



# Rastreamento de anomalias congênitas

- 1 Introdução
- 2 Aconselhamento genético
- 3 Métodos de rastreamento e diagnóstico
  - 3.1 Ultra-sonografia
  - 3.2 Técnicas citogenéticas
    - 3.2.1 *Amniocentese*
    - 3.2.2 *Biópsia de vilosidade coriônica*
  - 3.3 Alfafetoproteína sérica
- 4 Conclusões

## 1 Introdução

O rastreamento pré-natal de anormalidades congênitas e distúrbios genéticos tornou-se cada vez mais importante e complexo, desde a introdução da amniocentese em 1969. Diversos fatores devem ser considerados no planejamento de um programa de rastreamento genético, incluindo a prevalência do distúrbio na população a ser testada, a gravidade do distúrbio, o sucesso dos testes disponíveis para separar as mulheres portadoras e não-portadoras do distúrbio (sensibilidade e especificidade) e os custos.

Os custos não são exclusivamente financeiros. É igualmente importante avaliar os custos humanos. Embora os programas de rastreamento possam tranquilizar algumas mulheres testadas, em outras podem causar ansiedade pelo simples levantamento da questão de anormalidade. As conseqüências dos diagnósticos errados, tanto positivos quanto negativos, devem ser avaliadas com especial cuidado.

## 2 Aconselhamento genético

A prevenção e o tratamento de doenças genéticas ainda são um ramo novo da medicina, mas o aconselhamento genético está se tornando um componente cada vez mais importante da atenção à saúde. A lista de distúrbios passíveis de diagnóstico pré-natal continua a crescer, principalmente com os avanços da genética molecular.

O aconselhamento antes do teste pré-natal é importante. Evidentemente, o ponto central é o risco. Qual é o risco de se ter um filho anormal? Qual é o risco do procedimento de investigação? Como se pode explicar mais claramente o risco à

mulher que deve tomar a decisão final? Um indivíduo pode interpretar dados de risco de forma muito diferente de outro. As decisões dos pais podem depender não apenas do nível real de risco, mas de eles conseguirem ou não se imaginar lidando com as conseqüências de ter um filho anormal.

A decisão de realizar rastreamento, e a medida tomada em virtude de um teste de rastreamento, deve ser determinada pelos indivíduos envolvidos, após tomarem completo conhecimento dos potenciais riscos, efeitos adversos e possíveis benefícios. Portanto, todo programa de rastreamento deve permitir tempo adequado para aconselhamento completo quando é necessário. A prática, comum em alguns centros, é que as mulheres submetidas a amniocentese recebam aconselhamento no mesmo dia da realização do procedimento. Seria preferível, via de regra, que o aconselhamento fosse feito antes, para dar tempo aos casais de pensarem cuidadosamente sem se sentirem pressionados para tomar uma decisão.

As crenças pessoais ou religiosas influenciarão até a realização ou não do rastreamento. Raramente há qualquer indicação de realização de diagnóstico pré-natal por estudos cromossômicos quando o casal recusaria a interrupção da gravidez em quaisquer circunstâncias. Todavia, não se deve levar ninguém a acreditar que após a realização do rastreamento será obrigado a seguir um curso rígido de ação. O casal deve sentir-se livre para escolher a opção que desejar.

Os testes de rastreamento genético freqüentemente fornecem informações relevantes para outros membros da família. Geralmente não há barreira para uma livre troca de informações na família, mas algumas vezes as pessoas desejarão manter sigilo sobre os resultados. Isso coloca o conselheiro em posição difícil. Ele deve preservar o sigilo, mas ao mesmo tempo pode estar preocupado com parentes sob risco de doença genética que devem ser identificados e testados. A preferência da mulher deve ser respeitada.

## 3 Métodos de rastreamento e diagnóstico

### 3.1 Ultra-sonografia

A ultra-sonografia pode ser empregada de três formas para ajudar na identificação de malformações fetais: para visualizar diretamente a malformação; para facilitar outras técnicas de diagnóstico, como amniocentese e biópsia de vilosidade

coriônica; e para permitir a medida do feto (maximizando assim o desempenho de outros testes que exigem conhecimento preciso da idade gestacional).

Um número grande e crescente de anormalidades pode ser detectado pela ultra-sonografia moderna. Alguns defeitos, como anencefalia, são facilmente identificados, enquanto a identificação de outros, como algumas anomalias cardíacas, pode ser muito difícil. A presença de um defeito pode sugerir a presença de outros e/ou uma anormalidade cromossômica. Algumas vezes podem ser identificadas características que não são propriamente malformações, mas identificam um aumento do risco de doenças genéticas. As taxas de detecção podem variar com a qualidade do equipamento, a experiência do ultra-sonografista e o tempo disponível para o exame. É provável que haja mais tempo e experiência quando a ultra-sonografia é realizada devido a características de alto risco (como um bebê anterior malformado ou elevação dos níveis de alfa-fetoproteína) do que quando é realizada como rastreamento de rotina. A ultra-sonografia pode ser particularmente útil para demonstrar aos pais que já tiveram um bebê malformado que o feto da gravidez atual não tem o mesmo defeito.

A interrupção da gravidez será aceitável para muitos casais quando o feto tiver uma anormalidade letal, como anencefalia, ou um defeito que provavelmente resultará em grande deficiência, como espinha bífida com hidrocefalia. Podem surgir dificuldades quando os defeitos tiverem seqüelas menos previsíveis, e também porque pode haver erros de diagnóstico. A consulta prévia a colegas cirurgiões deve ajudar a reduzir o parto precoce eletivo desnecessário (e a morbidade resultante da imaturidade iatrogênica) de bebês com distúrbios que não serão beneficiados pela cirurgia precoce.

A crescente sofisticação da tecnologia de ultra-sonografia pode levar ao “diagnóstico” de muitos pequenos defeitos, de significado incerto. É fundamental que a ultra-sonografia não leve a um diagnóstico de anormalidade em um bebê normalmente formado. Esses “diagnósticos” falso-positivos são particularmente trágicos se levarem à interrupção de uma gravidez normal desejada.

O achado de uma malformação não exige interrupção da gravidez. O diagnóstico de uma malformação pode ajudar alguns pais a se prepararem para o nascimento de uma criança com algum tipo de comprometimento. Por outro lado, alguns pais podem sofrer uma perturbação prolongada e devastadora por causa dessa informação. É necessário aconselhamento hábil para ajudá-los a planejar os cuidados com a criança. A comunicação de defeitos importantes requer sensibilidade pessoal e disponibilidade de pessoas que possam oferecer apoio.

Provavelmente, o uso de ultra-sonografia durante a amniocentese pode minimizar o risco de contato com a placenta e o feto durante a introdução da agulha na cavidade amniótica. Além disso, pode ser identificada a presença de uma gravidez múltipla, confirmada a vida fetal e estimada a idade gestacional. Tanto a gestante quanto o profissional podem ser tranquilizados vendo que o feto não foi afetado pelo procedimento.

### 3.2 Técnicas citogenéticas

Estudos com lactentes recém-nascidos mostram uma frequência mundial de distúrbios cromossômicos de aproximadamente 6 por 1.000 nascidos. A incidência total de anormalidades cromossômicas na população ainda é muito maior, pois a maioria dos embriões afetados é abortada espontaneamente no início da gravidez. Mais da metade de todos os abortamentos espontâneos clinicamente reconhecíveis apresenta anormalidades cromossômicas.

Houve um aumento constante da demanda pelo diagnóstico pré-natal de distúrbios cromossômicos. A maioria dos encaminhamentos para diagnóstico cromossômico pré-natal consistiu em mulheres mais velhas (a partir de 35 anos), que correm maior risco de ter um feto com síndrome de Down (trissomia do 21) e a maioria das outras anormalidades cromossômicas. Até cerca de 29 anos de idade a idade materna tem pequena influência sobre a frequência de síndrome de Down (a incidência varia de aproximadamente 0,5 a 1,0 por 1.000 nascidos vivos). Entre 30 e 34 anos de idade, a frequência começa a aumentar; aos 35 anos é de 2-3 por 1.000 nascidos vivos, e aos 40 anos é de 8 ou 9 por 1.000. Até recentemente, a maioria dos centros utilizava a idade de 35 anos como limite para oferecer diagnóstico pré-natal, uma decisão parcialmente determinada pelos recursos disponíveis. As políticas estão mudando com a introdução de novos testes que oferecem melhores taxas de detecção. A avaliação do risco baseada nas medidas de uma ou mais das alfafetoproteínas séricas, gonadotrofina coriônica humana (HCG) e estriol, juntamente com a idade materna, pode melhorar ainda mais a seleção de mulheres para estudo citogenético.

As técnicas invasivas usadas atualmente para o diagnóstico pré-natal de distúrbios cromossômicos são amniocentese, biópsia de vilosidade coriônica e, menos frequentemente, amostra do sangue fetal (cordocentese).

#### 3.2.1 Amniocentese

A segurança geral da amniocentese no início do segundo trimestre foi bem estabelecida a partir de vários grandes estu-

dos, mas o procedimento não é desprovido de risco. Um estudo controlado de amniocentese genética em mais de 4.000 mulheres com baixo risco de apresentar uma anormalidade mostrou que o procedimento estava associado a uma alta incidência de sangramento fetal-materno, um aumento de quase três vezes da taxa de abortamento e, talvez mais importante, um aumento significativo da incidência de bebês com peso muito baixo ao nascimento e com síndrome de angústia respiratória. Em termos absolutos, o risco adicional de abortamento associado ao procedimento é de aproximadamente 0,5-1%, e de um bebê com peso muito baixo ao nascimento é de aproximadamente 0,5%.

Os estudos cromossômiais nas células do líquido amniótico possuem duas importantes desvantagens. Em primeiro lugar, geralmente são necessárias 2-3 semanas a partir do momento em que a amostra é colhida até que o resultado esteja disponível. Muitas mulheres consideram angustiante essa longa espera. Em segundo lugar, a amniocentese geralmente não é realizada antes da 14.<sup>a</sup>-16.<sup>a</sup> semana de gravidez. Assim, se for solicitada interrupção da gravidez, esta deve ser realizada em uma fase relativamente avançada da gravidez. A cultura falha em cerca de 2% das amostras. Nesses casos é necessário obter nova amostra, e a gravidez pode estar muito avançada quando o resultado estiver disponível.

Para tentar obter diagnósticos mais precocemente, a amniocentese por volta de 10-12 semanas foi estudada para avaliar a segurança e o desempenho no diagnóstico. Os resultados não são tranquilizadores, pois há maiores taxas de abortamento quando comparadas com a biópsia de vilosidade coriônica e a amniocentese no segundo trimestre.

### 3.2.2 Biópsia de vilosidade coriônica

A biópsia de vilosidade coriônica é uma alternativa teoricamente atraente para a amniocentese convencional, pois pode ser realizada no primeiro trimestre. Envolve o uso de uma cânula (cateter) ou pinça de biópsia sob orientação de ultrasonografia, para fazer uma pequena biópsia das vilosidades da placenta em desenvolvimento. Em geral, a via transabdominal resulta em menor taxa de fracasso, menos sangramento e menos abortos que a via transcervical. Alguns pequenos estudos tentaram avaliar diferenças entre diversos tipos de cânulas, ou entre cânulas e pinças de biópsia, para a biópsia de vilosidade coriônica; não foram mostradas diferenças claras. Não foi demonstrado benefício da administração betamimética antes da biópsia de vilosidade coriônica.

As vantagens do diagnóstico no primeiro trimestre são evidentes, mas para algumas mulheres provavelmente são anuladas por problemas obstétricos e citogenéticos. As compara-

ções diretas de biópsia de vilosidade coriônica no primeiro trimestre com amniocentese no segundo trimestre mostram que as complicações são raras nos dois procedimentos, mas que a biópsia de vilosidade coriônica está associada a necessidade significativamente maior de repetição do teste, maior sangramento após o teste e maior número de diagnósticos falso-positivos. A interrupção completa da gravidez (incluindo abortamento, natimortos e morte neonatal) foi mais comum nas mulheres submetidas a biópsia de vilosidade coriônica, e um menor número dessas mulheres foi capaz de atingir um parto a termo ou de ter um bebê com peso normal ao nascimento. Assim, o maior risco do procedimento deve ser comparado à vantagem do diagnóstico precoce. Por exemplo, um casal com um risco de 1 para 4 de ter um bebê com fibrose cística pode acreditar que o risco é justificado; outros, com menores riscos de anomalia, podem não considerar o risco legítimo.

Foi levantada a possibilidade de que a biópsia de vilosidade coriônica, principalmente quando realizada muito no início da gravidez, pode causar anormalidades de face ou dos membros em raros casos. Esse risco não foi comprovado; entretanto, há preocupação suficiente para alguns especialistas recomendarem que a biópsia de vilosidade coriônica não seja usada antes de 10 semanas, reduzindo assim algumas de suas vantagens. As informações sobre os riscos dos procedimentos de diagnóstico precoces (biópsia de vilosidade coriônica e amniocentese no primeiro trimestre) são dados importantes para orientar decisões sobre a conveniência do desenvolvimento de programas de rastreamento de síndrome de Down no primeiro trimestre por teste bioquímico ou medida da translucência nucal por ultra-sonografia (ver Cap. 8) ou ambos.

Além das dificuldades técnicas, há outros aspectos importantes do diagnóstico pré-natal por biópsia de vilosidade coriônica que devem ser considerados. Vários embriões com desequilíbrio cromossômial são abortados espontaneamente no início da gravidez. Assim, uma percentagem significativa dos fetos com anormalidade cromossômial detectada por biópsia de vilosidade coriônica pode estar destinada a abortamento espontâneo antes da amniocentese.

### 3.3 Alfafetoproteína sérica

A determinação da alfafetoproteína sérica para a detecção de defeitos do tubo neural tornou possível o rastreamento da população em geral. Esse rastreamento tem boa relação custo-benefício nas regiões onde a incidência desse distúrbio é elevada. Quando o resultado de um teste sérico mostra nível elevado de alfafetoproteína, a mulher deve ser submetida a

ultra-sonografia detalhada ou a amniocentese para permitir a determinação mais sensível da alfafetoproteína no líquido amniótico. Quando há profissional com experiência apropriada em ultra-sonografia, a amniocentese é desnecessária.

#### 4 Conclusões

O rastreamento e o diagnóstico genéticos ocupam posição sólida na obstetrícia moderna. Devem ser oferecidos como opção às mulheres ou aos casais considerados como de risco significativo. Devem ser informados os potenciais benefícios e efeitos adversos, de forma que eles possam fazer uma escolha apropriadamente informada.

As indicações de rastreamento genético exigem esclarecimento adicional, incluindo, em especial, estudos das opiniões femininas sobre a conveniência do rastreamento e dos efeitos psicológicos de resultados positivos e negativos.

Os benefícios da exclusão ou diagnóstico precoces de alguns distúrbios fetais permitidos pela biópsia de vilosidade coriônica no primeiro trimestre, em comparação com a amniocentese tardia, devem levar em conta os maiores riscos da primeira. As mulheres que consideram submeter-se ao diag-

nóstico pré-natal devem ser completamente informadas sobre os riscos e benefícios das opções.

#### Fontes

*Effective care in pregnancy and childbirth*

**Daker, M. and Bobrow, M.**, Screening for genetic disease and fetal anomaly during pregnancy.

*Biblioteca Cochrane*

**Alfirevic, Z.**, Instruments for transcervical chorionic villus sampling for prenatal diagnosis.

Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis.

**Alfirevic, Z., Gosden, C. and Neilson, J.P.**, Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis.

**Bastian, H., Keirse, M.J.N.C., Middleton, P. and Searle, J.**, Interventions to influence people's experiences of screening [protocol].

**Thornton, J.G.**, Ways of providing information for helping parents make decisions about prenatal testing [protocol].

*Outras fontes*

**Tabor, A., Philip, J., Madsen, M., Bang, J., Obel, E.B. and Norgaard-Pedersen, B.** (1986). Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*, 1, 1287-93.