

CAROLINA LEITE DRUMMOND¹
RITA DE CÁSSIA SANCHES OLIVEIRA²
LUIZ CLAUDIO DE SILVA BUSSAMRA³
CRISTÓVÃO LUIS P MANGUEIRA⁴
EDUARDO CORDIOLI⁵
TSUTOMU AOKI⁶

Análise do rastreamento combinado no primeiro trimestre da gestação para detecção de anomalias cromossômicas

Analysis of the combined first trimester screening for chromosomal abnormalities

Artigo original

Palavras-chave

Medição da translucência nucal
Proteína plasmática A associada à gravidez
Gonadotropina coriônica
Diagnóstico pré-natal
Aberrações cromossômicas

Keywords

Nuchal translucency measurement
Pregnancy-associated plasma protein-A
Chorionic gonadotropin
Prenatal diagnosis
Chromosome aberrations

Resumo

OBJETIVO: avaliar o desempenho do rastreamento combinado do primeiro trimestre da gestação na detecção de anomalias cromossômicas em um grupo da população brasileira. **MÉTODO:** estudo retrospectivo 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 B-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. **RESULTADOS:** 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%. **CONCLUSÃO:** 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. Observou-se importante contribuição do teste em reduzir a indicação do exame invasivo comparado ao uso da idade materna como fator de risco.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the performance of the combined first trimester screening for chromosomal abnormalities in a group of the Brazilian population. **METHODS:** a retrospective study including pregnant women with single fetuses referred to a fetal medicine center to perform the first trimester screening that combines maternal age, nuchal translucency measurement and two maternal serum biochemical markers: free B-hCG and PAPP-A. To evaluate the performance of the test, the detection rate, specificity, negative and positive predicted values and false-positive rates were calculated, considering as high risk the cut-off value above 1 in 300. **RESULTS:** we studied 456 patients submitted to the test. Advanced maternal age above 35 years was observed in 36.2% of cases. The incidence of chromosomal abnormalities in the study population was 2.2%. Twenty-one patients (4.6%) presented a high risk (above 1:300) by the combined test. Using this cut-off level, the detection rate of the test was 70% for all chromosomal abnormalities and 83.3% for trisomy 21, for a false-positive rate of 3.1%. **CONCLUSIONS:** the combined first trimester screening was effective to detect chromosomal abnormalities, mainly for trisomy 21, with low false-positive rates. The combined test contributed to decreasing the indication of an invasive test if we compare to maternal age alone as a risk factor.

Correspondência:

Carolina Leite Drummond
Setor de Medicina Fetal do Hospital Albert Einstein
Avenida Albert Einstein, 627/701
CEP: 05652-900 – São Paulo (SP), Brasil

Recebido

25/03/2011

Aceito com modificações

07/06/2011

Setor de Medicina Fetal do Departamento de Perinatologia do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médica do Setor de Medicina Fetal do Hospital Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil; Mestranda da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Chefe do Setor de Medicina Fetal do Hospital Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico do Setor de Medicina Fetal do Hospital Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil; Professor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Chefe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Chefe do Departamento de Perinatologia do Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor Titular do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

O rastreamento de anomalias cromossômicas durante a gestação se faz através da combinação de determinados marcadores, com o objetivo de selecionar o grupo de pacientes com maior chance de apresentar um feto acometido. Deste modo, é possível selecionar as gestantes de maior risco para um teste diagnóstico mais preciso, a análise do cariótipo fetal¹. A avaliação cromossômica do feto, antes do seu nascimento, pela biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese, apresenta risco de perda fetal em torno de 1 a 2% por se tratar de procedimento invasivo². Portanto, o método de rastreamento ideal deve ter uma alta sensibilidade e uma baixa taxa de falsos positivos, evitando-se assim colocar em risco os fetos normais.

Historicamente é descrita na literatura uma relação direta entre a ocorrência de determinadas anomalias cromossômicas e o avanço da idade materna³. Durante décadas, a idade materna foi usada como único fator de risco para o rastreamento de anomalias cromossômicas na gestação⁴. Porém, apenas 30% do total das anomalias cromossômicas ocorrem em gestantes com idade materna acima de 35 anos⁵.

A partir da década de 1980 foram introduzidos testes de rastreamento usando-se marcadores bioquímicos do sangue materno (alfa-feto proteína, estriol não conjugado e gonadotropina coriônica) avaliados no segundo trimestre da gestação. Estes marcadores, quando integrados à idade da gestante, permitiram maior detecção de anomalias cromossômicas em até 60% dos casos⁶.

Com o aperfeiçoamento do diagnóstico ultrassonográfico, a medida da translucência nugal (TN) do feto no primeiro trimestre da gestação permitiu a detecção de 77% dos casos de trissomia 21 e 71% de outras anomalias cromossômicas fetais quando associado à idade materna considerando-se a taxa de falso positivo de 5%⁷.

Já no final dos anos 1990, novos marcadores bioquímicos foram testados no soro materno no primeiro trimestre da gestação. A fração livre da subunidade beta da gonadotropina coriônica (free B-hCG) geralmente apresenta níveis mais elevados em gestações acometidas pela trissomia do cromossomo 21 e reduzida nos casos de trissomia do cromossomo 13 e 18 comparados a gestações com fetos normais⁸. Já a proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A) apresenta níveis reduzidos nas gestações acometidas por trissomias 13, 18 e 21 em relação àquelas com fetos normais⁹. Quando estes hormônios foram associados à idade materna e à medida da TN, as taxas de detecção foram de aproximadamente 90% para a trissomia 21 e 87% para as trissomias 18 e 13 com taxa de falso positivo de 5%, além da vantagem do rastreamento no início da gestação¹⁰. O advento de técnicas laboratoriais automatizadas tornou possível a associação deste teste

bioquímico ao exame ultrassonográfico em uma única visita da gestante ao centro diagnóstico¹¹. O teste combinado do primeiro trimestre foi então recomendado como prática clínica no rastreamento de aneuploidias na gestação pelo Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (American College of Obstetrics and Gynecology – ACOG) em suas declarações de 2004 e 2007^{12,13}.

Esta tecnologia já faz parte da rotina dos grandes centros de diagnóstico pré-natal no mundo, apresentando taxas de detecção para trissomia 21 variando entre 75 e 91% e falso-positivos entre 3,3 e 5% em grandes séries publicadas¹⁴⁻²². Devido ao custo elevado desta nova tecnologia, trata-se ainda de um método restrito a poucos centros de diagnóstico no Brasil e não há resultados publicados sobre estas técnicas. Contudo, é de grande importância a avaliação do impacto do uso deste método de rastreamento combinado.

Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia do uso do rastreamento combinado no primeiro trimestre na detecção de anomalias cromossômicas na gestação, realizado em um grupo da população brasileira, além de comparar os resultados encontrados com a literatura mundial.

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo e descritivo para avaliar a eficácia do teste de rastreamento combinado do primeiro trimestre para identificar cromossomopatias na gestação. Os exames foram realizados no setor de Medicina Fetal do Hospital Israelita Albert Einstein com a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (Nº 09/1215), em acordo com a Resolução 196/96.

A população do presente estudo foi delimitada por pesquisa em banco de dados, no qual foram selecionadas as pacientes referidas ao setor de Medicina Fetal para a realização da ultrassonografia morfológica do primeiro trimestre em conjunto aos marcadores sorológicos maternos no período de janeiro de 2007 a junho de 2009.

Foram incluídas pacientes com gestação única, feto vivo no momento do exame e idade gestacional correta definida pela medida do comprimento cabeça-nádegas (CCN) do feto entre 45 e 84 mm, que corresponde ao período entre 11 e 14 semanas de gestação.

Excluem-se das análises os casos de perda de seguimento, óbito fetal, presença de malformações ou óbito neonatal sem resultado do cariótipo fetal.

Para a realização do exame, as pacientes foram orientadas a comparecer com uma hora de antecedência ao laboratório para preenchimento de ficha com seus dados pessoais (idade, peso, etnia, paridade, modo de concepção e antecedentes pessoais e obstétricos) bem como leitura e assinatura de ficha padronizada explicativa sobre os objetivos do teste.

A paciente era primeiramente submetida à coleta sanguínea para a análise dos marcadores sorológicos e subsequentemente encaminhada ao exame ultrassonográfico.

Os dois hormônios do soro materno utilizados para a análise foram: a fração free β -hCG e a PAPP-A, processadas por método automatizado (Delfia Xpress - PerkinElmer - Finlândia). Os resultados eram fornecidos no máximo em uma hora, tempo este destinado à realização do exame ultrassonográfico.

No exame ultrassonográfico, a presença da vitalidade fetal e a confirmação da idade gestacional pelo CCN do feto, que deveria se encontrar entre 45 e 84 mm, eram inicialmente avaliados, seguidos pela mensuração da TN e avaliação detalhada da morfologia do feto. Os exames foram realizados por médicos do setor certificados pela Fundação de Medicina Fetal de Londres (Fetal Medicine Foundation - FMF), que fornece normas para a mensuração da TN²³.

O risco de anomalias cromossômicas para cada gestante foi calculado por meio do programa Astraia, seguindo as normas da Fundação de Medicina Fetal. Para o cálculo estatístico do risco, o software combina os dados da idade materna em anos, antecedentes obstétricos de anomalias cromossômicas, os dados ultrassonográficos, CCN, a medida da TN em milímetros e a dosagem dos dois hormônios. Como não existem valores de normalidade para concentrações hormonais, o programa converte as concentrações absolutas da free β -hCG e da PAPP-A em múltiplos da mediana dividindo-se os valores encontrados pelo valor médio esperado para cada idade gestacional em gestantes normais, levando-se em consideração os parâmetros individuais, peso, etnia, paridade, modo de concepção e tabagismo.

O programa apresenta ao final o resultado do risco combinado estimado para cada gestação em valores percentuais que são comparados ao risco basal inicial estimado pela idade materna. As pacientes foram aconselhadas quanto ao risco elevado para anomalias cromossômicas na gestação quando os resultados foram superiores a 1 em 300. Este ponto de corte foi empregado nas grandes séries descritas pela FMF no aconselhamento das gestantes^{10,24-26}.

Após a apresentação do risco, as pacientes que optaram pela realização do exame invasivo foram submetidas à biópsia do viló corial ou coleta de líquido amniótico para avaliação do cariótipo fetal.

O cariótipo fetal foi obtido por meio do exame invasivo em período pré-natal ou pelo exame físico do recém-nascido. Os dados foram coletados por meio de prontuário médico ou contato telefônico com o obstetra responsável pela paciente.

A análise descritiva da amostra estudada foi apresentada em medianas e frequências da idade, peso materno, etnia, paridade, modo de concepção, hábito

de fumar. Foi calculada a incidência de anomalias cromossômicas bem como a frequência e os intervalos de confiança para cada tipo de anomalia encontrada e para os fetos normais.

Para avaliar o desempenho do teste de rastreamento na detecção das anomalias cromossômicas, foram calculados a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e a taxa de falso-positivo, usando como ponto de corte para risco elevado resultados superiores a 1:300. Foram ainda calculadas a sensibilidade e taxa de falso-positivo do teste, considerando separadamente a trissomia do cromossomo 21.

Para fins de descrição dos casos alterados, foram detalhados os achados de idade materna, medida da translucência nugal e dosagens dos hormônios nos casos de anomalias cromossômicas.

Resultados

O teste de rastreamento combinado do primeiro trimestre da gestação foi realizado em 617 pacientes com gestação única e feto vivo no período janeiro de 2007 a junho de 2009. Foram excluídas das análises as gestações com óbito fetal ou malformações sem o resultado do cariótipo ($n=6$) ou que houve perda de seguimento ($n=155$). A amostra foi delimitada em 456 casos com resultado completo do cariótipo fetal por investigação pré-natal ou pelo exame físico do recém-nascido.

A idade gestacional mediana da realização do exame foi 12 semanas (variação 11 a 14 semanas), o que corresponde à mediana da medida do CCN, que foi de 63 mm (variação entre 45 e 84 mm).

As características demográficas dos 456 casos selecionados para análise estão descritas na Tabela 1. Pode-se observar que a idade mediana das pacientes foi de 33,9 anos (variação entre 22 e 48 anos), sendo que 36,2% ($n=165$) delas tinham 35 anos ou mais no momento do exame. A maioria das gestantes era da raça branca (96,7%), primigesta (53,9%) e não fumante (95,6%), sendo a gestação concebida espontaneamente na maioria dos casos (93,9%).

Do total de 456 pacientes submetidas ao teste de rastreamento, o cálculo do risco de anomalias cromossômicas apresentou resultados com valores superiores a 1:300 em 21 gestantes (4,6%), sendo estas consideradas pacientes com "risco elevado". Para elas foram realizados aconselhamentos sobre o resultado e oferecida investigação diagnóstica pela análise do cariótipo fetal. As demais pacientes apresentaram resultados com valores inferiores a 1:300 ($n=435$), sendo estas consideradas gestantes com "risco baixo", as quais foram tranquilizadas quanto à pequena probabilidade de anomalias cromossômicas na gestação.

No desfecho da gestação foram identificados 10 casos de anomalias cromossômicas assim distribuídas: trissomia 21 (n=6), trissomia 18 (n=2), trissomia 13 (n=1) e alteração do cromossomo sexual do tipo 47 XXY (n=1), bem como 446 casos de cariótipo ou recém-nascido normal. A incidência de cromossomopatia na população estudada foi, então, de 2,2% (Tabela 2).

Dentre os dez casos de anomalias cromossômicas, o teste de rastreamento combinado apresentou risco elevado em sete deles. Do mesmo modo, do total de 6 casos de trissomia do cromossomo 21 encontrados no presente estudo, o teste apresentou risco elevado em 5. Assim, a sensibilidade do teste combinado foi de 70,0% para o total das anomalias cromossômicas e de 83,3% para trissomia do cromossomo 21, usando-se como risco elevado o ponto de corte de 1:300 (Tabela 3).

Considerando-se as 446 gestações com feto normal, somente 14 apresentaram risco elevado ao teste combinado, representando taxa de falso-positivo de 3,1% e uma especificidade do teste de 96,9% (Tabela 3).

Em contrapartida, avaliando-se o teste de rastreamento combinado no grupo de gestantes em que o resultado foi considerado com “risco elevado” (n=21), 7 fetos apresentaram anomalias cromossômicas e 14, cariótipo normal. Assim, o valor preditivo positivo do teste foi de 33,3% (Tabela 3).

Já quando o resultado foi considerado com “risco baixo” (n=435), foram observados 432 fetos normais e somente 3 com anomalia cromossômica. Deste modo, o valor preditivo negativo do teste foi de 99,3% (Tabela 3).

A decisão das pacientes em realizar o procedimento invasivo variou de acordo com o resultado do teste. Optaram pelo exame invasivo 66,6% (14/21) das pacientes com “risco elevado” e 2,1% (9/435) das pacientes com “risco baixo” ao teste. Dentre as com “risco baixo”, a decisão baseou-se na idade materna avançada (n=6), pelo antecedente gestacional de filho com trissomia do cromossomo 21 (n=1) e por ansiedade materna (n=2).

Tabela 1 - Características demográficas das pacientes que realizaram o teste de rastreamento combinado do primeiro trimestre da gestação

Parâmetros	Mediana (variação) ou n (%)	
Idade materna (anos)	33,90 (22-45)	
Peso materno (kg)	59,09 (42-112)	
Modo de concepção	n	%
Espontâneo	4289	93,90
Reprodução assistida	289	6,10
Paridade	n	%
0	2469	53,90
1	164	35,90
2 ou mais	46	10,20
Fumo	n	%
Sim	20	4,40
Não	436	95,60
Raça	n	%
Branca	441	96,70
Negra	3	0,50
Amarela	13	2,80

Tabela 2 - Desfecho da gestação nas pacientes submetidas ao teste de rastreamento combinado

Desfecho da gestação	Total (n=456)	%	IC95%
Normal	446	97,8	95,9-98,9
Trissomia 21	6	1,3	0,5-3,0
Trissomia 18	2	0,4	0,1-1,8
Trissomia 13	1	0,2	0,0-1,0
47xxy	1	0,2	0,0-1,4

Tabela 3 - Desempenho do teste de rastreio combinado para detecção de anomalias cromossômicas considerando-se como risco elevado valores superiores a 1:300

	Alt. cromoss (%)	IC 95%	Trissomia 21(%)	IC 95%
Sensibilidade	70	34,8-93,3	83,3	35,9-99,6
Especificidade	96,9	94,7-98,2	96,9	94,7-98,2
VPP*	33,3	14,6-57,0	26,3	
VPN**	99,3	97,8-99,8	99,8	
FP***	3,1	1,8-5,3	3,1	1,8-5,3

*VPP: valor preditivo positivo; **VPN: valor preditivo negativo; ***FP: falso positivo.

Tabela 4 - Descrição dos parâmetros ultrassonográficos e bioquímicos utilizados para o cálculo do risco de cromossomopatias nas gestações com fetos acometidos

Nº caso	IG*(sem)	IM**(anos)	TN*** (mm)	Risco combinado (1:x)	Risco combinado (class****)	Exame invasivo	Cariótipo
1	12	37	6,0	2	alto	BVC*****	T18*****
2	13	38	5,6	2	alto	NR*****	T21
3	12	41	3,7	2	alto	BVC	T21
4	13	32	3,2	7	alto	AMN*****	T18
5	11	40	3,0	28	alto	BVC	T21
6	11	33	1,3	35	alto	NR	T21
7	11	31	2,8	231	alto	BVC	T21
8	11	41	1,2	996	baixo	AMN	47xxy
9	13	37	1,5	1365	baixo	NR	T21
10	12	31	2,2	6360	baixo	NR	T13

*IG: idade gestacional; **IM: idade materna; ***TN: translucência nucal; ****Class: classificação do risco; *****BVC: biópsia vilos corial; *****NR: não realizado; *****AMN: amniocentese; *****T: Trissomia.

Na descrição dos casos de anomalias cromossômicas identificados no presente exame, observou-se que 60% (6/10) dessas gestantes apresentavam idade acima de 35 anos e a medida da translucência nucal esteve acima do percentil 95 em 60% (6/10) dos casos fetos com anomalias cromossômicas. O risco combinado mostrou-se elevado em 70% dos casos e o diagnóstico do cariótipo fetal pelo exame invasivo em período pré-natal foi realizado em 60% das situações (Tabela 4).

Discussão

O resultado do rastreamento combinado no primeiro trimestre da gestação, associando a idade materna, medida da translucência nucal e os marcadores séricos free-BhCG e PAPP-A em um grupo da população brasileira, mostrou uma taxa de detecção (sensibilidade) para as anomalias cromossômicas em geral de 70% com índice de falso-positivo de 3,1%, e para a trissomia do cromossomo 21 de 83,3%, com a mesma taxa de falso positivo de 3,1%. A sensibilidade encontrada no setor foi inferior à verificada nas primeiras grandes séries publicadas pela FMF, em que a sensibilidade do teste foi de 88% para anomalias cromossômicas em geral e de 90% para a trissomia 21, com taxa de falso positivo de 5%^{10,24}. Por outro lado, os resultados deste estudo se aproximaram aos apresentados por pesquisas canadenses, holandesas e alemãs nas quais as taxas de detecção para a trissomia 21 foram de 83,9%, 75,9% e 86,2% com falsos-positivos de 4%, 3,3% e 3,5% respectivamente, estudos estes com casuística expressiva, porém menores que os da FMF¹⁴⁻²².

O tamanho da amostra tem uma provável influência nos resultados apresentados. A grande limitação do nosso estudo se dá pelo número de pacientes ser bastante inferior às publicações apresentadas. O custo do exame em nosso meio ainda é bastante elevado, além de não ter cobertura da maioria dos convênios médicos, ao contrário do que ocorre em outros estudos nos quais o teste geralmente faz parte da assistência pública à gestante^{22,27}.

Outro motivo para a variação de resultados entre os estudos é pelo ponto de corte empregado. Quanto maior ele for, maior a sensibilidade do teste e maior também o número de pacientes com fetos normais consideradas de alto risco (taxa de falso-positivo). Os resultados apresentados no estudo levaram em consideração o ponto de corte de 1:300 como alto risco. As primeiras publicações da FMF apresentam como ponto de corte o mesmo utilizado na presente pesquisa. Estudos recentes vêm reduzindo o ponto de corte a ser considerado, incorporando novos marcadores ultrassonográficos na avaliação do risco do teste combinado, permitindo reduzir as taxas de falso-positivo para aproximadamente 2 a 3% e mantendo as taxas de detecção em 90% para a trissomia 21²⁶. Neste

documento os novos marcadores não foram considerados na primeira análise e, por isso, foi mantido o ponto de corte em 1:300, tentando focar na sensibilidade do teste e assumindo maior taxa de falso-positivo. Apesar da sensibilidade do teste não ter alcançado os valores das grandes séries, a taxa de falso-positivo foi de 3,1%.

Por definição, um teste de rastreamento não é um teste diagnóstico. Quando o resultado do teste apresentou um risco baixo, em 99,3% das vezes a gestação resultou em um recém-nascido saudável. Por outro lado, quando apresentou risco elevado, uma em cada três gestações indicou um feto acometido por anomalia cromossômica, ou seja, seriam necessários três procedimentos invasivos para detectar cada uma das anomalias cromossômicas observadas no presente estudo, representadas pelo valor preditivo positivo do teste, que foi de 33%. Por outro lado, o valor preditivo positivo (VPP) é de grande importância no aconselhamento do casal, pois permite explicar que um resultado positivo não significa necessariamente um feto acometido e que o procedimento invasivo é uma alternativa para o casal conhecer o cariótipo do feto antes do nascimento. A principal razão do VPP do teste não ser elevado decorre da baixa prevalência das anomalias cromossômicas na gestação, variando entre 0,4 a 2%^{13,28-30} entre diferentes publicações. No presente estudo foi de 2,2%.

A prevalência das anomalias cromossômicas sofre influência da proporção de gestantes com idade materna avançada em cada pesquisa. Nos principais estudos da FMF^{10,24,26}, a mediana da idade materna (IM) foi em geral elevada, variando entre 31 e 34 anos no presente estudo indica mediana de 34 anos. Estes valores não representam a população de gestantes brasileiras³¹, podendo-se considerar que o grupo estudado foi de alto risco levando em conta a idade materna.

A idade materna é usada como base para o cálculo do risco do rastreamento de cromossomopatias e pode influenciar as pacientes na decisão de investigação invasiva pré-natal. Porém, se fosse indicada a pesquisa do cariótipo na população acima de 35 anos, levaria a uma taxa de procedimentos invasivos de 36,2%, colocando em risco 159 gestações com fetos normais. Já o teste combinado reduziu esta indicação para 4,6% dos casos, incluindo os 70% das gestações que apresentaram feto acometido por anomalia cromossômica.

Nicolaides et al.²⁵, avaliaram, em 2005, a decisão das pacientes em realizar o procedimento invasivo de acordo com o resultado do teste e observaram que quanto maior o risco, maior a taxa de procedimentos invasivos realizados. Verificou-se taxa de 77,8% no grupo de pacientes com risco elevado (superior a 1:300) contra 4,6% no de pacientes com risco baixo²⁵. No presente estudo, usando o mesmo ponto de corte, a maioria das pacientes com risco

elevado (66,6%) e uma pequena parte das com risco baixo (2,1%) optaram pelo exame invasivo.

Porém, mesmo quando a paciente com idade avançada recebe um teste negativo, a idade materna ou a necessidade de ter certeza quanto ao cariótipo fetal pode influenciar na sua decisão pela realização do exame invasivo. Dentre as 435 pacientes com teste negativo, 9 decidiram pelo procedimento, sendo os motivos: idade materna avançada (n=6), antecedente gestacional de filho com trissomia do cromossomo 21 (n=1) e ansiedade materna (n=2).

Os resultados do presente estudo sugerem que a combinação da idade materna, medida da translucência nuchal e marcadores bioquímicos elevam a taxa de detecção de fetos com anomalias cromossômicas em

relação ao uso da idade materna somente como fator de risco, principalmente no grupo populacional estudado que apresentou faixa etária em média elevada. Sendo assim, o principal benefício observado pelo teste foi o de potencialmente reduzir o número de procedimentos invasivos em fetos normais em gestantes com idade materna elevada.

Os resultados do presente estudo representam dados iniciais dos primeiros anos de implementação do teste. A avaliação de dados futuros com uma casuística maior talvez permita melhora na taxa de detecção das cromossomopatias com dados mais próximos aos descritos na literatura, além de permitir o rastreamento de outras patologias materno-fetais.

Referências

- Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ*. 1999;319(7224):1562-5.
- Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1-7.
- Hook EB, Lindsjö A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet*. 1978;30(1):19-27.
- Hook EB, Schreinemachers DM. Trends in utilization of prenatal cytogenetic diagnosis by New York State residents in 1979 and 1980. *Am J Public Health*. 1983;73(2):198-202.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(5):387-402.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*. 1988;297(6653):883-7.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*. 1998;352(9125):343-6.
- Brizot ML, Snijders RJ, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(2):127-32.
- Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):918-22.
- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(3):219-25.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(4):231-7.
- ACOG Committee Opinion #296: first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):215-7.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):217-27.
- Okun N, Summers AM, Hoffman B, Huang T, Winsor E, Chitayat D, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and first trimester combined screening for trisomy 21 in a large Canadian urban center. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):987-92.
- Leung TY, Chan LW, Law LW, Sahota DS, Fung TY, Leung TN, et al. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcome of the first 10,000 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(4):300-4.
- Wortelboer EJ, Koster MP, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GH, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn*. 2009;29(6):588-92.
- Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol*. 2009;144(2):140-5.
- Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chen M, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(3):286-91.
- Merz E, Thode C, Eiben B, Faber R, Hackelöer BJ, Huesgen G, et al. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall Med*. 2011;32(1):33-9.
- Lüthgens K. Comparison of the new PRC software with the established algorithm of the FMF UK for the detection of trisomy 21 and 18/13. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(4):376-84.
- 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 Med*. In press 2011.

22. Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, Laitinen P, Tekay A, Ahola T, et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):278.e1-5.
23. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5):334-7.
24. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1761-7.
25. Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorgiou A. Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis after first-trimester assessment of risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):322-6.
26. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-6.
27. Bussières L, Rozenberg P, Bault JP, Ville Y; Echo PAPP-A.78 study. First trimester Down syndrome screening program using nuchal translucency and maternal serum markers: the Echo PAPP-A.78 study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(1 Suppl):S61-6.
28. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-64.
29. Murta CGV, França LC. Medida da translucência nuchal no rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(3):167-73.
30. Pinto CO, Nascimento LFC. Estudo de prevalência de defeitos congênitos no Vale do Paraíba Paulista. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(3):233-9.
31. Azevedo GD, Freitas Júnior RAO, Freitas AKMSO, Araújo ACPF, Soares EMM, Maranhão TMO. Efeito da idade materna sobre os resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(3):181-5.