanas a todas as grávidas.

Palavras chave: Diagnóstico Pré-Natal; Amniocentese; Idade Materna; Trissomia 21; Síndrome de Down; Cromossomopatias; Rastreio Bioquímico; Cariótipo Fetal

ABSTRACT

Introduction: There are non-invasive prenatal methods with a rate of 97% efficacy in the detection of aneuploidies. Although the number of amniocentesis made exclusively because of maternal age has been increasing in our country, the number of fetal chromosomal abnormalities has remained stable.

Aim: Evaluating the importance of the different reasons leading to the performance of amniocentesis, focusing particularly on the maternal age.

Methods: Transversal, retrospective and documental study with 766 pregnant women that underwent amniocentesis between the beginning of 2001 and the end of 2008 in Centro Hospitalar Cova da Beira. The several indications for the performance of amniocentesis and the fetal karyotype result were evaluated. SPSS software was used in the statistical analysis, with descriptive statistics for each variable and Fisher's Exact Test among the variables, considering the existence of a association when $p < 0,05$. Odds Ratio was also calculated for the several reasons that conducted to the performance of amniocentesis and for the age groups.

Results: Maternal age was the most frequent indication for performing amniocentesis, corresponding to 76,4% (585) of the cases, followed by nuchal translucency increased with a percentage of 9,4% (72) and positive biochemical screening 4% (31).

In relation to the fetal karyotype, 1,8% (14) corresponded to chromosomal abnormalities and most of them were trisomy 21, 1,2% (9).

Four altered karyotypes were obtained in the group that performed amniocentesis exclusively because of maternal age, being the rentability

approximately 1/146 (4/585). Nevertheless, the rentability in this group increases to 1/148 (4/193) if we only consider pregnant women with more than 37 years old. From the 181 amniocentesis performed for different reasons, 10 altered karyotypes whose rentability was approximately 1/18 (10/181) were obtained. In the group that underwent this exam because of increased nuchal translucency, rentability was even higher (approximately 1/14), since 5 of the 72 amniocentesis performed for this reason had a positive result.

Twenty medical pregnancies interruptions were performed for several indications, specially because of trisomy 21 (in nine of the cases).

Conclusion: There is still a high number of amniocentesis made exclusively because of maternal age (35 years or more by the time the child is born), although this indication has little relevance in the detection of chromosomal abnormalities.

It was concluded that the existing prenatal diagnostic protocols should be revised and adapted to the new reality, since there is non-invasive methods with a detection rate higher than 95%, which means that Portugal needs a clinical decision that determines the performance of the biochemical screening and of the first trimester ecography for every pregnant woman.

Keywords: Prenatal Diagnostic, Amniocentesis, Maternal Age, Trisomy 21, Down Syndrome, Chromosomal Abnormalities, Biochemical Screening, Fetal Karyotype

ÍNDICE

DECLARAÇÕES	II
PENSAMENTO	III
DEDICATÓRIA	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO	VI
ABSTRACT	VIII
Índice de Gráficos	XII
Índice de Ilustrações	XIII
Índice de Tabelas	XIV
Abreviaturas	XV
Introdução.....	1
Métodos.....	4
1. Tipo de Estudo.....	4
2. População em Estudo	5
3. Método de recolha de dados	5
4. Variáveis	6
5. Tratamento estatístico dos dados	8

Resultados	10
1. Análise descritiva do total de dados recolhidos.....	10
1.1. Representação gráfica da associação entre variáveis	17
1.2 Cálculo do valor de prova (valor p) e de Odds Ratio.....	20
2. Análise descritiva dos dados referentes ao grupo que realizou AMN exclusivamente por IM.....	22
2.1.Cálculo do valor de prova (valor p) e de Odds Ratio no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM.....	25
3. Análise descritiva dos dados referentes ao grupo que realizou AMN por outros motivos excepto IM	27
4. Rentabilidade da AMN segundo as várias indicações e faixas etárias ...	31
Discussão	32
Conclusão	46
Discussão da Metodologia e limitações	49
Sugestões para trabalhos futuros	49
Bibliografia	50
Anexos (Procedimento Operativo)	55

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Número de AMN realizado em cada ano.....	10
Gráfico 2. Residência das grávidas.....	11
Gráfico 3. Distribuição etária das grávidas que realizaram AMN.....	11
Gráfico 4. IM agrupada em classes de 4 anos.....	12
Gráfico 5. Número de AMN por IM ≥ 35 anos e por Outros Motivos	12
Gráfico 6. Indicações que levaram à realização da AMN.....	13
Gráfico 7. Semanas de gestação na data da realização da AMN	13
Gráfico 8. Grupo sanguíneo das grávidas	14
Gráfico 9. Resultados dos cariótipos obtidos pela análise do LA	14
Gráfico 10. Cromossomopatias	15
Gráfico 11. Semana de gestação em que ocorreu o parto	16
Gráfico 12. Alterações dos cariótipos por ano de realização do teste	17
Gráfico 13. Alterações dos cariótipos segundo a faixa etária	18
Gráfico 14. Alterações dos cariótipos por indicação que levou à realização da AMN	18
Gráfico 15. Número de AMN realizado exclusivamente por IM em cada ano e as alterações detectadas em cada ano	22
Gráfico 16. Distribuição etária das grávidas que realizaram AMN exclusivamente por IM.....	23
Gráfico 17. Alterações dos cariótipos segundo a faixa etária no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM	24
Gráfico 18. Número de AMN realizado por todas as causas excepto IM e alterações detectadas em casa ano	27

Gráfico 19. Distribuição etária das grávidas que realizaram AMN por todos os motivos excepto IM	28
Gráfico 20. Alterações dos cariótipos segundo a faixa etária no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM	28
Gráfico 21. Alterações dos cariótipos segundo as várias indicações no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM	29
Gráfico 22. Cromossomopatias encontradas no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM	30
Gráfico 23. Risco de ter um RN com Síndrome de Down (T21) em função da IM.....	39

Índice de Ilustrações

Figura 1. Amniocentese.....	2
Figura 2. Ângulo frontomaxilar num feto normal (a) e num feto com T21 (b)...	34
Figura 3. Ecografia de um feto com TN aumentada	35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Motivos que levaram à realização de IMG.....	15
Tabela 2. Cromossomopatias encontradas consoante o motivo que levou à realização de AMN	19
Tabela 3. Valores p segundo as várias indicações que levaram à realização da AMN	20
Tabela 4. Odds Ratio para cada indicação de AMN	21
Tabela 5. Motivos que levaram à realização de IMG no grupo de grávidas que realizou AMN exclusivamente por IM	24
Tabela 6. Valores p segundo as classes de idade no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM	25
Tabela 7. OR segundo as classes de idade no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM	26
Tabela 8. Motivos que levaram à realização de IMG no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM	30
Tabela 9. Rentabilidade da AMN segundo as várias indicações e faixas etárias	31
Tabela 10. Risco estimado para trissomias 21, 18 e 13 em relação à idade materna	32
Tabela 11. Comparação entre a taxa de detecção (TD) para uma taxa de falsos-positivos de 5%, de diferentes métodos de rastreio da T21	36

Abreviaturas

DPN – Diagnóstico Pré-Natal

CHCB – Centro Hospitalar Cova da Beira

AMN – Amniocentese

DGS – Direcção-Geral da Saúde

IMG – Interrupção Médica da Gravidez

T21 – Trissomia 21

TN – Translucência aumentada

IM – Idade Materna

LA – Líquido Amniótico

ON – Osso Nasal

β -hCG – subunidade β da Gonadotrofina Coriónica Humana

PAPP-A – Proteína Plasmática A Associada a Gestação

OR – Odds Ratio

TD – Taxa de Detecção

Introdução

O diagnóstico pré-natal (DPN) consiste num conjunto de procedimentos que são executados para determinar se um embrião ou feto é portador de uma anomalia congénita (1). O DPN pode enquadrar-se como uma medida de prevenção secundária de doenças genéticas e malformações congénitas, sendo o aconselhamento genético considerado prevenção primária.

Existem vários métodos de DPN que podem ser aplicados em diferentes momentos da gestação. Uns são invasivos, como a amniocentese (AMN), a biopsia de vilosidades coriônicas e a cordocentese, com riscos tanto para a grávida como para o feto, e outros inócuos, como a ecografia e o rastreio bioquímico (2). A AMN é um dos métodos invasivos mais antigo de avaliação fetal tendo sido usada inicialmente para o tratamento de poliídramnios (3) O uso da AMN como método de DPN foi documentado pela primeira vez em 1966 quando Steele e Breg mostraram que a constituição cromossómica do feto poderia ser determinada pela análise de células cultivadas do líquido amniótico (LA) (4,5).

A AMN realiza-se idealmente entre as 15 e 16 semanas (6) e consiste na aspiração transabdominal, com uma agulha fina, dum pequena quantidade (cerca de 20 ml) de LA do saco gestacional que envolve o feto (Figura1) (7). O risco de lesão do feto produzido pela AMN é quase nulo, no entanto, podem surgir complicações nomeadamente hemorragias, infecções, perda abundante de LA e aborto (7). Existe apenas um estudo randomizado para avaliação do risco de perda gestacional após AMN em que a taxa total de perda gestacional em pacientes submetidas a AMN foi 1% superior à registada nos controles (8). Por outro lado, pode ainda ser necessário repetir o procedimento em 1% dos

casos devido a resultado inconclusivo. Os resultados do teste geralmente ficam disponíveis dentro de 3-5 semanas.

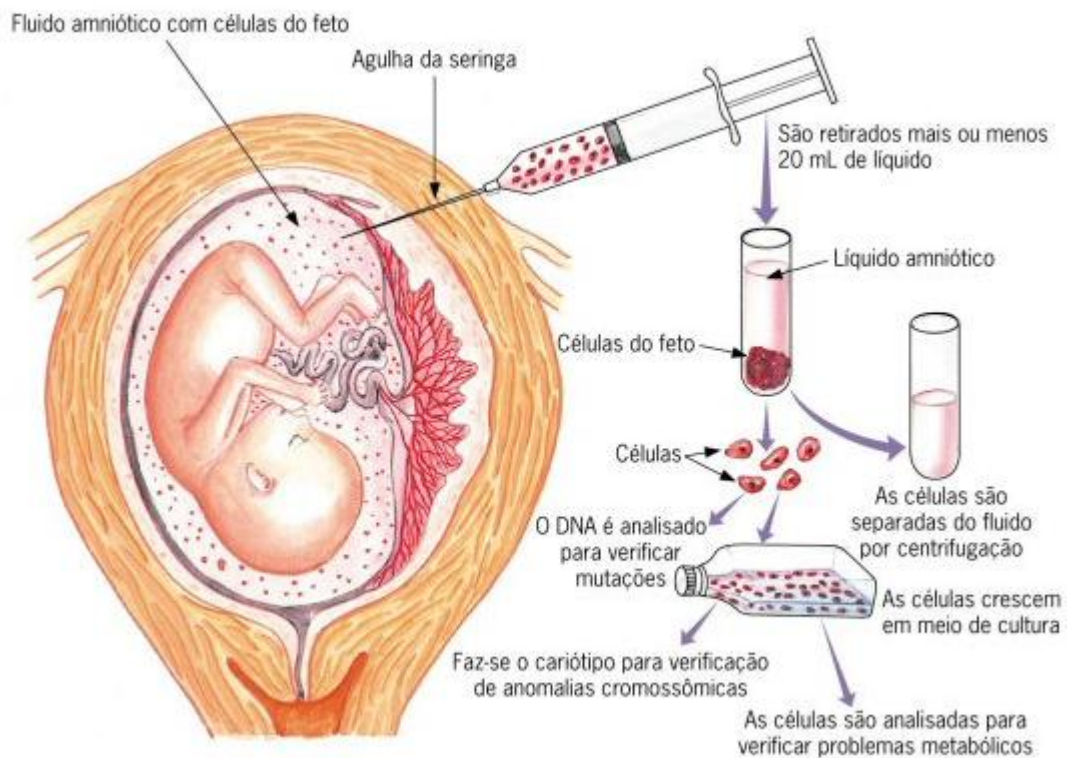


Figura 1. Amniocentese (fonte: sobiologia, 2008.)

O despacho 5411/1997 (2ª Série) n.º 180 de 06 de Agosto de 1997 (II série) determina no ponto 2.1 a população em risco: para efeitos de DPN, são consideradas grávidas de risco, quando se verifica uma das seguintes situações:

- idade superior a 35 anos
- filho anterior portador de cromossomopatia
- progenitor portador de comossomopatia equilibrada
- suspeita ecográfica de anomalia congénita fetal
- alteração de valores de marcadores serológicos maternos

- f) risco elevado de recorrência de doença genética não cromossómica
- g) risco elevado de efeito teratogénico (infeccioso, medicamentoso ou outro).

Proponho-me analisar os dados das AMN realizadas no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) desde a sua implementação (Dezembro de 2000) até ao final de 2008, considerando estes diferentes critérios para a realização de AMN. Pretende-se avaliar a validade de cada critério como indicação para AMN.

Métodos

1. Tipo de Estudo

Este estudo caracteriza-se por ser um estudo transversal, sendo os dados recolhidos num só momento através de análise documental (processos clínicos), sem existir intervenção. É um estudo retrospectivo uma vez que investiga o que aconteceu num período anterior à recolha dos dados.

A selecção das grávidas para a realização de AMN foi levada a cabo por Médicos de Medicina Geral e Familiar que integram os diversos Centros de Saúde ou por Médicos Obstetras, consoante os critérios anteriormente referidos no despacho 5411/1997:

- a) idade superior a 35 anos (9,10,11)
- b) filho anterior portador de cromossomopatia
- c) progenitor portador de cromossomopatia equilibrada
- d) suspeita ecográfica de anomalia congénita fetal (como a medida da translucência da nuca (TN) acima do percentil 95 (12,13,14,15))
- e) alteração de valores de marcadores serológicos maternos (16,17,18,19)
- f) risco elevado de recorrência de doença genética não cromossómica
- g) risco elevado de efeito teratogénico (infeccioso, medicamentoso ou outro).

O estudo foi aprovado pelo Conselho Administrativo do CHCB: nº 97/2009.

2. População em Estudo

A população deste estudo foi o universo (766) de grávidas que realizaram AMN no CHCB desde o início da implementação deste exame nesta instituição (Dezembro de 2000) até Dezembro de 2008.

Considerou-se realização de AMN quando houve colheita de LA para análise: como tal foram excluídas deste estudo 5 “tentativas falhadas” pois já que não se colheu LA, também não se obteve resultado de cariótipo.

3. Método de recolha de dados

Durante cerca de meio ano, após obtenção da autorização necessária e conservando-se o anonimato, consultaram-se os processos clínicos de todas as grávidas que realizaram AMN no Hospital e período anteriormente referidos. Foram consultados os processos informáticos das grávidas em questão, mas devido à falta de informação necessária procedeu-se ao levantamento de vários processos clínicos em formato tradicional (papel) para obter o máximo de informação possível.

Foram colhidos os seguintes dados e colocados no software Microsoft Office Excel 2003:

- idade da grávida
- data da realização do exame
- idade gestacional da grávida local de residência da grávida
- motivo (indicação) que levou à realização da AMN
- grupo sanguíneo
- resultado do cariótipo
- semanas de gestação na altura do parto
- peso dos recém-nascidos

Alguns partos não ocorreram nesta instituição uma vez que os nascimentos prematuros (inferior a 35 semanas) são encaminhados para Coimbra e a área de residência de algumas grávidas não se localizava na zona de referência deste Hospital. Como tal não foi possível recolher alguns dados.

4. Variáveis

Entende-se por variável dependente a “característica que aparece ou muda quando o investigador aplica, suprime ou modifica a variável independente” (20). Neste estudo a variável dependente foi o resultado do cariótipo fetal (qualitativa nominal dicotómica) sendo o resultado normal ou alterado. Consideraram-se ainda subgrupos dentro dos resultados normais (46XX e 46 XY) e alterados (por exemplo T21, 47XXX, 47XXY e 45X).

Por outro lado, a variável independente entende-se como a “dimensão ou característica que o investigador manipula deliberadamente para conhecer o seu impacto numa outra variável – a variável dependente” (20)

As variáveis independentes neste trabalho foram:

- idade da grávida (em anos)
- idade da grávida agrupada em classes de 4 anos
- data da realização do exame (em anos)
- local de residência da grávida
- semanas de gestação em que a grávida se encontrava
- motivo (indicação) que levou à realização da AMN
- grupo sanguíneo
- semanas de gestação na altura do parto
- peso dos recém-nascidos

A variável “data da realização do exame” tomou os seguintes valores: 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008.

Quanto à variável “local de residência da grávida” constituíram-se dois grupos: as grávidas cuja residência pertencia à área coberta pelo CHCB, e as grávidas fora desta área.

No que diz respeito ao “motivo que levou à realização da AMN” agruparam-se da seguinte forma:

- idade (≥ 35 anos na altura do parto)
- TN aumentada
- rastreio bioquímico positivo
- infecções (citomegalovírus, rubéola, varicela, toxoplasmose)
- alterações anteriores (filho anterior com cromossomopatia, malformação fetal anterior, abortos anteriores, familiares directos com anomalia genética)
- alterações ecográficas (como massas cervicais, malformações cardíacas, mielomeningocelos, dilatações pielocaliciais - neste grupo excluiu-se a TN aumentada)
- outras causas (ansiedade, patologias em familiares não directos)

Considerou-se idade ≥ 35 anos na altura do parto visto que o limite dos 35 anos tem em conta a idade da grávida na altura do parto e não na altura da concepção.

Foi considerada “TN aumentada” quando o valor medido na ecografia do primeiro trimestre (realizada entre 11-13⁺⁶ semanas de gestação) se

encontrava acima do percentil 95 (todas as grávidas que realizaram AMN já tinham feito ecografia do primeiro trimestre).

No grupo sanguíneo temos 8 opções possíveis: A, B, AB e 0, cada um deles pode ser Rh positivo ou negativo.

5. Tratamento estatístico dos dados

Na colheita inicial dos dados e na realização de gráficos e tabelas utilizou-se o software Microsoft Office Excel 2003.

O conjunto das informações obtidas foi analisado no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 17.0[®] para Windows[®].

Inicialmente os dados foram analisados de acordo com a metodologia descritiva usual (frequências, médias, modas, desvios-padrão, valor máximo e valor mínimo).

Para analisar a relação de independência entre as variáveis qualitativas, utilizou-se o Fisher's Exact Test (21). Considerou-se haver associação (dependência) entre as variáveis quando o valor de prova (valor p) foi inferior a 0,05. Na aplicação deste teste utilizaram-se variáveis dicotómicas que são referidas na secção dos resultados.

Actualmente muitos investigadores preferem analisar a relação entre duas variáveis de escala nominal (para tabelas 2x2), através do rácio de produtos cruzados (Odds Ratio-OR). O OR mede a associação entre duas variáveis nominais, em que uma das variáveis designadas por factor é de ocorrência anterior à outra, designada de acontecimento (21).

Assim, calcularam-se, ainda OR para os vários motivos que levaram à realização da AMN e para as categorias [34,37], [38,41] e [42,45] do grupo que

realizou AMN exclusivamente por IM. Quanto maior o valor de OR obtido, maior o risco de haver alteração do cariótipo. Considera-se haver diferenças significativas quando o valor 1 não pertence ao IC obtido (neste caso a 95%).

Por uma questão prática, devido ao número reduzido (apenas 4), as AMN realizadas em Dezembro de 2000 juntaram-se ao grupo de AMN realizadas no ano de 2001 na análise estatística.

Resultados

1. Análise descritiva do total de dados recolhidos

Inicia-se a apresentação dos resultados com o gráfico 1 que mostra a evolução do número de AMN realizadas no CHCB ao longo dos 8 anos analisados (n=766):

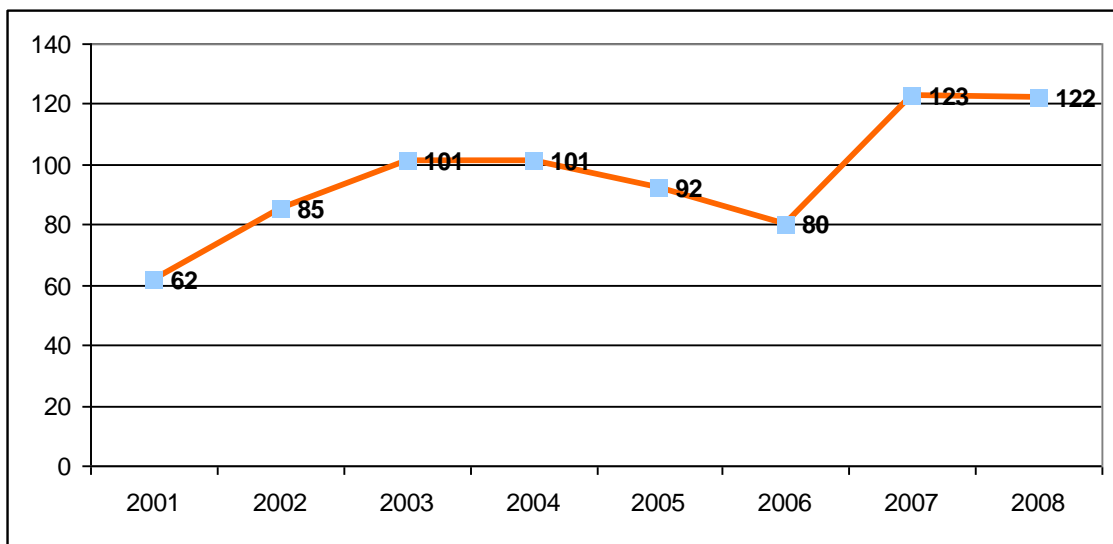


Gráfico 1. Número de AMN realizado em cada ano

No que se refere à residência das grávidas, consideraram-se dois grupos: as grávidas cuja área de residência pertencia ao CHCB (n=709) e as grávidas que não pertenciam a esta área (n=45) (gráfico 2).

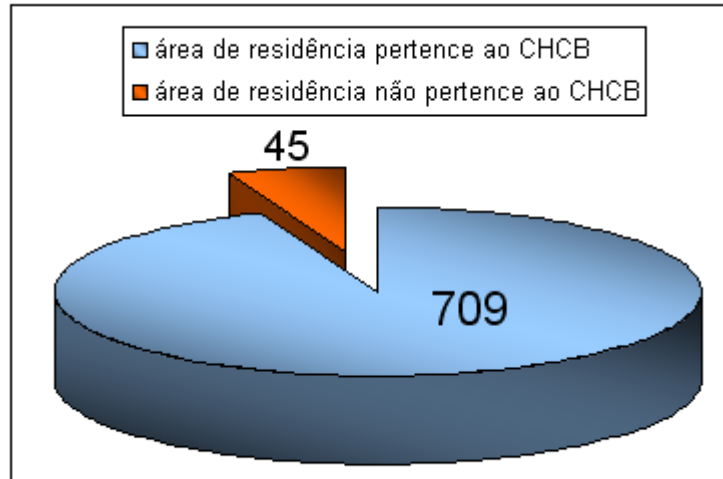


Gráfico 2. Residência das grávidas

No gráfico 3 apresenta-se a distribuição etária das grávidas, sendo a média de idade $35,13 \pm 4,41$ anos.

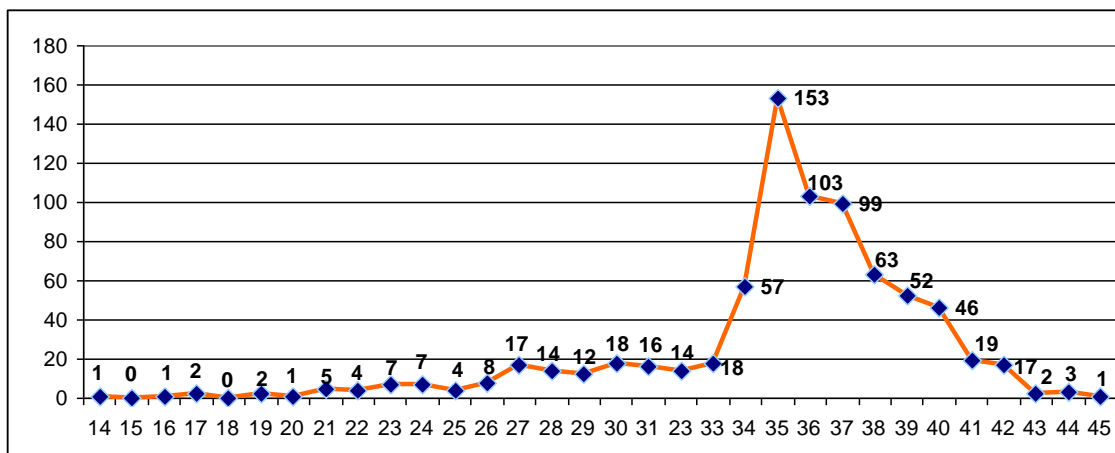


Gráfico 3. Distribuição etária das grávidas que realizaram AMN

Para uma melhor visualização do panorama referente à variável “IM”, construiu-se o gráfico 4 em que se agruparam as idades em classes de 4 anos.

Das 766 grávidas, 615 (80,3%) tinham 34 anos ou mais.

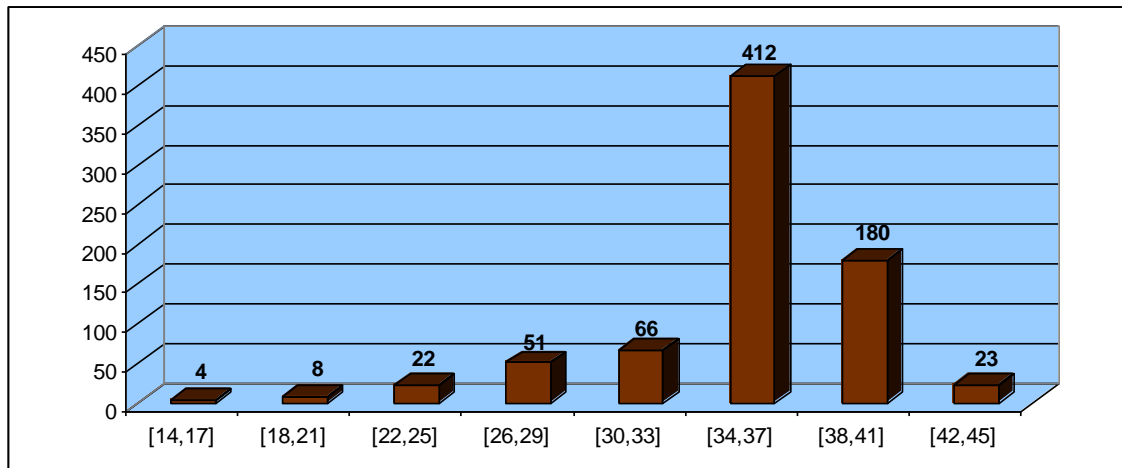


Gráfico 4. IM agrupada em classes de 4 anos

Das 766 grávidas que realizaram AMN, 76,4% tinham como única indicação $IM \geq 35$ anos (na altura do parto) e as restantes (23,6%), outros motivos (gráfico 5).

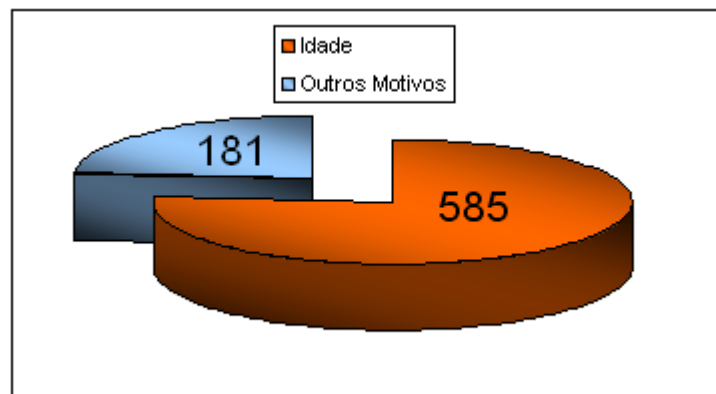


Gráfico 5. Número de AMN por $IM \geq 35$ anos e por Outros Motivos

No gráfico 6 observam-se as várias indicações que levaram à realização de AMN.

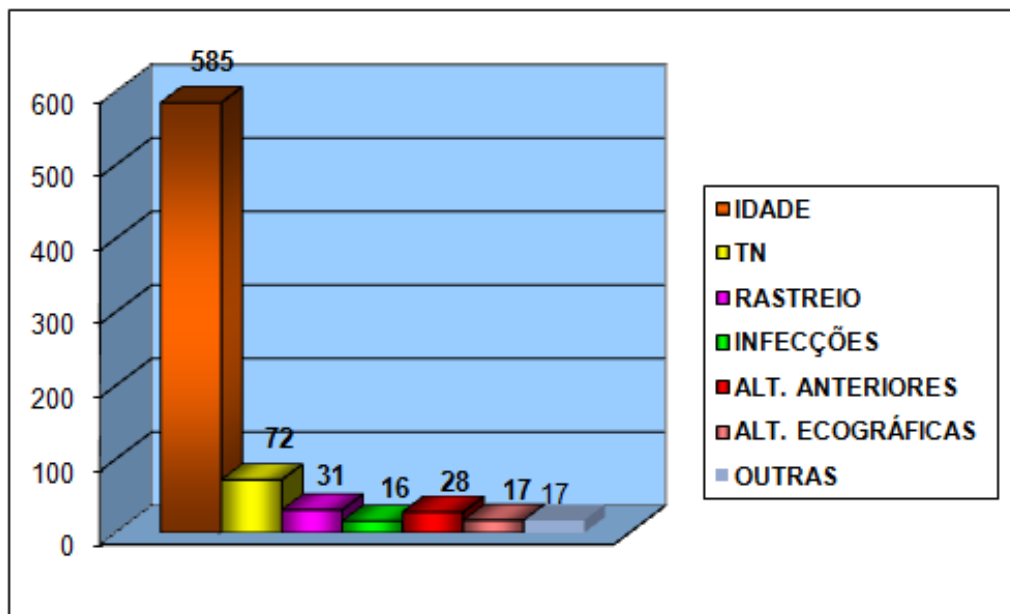


Gráfico 6. Indicações que levaram à realização da AMN

Quanto às semanas de gestação (gráfico 7) em que foi realizada a AMN, dos 739 dados disponíveis, a média foi $16,83 \pm 1,51$.

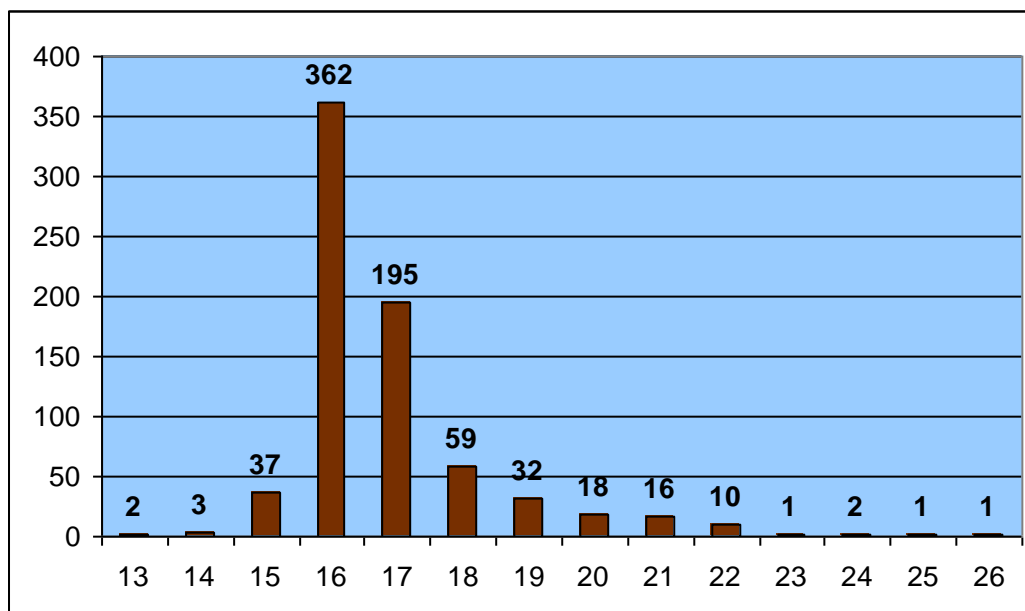


Gráfico 7. Semanas de gestação na data da realização da AMN

No que diz respeito ao grupo sanguíneo das grávidas, a distribuição pelos grupos do sistema AB0 e Rh está representada no gráfico 8 (754 dados disponíveis).

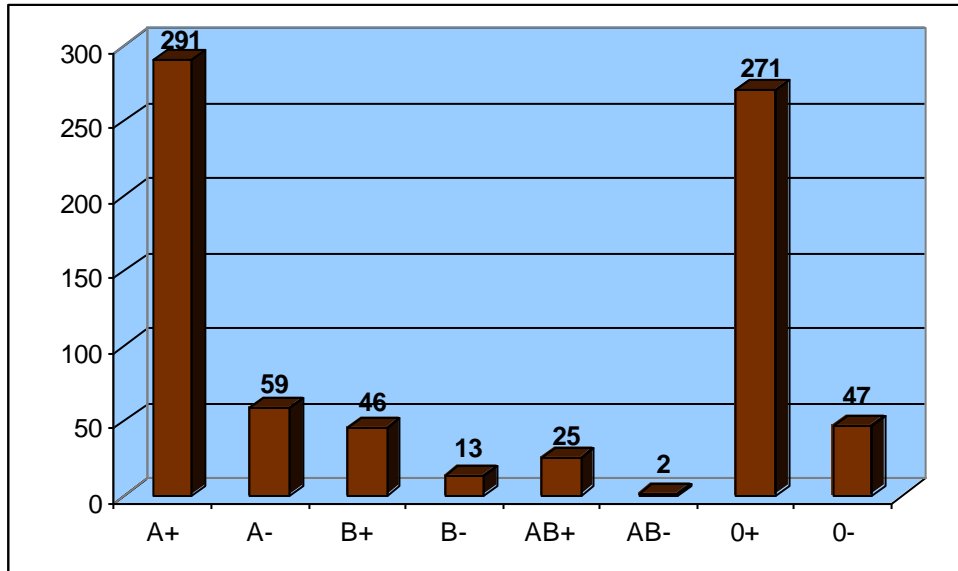


Gráfico 8. Grupo sanguíneo das grávidas

No gráfico 9 apresentam-se os resultados das AMN, onde se observam 752 (98,2%) cariótipos normais sendo 383 46 XX (sexo feminino), 369 46 XY (sexo masculino). Obtiveram-se ainda 14 cariótipos alterados.

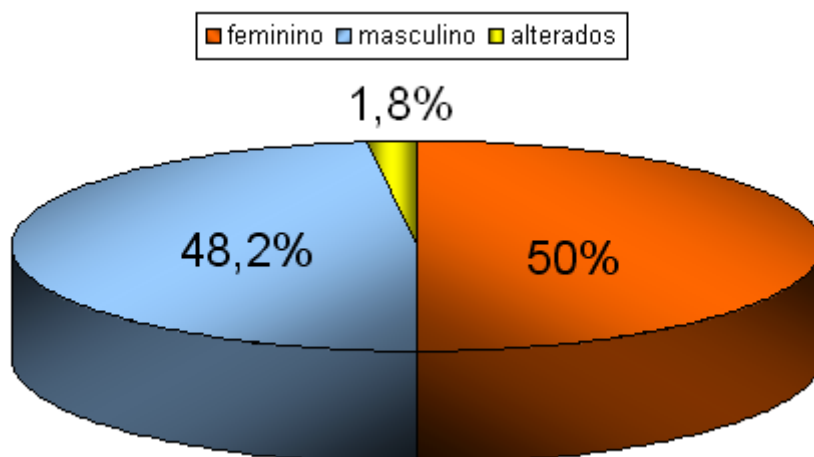


Gráfico 9. Resultados dos cariótipos obtidos pela análise do LA

O gráfico 10 representa a distribuição das 14 cromossomopatias encontradas.

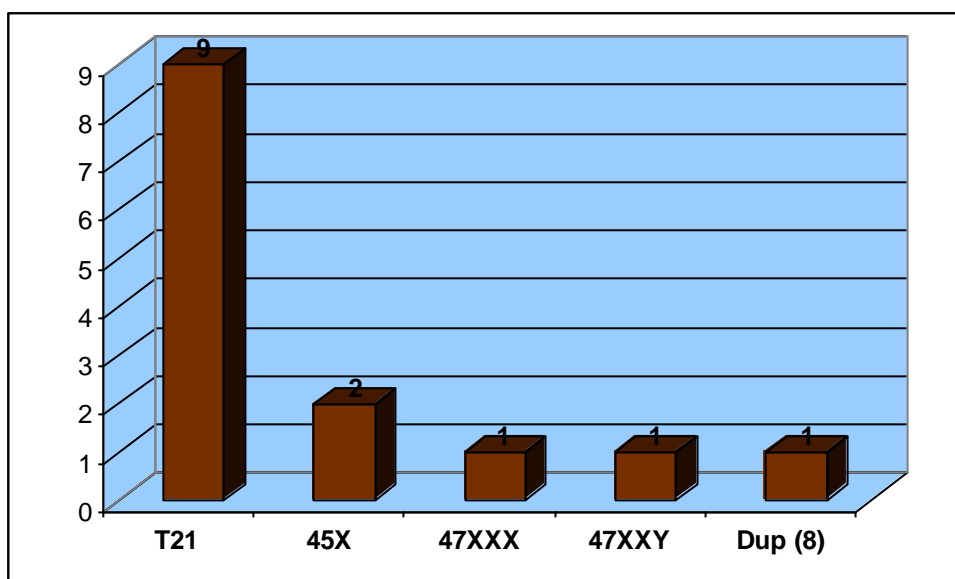


Gráfico 10. Cromossomopatias

Foram realizadas 20 IMG, cujos motivos estão apresentados na tabela 1. Destas IMG, 5 foram realizadas no grupo que fez AMN exclusivamente por IM e as restantes 15 no grupo que realizou por “Outros Motivos”.

Motivo	N	Motivo	N
Trissomia 21	9	Acondroplasia	1
45 X (Síndrome de Turner)	2	Cardiopatia - HVE	1
47 XXX (triplo X)	1	46 XY + dup (8)	1
47 XXY (Klinefelter)	1	Tumor cerebral	1
Malformação cardíaca fetal	1	Grávida com carcinoma da mama	1
Mielomeningocelo	1	TOTAL	20

Tabela 1. Motivos que levaram à realização de IMG

O gráfico 11 apresenta os 574 dados disponíveis relativos à semana em que ocorreu o parto.

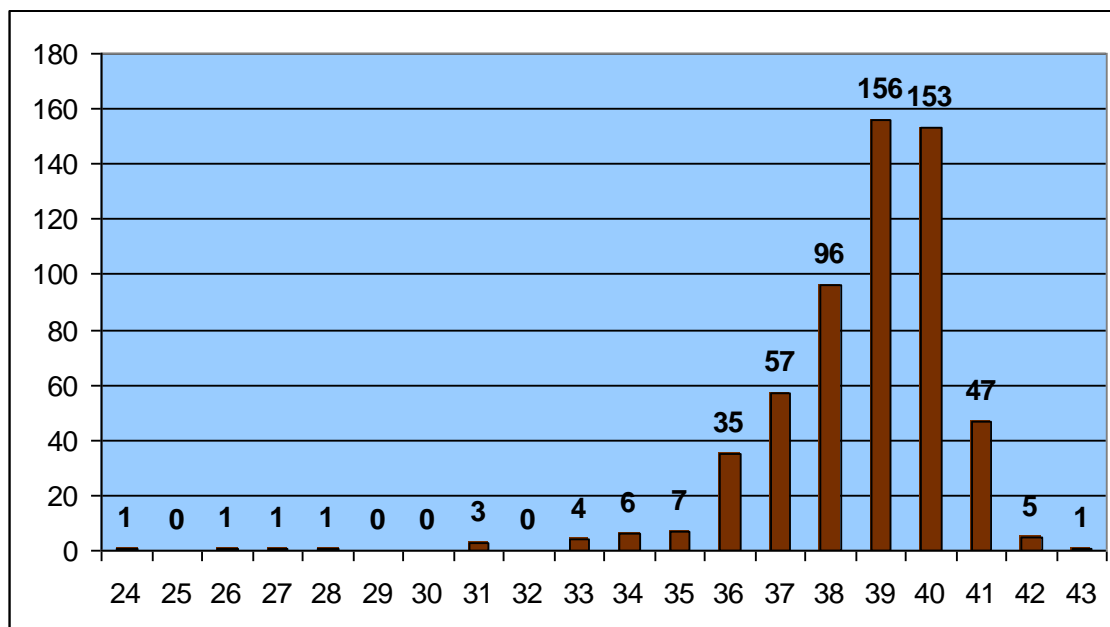


Gráfico 11. Semana de gestação em que ocorreu o parto

Quanto ao peso dos recém-nascidos, a média foi $3173,87 \pm 513,33g$, sendo o mínimo 630g e o máximo 4530g. Considerado baixo peso $<2500 g$ e alto peso $>4000 g$, obtivemos 52 com baixo peso e 33 com alto peso. De salientar que apenas se obtiveram dados de 626 recém-nascidos.

1.1 Representação gráfica da associação entre variáveis

Ao calcular, através do Fisher's Exact Test, o valor p para as variáveis "resultado do cariótipo" e "data de realização do exame" obteve-se um valor de $p=0,794$ pelo que se conclui que não há associação entre estas variáveis. Ao representar no mesmo gráfico (gráfico 12) as AMN realizadas em cada ano e os resultados alterados obtidos temos o seguinte:

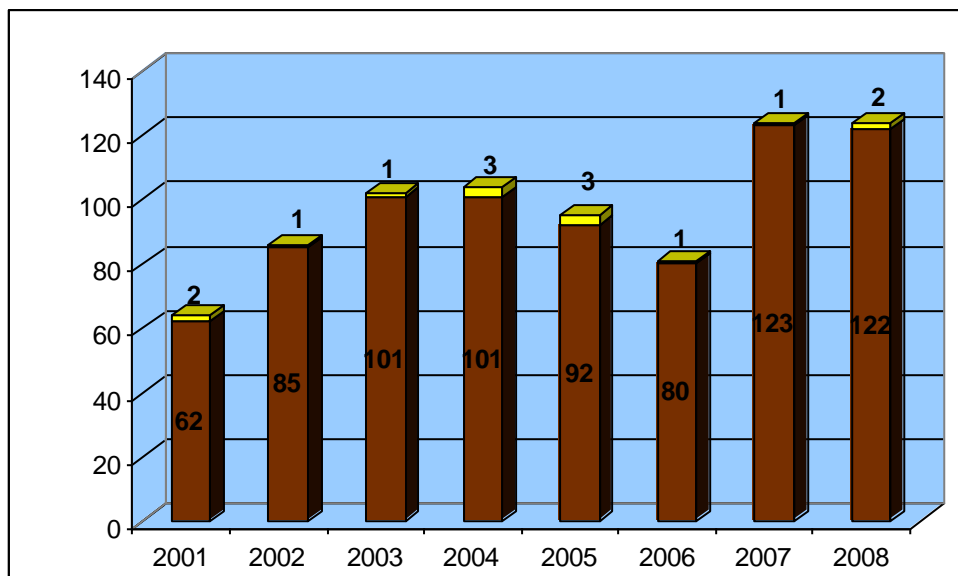


Gráfico 12. Alterações dos cariótipos por ano de realização do teste

No gráfico 13 podemos observar as alterações de cariótipo consoante a faixa etária das grávidas.

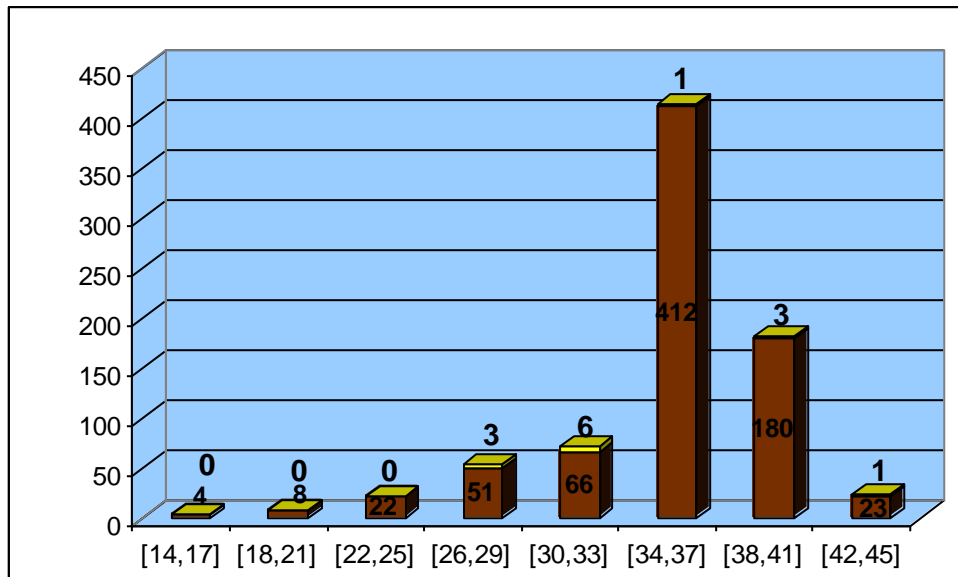


Gráfico13. Alterações dos cariótipos segundo a faixa etária

Ao representar um gráfico associando as variáveis “indicações da AMN” e “resultados alterados” (gráfico 14), observa-se:

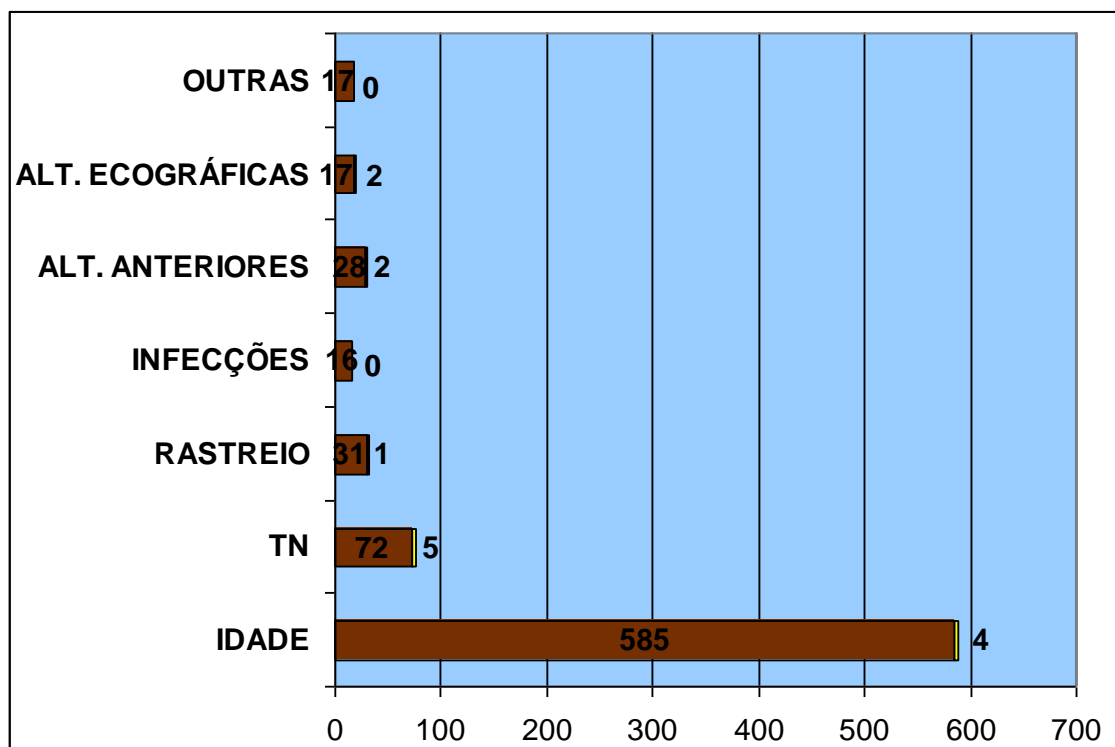


Gráfico 14. Alterações dos cariótipos por indicação que levou à realização da AMN

Na tabela 2 pode-se observar as cromossomopatias encontradas consoante o motivo que levou à realização da AMN.

		Cromossomopatias						Total
		Normais	T21	45X	47XXX	47XXY	Duplicação 8	
Causas	TN	67	4	1	0	0	0	72
	Rastreio bio +	30	1	0	0	0	0	31
	Infecções	16	0	0	0	0	0	16
	Alt. anteriores	26	1	0	0	0	1	28
	Alt. ecográficas	15	1	1	0	0	0	17
	Outras	17	0	0	0	0	0	17
	Idade	581	2	0	1	1	0	585
	Total	752	9	2	1	1	1	766

Tabela 2. Cromossomopatias encontradas consoante o motivo que levou à realização de AMN

1.2 Cálculo do valor de prova (valor p) e de Odds Ratio

Para saber se há associação entre a variável “resultado do cariótipo” e as diferentes indicações que levaram à realização da AMN, aplicou-se o Fisher’s Exact Test entre duas variáveis dicotômicas, ou seja entre “resultado do cariótipo” (1-alterado, 0-normal) e “fazer AMN por TN ou não” (1-fez AMN por TN aumentada, 0-não fez AMN por TN aumentada) e assim sucessivamente.

	AMN	Cariótipo alterado	Proporção	Valor p
TN	72	5	5/72=0,069	0,007
Não TN	694	9	9/694=0,013	
Rastreio	31	1	1/31=0,032	1,000
Não rastreio	735	13	13/735=0,018	
Infecções	16	0	0	1,000
Não infecções	750	14	14/750=0,019	
Alterações anteriores	28	2	2/28=0,071	0,089
Não alt. anteriores	738	12	12/738=0,016	
Alterações ecográficas	17	2	2/17=0,118	0,036
Não alt. ecográficas	749	12	12/749=0,016	
Outras	17	0	0	1,000
Não outras	749	14	14/749=0,019	
Idade	585	4	4/585=0,007	<0.001
Não idade	181	10	10/181=0,055	

Tabela 3. Valores p segundo as várias indicações que levaram à realização da AMN

Ao calcular OR de para cada indicação, com IC a 95%, obtém-se a tabela 4:

Causas	Odds Ratio (IC 95%)
IDADE	0,118 (0,036-0,380)
TN	5,680 (1,850-17,437)
RASTREIO	1,851(0,234-14,619)
INFECÇÕES	0,979 (0,968-0,989)
ALT. ANTERIORES	4,654 (0,991-21,866)
ALT. ECOGRÁFICAS	8,189 (1,684-39,829)
OUTRAS	0,977 (0,967- 0,988)

Tabela 4. Odds Ratio para cada indicação de AMN

2. Análise descritiva dos dados referentes ao grupo que realizou AMN exclusivamente por IM

O gráfico 15 mostra a evolução do número de AMN realizadas exclusivamente por IM no CHCB ao longo dos 8 anos analisados (n=585) bem como o número cariótipos alterados por ano.

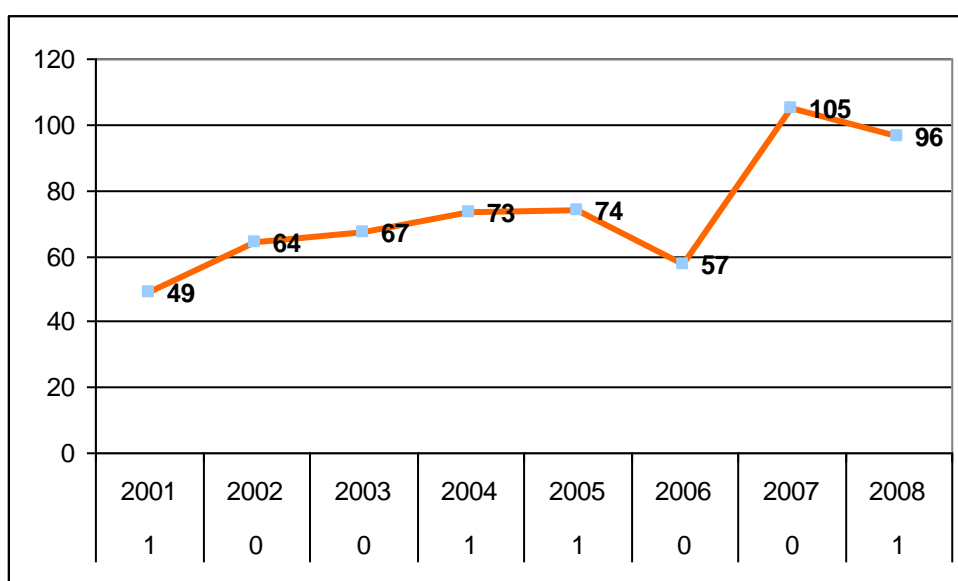


Gráfico 15. Número de AMN realizado exclusivamente por IM e as alterações detectadas em cada ano

O gráfico 16 mostra a distribuição etária das grávidas sendo média de idade $36,94 \pm 2,17$ anos.

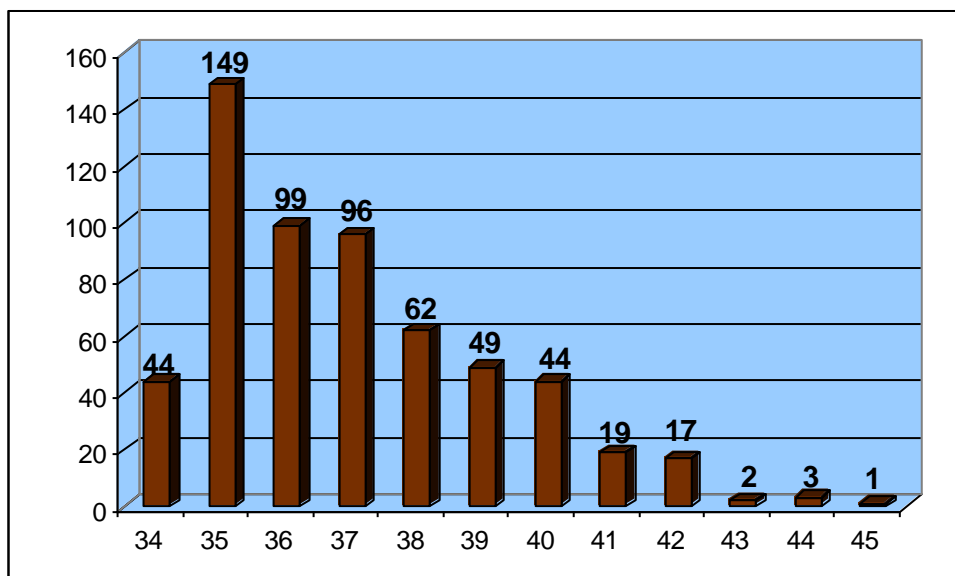


Gráfico 16. Distribuição etária das grávidas que realizaram AMN exclusivamente por IM

Quanto às semanas de gestação em que foi realizada a AMN, dos 565 dados disponíveis, a média foi $16,62 \pm 1,19$ variando entre a 14^a e 22^a semanas de gestação. A 16^a semana de gravidez foi a mais comum para a realização da AMN (n=296).

Quanto aos resultados das AMN, 581 (99,3%) cariótipos foram normais sendo 293 (50,1%) 46 XX (sexo feminino), 369 (49,2%) 46 XY (sexo masculino). Obtiveram-se ainda 4 (0,7%) cariótipos alterados.

No gráfico 17 podemos observar as alterações de cariótipo consoante a faixa etária das grávidas.

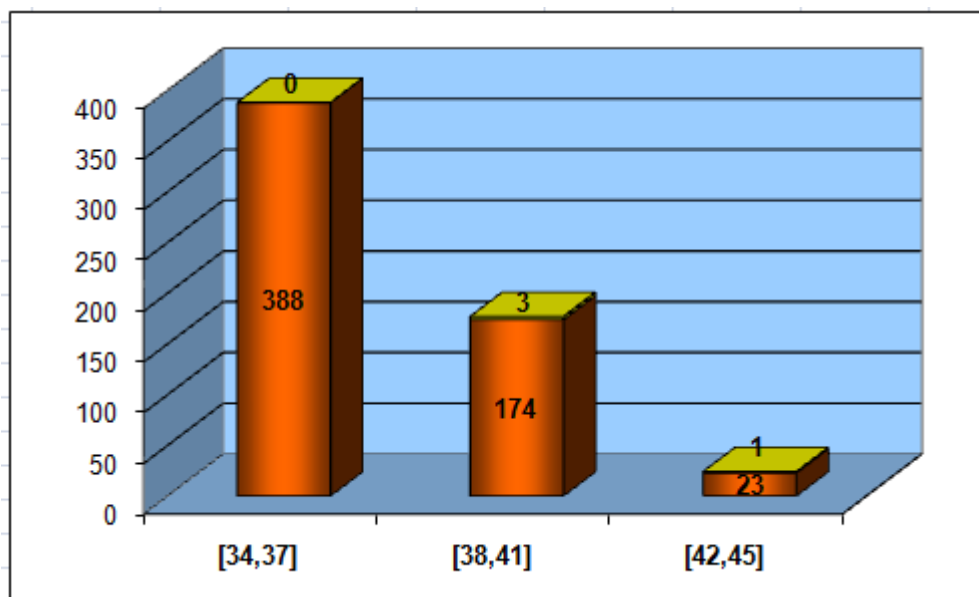


Gráfico 17. Alterações dos cariótipos segundo a faixa etária no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM

As 4 cromossomopatias encontradas nos cariótipos alterados corresponderam a duas T21, um 47XXX e um 47 XXY.

Foram ainda realizadas 5 IMG cujos motivos estão apresentados na tabela 5.

Motivo	N
Trissomia 21	2
47 XXX	1
47 XXY	1
Grávida com carcinoma da mama	1
TOTAL	5

Tabela 5. Motivos que levaram à realização de IMG no grupo de grávidas que realizou AMN exclusivamente por IM

2.1 Cálculo do valor de prova (valor p) e de Odds Ratio no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM

Calcularam-se os valores p entre “resultado do cariótipo” e:

- “fazer AMN por [34,37] ou não”: 1-fez AMN por [34,37], 0-não fez AMN por [34,37]
- “fazer AMN por [38,41] ou não”: 1-fez AMN por [38,41], 0-não fez AMN por [38,41]
- “fazer AMN por [42,45] ou não”: 1-fez AMN por [42,45], 0-não fez AMN por [42,45]

	AMN	Cariótipo alterado	Proporção	Valor p
[34,37]	388	0	0	0,013
Não [34,37]	197	4	4/197=0,020	
[38,41]	174	3	3/174=0,017	0,081
Não [38,41]	411	1	1/411=0,002	
[42,45]	23	1	1/23=0,043	0,149
Não [42,45]	562	3	3/562=0,005	

Tabela 6. Valores p segundo as classes de idade no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM

No grupo que realizou AMN exclusivamente por IM calcularam-se ainda os OR das 3 classes de idade (tabela7):

Classes de idade	Odds Ratio (IC 95%)
[34,37]	0,332 (0,296-0,373)
[38,41]	7,193 (0,743-69,63)
[42,45]	8,470 (0,847-84,73)

Tabela 7. OR segundo as classes de idade no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM

3. Análise descritiva dos dados referentes ao grupo que realizou AMN por outros motivos excepto IM

O gráfico 18 mostra a evolução do número de AMN realizadas por todos os motivos excepto IM ao longo dos 8 anos analisados (n=181), bem como o número de cariótipos alterados por ano.

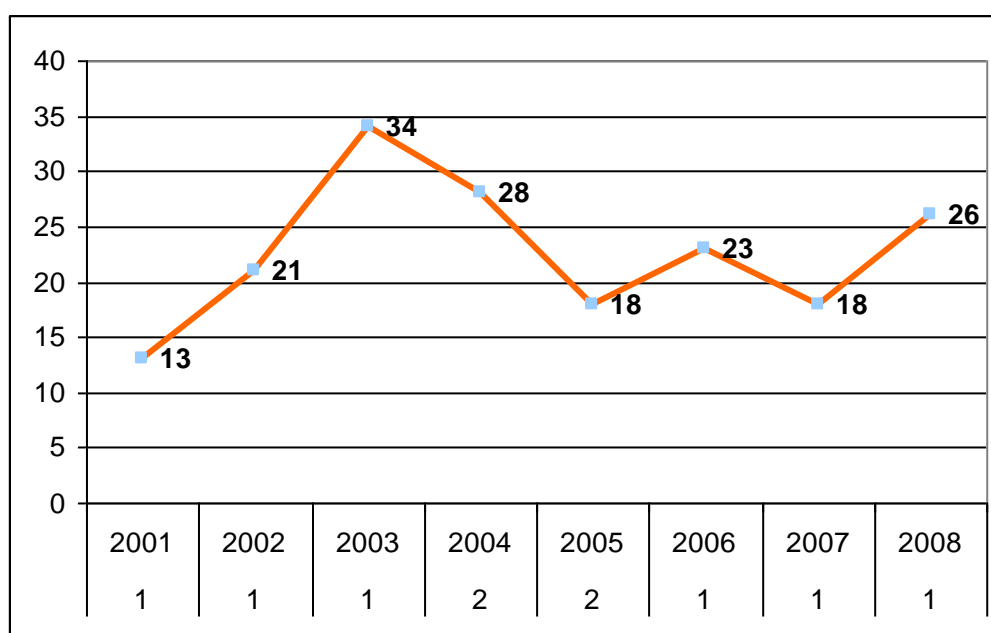


Gráfico 18. Número de AMN realizado por todas as causas excepto IM e alterações detectadas em cada ano

A média de idade das grávidas foi $29,29 \pm 4,76$ anos sendo a idade mínima 14 anos e a máxima 40 anos (gráfico 19).

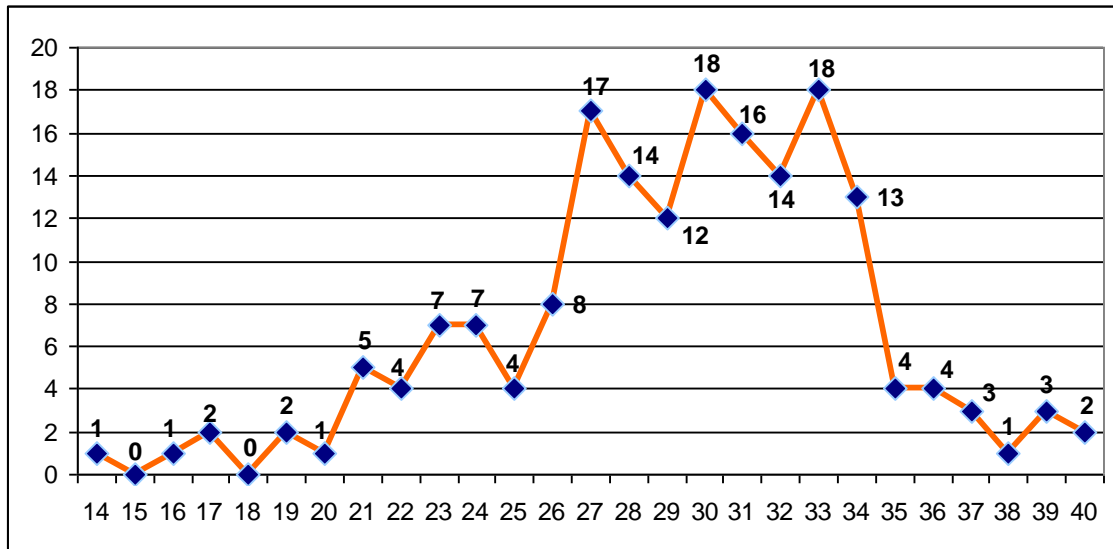


Gráfico 19. Distribuição etária das grávidas que realizaram AMN por todos os motivos excepto IM

Para uma melhor visualização do panorama referente à variável “IM” construiu-se o gráfico 20 em que se agruparam as idades em classes de 4 anos, salientando que 30 grávidas tinham idade superior a 34 anos na altura do parto.

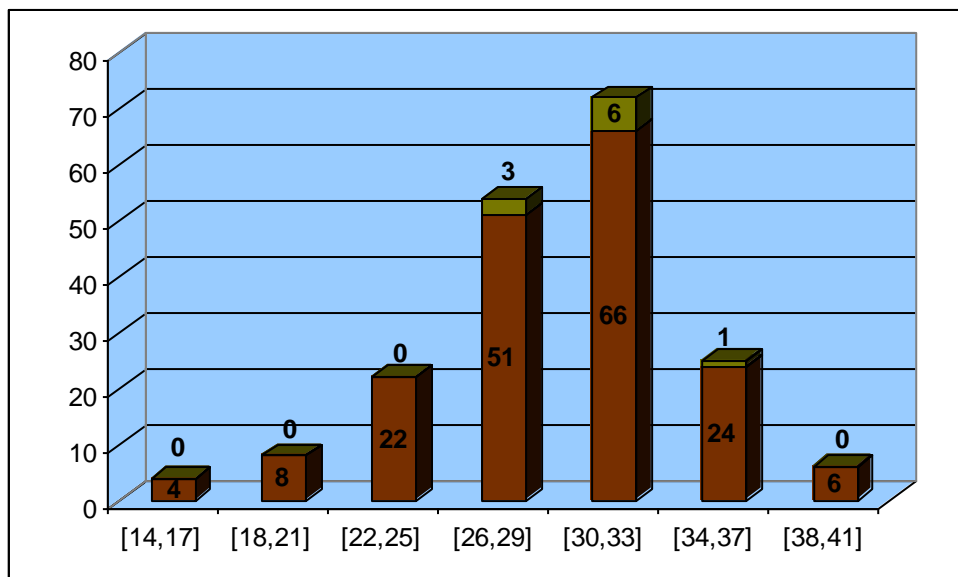


Gráfico 20. Alterações dos cariótipos segundo a faixa etária no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM

Quanto às semanas de gestação em que foi realizada a AMN, dos 174 dados disponíveis, a média foi $17,52 \pm 2,11$ variando entre a 13ª e 26ª semanas de gestação. A 16ª semana de gravidez foi a mais comum para a realização da AMN (66).

Observaram-se 171 (94,5%) cariótipos normais sendo 90 (49,7%) 46 XX, 81 (44,7) 46 XY. Obtiveram-se ainda 10 (5,5%) cariótipos alterados.

No gráfico 21 observam-se as alterações do cariótipo encontradas segundo as várias indicações que levaram à realização da AMN.

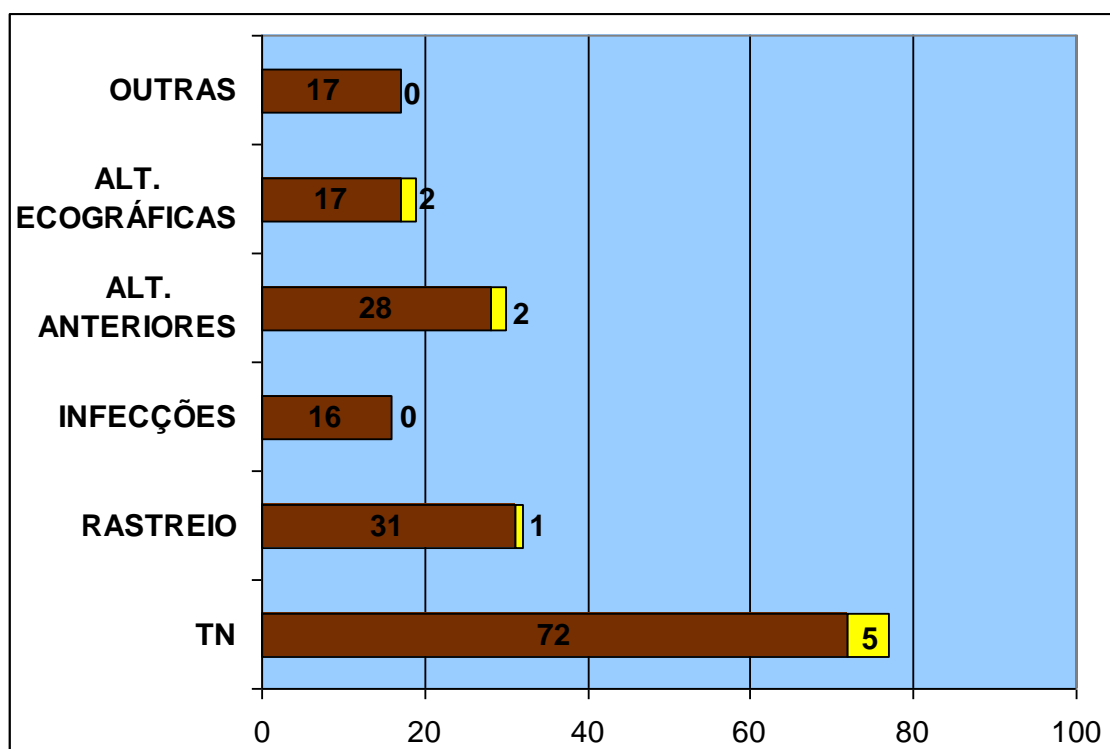


Gráfico 21. Alterações dos cariótipos segundo as várias indicações no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM

As 10 cromossomopatias encontradas nos cariótipos alterados (5,5%) corresponderam a sete T21 (3,9%), seguida de dois casos 45X (1,1%), e uma Dup 8 (0,6%) (gráfico 22).

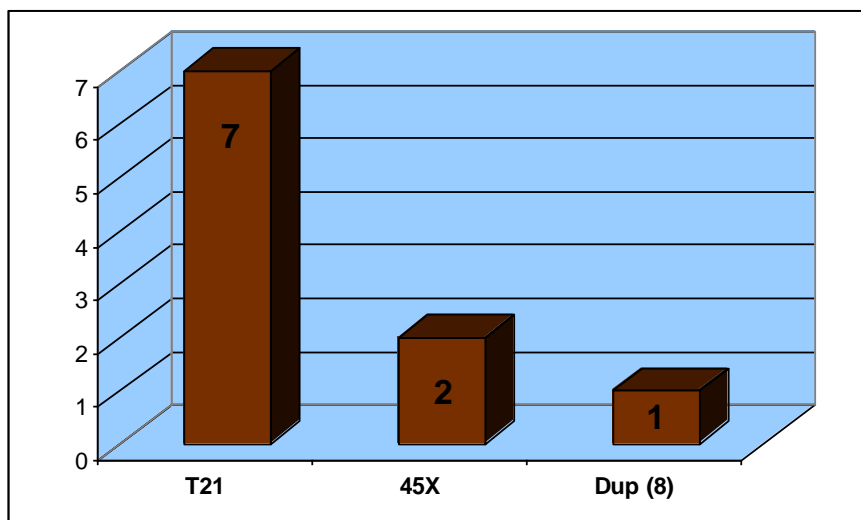


Gráfico 22. Cromossomopatias encontradas no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM

Os motivos que levaram à realização das 15 IMG estão apresentados na tabela 8.

Motivo	N	Motivo	N
Trissomia 21	7	Tumor cerebral	1
45 X	2	Mielomeningocelo	1
Acondroplasia	1	46 XY + dup (8)	1
Cardiopatía - HVE	1		
Malformação cardíaca fetal	1	TOTAL	15

Tabela 8. Motivos que levaram à realização de IMG no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM

4. Rentabilidade da AMN segundo as várias indicações e faixas etárias

	Nº de AMN	Nº de cariótipos alterados	Rentabilidade (aproximada)
Total	766	14	1/55
Idade	585	4	1/146
Idade (T21)	585	2 (T21)	1/292
Idade ≥38	193	4	1/48
Outras causas	181	10	1/18
Outras causas (T21)	181	9 (T21)	1/20
TN	72	5	1/14
TN (T21)	72	4 (T21)	1/18
Rastreio +	31	1	1/31
Alt. anteriores	28	2	1/14
Alt. ecográficas	17	2	1/8
[26,29]	51	3	1/17
[30,33]	66	6	1/11
[34,37]	412	1	1/412
[38,41]	180	3	1/60
[42,45]	23	1	1/23

Tabela 9. Rentabilidade da AMN segundo as várias indicações e faixas etárias

Discussão

O cariótipo é a carta cromossômica de uma célula, considerada como característica de um indivíduo ou de uma espécie. O cariótipo humano normal é constituído por 46 cromossomas agrupados em 23 pares (22). A cromossomopatia mais facilmente reconhecível é a numérica em que há um cromossoma extra (trissomia), um cromossoma em falta (monossomia) ou mais do que um cromossoma complementar (poliploidia). A maioria das trissomias surge pela não disjunção dos cromossomas durante a meiose (6).

Idade materna (anos)	Trissomia 21			Trissomia 18			Trissomia 13		
	Idade gestacional (semanas)			Idade gestacional (semanas)			Idade gestacional (semanas)		
	12	20	40	12	20	40	12	20	40
20	1068	1295	1527	2484	4897	18013	7826	14656	42423
25	946	1147	1352	2200	4336	15951	6930	12978	37567
30	626	759	895	1456	2869	10554	4585	8587	24856
31	543	658	776	1263	2490	9160	3980	7453	21573
32	461	559	659	1072	2114	7775	3378	6326	18311
33	383	464	547	891	1755	6458	2806	5254	15209
34	312	378	446	725	1429	5256	2284	4277	12380
35	249	302	356	580	1142	4202	1826	3419	9876
36	196	238	280	456	899	3307	1437	2691	7788
37	152	185	218	354	698	2569	1116	2090	6050
38	117	142	167	272	537	1974	858	1606	4650
39	89	108	128	208	409	1505	654	1224	3544
40	68	82	97	157	310	1139	495	927	2683
41	51	62	73	118	233	858	373	698	2020
42	38	46	55	89	175	644	280	524	1516

Tabela 10. Risco estimado para trissomias 21, 18 e 13 em relação à idade materna (Risco=1/n^o apresentado na tabela)

(Fonte: Rev.Bras.Ginecol.Obstet. vol.29 dec. 2007.)

A cromossomopatia mais conhecida e frequente é a T21 ou Síndrome de Down estimando-se a sua ocorrência em 1 para 600 nascimentos, variando este valor com a IM (tabela 10).

Esta trissomia não confere ao embrião ou feto alterações morfológicas significativas, pelo que mais de 95% dos fetos com T21 não são detectados por ecografia, sendo necessária a aplicação de métodos de rastreio (23).

O primeiro método de rastreio para T21 surgiu nos anos 70 e baseava-se apenas na IM. Por motivos financeiros e pelo risco de aborto, a AMN foi inicialmente posta à disposição das grávidas com 40 anos ou mais. Com a difusão do método, as grávidas com 35 anos ou mais passaram a incluir-se neste tipo de DPN. Nesta época este grupo representava apenas 5% do total das grávidas (23).

Nos últimos 30 anos, os países com sistema de saúde privado e os países com sistema de saúde público seguiram dois programas dogmáticos diferentes: os países pertencentes ao primeiro grupo baseiam-se no dogma de risco aumentado nas grávidas com mais de 35 anos. Os países com sistema de saúde público aderiram ao dogma de oferecer teste invasivo a 5% das mulheres com risco aumentado, pelo que a idade se elevou dos 35 para os 38 anos. Isto ocorreu porque actualmente, a percentagem de grávidas com mais de 35 anos se elevou para 15% (23). Segundo o INE, a idade em que a mãe tem o primeiro filho aumentou em média 4 anos entre 1970 e 2006 na maioria dos países (24).

Não esquecer que tendo em conta apenas a IM, a taxa de detecção de anuploidias ronda os 30% (23).

Na década de 80, verificou-se que a concentração sérica média materna, à 16ª semana de gestação, de alfa-fetoprotéina (AFP), estriol não-conjugado (uE3), gonadotrofina coriônica humana (hCG) e inibina A era significativamente diferente nas gestações com T21. Deste modo surgiu um novo método de rastreio que levava em conta não apenas a IM mas também o doseamento da concentração de vários produtos fetoplacentários na circulação da mãe permitindo seleccionar grupos de alto risco, identificavam-se já 50 a 70% dos fetos afectados por T21 (23).

Em 1866, Logdon Down identificou várias características comuns aos doentes com T21 nomeadamente a pele pouco elástica e aparentemente excessiva, o rosto achatado e o nariz pequeno (25). Estas características podem ser identificadas logo no primeiro trimestre da gravidez através da ecografia (11-13⁺⁶ semanas) traduzindo-se respectivamente em TN aumentada (12,13,14,15,26), ângulo frontomaxilar com ângulo diferente dos fetos normais (figura 2) (27) e pela não visualização do osso nasal (28,29,30).

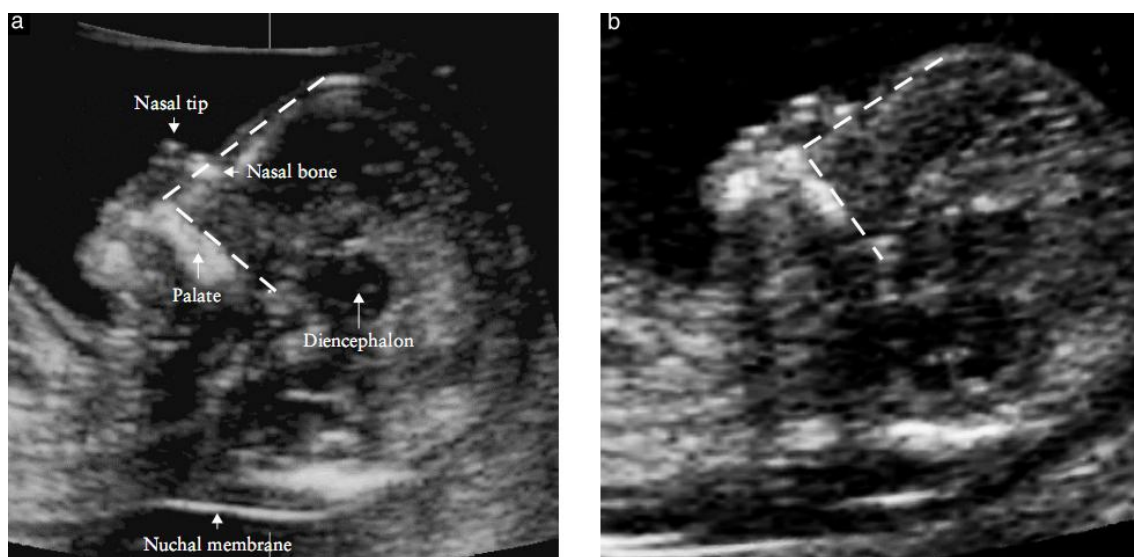


Figura 2. Ângulo frontomaxilar num feto normal (a) e num feto com T21 (b)

Assim, na década de 90 combinou-se a medida da TN entre a 11-13⁺⁶ semanas de gestação (figura 3) à IM permitindo a detecção de 75% dos fetos acometidos por T21 (23).

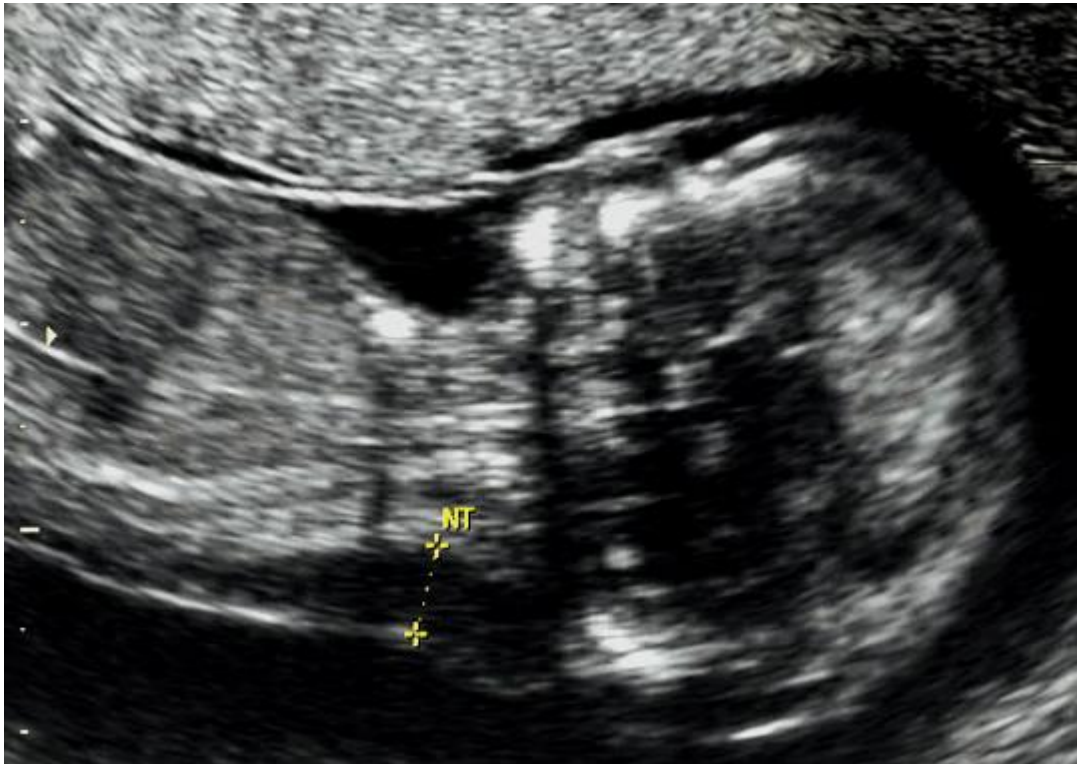


Figura 3. Ecografia de um feto com TN aumentada (fonte: fetalmed, 2009.)

Mais tarde, foram associadas à IM e medida da TN, os marcadores bioquímicos no soro materno (fracção livre da β -hCG e PAPP-A) no primeiro trimestre identificando-se 85% a 90% dos fetos acometidos para uma taxa de falsos-positivos de 5% (16,17,18,19,31). O nível sérico materno da fracção livre do β -hCG normalmente diminui com a idade gestacional. Em gestações acometidas pela T21, esse nível aumenta. O nível de PAPP-A no sangue materno geralmente aumenta com o decorrer da gravidez e, em gestações com T21, diminui. Para uma determinada idade gestacional, cada nível da fracção

livre do β -hCG e PAPP-A representa um factor de correcção que é multiplicado pelo risco *a priori* para se calcular o novo risco. Quanto mais alto o nível da fracção livre do β -hCG e mais baixo o nível de PAPP-A, mais alto o risco de T21 (23). Esta colheita deverá ser idealmente realizada na 10ª semana de gestação uma vez que a taxa de detecção de T21 atinge o seu pico (32).

Em 2001, constatou-se que 60-70% dos fetos com T21 não tinham ON visível na ecografia das 11-13⁺⁶ semanas (28,29,30). Este achado pode aumentar a taxa de detecção de cromossomopatias para valores superiores a 95%, quando combinado com os achados anteriormente descritos.

Um resumo dos métodos de rastreio referidos e da sua respectiva taxa de detecção (TD) pode ser observada na tabela 11 (23).

Método de rastreio	TD (%)
IM	30
IM + bioquímica séria do 2º trimestre (entre 15-18 semanas)	50-70
IM + TN entre 11-13 ⁺⁶ semanas	70-80
IM + TN + doseamento sérico fracção livre da B-hCG e PAPP-A entre 11-13 ⁺⁶ semanas	85-90
IM + TN + ON entre 11-13 ⁺⁶ semanas	90
IM + TN + ON + doseamento sérico fracção livre da B-hCG e PAPP-A entre 11-13 ⁺⁶ semanas	95

Tabela 11. Comparação entre a TD para uma taxa de falsos-positivos de 5%, de diferentes métodos de rastreio da T21

Além de todos estes métodos, um estudo de 2006 revelou que 74% dos fetos com T21 apresentavam regurgitação da válvula tricúspide medida por Doppler na ecografia do primeiro trimestre (33).

Outros dois estudos, um de 1998 (34) e outro de 2003 (35) revelaram que o fluxo anormal no ducto venoso medido por Doppler na 11-13⁺⁶ semanas de gestação está associado com anomalias cromossómicas, sendo anormal em 80% dos fetos com T21 e apenas 5 % dos cromossomicamente normais. Isto demonstra que a TD de cromossomopatias ainda pode elevar-se com o acréscimo de outros marcadores ainda em estudo.

Tendo em conta toda esta informação, vai proceder-se à análise dos resultados do presente estudo. Para tal, vamos ter em conta três grupos diferentes:

- Grupo que realizou AMN por todas as causas (n=766)
- Grupo que realizou AMN exclusivamente por IM (n=585)
- Grupo que realizou AMN por todas as causas excepto por IM (n=181)

Dentro do terceiro grupo vai-se avaliar as diferentes indicações para AMN.

Ao analisar o número de AMN realizadas entre 2001 e 2008, observa-se uma evolução tendencialmente crescente em cada ano nos 3 grupos anteriormente referidos. Isto está de acordo com o inicialmente referido: “Apesar da quantidade de AMN realizadas exclusivamente por IM ter vindo

aumentar no nosso país, o número de cromossomopatias detectadas em recém-nascidos tem-se mantido estável”.

Quanto às indicações que levaram à realização da AMN, a maioria das grávidas (76,4%) fez este teste pela IM igual ou superior a 35 anos na altura do parto e apenas uma pequena parcela por outras indicações (181) nomeadamente TN aumentada 72 (9,4%), rastreio bioquímico positivo 31 (4%), infecções 16 (2,1%), alterações anteriores 28 (3,7%), alterações ecográficas 17 (2,2%) e outras causas 17 (2,2%). Estes valores vão ser particularmente interessantes quando cruzados com a variável “resultado do cariótipo” como se verá mais à frente.

Quanto à IM na altura da realização da AMN, houve uma grande amplitude de idades variando entre os 14 e 45 anos. A média da IM no total das 766 grávidas foi 35,13 anos, aumentado no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM (36,94 anos) e diminuindo muito no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto por IM (29,29 anos). Isto revela que a maioria das grávidas com TN aumentada, rastreio bioquímico positivo, alterações anteriores e alterações ecográficas tinham idade muito inferior a 35 anos. Isto vai contra o que era esperado, visto que, se o risco de ter um feto com uma cromossomopatia cresce com o aumento da IM (gráfico 23), seria lógico ter mais alterações destes referidos marcadores em idades mais avançadas, como por exemplo acima dos 35 anos de idade, o que não aconteceu neste estudo.

Ao observar as classes de IM de 4 anos, há uma grande discrepância entre os dois grupos: no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM, a maioria das grávidas tinha entre 34 e 37 anos, enquanto no grupo que realizou

por outras causas, a maioria tinha idade inferior a 34 anos, sendo a moda a classe dos 30 aos 33 anos.

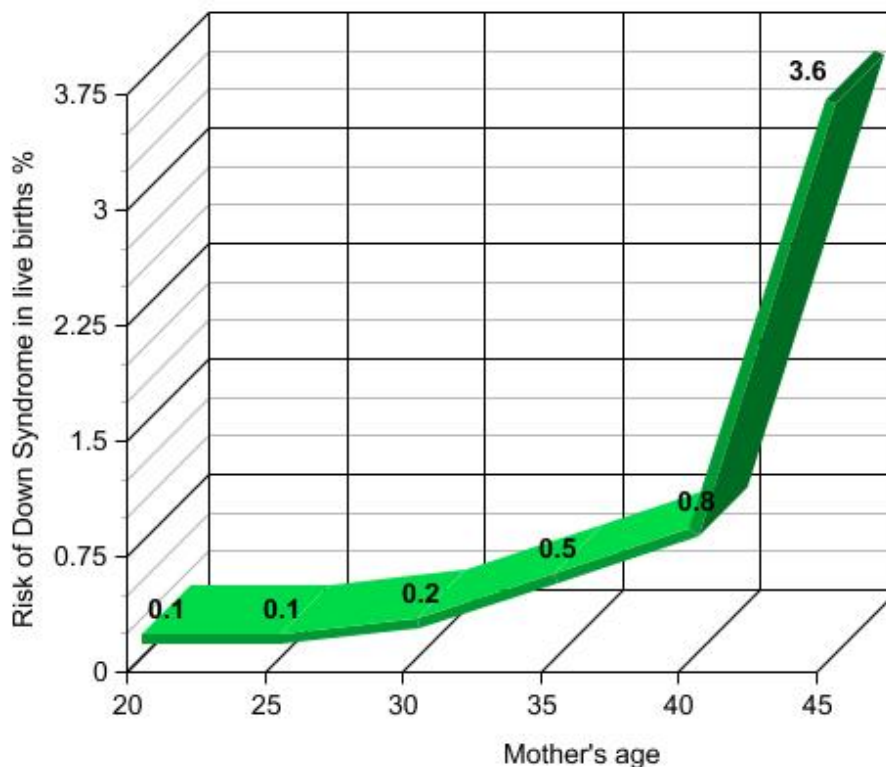


Gráfico 23. Risco de ter um RN com Síndrome de Down (T21) em função da IM (fonte: American Family Physician: Aug, 2000)

A semana de gestação em que se realizou a AMN variou entre a 13^a e 26^a semanas sendo a maioria das AMN, em todos os grupos, realizada à 16^a semana. Sabendo que o ideal de realização deste teste é entre a 15^a e 16^a semanas, pode explicar-se que os valores mais precoces se deveram a anomalias ecográficas muito aberrantes detectadas na ecografia do primeiro trimestre, com risco para a grávida e feto, e as AMN realizadas mais tardiamente deveram-se a alterações encontradas na ecografia do segundo trimestre, que não foram detectadas anteriormente.

Quanto ao grupo sanguíneo, observa-se nesta região do país um predomínio do grupo A+ e 0+ nas grávidas que realizam AMN. O registo deste parâmetro nas consultas DPN prende-se essencialmente com a administração de imunoglobulina anti-D às grávidas do sistema Rh negativo que poderão ter um filho Rh positivo e causar reacção de iso-iminização fetomaterna. Neste estudo, todas as 121 grávidas Rh negativas receberam imunoglobulina anti-D.

Quanto ao resultado do cariótipo fetal, das 766 AMN realizadas detectaram-se 14 cromossomopatias (1,8%), correspondendo a uma rentabilidade de aproximadamente 1/55.

No grupo que realizou AMN exclusivamente por IM (585 grávidas), a intenção foi detectar a ocorrência de T21, motivo fundamental pelo qual foi indicada a AMN. Neste grupo houve apenas 4 cariótipos alterados (OR=0,118), traduzindo-se numa rentabilidade de aproximadamente 1/146 (4/585), mas apenas 2 cariótipos foram T21 (rentabilidade próxima de 1/292). No entanto, a rentabilidade neste grupo sobe para 1/48 (4/193) ao considerar apenas as grávidas acima dos 37 anos de idade.

No grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM a rentabilidade foi de 1/18 (10/181). Esta rentabilidade foi ainda superior no grupo que realizou AMN por alterações anteriores, 1/14 (2/28); TN aumentada, 1/14 (5/72) e por alterações ecográficas, 1/8 (2/17). A rentabilidade para T21 no grupo que realizou AMN por todas as causas excepto IM foi de 1/20 (9/181), sendo este valor ainda maior no grupo que realizou AMN por TN aumentada correspondendo a 1/18 (4/72). Analisando os OR, os valores mais elevados e significativos correspondem à TN aumentada (OR=5,680) e alterações ecográficas (OR= 8,189). Observou-se ainda risco aumentado pelas indicações

“rastreamento positivo” (OR=1,851) e “alterações anteriores” (OR=4,654) mas não se pode afirmar que haja correlação directa visto que o valor 1 pertence ao IC obtido.

Quanto aos valores p, obteve-se associação significativamente estatística entre as variáveis “resultado do cariótipo” e:

- “fazer AMN por TN ou não” ($p=0,007$)
- “fazer AMN por alterações ecográficas ou não” ($p=0,036$)
- “fazer AMN por idade ou não “ ($p<0,001$)

Isto significa que há dependência entre as referidas variáveis visto que $p<0,05$. Ao analisar cada caso obtemos:

- 5 cariótipos alterados em 72 AMN realizadas por TN aumentada é significativamente diferente de 10 cariótipos alterados em 694 AMN realizadas por todos os outros motivos excepto TN aumentada ($5/72=0,069 \gg 10/694=0,013$)
- 2 cariótipos alterados em 17 AMN realizadas por alterações ecográficas é significativamente diferente de 12 cariótipos alterados em 749 AMN realizadas por todos os outros motivos excepto por alterações ecográficas ($2/17=0,118 \gg 12/749=0,016$)
- 4 cariótipos alterados em 585 AMN realizadas exclusivamente por IM é significativamente diferente de 10 cariótipos alterados em 181 AMN realizadas por todos os outros motivos excepto IM ($4/585=0,007 \lll 10/181=0,055$)

De salientar que, enquanto nos dois primeiros casos, a “TN aumentada” e as “alterações ecográficas” são significativamente superiores na detecção de cariótipos alterados, no último caso, é “não fazer AMN exclusivamente por IM” que contribui para uma maior detecção dos cariótipos alterados. Em suma, o maior número de cariótipos alterados obtido por outras causas excepto IM é significativamente diferente do baixo valor de cariótipos alterados detectados no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM.

Quanto à rentabilidade nas várias classes etárias temos melhor rentabilidade na faixa [30, 33], 1/11 (6/66) seguindo-se a o intervalo [26,29], 1/17 (3/51); [42,45], 1/23 e [38,41], 1/60 (3/180). A faixa onde se realizaram mais AMN foi [34,37] apresentado uma rentabilidade muito baixa de 1/412. De considerar que as grávidas pertencentes às faixas etárias abaixo dos 34 anos de idade tinham já alguma alteração (algum factor de risco) que as levou a realizar AMN, daí um maior número de cromossomopatias detectado nas faixas [30, 33] e [26,29].

No grupo que realizou AMN exclusivamente por IM calcularam-se os valores p e OR nas classes [34,37], [38,41] e [42,45] tendo em conta o resultado do cariótipo. Obteve-se diferença significativamente estatística entre “resultado do cariótipo” e “fazer AMN por [34,37] ou não” visto que na faixa [34,37] não se detectou qualquer cariótipo alterado mas nas outras faixas obtiveram-se 4, ou seja, compensa fazer AMN nas outras faixas excepto [34,37].

Quanto aos valores de OR obteve-se risco aumentado nas classes [38,41] (OR=7,193) e [42,45] [OR=8,470], mas não se pode afirmar que haja correlação directa visto que o valor 1 pertence ao IC obtido

Quanto às IMG, realizaram-se 5 no grupo que realizou AMN exclusivamente por IM e 15 no grupo que realizou por outros motivos. Mais uma vez, foi no grupo que realizou AMN por “outros motivos” que se alterou, com maior frequência, o curso normal da gravidez, recorrendo à IMG.

Em resumo, das 766 AMN efectuadas, só 14 anomalias cromossómicas foram detectadas, com uma baixa rentabilidade do exame (1/55), ou seja, são necessários 55 exames invasivos para detectar uma alteração. É necessário encontrar uma metodologia que aumente a taxa de detecção destas cromossomopatias, de forma a reduzir a necessidade da AMN como exame de rastreio. Neste estudo foram comparados os diferentes critérios publicados em Diário de República, e verificamos o seguinte:

a) idade superior a 35 anos

585 AMN com 4 alterações, sendo 2 T21 (R= 1/146)

b) filho anterior portador de cromossomopatia (c)

c) progenitor portador de cromossomopatia equilibrada

28 AMN com 2 alterações (R=1/14)

d) suspeita ecográfica de anomalia congénita fetal

89 AMN com 7 alterações (R=1/13)

e) alteração de valores de marcadores serológicos maternos

31 AMN com 1 T21 (R=1/31)

f) risco elevado de recorrência de doença genética não cromossómica

(incluído no grupo b e c)

g) risco elevado de efeito teratogénico (infeccioso, medicamentoso ou outro).

16 AMN sem alterações detectadas.

Destes resultados podemos afirmar que as 16 AMN realizadas por risco infeccioso não foram para detectar anomalia genética mas sim para determinar a possibilidade de infecção fetal por toxoplasmose, citomegalovírus ou outro agente infeccioso, infecções estas que em nada aumentam o risco de cromossomopatia. Todas as outras indicações para AMN apresentam um valor elevado de rentabilidade excepto a idade materna. Neste grupo só foram detectados 2 casos de T21 (rentabilidade 1/292), mas se a AMN for realizada em idades superiores a 37 anos, então a rentabilidade aumenta para 1/48. A maior rentabilidade foi observada no caso das alterações ecográficas (1/13) podendo-se subdividir este grupo em TN superior ao percentil 95 (72 casos com 5 alterações, rentabilidade 1/14) e outras alterações ecográficas não incluindo TN (17 casos com 2 alterações; 1/8).

Considerando que 585 AMN foram realizadas exclusivamente para rastreio de T21 cuja indicação era IM 35 anos ou mais, e que estas grávidas poderiam ser primeiro submetidas a um rastreio bioquímico, pode-se calcular o “excesso de gastos” que o CHCB teve com esta metodologia. Assim, sabendo que o preço de uma AMN é 203,90 € (GDH 2010) e de um rastreio bioquímico 26,30 € (GDH 2010) pode-se calcular:

$$585 \times 203,90\text{€} = 119281,50\text{€}$$

$$585 \times 26,30\text{€} = 15385,50\text{€}$$

Como 96 destas grávidas eram Rh negativas e a administração de imunoglobulina anti-D custa 69,30€ (preço 2010), tem-se:

$$96 \times 69,30\text{€} = 6652,80\text{€}$$

Deste modo, o custo “extra” foi 110548,80€ (125934,30€-15385,50€), sem esquecer que algumas destas grávidas acabariam por ter indicação para AMN no caso do rastreio bioquímico ter risco acrescido.

Ao considerar os critérios adoptados pelo sistema público noutros países ocidentais, em que a AMN é realizada após os 37 anos de idade (os resultados do CHCB também só revelam anomalias no grupo de idade >37 anos) então 388 grávidas fizeram AMN como forma de rastreio “dispendioso”, que poderia ser substituído pelo rastreio bioquímico:

$$388 \times 203,90 \text{ €} = 79113,20\text{€} \text{ em vez de } 388 \times 26,30\text{€} = 10204,40\text{€}$$

Isto dá uma diferença de 68908,80€ que daria para realizar 2620 rastreios com uma taxa de detecção superior a 95%.

Sabendo que segundo a literatura (8) o risco de aborto é cerca de 1% e que em 1% dos casos é preciso repetir o procedimento para detectar uma T21 tendo em conta apenas a IM, necessitamos de realizar quase 300 AMN (292), e espera-se ter 3 abortos e 3 repetições de procedimento.

Neste Hospital apesar de terem sido realizadas 766 AMN, não ocorreram perdas fetais, e foram necessárias 5 repetições de procedimento.

Conclusão

Segundo um relatório da DGS de 2005, mais de 60% das mulheres grávidas em Portugal não fazem o rastreio bioquímico, pelo que, entre as mulheres com menos de 35 anos, a lacuna pode justificar o nascimento de mais RN com cromossomopatias, nomeadamente T21. Se por cada 600 nascimentos há um caso de T21, calcula-se que possam nascer 170 a 180 RN com esta síndrome em Portugal. Se metade dos casos ocorrem em mulheres acima dos 35 anos (idade em que fazem mais AMN), um terço a metade dos casos podem passar despercebidos aos especialistas.

Em Maio de 2007, Braga teve a honra de receber no encontro da Associação Nacional DPN, o Sr. Prof. Doutor Kypros Nicolaidis, especialista do King's College de Londres, autor de muitos dos estudos consultados para a realização desta tese de mestrado. Segundo este especialista, a realização de AMN a todas as grávidas com 35 anos ou mais é uma política "completamente errada" visto que existe um rastreio fiável e eficiente, sem implicar perdas de bebés, e que pode ser realizado às 12 semanas.

O risco de aborto provocado pela AMN é de 1% (8) e, se pelo menos dez mil forem realizadas, isso significa que 100 gravidezes terminam apenas porque a mãe tem mais de 35 anos. Em Portugal, em cada ano, realizam-se entre 15 a 20 mil AMN logo, podem morrer mais de 100 fetos saudáveis anualmente! Se todas as grávidas fizerem o rastreio bioquímico e a ecografia, só seriam realizados apenas 2 mil exames invasivos, para confirmação de diagnóstico, e seriam detectados 190 casos de T21.

O rastreio bioquímico faz-se em Portugal, mas a realização deste tipo de rastreio depende da vontade da grávida e principalmente do profissional que a acompanha. Como a recomendação técnica nº 2 da DGS de 1993 (vigilância pré natal e revisão do puerpério) (36) refere “A grávidas de 35 anos ou mais pedir amniocentese, a realizar às 12-16 semanas para DPN”; muitos médicos aconselham a realização deste exame logo que lhes chega uma grávida com 35 anos ao gabinete médico sem sequer realizar rastreio bioquímico. Esta é “uma recomendação médica completamente ultrapassada” segundo Kypros Nicolaidis.

Em 2007 a Sociedade de Ginecologistas e Obstetras do Canadá publicou um estudo em que defendia a realização da AMN apenas após os resultados do rastreio bioquímico, excepto para mulheres com mais de 40 anos na data do parto. Estas poderiam optar por avançar de imediato para a AMN (37).

Outra questão a ter em conta prende-se com o facto das grávidas catalogadas como “velhas” (acima de 35 anos), terem de esperar até à 16ª semana para realizarem AMN, quando a gestação é bem evidente, e no caso de ser detectado um problema têm de passar por um aborto que é um trabalho de parto. Às 12 semanas, “com uma fotografia” ecográfica associada a uma análise sanguínea pode descansar-se as futuras mães ou, em caso de problemas, fazê-las passar por uma interrupção menos agressiva.

Relembrar ainda que os futuros pais têm o direito de não querer saber o risco de ter um bebé com uma anomalia se acharem que assim vão ter uma gravidez mais serena. Nestes casos, resta aos médicos um processo de esclarecimento adequado e detalhado sobre os riscos que podem correr.

Considerando que se obtém uma maior taxa de rentabilidade do exame invasivo AMN se este for realizado quando há achados analíticos, ecográficos ou antecedentes de anomalia cromossómica, propõe-se um procedimento operativo (protocolo) de actuação a realizar no serviço de obstetrícia do CHCB que é apresentado em anexo.

Espero que este trabalho sirva de bússola para os responsáveis que têm obrigação de tomar estas decisões, se orientem na sua “Caravela Portuguesa” sem rumo!

Discussão das limitações

A principal limitação deste estudo prendeu-se com a impossibilidade de aplicar os testes habituais de estatística para a comparação entre variáveis, não podendo ser obtidas conclusões elucidativas como desejado. Apesar de uma amostra à partida grande de grávidas ($n=766$), quando avaliamos os cariótipos alterados esse numero é muito reduzido, apenas 14 (visto noutra perspectiva, ainda bem que há poucos cariótipos alterados), o que impossibilita a aplicação do teste de qui-quadrado com resíduos ajustados que seria o mais adequado neste caso.

Outra limitação é a impossibilidade de generalização. Como os dados são recolhidos apenas de um Centro Hospitalar limita a generalização para os restantes hospitais do país.


No entanto, visto que noutros hospitais portugueses se tem feito uma análise semelhante a esta com conclusões equiparáveis, pode, pelo menos, “generalizar-se” a necessidade de uma decisão clínica e política urgente.

Sugestões para futuros trabalhos

Caso se consiga implementar um novo protocolo de DPN no CHCB, penso que seria extremamente interessante fazer um trabalho semelhante a este, mas após alguns anos da entrada em vigor do novo protocolo de DPN para comparar com os resultados obtidos neste estudo. Fica a sugestão!

Bibliografia

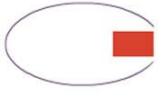
1. Diário da República electrónico [Online]. Despacho Nº 5411 1997 Aug 6.
Disponível em: URL:<http://dre.pt/>
2. Graça LM. Medicina Materno Fetal. 2 ed. Lisboa: Lidel; 2000.
3. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. *Obstet Gynecol* 1994 Dec 84(6):1025-7.
4. Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966 Feb 19;1(7434):383-5.
5. Littleton LY, Engebretson J. Maternal, neonatal, and women's health nursing. 2nd ed. United States of America: Delmar; 2002.
6. Cunningham GF, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: Mc-Graw Hill; 2005.
7. DeCherney AH, Nathan L. *Current diagnosis and treatment: obstetrics & gynecology*. 10th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2007.
8. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
9. Pauker SP, Pauker SG. Prenatal diagnosis--why is 35 a magic number? *N Engl J Med*. 1994 Apr 21;330(16):1151-2.
10. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002;9 (1):2-6.

11. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729-38.
12. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:376-83.
13. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782-6.
14. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
15. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
16. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-24. 
17. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493-50.

18. Wapner R, Thom E, Simpson J L, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-Trimester Screening for Trisomies 21 and 18. *NEJM* 2003 Oct 9;349(15):1405-13.
19. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med.* 1994 Apr 21;330(16):1114-8.
20. Almeida LS. *Metodologia da Investigação em Psicologia e Educação*. 3 ed. Braga: Psiquilíbrios; 2003.
21. Pestana MH, Gageiro JM. *Análise de Dados para Ciências Sociais, Complementaridade do SPSS*. 5 ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2008.
22. Falcato JA. *Dicionário Médico*. 3 ed. Climepsi Editores: Lisboa; 2004.
23. Nicolaides KH. *The 11-13+6 weeks scan*. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
24. *Revista de estudos demográficos nº 46*. Instituto Nacional de Estatística. Lisboa: 2009.
25. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.
26. Taipale P, Hillesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997. Dec 4; 337 (23):1654-8.
27. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:5-11.
28. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of

- nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation. Lancet 2001 Nov 17; 358 (9294):1665-7.
29. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. J Craniofac Surg 2001;12:373-9.
30. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:218-23.
31. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. BJOG 2002;109:667-76.
32. Hurley PA, Ward RHT, Teisner B, Les RK, Lucas M, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A measurements in first-trimester screening for Down syndrome. Prenatal Diagnosis. 2005; 13(10):903-8.
33. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:609-12.
34. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;2:380-4.
35. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetalaneuploidy. Prenat Diagn 2003;23:921-6.

36. Direcção Geral da Saúde. Divisão de Saúde Materna e Planeamento Familiar. Orientações Técnicas nº 2 - Vigilância pré-natal e revisão do puerpério. Lisboa: DGS; 1993.
37. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal screening for fetal aneuploidy. J Obstet Gynaecol Can 2007 Feb; 29 (2):146-79.

 Centro Hospitalar Cova da Beira	PROCEDIMENTO OPERATIVO		
	Protocolo de Diagnóstico Pré-Natal		
Código: CHCB.PO.CHCB,___	Edição: 1	Revisão: 0	Páginas:55 de 57

1. Objectivo

Melhorar a abordagem e diagnóstico das cromossomopatias.

2. Aplicação

Grupo de doentes a que se aplica o protocolo: todas as grávidas, independentemente da idade, que recorrem ao CHCB para realizarem diagnóstico pré-natal.

Estratégia e data de implementação do protocolo: adaptação do protocolo, apresentação dos resultados do estudo em sessão clínica, reuniões com os profissionais implicados na cadeia de abordagem do diagnóstico pré-natal, divulgação do protocolo e bases bibliográficas do mesmo no site do hospital, implementação em data a definir.

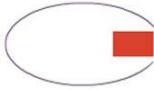
3. Referências Bibliográficas

Nicolaides KH. The 11-13⁺⁶ weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation. 2004.

Campos DA, Montenegro N, Rodrigues T. Protocolos de Medicina Materno-Fetal. 2nd ed. Lisboa: Lidel; 2008.

Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal screening for fetal aneuploidy. J Obstet Gynaecol Can 2007 Feb; 29 (2): 146-79.

Elaborado por:	Carimbo:	Aprovado por:
Data:		Data:

 Centro Hospitalar Cova da Beira	PROCEDIMENTO OPERATIVO		
	Protocolo de Diagnóstico Pré-Natal		
Código: CHCB.PO.CHCB.____	Edição: 1	Revisão: 0	Páginas: 55 de 57

4. Definições

β-hCG – subunidade beta da Gonadotrofina Coriónica Humana

PAPP-A – Proteína Plasmática A Associada a Gestação

IMG – interrupção médica da gravidez

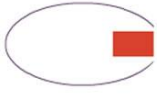
5. Responsabilidades

Tipo de documento	Elaboração/Modificação	Aprovação	Distribuição / Divulgação	Responsável pelo cumprimento
CHCB.PO.CHCB.	Director de Departamento de Saúde da Criança e da Mulher	Conselho de Administração		Médicos Obstetras

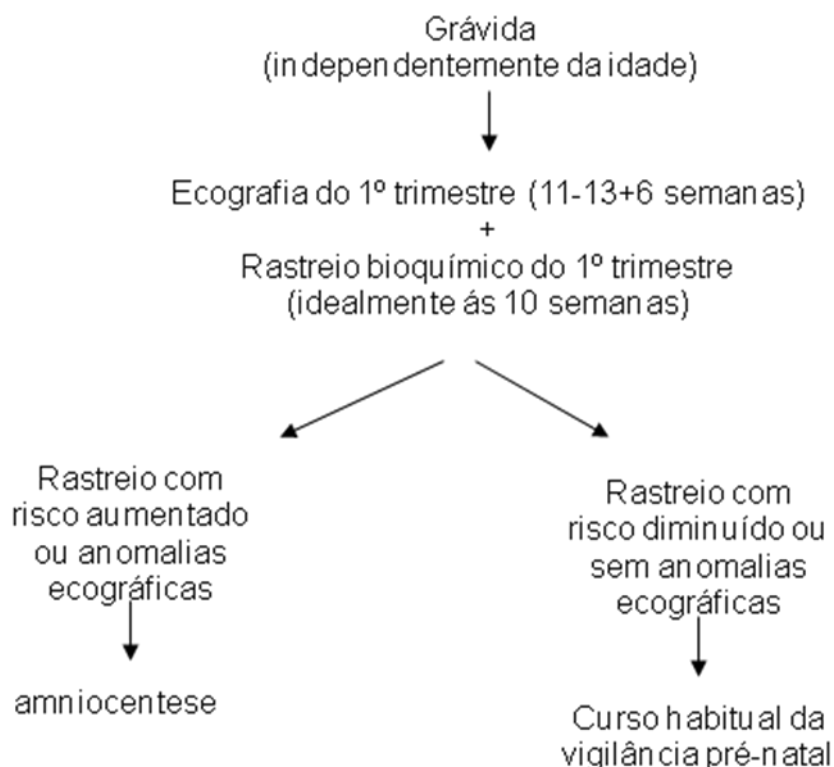
6. Registos

Designação	Indexação	Responsável pelo Arquivo	Arquivo Vivo	Arquivo Morto
CHCB.PO.CHCB.	Normas e regulamentos	Administrativo	1 Ano	3 Anos

Elaborado por:	Carimbo:	Aprovado por:
Data:		Data:

 Centro Hospitalar Cova da Beira	PROCEDIMENTO OPERATIVO		
	Protocolo de Diagnóstico Pré-Natal		
Código: CHCB.PO.CHCB,___	Edição: 1	Revisão: 0	Páginas:55 de 57

7. Anexos



Na ecografia do 1º trimestre deve medir-se com precisão a translucência da nuca e verificar a presença dos ossos próprios do nariz.

A todas as grávidas que recorrem ao CHCB para vigilância pré-natal, deve ser realizado rastreio bioquímico do 1º trimestre, doseando a fracção livre da β -hCG e PAPP-A. A colheita do sangue materno deve ser realizada idealmente às 10 semanas de gestação.

Se o resultado do rastreio bioquímico for risco acrescido, a grávida poderá realizar amniocentese para excluir cromossopatias.

As grávidas com mais de 37 anos ou com antecedentes pessoais ou familiares de cromossopatias podem optar por realizar amniocentese sem realizar previamente rastreio bioquímico.

Elaborado por:	Carimbo:	Aprovado por:
Data:		Data: