

ATUALIZAÇÃO NO RASTREIO DE CROMOSOMOPATIAS

CHROMOSOMAL SCREENING UPDATE

Amanda H.da Silva¹; Marcus Jose do A. Vasconcellos²

1 Graduando em Medicina do UNIFESO-Centro Universitário Serra dos Órgãos. amandahottz94@gmail.com

2 Professor do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A ocorrência de anomalias cromossômicas durante a gestação, seja através de alterações na estrutura ou no número dos cromossomos, mesmo que não tenha uma incidência muito alta, representa um risco a mortalidade perinatal. Os testes de triagem pré-natal são uma importante ferramenta para uma assistência especializada e melhor evolução da gestação. **Objetivo:** Analisar os testes mais recentes utilizados com esta finalidade, procurando indicações, prós e contras dos mesmos. **Metodologia:** Revisão de literatura nos últimos dez anos nas principais plataformas de pesquisa, utilizando descritores: Conjugação genética; Pré-natal; Diagnóstico Perinatal. **Resultados:** A triagem pré-natal tradicional usa um exame de sangue e ultra-som para determinar o risco de um feto possuir certas anomalias cromossômicas. Recentemente, um novo método de rastreamento chamado teste pré-natal não invasivo foi introduzido. Através de um exame de sangue se verifica o DNA do feto encontrado no sangue da materno. Até o momento da redação desta revisão, este teste pré-natal não invasivo não está disponível na rede pública de saúde e é indicado na presença de fatores de risco para anomalias cromossômicas (por exemplo, gestantes com mais de 40 anos, aqueles que tiveram uma gravidez anterior com uma anomalia cromossômica, ou história familiar de cromossomopatias). **Conclusões:** Esta avaliação da tecnologia da saúde avalia o quão preciso e útil é o teste pré-natal não invasivo em detectar várias anomalias cromossômicas na população de risco médio ou geral e se financeiramente viável. Também explora as preferências e valores das pessoas grávidas, suas famílias e os pais de crianças afetadas pelas condições que os testes pré-natais não invasivos examinam.

Descritores: Conjugação genética; Pré-natal; Diagnóstico Perinatal

ABSTRACT

Background: The occurrence of chromosomal abnormalities during pregnancy, either through changes in the structure or in the number of chromosomes, even if it does not have a very high incidence, represents a risk for perinatal mortality. Prenatal screening tests are an important tool for specialized assistance and better evolution of pregnancy. **Aims:** To analyze the most recent tests used for this purpose, looking for indications, pros and cons of them. **Methods:** Literature review in the last ten years on the main research platforms, using descriptors: Genetic conjugation; Prenatal; Perinatal diagnosis. **Results:** Traditional prenatal screening uses a blood test and ultrasound to determine the risk of a fetus having certain chromosomal abnormalities. Recently, a new screening method called non-invasive prenatal testing was introduced. Through a blood test, the DNA of the fetus found in the mother's blood is verified. At the time of writing this review, this non-invasive prenatal test is not available in the public health system and is indicated in the presence of risk factors for chromosomal abnormalities (for example, pregnant women over 40, those who have had previous pregnancy with a chromosomal abnormality, or family history of chromosomal disorders). **Conclusions:** This health technology assessment assesses how accurate and useful non-invasive prenatal testing is in detecting various chromosomal abnormalities in the medium or general risk population and whether it is financially viable. It also explores the preferences and values of pregnant people, their families and the parents of children affected by the conditions that non-invasive prenatal tests examine.

Keywords: Genetic Conjugation; Perinatal Care; Prenatal diagnosis

INTRODUÇÃO

Os cuidados com a gravidez são projetados afim de tentar detectar possíveis complicações durante este período. Consequentemente, a intensidade da vigilância aumenta com a idade gestacional avançada, quando a maioria complicações são mais comuns. 1, 2 No entanto a evolução da Obstetrícia foi muito mais impactante, nas últimas duas décadas, no primeiro trimestre, principalmente quando falamos do diagnóstico da integridade morfológica e cromossômica fetal. Aqui estamos falando de consequências normalmente graves para o resto da vida do indivíduo.

A ultrassonografia (USG) obstétrica entre a 11ª e a 14ª semana de gestação, denominada USG morfológica de primeiro trimestre, além do rastreamento de anomalias cromossômicas, pode ser empregada para: confirmação ou determinação da idade gestacional; avaliação da anatomia fetal; diagnóstico de malformações; rastreamento de anormalidades estruturais maiores e de síndromes gênicas; definição do prognóstico da gravidez; diagnóstico e caracterização das gestações múltiplas; e rastreamento da pré-eclâmpsia e da restrição de crescimento intrauterino. 3

A visão clássica desta tecnologia está sendo cada vez mais desafiada pelos avanços da tecnologia. Primeiro porque várias complicações maternas e fetais que se tornam evidentes apenas mais tarde na gravidez, como pré-eclâmpsia ou restrição intrauterina de crescimento (CIUR), agora podem ser previstas com precisão no já no primeiro trimestre.

Em segundo lugar, porque cerca de metade de todos os defeitos fetais graves e a grande maioria das cromossomopatias são detectáveis entre 11a e 13a semanas de gestação. Além disso, novos algoritmos agora são usados para avaliar o risco destes tipos de complicações na gravidez. 1

Diante dessas novas descobertas, o foco muda do final da gravidez para o início dela, criando a imagem que a intensidade do pré-natal está “de cabeça para baixo”. Este conceito sugere uma “pirâmide invertida” como disse Nicolaidis 4.

Logo após a USG, há mais de 40 anos, a amniocentese foi introduzida como procedimento diagnóstico, apesar de invasivo, no segundo trimestre de gestação. Os resultados são disponíveis após 16a semana, tornando a interrupção da

gestação, em caso de resultado anormal, um evento estressante. 3-5

A amostra de vilosidades coriônicas (CVS) foi desenvolvida como uma alternativa ainda no primeiro trimestre. Em alguns países europeus, mais de 10% da população de gestantes é submetida a esse tipo de teste pré-natal invasivo. 5

Os anos seguintes caminharam com várias tentativas de encontrar uma forma de abordagem não invasiva precoce, que apresentasse alto poder diagnóstico pré-natal para as anomalias cromossômicas. 5 Kobayashi et al. apresentaram publicações correlacionando o achado ultrassonográfico isolado de cisto de cordão umbilical com anomalias fetais. Segundo a literatura médica, as implicações clínicas do achado ultrassonográfico de cisto de cordão nos 2º e 3º trimestres estão bem estabelecidas, entretanto, quando no 1º trimestre, o significado ainda era controverso. 6

Por outro lado, a combinação da ultrassonografia e marcadores bioquímicos mudaram o paradigma da triagem pré-natal para a síndrome de Down e outras trissomias. A avaliação de risco pode estar disponível a partir de dez semanas de gestação. 3

A principal indicação para o rastreio de cromossomopatias é a idade materna avançada, geralmente definida a partir de 35 anos. Em muitos países, essa indicação foi substituída por uma avaliação rotineira de risco para síndrome de Down que inclui além da idade materna, a associação a achados de ultrassom e marcadores bioquímicos. Apenas a idade materna teve um desempenho ruim como critério de seleção para testes diagnósticos invasivos, cerca de 30% dos fetos com síndrome de Down foram detectados após amniocentese ou CVS. 5

Avaliação de risco no primeiro trimestre usando o teste duplo (proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A), gonadotrofina coriônica beta-humana livre (betahCG), espessura da translucência nucal em combinação com a idade demonstrou ser muito eficiente, dando uma taxa de detecção de 90 para uma taxa de falso-positivo de 5%. 15

A avaliação de risco está em constante evolução e novos marcadores, como medida do osso nasal, ducto venoso, regurgitação tricúspide, fator de crescimento placentário, são investigadas e podem ser incorporadas ao algoritmo de triagem pré-natal. Outras indicações incluem uma gravidez anterior com

uma anormalidade cromossômica, um pai portador de anormalidade ou portador de uma doença autossômica recessiva e identificação de uma anormalidade fetal estrutural por ultrassom.¹⁵

Em gestações múltiplas, o risco de ter pelo menos uma feto com anormalidade cromossômica é maior do que em gestações únicas demães de mesma idade. Isso fala a favor da opção pelo CVS como procedimento invasivo de escolha em gestações gemelares.⁵

OBJETIVOS:

PRIMÁRIO

Realizar uma revisão na literatura da prope-dêutica obstétrica vigente para o diagnóstico precoce das aneuploidias e malformações fe-tais.

SECUNDÁRIOS

Propor um protocolo mínimo para aplicar em gestantes de baixo e alto risco.

MÉTODOS

A proposta deste trabalho tem como meto-dologia uma revisão da bibliografia, para tal fo-ram utilizados bases de dados específicas como PubMed e SciELO, procurando artigos publica-dos na última década sobre os métodos diagnós-ticos de trissomias e malformações no primeiro trimestre da gestação. Nos principais sistemas de busca usou-se os seguintes descritores: Ge-neticsConjugation; Perinatal Care; Prenatal di-agnosis. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, 25 trabalhos foram seleci-onados com a finalidade responder os objetivos previamente estabelecidos nessa pesquisa.

RESULTADOS

A preocupação com o diagnóstico das mal-formações durante o pré-natal, começou com o aprimoramento do método ultrassonográfico. Inicialmente comparavam-se os achados de imagem com o fenótipo após o nascimento. Sagi-Dain et al. realizaram análises cromossô-micas pós-parto realizadas em vários hospitais de Israel entre janeiro de 2013 e setembro de 2017.⁷

A taxa de achados anormais de microarran-jos cromossômicos foi comparada com uma po-pulação controle descrita anteriormente de

15.225 gestações com achados ultrassonográfi-cos normais. Foram detectadas aberrações em 272 das 5.750 gestações (4,7%): 115 (2%) de-lectável por cariótipo e 157 (2,7%) pelo método submicroscópico.

O número de cópia detectado com mais fre-quência foram deleções 22q11.21 (0,4%). Có-pias específicas de variantes detectadas nas ges-tações com achados ultrassonográficos anor-mais foram até 20 vezes mais prevalentes em comparação com as gestações de baixo risco.

Algumas variantes foram associadas a fenó-tipos específicos (por exemplo, microdeleções 22q11.21 com doenças cardiovasculares emi-crodeleções 17q12 com defeitos genituriná-rios). Os resultados da análise de microarranjos são duas vezes maiores em gestações com vá-rias alterações anormais nos achados ultrasso-nográficos.

O passo seguinte foi a evolução para a am-niocentese precoce e a biópsia de vilos corial. A taxa de aborto relacionada ao procedimento é de 0,5–1,0% para estes procedimentos. A bióp-sia não deve ser realizada antes de dez semanas devido a risco de defeitos na redução de mem-bros, e a amniocentese antes 15 semanas pro-porciona um aumento da taxa de aborto e mais talipes equinovarus nos recém-nascidos. Opera-dores experientes podem ter uma maior taxa de sucesso e com isso uma menor taxa de compli-cações. O número decrescente de procedimen-tos invasivos pré-natais após a introdução dos novos algoritmos de primeiro trimestre, está di-retamente ligado a qualidade do desempenho dos operadores.⁵

Quando abordamos a gestação gemelar a taxa de perda espontânea é maior e está associ-ada com a corionicidade. Nenhum estudo pros-pectivo randomizado foi realizado em ges-tações gemelares para avaliar a perda gestacional associada a um procedimento invasivo, e os da-dos publicados revelam poucas séries de paci-entes. Vários estudos de corte compararam ta-xas de aborto pós-procedimento em gestações gemelares após amniocentese ou vilos corial: após amniocentese (2,7%) em comparação com gestações únicas (0,6%).⁵

Quando observamos a biópsia de vilos corial a taxa geral de perda da gravidez em gestações gemelares foi comparável ao da amniocentese (3,2% para 2,9% na amniocentese). Um aumento do risco de perder pelo menos um feto era, no entanto, encontrado no grupo da

amniocentese (9,3 vs. 4,9%). Pode-se concluir que, nas gestações gemelares, a taxa perda fetal após amniocentese ou vilo corial foi maior do que nas gestações únicas.⁵

Uma nova abordagem diagnóstica no pré-natal das trissomias foi testada através da avaliação do ducto venoso (DV) pela ultrassonografia doppler. Ge et al. mostraram que resultados de diferentes estudos têm sido amplamente inconsistentes.⁸

Em seu estudo objetivaram investigar a relação entre DV e as 3 principais aneuploidias fetais por uma metanálise sistemática: trissomia 21 (T21), trissomia 18 (T18) e trissomia 13 (T13). Os dados da relação DV-T21 /T18 /T13 foram extraídos de 9, 7 e 6 estudos anteriores, respectivamente, incluindo 31.053, 28.092 e 26.721 grávidas em todo o mundo. Quatro fatores influentes em potencial foram estudados usando um modelo de regressão linear múltipla (RML), incluindo idade materna, idade dos dados, tamanho da amostra e região da população.

A insonação do DV estava significativamente relacionada a T21, T18 e T13 (Odds Ratio = 3,44, 3,89 e 3,46; valor de $P < 0,1$). Os autores mostraram que os resultados sugeriam fatores influentes significativos poderiam incluir a região da população (valor de $P < 0,0021$), mas não o tamanho da amostra, a idade dos dados e idade materna (valor $p < 0,078$). Concluíram então que a integração da DV poderia ajudar na detecção de trissomia, mas a precisão e a validade podem variar dependendo da populações, que precisam ser estudadas individualizadas.

Para evitar este índice de perdas provocadas pelo procedimentos invasivos, algumas abordagens não invasivas, a princípio isoladas, começaram a aparecer na literatura. Um delas foi a insonação do ducto venoso utilizado o modo doppler da ultrassonografia.

O método (DV) tem sido sugerido como biomarcador para a triagem precoce das trissomias. No entanto, resultados de diferentes estudos têm sido amplamente inconsistentes. Ge et al. ⁽⁹⁾ publicaram estudo com objetivo investigar a relação entre DV e as 3 principais aneuploidias fetais através metanálise sistemática: trissomia 21 (T21), trissomia 18 (T18) e trissomia 13 (T13).

Os dados da relação DV-T21 / T18 / T13 foram extraídos de 9, 7 e 6 estudos anteriores,

respectivamente, incluindo 31.053, 28.092 e 26.721 mulheres grávidas em todo o mundo. Quatro fatores influentes em potencial foram estudados usando um modelo de regressão linear múltipla (RML), incluindo idade materna, idade dos dados, tamanho da amostra e região da população.

Os resultados mostraram que a DV estava significativamente relacionada a T21, T18 e T13 (LOR = 3,44, 3,89 e 3,46; valor de $P < 0,1$). Também sugeriram que fatores significativos para a região da população (valor de $P < 0,0021$), mas não para o tamanho da amostra, a idade dos dados e idade materna (valor $P < 0,078$).

Uma nova ideia partindo de Londres criou um novo algoritmo não invasivo para a detecção precoce das anomalias gênicas. Santorum et al. a partir do grupo chefiado pelo importante perinatalista Kipros Nicolaides, começaram o modelo preocupados com as trissomias 21, 18 e 13.¹⁰

Este foi um estudo prospectivo de validação da avaliação de um combinação de idade materna, translucência nucal fetal, frequência cardíaca fetal e gonadotrofina (β -hCG) no soro e proteína A (PAPP-A) no plasma.¹¹ Foram colhidas amostras da 11^a semana a 13^a semana e 6 dias de gestação em 108 982 gestações únicas. Na população estudada, houve 108 112 (99,2%) casos com cariótipo fetal normal ou nascimento de recém-nascido fenotipicamente normal e 870 (0,8%) casos com cariótipo anormal, incluindo trissomia 21 (n = 432), trissomia 18 (n = 166), trissomia 13 (n = 56), monossomia X (n = 63), triploidia (n = 35) ou outra aneuploidia (n = 118). Os autores afirmaram que em um estudo prospectivo de validação, no primeiro trimestre, o teste combinado detectou 90%, 97% e 92% dos trissomias 21, 18 e 13, respectivamente, bem como >95% dos casos de monossomia X e triploidias, além de > 50% de outras anomalias cromossômicas.¹²

A ideia foi compartilhada por vários autores nos anos seguintes. Kagan et al. em pesquisa nos bancos de dados Medline e Embase realizaram uma revisão detalhada da literatura para avaliar os testes de triagem disponíveis e seu respectivo desempenho.¹¹

Os resultados mostraram que a triagem combinada para trissomia 21 com base em idade materna, translucência nucal e os marcadores séricos beta hCG livre e PAPP-A

resulta em uma taxa de detecção de cerca de 90% comum falso positivo de 3 a 5%.¹² Com a adição de mais marcadores ultrassonográficos, a taxa de falsos positivos pode ser reduzida a metade.^{11,12}

Alguns outros países publicaram artigos com a utilização do novo algoritmo do projeto para trissomias de Londres usando uma combinação de idade, translucência nucal fetal (TN) e pesquisa no soro materno da β -hCG e da PAPP-A. Entre 2002 e 2007, Lüthgens et al. apresentaram estudo com a mensuração da TN, prospectivamente, em 39004 gestações como triagem de primeiro trimestre na Alemanha.¹²

Após exclusões, 38751 gestações únicas foram incluídos no estudo, com 109 (0,3%) casos de trissomia 21. Apenas 35% das medidas de TN de euplóides estavam acima da mediana e 25% estavam abaixo do percentil 5 do programa ingles. Para ultrassonografistas qualificados de acordo com o nível II ou III do sistema alemão de utilização do método, a mediana da TN de fetos com trissomia 21 estava 0,9 mm acima da mediana dos ingleses e apenas 0,5 mm acima da mediana para todos os outros sonógrafos.^{12,13}

Apesar do desempenho limitado da mensuração da TN, a detecção geral da taxa de trissomia do 21 foi de 90,8% quando combinada com a idade materna, PAPP-A e β -hCG livre. A taxa geral de falsos positivos foi de 6,5% com um valor de corte de 1: 300. Portanto os estudiosos alemães aceitaram a utilização da proposta inglesa na detecção da trissomia 21.¹²

Os testes genômicos avançaram, e utilizando a tecnologia de sequenciamento da próxima geração pode ser realizado diretamente em amostras fetais obtidas por amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas. O teste genético padrão atual inclui cariótipo e análise de microarranjos cromossômicos. Relatórios de casos limitados e séries de casos sobre o uso do sequenciamento no pré-natal estão disponíveis e mais estudos estão descobrindo que o sequenciamento total do genoma (*Whole Exome Sequencing* -WES) pode identificar etiologias moleculares em fetos com múltiplas anomalias que não receberiam diagnóstico com teste genético padrão.¹¹

Outros testes sob investigação fazem uso da transcriptômica e epigenômica para esclarecer os distúrbios multifatoriais e entender melhor a

interação da genética e as exposições ambientais e, por exemplo, por que os fetos de mulheres com diabetes mal controlado têm maior risco de anomalias congênitas. No entanto, esses testes estão atualmente sob investigação e não estão disponíveis para previsão ou uso clínico.^{11,12}

A triagem de DNA sem células (cfDNA) é uma tecnologia pré-natal emergente disponível em 90 países.¹² Apesar de sua rápida difusão global, existe uma lacuna no conhecimento sobre sua implementação fora da América do Norte e Europa, principalmente em países de baixa renda. Para discutir, um grupo de pesquisadores organizou um workshop comparativo internacional para explorar as implicações éticas e sociais da expansão global da triagem cfDNA.¹³

Descobriram oito premissas principais que surgiram das discussões para ilustrar como as discussões bioéticas e as estruturas normativas que originam e refletem as prioridades éticas da América do Norte e da Europa podem ser enriquecidas atendendo à importância do contexto local. A utilidade e as implicações éticas da triagem do cfDNA são altamente variáveis e dependem dos sistemas de saúde locais, contextos e necessidades culturais, econômicas e sócio-políticas. Concluíram por uma compreensão mais sutil, dinâmica e contextual que a disseminação internacional da triagem cfDNA, evocará diversos desafios em diferentes contextos.¹⁴

A triagem pelo sangue materno do cfDNA para aneuploidia, introduzida em 2011, possui alta sensibilidade e especificidade para trissomias comuns e foi rapidamente integrada à prática clínica.^{13,14}

A triagem do cfDNA para distúrbios mendelianos de um único gene está apenas se tornando disponível clinicamente e, embora dados clínicos prospectivos ainda não estejam disponíveis, uma prova de princípio foi publicada sobre a possibilidade de detectar distúrbios de um único gene de forma não invasiva.¹¹⁻¹³

As complexidades tecnológicas, o custo e a necessidade de amostras de validação para desordens raras retardaram o desenvolvimento do uso do cfDNA para desordens de um único gene.¹¹ Atualmente, esses testes são limitados pelo custo, baixa sensibilidade e especificidade e a necessidade para teste diagnóstico

confirmatório. Assim, o papel do uso da triagem do cfDNA para desordens de um único gene ainda não está claro. No entanto, uma ampla aplicação populacional para testes direcionados ou para triagem universal usando cfDNA teria vantagem mínima sobre os testes de diagnóstico, devido à taxa de perda extremamente baixa de amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas.¹¹

Os avanços moleculares nos colocaram diante do teste pré-natal não invasivo (NIPT–*Non-Invasive Prenatal Testing*) que é uma triagem baseada em tecnologia que analisa o DNA, desde 1997, do feto-placentário presente no sangue materno.^{15,16} O NIPT foi lançado pela primeira vez em Hong Kong em agosto de 2011 e logo depois foi introduzido comercialmente nos EUA em outubro de 2011.¹⁵

O NIPT disponível comercialmente identifica as mais frequentes aneuploidias cromossômicas observadas, incluindo síndrome de Down (trissomia 21), Edward (trissomia 18), síndrome de Patau (trissomia 13) e aneuploidias cromossômicas sexuais comuns como a síndrome de Turner (X) e Klinefelter (XXY). O NIPT não é um teste diagnóstico, mas sua alta sensibilidade (taxa positiva verdadeira) e especificidade (verdadeira taxa negativa) tornam-o uma alternativa atraente substitutiva as abordagens pelo ultrassom e testes sanguíneos.¹⁵⁻¹⁷

O Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE–*The National Institute for Clinical Excellence*) na Inglaterra, recomendou o NIPT como uma opção econômica para orientar profilaxia pré-natal, já que o custo total dos testes é de £ 24.¹⁷ Entretanto no Brasil o custo desse mesmo exame em sua forma mais simples (sem pesquisa de outros risco de aneuploidias) custa por volta de 1.885,00 reais na rede privada.

A partir de 2014, testes estão disponíveis comercialmente para anormalidades nos cromossomos 1p, 5p, 15q, 22q, 11q, 8q e 4p.40,41. A especificidade e sensibilidade desses testes, no entanto, ainda não foram totalmente validados.¹⁷

O desempenho clínico do NIPT é relatado 99% sensível à trissomia 21, com resultado positivo valores preditivos variando de 45% a 99%, 4,9–12 que mesmo na faixa mais baixa é 10 vezes melhor que a triagem pré-

natal atual.¹⁸ A baixataxa de falsos positivos (1-3%) é uma das maiores vantagens anunciadas do NIPT. Na prática, issopotencialmente poderia levar a uma redução significativa em testes falso-positivos e a necessidade de procedimentos invasivos diagnóstico.¹⁸

Como o DNA feto-placentário está presente já no início da gravidez, o NIPT pode ser realizado a partir de dez semanas de idade gestacional ou até mais cedo. Os fragmentos de DNA que circulam livremente permanecem na circulação materna por apenas horas ou, no máximo um ou dois dias após cada gravidez.¹⁵

O obstáculo técnico para NIPT, está vinculado ao índice de massa corporal materno (IMC), pois o DNA feto-placentário é "diluído" devido ao maior volume circulatório.¹⁸

Mais modernamente as técnicas não invasivas através da coleta do sangue materno evoluíram para a análise cromossômica de microarranjos, considerada o padrão-ouro para detecção da variante do número de cópias (CNV–*Copy Number Variation*) no diagnóstico pré e pós-natal.¹⁹

Uma análise de CNV em todo o genoma de um grupo multicêntrico de 570 pacientes constituído de 198 abortos, 37 natimortos, 149 pré-natais, e 186 amostras pós-natais foram testadas. Além de 119 indivíduos com aneuploidias, 103 CNVs foram identificados em 82 amostras, com rendimentos diagnósticos de 53,2% (intervalo de confiança de 95%: 45,8, 60,5), 14,7% (5,0, 31,1), 28,5% (21,1, 36,6) e 30,1% (23,6, 37,3) em cada grupo, respectivamente. O mosaïcismo foi observado em um nível tão baixo como 25%.^{18,19}

O que nunca podemos nos esquecer é o fato que antes que novos testes sejam oferecidos, ensaios de validação em larga escala devem ser realizados, seguidos de publicações revisadas, com a demonstração de alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo.¹⁸

Os testes atualmente disponíveis para anormalidades cromossômicas sexuais e síndromes de microdeleção usando DNA sem células não foram submetidos a estudos em larga escala e o valor preditivo positivo desses testes é baixo. À medida que as condições testadas se tornam mais raras, grandes estudos de validação clínica se tornam menos viáveis.^{17,19}

A triagem e os testes pré-natais não invasivos se expandirão inevitavelmente; isso será impulsionado em parte por empresas com fins lucrativos. Os clientes devem monitorar sistematicamente as diretrizes da sociedade e rastrear quais testes são solicitados, bem como os resultados dos testes, especialmente os custos dos testes de acompanhamento devido a resultados falsos positivos.¹⁸⁻²⁰

As sociedades profissionais e acadêmicas devem fazer todos os esforços para reunir e analisar sistematicamente os dados para fornecer a orientação ideal para uma introdução de novos testes. Além disso, as sociedades profissionais devem trabalhar juntas e publicar declarações conjuntas mostrando consenso, em vez de declarações conflitantes separadas sobre as melhores práticas.²⁰

DISCUSSÃO

Em nosso meio as pesquisas avançaram no diagnóstico precoce e não invasivo. Vários artigos, com séries prospectivas que utilizaram a combinação de exames, começaram a ser publicados em nossa literatura específica.

Um exemplo é trabalho de Drummond et al. com estudo envolvendo gestantes com feto único, referidas ao setor de medicina fetal para a realização do teste de rastreamento do primeiro trimestre da gestação pela combinação da idade materna, a medida da translucência nucal e dois marcadores bioquímicos do soro materno: free β -hCG e PAPP-A. Para avaliar o desempenho do teste foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e as taxas de falso positivo, considerando como risco elevado valores superiores a 1:300.²¹

Foram incluídas 456 gestantes submetidas ao teste. A idade materna avançada, acima de 35 anos, ocorreu em 36,2% dos casos. A incidência de cromossomopatia na população estudada foi de 2,2%. Vinte e uma das gestantes (4,6%) apresentou risco elevado ao teste (superior a 1:300). Usando-se este ponto de corte, a sensibilidade do teste foi de 70% para as cromossomopatias em geral e 83,3% para os casos de trissomia do cromossomo 21, com taxa de falso positivo de 3,1%.²¹

Os autores concluíram que o rastreamento combinado do primeiro trimestre foi eficaz na

detecção das anomalias cromossômicas, principalmente em relação aos casos de trissomia 21, com baixas taxas de falso positivo.²¹⁻²²

Uma comparação entre o algoritmo proposto pelo grupo inglês e a amostra de sangue materno para detecção de células fetais precisava ser feita. Wald et al. assim o fizeram, e com pacientes de cinco hospitais no Reino Unido, reuniram 22 812 pacientes que realizaram o teste combinado para triagem pré-natal de trissomias 21 (T21), 18 (T18) e 13 (T13) como parte do serviço destes hospitais. Aquelas com risco de ter uma alteração no teste foram refletidas para um teste de sequenciamento de DNA em plasma armazenado da amostra de sangue original, evitando assim nova visita.²²

Os resultados mostraram que 2.480 (10,9%) foram encaminhadas ao teste de DNA; 101/106 detectados (69/73 T21, 24/25 T18 e 8/8 T13), comprovando uma detecção de 95% (intervalo de confiança de 95% 89-98%) com quatro falsos positivos (0,02%, intervalo de confiança de 95% 0,00-0,05%). As chances de ser dado um resultado positivo foram 25:1. Dos 105 positivos para cromossomopatia 21 (87%) tiveram um teste diagnóstico invasivo. A triagem evitou até 530 testes de diagnóstico invasivos em comparação com o uso do teste combinado.²²

No algoritmo desenvolvido pelo FetalFundação de Medicina Fetal (FMF) da Alemanha, criada para avaliar os achados de alterações cromossômicas na rotina do primeiro trimestre, abordou a preocupação com a taxa de falso-positivo (TFP) determinada para todo o grupo de estudo sem estratificação pelo peso materno.²¹⁻²³

Com base nos dados recebidos foi capaz de identificar um aumento na TFP para o peso pacientes, principalmente para pacientes com pesos corporais extremamente altos. O objetivo deste estudo foi demonstrar que a variabilidade da TFP pode ser reduzida através do ajuste das concentrações de β -HCG e PAPP-A maternos por meio de uma função de regressão não linear modelando a dependência desses valores no peso materno.²³

O banco de dados usado disponibilizou 546 gestações resultantes no nascimento de uma criança sem anomalias cromossômicas, enquanto o grupo com resultados positivos apresentando 500 casos de trissomia 21 e 159 de trissomias 13 ou 18. Usando este modelo, os resultados encontrados relacionaram um peso

corporal materno médio de 68,2 kg, com uma incidência significativa de alterações cromossômicas.²³

Estudos de custo-benefício e satisfação do paciente são urgentemente necessários, com subanálise para mulheres de alto risco e obesas, bem como gestações múltiplas.²³

Ainda nesse artigo vale a pena reforçar qual a melhor forma de abordagem da paciente para o aconselhamento para a realização dos testes pré-natais para a detecção de anomalias congênitas. Rink & Kuller em 2017 propuseram o seguinte protocolo básico:²⁴

- **Enfatize que o teste é opcional;**
- **Forneça uma análise de risco individualizado baseado na história familiar, saúde materna ou exposições ambientais;**
- **Esclareça a diferença entre os testes de triagem e diagnóstico;**
- **Analise as características clínicas e a variabilidade das condições para as quais teste pode estar disponível;**
- **Descreva os princípios básicos da metodologia e da tecnologia;**
- **Descreva o desempenho da sensibilidade / especificidade, valor preditivo positivo / negativo, risco / benefício;**
- **Resultado negativo do rastreio não garante criança saudável;**
- **Resultado positivo na triagem de alto risco não significa fetos definitivamente afetado;**
- **Discutir custos;**
- **Explique o potencial para informações antecipadas, variante de significado incerto, descoberta incidental;**
- **Se disponibilize comentários e opiniões, garantindo confidencialidade.**

Para terminar este trabalho, deixamos uma reflexão de Fredrik Svenaeus em 2018, que nos faz pensar nos aspectos filosóficos que apareceram com o avanço do diagnóstico pré-natal.²⁵

“Investigo as maneiras pelas quais fenomenologia poderia guiar nossos pontos de vista sobre os direitos e/ou erros do abortamento. Que eu saiba, pouquíssimos fenomenólogos direcionaram sua atenção para esse problema, embora alguns tenham se esforçado para entender e articular os temas fortemente relacionados à gravidez e nascimento, mais frequentemente no contexto da filosofia feminista.

Após a introdução do contemporâneo debate ético e político sobre o aborto, eu introduzo a fenomenológico contexto da medicina e da maneira como os fenomenologistas entenderam como o corpo humano deve ser vivido e experimentado pelo seu dono. Eu então volto para a questão da gravidez discuto como o embrião ou feto pode aparecer para nós, particularmente da perspectiva da mulher grávida.

A maneira como a tecnologia médica mudou a experiência de gravidez - também para a mulher grávida quanto ao pai e / ou outros parentes próximos - é discutido, particularmente a implementação do ultrassom obstétrico precoce de triagem e exames de sangue para a síndrome de Down e outros defeitos médicos. Concluo meu pensamento sugerindo que a fenomenologia pode nos ajudar a negociar um tempo superior-limite para o aborto legal e, também, fornecer maneiras de determinarem quais casos estes devem ser encarados como boas razões para realizar um aborto.”

CONCLUSÕES

A avaliação no primeiro trimestre da anatomia fetal é altamente viável e algumas anomalias podem ser detectadas com confiança entre 11 e 14 semanas de gestação.

Numa era de aumento do diagnóstico pré-natal não invasivo (testes genéticos), a ultrassonografia precoce é necessária para selecionar as mulheres que não se beneficiarão dos testes invasivos.

O ultrassom precoce também detectará defeitos não genéticos e defeitos associados a anomalias genéticas que não sejam trissomias comuns. Portanto, o ultrassom do primeiro trimestre não deve ser descartado.

Deve-se tomar cuidado para diminuir o número de falsos positivos e falsos negativos do primeiro trimestre. Em muitos casos, com descobertas sutis, ultrassonografias de acompanhamento no segundo trimestre são necessários para determinar com precisão a extensão da doença.

Estudos de custo-benefício e satisfação do paciente são urgentemente necessários para avaliar esta abordagem, com subanálise para mulheres de alto risco e obesas, bem como gestações múltiplas.

REFERÊNCIAS

1. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; Disponível em: DOI 10.1007/s00404-017-4459-9.
2. Miegheem TV, Hindryckx, Calsteren KV. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015, 27:143–150.
3. Peralta CFA, Barini R. Ultrassonografia obstétrica entre a 11^a e a 14^a semanas: além do rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(1):49-57.
4. Nicolaidis KH (2011) A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11–13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 2011; 31:3–6.
5. Tabor A, Alfirevic Z. Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010; 27:1–7.
6. Kobayashi S, Santos JFL, Fernandes VM, Chammas MC, Cerri GG. Correlação entre o achado ultra-sonográfico isolado de cisto de cordão umbilical e anomalias fetais. *Radiol Bras*. 2008; 41(3):159–162.
7. Sagi-Dain L, Maya I, Reches A, Frumkin A, Grinshpun-Cohen J, Shalata R. Chromosomal Microarray Analysis Results From Pregnancies With Various Ultrasonographic Anomalies. *ObstetGynecol* 2018; 132:1368–75.
8. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98:12-18.
9. Ge Y, Xia L, Wu Y, Cao H. Employ ductus venous blood flow in the early detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13: A meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(12):1-6.
10. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaidis KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:714–720.
11. Vora NL, Wapner RJ. Introducing new and emerging genetic tests into prenatal care. *emin Perinatol*. 2018; 42(5): 283–286.
12. Lüthgens K, Abele H, Alkier R, Hoopmann M, Kagan KO. Cross-Validation of the First Trimester Screening Algorithm of the FMF London on 38700 Pregnancies in Germany. *Ultraschall in Med*. 2011; 32:367–372.
13. Ma J, Wang Y, Wang Y, Xu C, Zhou A, Xu Z et al. Validation of combinatorial probe-anchor ligation-based sequencing as non-invasive prenatal test for trisomy at a central laboratory. *Ultrasound ObstetGynecol* 2017; 50: 49–57.
14. Mozersky J, Ravitsky V, Michie M, Chandrasekharan S, Allyse M. Towards an ethically sensitive implementation of non invasive prenatal screening in the global context. *Hastings Cent Rep*. 2017; 47(2):41–49.
15. Filoche S, Lawton B, Beard A, Dowell A, Stone P. New screen on the block: non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities. *J Prim Health Care* 2017; (9)4:248–253.
16. Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 972–979.
17. National Institute for Health and Care Excellence. High through put non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. NICE; 2016. [cited 2017 July] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25/chapter/1-Recommendations>.
18. Farrell RM, Agatista PK, Mercer MB, et al. The use of noninvasive prenatal testing in obstetric care: educational resources, practice patterns, and barriers reported by a national sample of clinicians. *PrenatDiagn*. 2016; 36:499–506.
19. Dong Z, Zhang J, Hu P, Chen H, JIN Jin M, Tian Q et al. Low-pass whole-genome sequencing in clinical cytogenetics: a validated approach. *Genet Med*. 2016; 18(9):940-8.
20. Vora NL, Wapner RJ. Introducing new and emerging genetic tests into prenatal care. *Semin Perinatol*. 2018; 42(5):283–286.
21. Drumond CL, Oliveira RCS, Bussamara LCS, Manguiera CLP, Cordioli E, Aoki. Análise do rastreamento combinado no primeiro trimestre da gestação para detecção de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(6):288-94.
22. Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP, Old R, Morris J, Cheng R et al. Prenatal reflex DNA screening for trisomies 21, 18, and 13. *Genetics Med*. 2018; 20(8):825-30.
23. Merz E, Thode C, Elben B, Faber R, Hackelber J, Huesgen G et al. Individualized Correction for Maternal Weight in Calculating the Risk of Chromosomal Abnormalities with First-Trimester Screening Data. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 33–39
24. Rink BD, Kuller JA. What are the required

componentes of pre- and post-test
counseling? *Seminars Perinatol.* 2018; Available
at: www.sciencedirect.com.

25. Svenaeusi F. Phenomenology of pregnancy
and the ethics of abortion. *Med Health Care and
Philos.* 2018; 21:77–87.