

<b>Índice de Figuras</b> .....	2
<b>Índice das Tabelas</b> .....	2
<b>Abreviaturas</b> .....	4
<b>Resumo</b> .....	5
<b>Prêmbulo – O combate ao erro</b> .....	6
1 - Nos Registos.....	7
2 - Nos Rastreios.....	8
3 – Nas ecografias .....	9
4 – Na análise dos dados.....	9
5 – Nos Custos .....	9
6 – Na Pressão do Tempo .....	10
7 – Nos Questionários .....	10
8 – Conclusão .....	10
<b>1 - Introdução</b> .....	11
<b>2 – “Estado da Arte” – Amniocentese / Rastreio Bioquímico</b> .....	14
2.1 - Marcadores Bioquímicos.....	20
2.1.1 - $\alpha$ -fetoproteína (AFP) .....	20
2.1.2 - Hormona Gonadotrofica Coriônica Humana-HCG, .....	22
2.1.2.1 - HCG .....	22
2.1.2.2 - Fracção livre da HCG - $\beta$ -HCG.....	23
2.1.3 - Estriol não conjugado- eU3 .....	24
2.1.4 - Proteína A plasmática associada à gravidez - PAAP-A .....	24
2.1.5 - Inibina A .....	25
2.2 – Marcadores Ecográficos.....	30
2.2.1 - Translucência da Nuca .....	30
2.2.2 - Outros Marcadores Ecográficos.....	35
2.3 – Cálculo da Eficácia de um determinado tipo de rastreio .....	42
<b>3 – Material e Métodos</b> .....	47
<b>4 – Resultados</b> .....	49
<b>5 – Cálculo dos Custos</b> .....	61
5.1 - Análise económica em saúde - Conceitos básicos .....	67
5.2 - Análise de custo-benefício.....	68
5.3 - Análise de custo-efectividade .....	70
5.4 - Análise de custo-utilidade.....	70
5.5 - Comparação entre razão média e razão adicional (incremental) de custo-efectividade .....	71
5.6 - Avaliação das consequências e efeitos na saúde .....	71
Identificação dos desfechos clínicos .....	71
5.7 - Quantificação dos desfechos relacionados à saúde.....	71
5.8 - Qualidade de vida relacionada à saúde.....	72
5.9 - Instrumentos para avaliação da qualidade de vida .....	72
5.10 - Estimativa da efectividade das intervenções em saúde.....	72
5.11 - Análise de decisão e modelos de Markov .....	73
5.12 - Análise e estimativa dos custos .....	74
<b>6 – Discussão</b> .....	90
<b>Referências bibliográficas</b> .....	102

## Índice de Figuras

Figura 1 – Evolução medianas de MoM de AFP entre as 6 e as 20 sem.....	21
Figura 2 - Evolução medianas dos MoM de HSG e sub-unidade livre de $\beta$ -HCG entre as 6 e as 20 semanas de gestação.....	22
Figura 3 – Evolução das medianas dos MoM de PAAP-A entre as 6 e as 20 semanas de gestação (Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 4 a 11) .....	25
Figura 4 - Imagem de uma onda obtida no Ductus venoso.....	36
Figura 5 - Evolução das medianas dos MoM nos marcadores usados no Teste Combinado no 1º trimestre. ....	40
Figura 6 - - Processo clínico onde se faz a pergunta sobre Rastreio Bioquímico .....	47
Figura 7 - Distribuição etária das mulheres fazendo distinção de rurais / citadinas... ..	49
Figura 8 - Patologia fetal que motivou inclusão no estudo.....	52
Figura 9 – Causas Maternas de envio à consulta de Diagnóstico Pré-Natal....	52
Figura 10– Passado Obstétrico como causa de inclusão na consulta DPN.....	53
Figura 11 - Patologia Paterna que motivou o envio à consulta de DPN.....	53
Figura 12 – Patologias familiares que motivaram a consulta de DPN.....	53
Figura 13 - Inclusão no estudo tendo como causa o Recém-Nascido.....	54
Figura 14 – Número total de Mulheres incluídas na Consulta de DPN.....	57
Figura 15 – Tempo de Gestação dos Fetos Mortos .....	57
Figura 16 – Proposta de Protocolo para o Rastreio Bioquímico .....	96

## Índice das Tabelas

Tabela 1 - Custos com a Saúde nos E.U.A.....	12
Tabela 2 - Como calcular variáveis .....	14
Tabela 3 – Sinais dismórficos do S.Down.....	17
Tabela 4 – Achados Ecográficos associados com o S.Down.....	18
Tabela 5 - Incidência das doenças associadas nas pessoas com S.Down .....	19
Tabela 6 – Risco de perda fetal com idade gestacional no S.Down. ....	20
Tabela 7 - Causas de níveis elevados de AFP no soro materno. ....	21
Tabela 8 - Associação dos Marcadores Bioquímicos do 2º Trimestre.....	26
Tabela 9– Resultado dos marcadores bioquímicos nas principais anomalias .....	27
Tabela 10 - Marcadores Bioquímicos do 1º trimestre.....	29
Tabela 11 - Critérios dos cuidados a ter na medição da TN pela FMF.....	30
Tabela 12 - Incidência de complicações associadas ao S.Down .....	34
Tabela 13– Critérios dos cuidados a ter na medição do osso nasal pela FMF .....	34
Tabela 14 - Taxas de detecção em função das semanas para o Teste Combinado....	38
Tabela 15 - Resumo das alterações dos marcadores bioquímicos nas aneuploidias ..	41
Tabela 16 - Estimativa da efectividade dos rastreios .....	43
Tabela 17 - Resultados do Estudo de Wald-SURUSS-2003 .....	46

Tabela 18 - Quadro Resumo das estratégias propostas para estudo.....	48
Tabela 19 - Número de perdas fetais após Amniocentese .....	50
Tabela 20- Distribuição por grupos etários das cromossomopatias.....	50
Tabela 21 - Distribuição etária das cromossomopatias .....	51
Tabela 22 - Motivo de envio das cromossomopatias .....	51
Tabela 23 - Falsos negativos incluídos no estudo .....	51
Tabela 24- Anomalias cromossómicas que evoluíram até ao termo.....	51
Tabela 25 – Recém-Nascidos com alterações morfológicas.....	54
Tabela 26 - Anomalias detectadas na Unidade de Ecografia .....	54
Tabela 27 - Resultados dos Rastreios Bioquímicos.....	55
Tabela 28 - Cromossomopatias diagnosticadas e incidência comparada.....	55
Tabela 29 - Número de Interrupções médicas .....	56
Tabela 30 - Incidência de complicações associadas nas pessoas com S.Down .....	56
Tabela 31 - Complicações associadas ao Pai .....	56
Tabela 32 - Situações clínicas que levaram à IMG .....	57
Tabela 33 - Incidência de complicações associadas com o S.Down.....	57
Tabela 34 - Outras alterações diagnosticadas nas mulheres dos 35 aos 38 anos.....	58
Tabela 35 - Incidência de complicações associadas nos S.Down .....	58
Tabela 36 - Tipos de Rastreio existentes, custo e eficácia.....	60
Tabela 38 - Os custos calculados baseados na Portaria 567 / 2006 .....	61
Tabela 39 - Aumento de ganhos em saúde e das despesas entre 1970-2003.....	64
Tabela 40 - Despesas totais por habitante e a parte que é paga pelo Estado - 2004.	64
Tabela 41 - Valor das transferências do O.E. para o SNS em % do PIB.....	65
Tabela 42 - Tipos de análises económicas em saúde, de acordo com a .....	68
Tabela 43.....	70
Tabela 44 - Custos directos sanitários e não-sanitários de intervenções em saúde (HADDIX et al., 2003).....	75
Tabela 45 - Estimativa de custos de acordo com a perspectiva do estudo.....	76
Tabela 46 - Roteiro de leitura crítica de uma análise económica em saúde .....	83
Tabela 47- Dados do Instituto Nacional de Estatística do ano de 2005 .....	89
Tabela 48 - Custo Nacional se fossem utilizados os vários tipos de rastreio .....	89
Tabela 49 - O que aconteceu nas mulheres com mais de 35 e menos de 38 anos....	90
Tabela 50 - de um S.Down por Rastreio/Amniocenteses realizadas .....	94
Tabela 51 - Quadro Resumo de custos e perdas .....	95
Tabela 52 - Quadro Geral e Resumo da inclusão no estudo .....	98
Tabela 53 - .....	100
Tabela 54 - .....	101

## **Abreviaturas**

**AE** – Aborto espontâneo

**AFP** -  $\alpha$  - fetoproteína

**ACIU** – Atraso de Crescimento Intra-Uterino

**$\beta$ -hCG** – Fracção livre da Hormona Gonadotrofica Coriónica Humana

**DPPNI** – Deslocamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida

**DTN** – Defeito do Tubo Neural

**DPN** – Diagnóstico Pré-Natal

**eU3** – Estriol não conjugado

**FM** – Fetos Mortos

**FMF** – Fetal Medicine Fundation

**HCG** – Hormona Gonadotrofica Coriónica Humana

**HTA** – Hipertensão arterial

**IC** – Intervalo de confiança

**IMG** – Interrupção médica da gravidez

**IVG** – Interrupção voluntária da gravidez

**LED** – Lúpus Eritematoso disseminado

**LR** - Likelihood Ratio – Razão de probabilidade

**MoM** – Múltiplos da Mediana

**PAAP-A** – Proteína A plasmática associada à gravidez

**ProMBP** - proform of eosinophil major basic protein

**RN** – Recém-Nascido

**Sem** - Semanas

**SP-1** - Glucoproteína beta-1 específica da gravidez

**SURUSS** – Serum,Urine, Ultrasound, Screening Study

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**POC** – Passado Obstétrico Carregado

**TN** – Translucência da Nuca

**T21** – Trisomia 21 (S.Down)

**T13** – Trisomia 13 (S.Patau)

**T18** - Trisomia 18 (S.Eduards)

## **Diagnóstico Pré-Natal do Síndrome de Down num Hospital Distrital Análise comparativa de um simulacro de aplicação de diversas estratégias de detecção**

### **Resumo**

Análise dos resultados que se obteriam através da aplicação de distintas estratégias de diagnóstico pré-natal para o S.Down, na área de influência de um Hospital Distrital da zona sul, entre Janeiro de 2000 a Agosto de 2005. Foram estudadas 12.543 mulheres, tendo 2247 ( $\pm 1/5$ ) efectuado Rastreios Bioquímicos Pré-Natais.

Com os dados obtidos, e arquivados em SPSS, fizeram-se correlações a partir do número de partos ocorridos na Unidade, com as malformações detectadas pelo Departamento de Diagnóstico Pré-Natal e as suspeitas levantadas pelos Laboratórios, que efectuaram diversos tipos de Rastreio Bioquímico, para o S.Down.

A percentagem crescente de grávidas com mais de 35 anos, e a não exclusão do Síndrome de Down em mais novas, faz com que seja inaceitável basear a estratégia de detecção, apenas pelo critério, idade. Pensar que se pode oferecer a todas as grávidas uma técnica invasiva, é impensável e levaria a um tal aumento de exames que não haveria capacidade de resposta especializada humana e/ou laboratorial.

A tentativa de encontrar a melhor associação de marcadores bioquímicos ecográficos para o Rastreio da Síndrome de Down, era o objectivo.

Pretendia promover institucionalmente estratégias de detecção pré-natal para o Síndrome de Down, baseado em rastreios populacionais, que pudessem ser oferecidos a todas as gestantes, em alternativa, ou como complemento às técnicas invasivas.

As conclusões obtidas, não são idênticas às extrapolações dos trabalhos conhecidos por Maine - 2003 e (Wald-SURUSS-2003) mas a sua amostra, é pequena e a metodologia empregue também não foi uniforme.

### **ABSTRACT**

The new reality of a crescent maternity over the 35 years old makes the need of prenatal screening strategies for Down's syndrome. The purpose of this work is to demonstrate that the combination of Ultrasound measurement of nuchal translucency with biochemical markers has a good cost-effectiveness and can be offered to all pregnant women as a non invasive population screening, independently of the age versus invasive techniques.

In this work were studied pregnant women ( $n = 12543$ ) of a periphery hospital, between January 2000 to August 2005, from which 20% of them were submitted to prenatal screening for *diagnosis* of *Down's Syndrome* and biochemical markers on first trimester. Using this data and the information from the Pre-natal Screening Department and Laboratories several correlations were made.

The results were compared with the multicentric study carried out by Maine *et al* and by Wald *et al* and conclusions taken. A good agreement was achieved, which shows that the Ultrasound measurement of nuchal translucency with biochemical markers is the best screening option for *Down's Syndrome*.

**Keywords** – biochemical screening, Down's syndrome, nuchal translucency, ultrasound.

## **Preâmbulo – O combate ao erro**

Num trabalho tão extenso como este (12.543 mulheres) e com as pretensões que à partida tinha (conhecer o “Rastreio Bioquímico” que apresentou a melhor relação custo-benefício entre Janeiro de 2000 a Agosto de 2005), a exactidão dos resultados obtidos, tornava-se primordial pois estava em causa o Serviço de Obstetrícia, que serviu de base do estudo, como também a performance e o bom-nome de prestadores de serviços de apoio à saúde.

A exactidão dos resultados não depende só da honestidade de quem colhe e trabalha os dados. Um infundável número de factores que me foram alheios, estiveram presentes, pelo que gostaria, nesta introdução de referilos, já que deverão estar presentes, no momento das conclusões, que julgo, apesar de tantas limitações, ainda poder, apresentar no final.

Não há hipótese de submeter a prática humana num qualquer processador e corrigir automaticamente, procedimentos que se julgue menos correctos. Há que saber analisar e identificar o erro, um a um e ... um a um, corrigir os que puderem ser rectificadados, pois a maioria detectada, por fazerem parte do passado, já nada poderá ser feito, para além da sua referenciação e da correcção da sua interpretação.

Os “erros” fazem parte do quotidiano de vida da maioria das organizações. Os “erros” ocorrem em todas as actividades e tem influência negativa nos resultados e nos custos económicos. Nas organizações, os erros para além de aumentarem os custos económicos, criam má imagem da organização, com o conseqüente dano nas reputações e diminuição no grau de satisfação dos utentes. Os erros aumentam o stress psicológico e de trabalho dos profissionais, levando-os por vezes ao abandono das boas práticas (Frese 1987) a favor dos resultados mais imediatos. O erro, ou se quisermos, a minimização do erro é assim um dos principais obstáculos a combater em qualquer trabalho.

Apesar das conseqüências negativas dos erros, estes podem trazer benefícios às organizações quando queremos aprender com eles e até podem funcionar como um estímulo para a aprendizagem e para mudanças necessárias, que impedirão a sua repetição no futuro ou então pelo menos a reduzir as suas conseqüências negativas (Argyris, 1993; Edmondson, 1996, 1999; Sitkin, 1992).

Há no entanto trabalhos que sugerem que aprender com os erros é difícil para a maioria das organizações (Argyris, 1993; Carroll, Rudolph, & Hatakenaka, 2002; Edmondson, 1996; Sitkin, 1992).

Uma razão importante para esta situação é que os profissionais frequentemente não divulgam os seus próprios erros (Edmondson, 1996; Marrom, 1998; Tucker & Edmondson, 2003; Uribe, Schweikhart, Pathak, 2002), criando assim uma barreira à aprendizagem no grupo ou no nível organizacional, apesar de se saber que aceitar o erro é frequentemente o único meio para poder iniciar a sua correcção.

Os utentes têm também frequentemente alguma relutância em se queixar dos problemas que ocorrem, pois temem retaliações (Tucker, Edmondson, & lança, 2002), o que retarda a correcção dos mesmos.

O combate ao “erro”, neste trabalho deu-se em oito níveis.

## **1 - Nos Registos**

Num primeiro passo, tentei saber o nome completo de todas as mulheres que tinham tido filhos na nossa Unidade. Para isso consultei os livros de registo do Bloco de Partos, tendo verificado:

- todos os nomes estavam escritos à mão e não havia esforço em fazê-lo de uma forma legível. O nome Márcia confunde-se, quanto assim escrito e à pressa, com o de Maria ou de Marta.
- usaram-se e abusaram-se de abreviaturas
- na maioria dos casos o nome não estava completo e sabemos que numa lista tão vasta a possibilidade de nomes idênticos, é enorme.

Para assegurar a exactidão do nome, que era fundamental para posterior cruzamento com os nomes que me seriam fornecidos pelos laboratórios com o resultado do rastreio, solicitei à Direcção Clínica do Hospital e Director de Serviço, autorização para que me fosse fornecida a base de dados (que existe) no programa “Sonho”, fazendo referência ao nome e data de nascimento.

Foi-me informado, que como eu pretendia uma informação nominal, que só o poderiam fazer caso solicitasse autorização à Comissão Nacional de Protecção de Dados, que acabou por me ter sido dada (8 meses mais tarde) com a condição de ter a autorização individual escrita de cada mulher a permitir o estudo.

Pedi, por esta pretensão, nova autorização à Direcção Clínica para que fosse executada a exigência da Comissão Nacional de Protecção de dados, ao que me foi respondido que não tinham pessoas disponíveis de momento, para me poder ajudar no Secretariado de tal trabalho. Em consequência desta resposta, eu próprio, me ofereci, para tal tarefa.

Pedi autorização para poder utilizar envelopes com RSF de retorno e envelopes e cartas com timbre do hospital, com a explicação do estudo e o pedido do consentimento informado para a colheita do nome e data de nascimento.

A resposta que obtive do Director Clínico foi a de que não tinham verbas para tais despesas.

Pedi, de novo autorização para o fazer, desde que me autorizassem a feitura na tipografia dos ditos envelopes e cartas, que eu estaria disponível a pagar todas as despesas.

Foi-me finalmente respondido que o Hospital não estava interessado em tal trabalho (?) (um ano mais tarde), resposta que por si só, justificou todos os anteriores impedimentos.

Como não consegui legalmente obter os dados pretendidos, aprendi a trabalhar com o programa “Sonho”, e após algumas muitas noites

clandestinas, a exactidão de escrita de todos os nomes, foi conseguida e posso garantir que neste ponto o erro foi anulado.

Os nomes que pretendia e que foram confirmados provinham do:

- **Bloco de Partos** (todas as mulheres que tiveram filhos vivos ou não, com mais de 500 gramas)
- da **Unidade de Diagnóstico Pré-Natal** do Centro Hospitalar Setúbal Serviço de Obstetrícia do Hospital de S. Bernardo:
  - mulheres que vieram às **Consultas de Diagnóstico Pré-Natal**
  - mulheres que fizeram Amniocentese
  - mulheres que tiveram **mortes fetais** como consequência das Amniocenteses
  - mulheres que fizeram **interrupções médicas de gravidez**
  - mães com **Recém-nascidos com anomalias minor ou major** diagnosticadas pelos pediatras,

Não posso, mesmo assim, garantir que não tenha havido falhas no número total de mulheres (para menos), pois:

- não sei se tudo o que verdadeiramente aconteceu, foi ou não registado, nomeadamente:
  - mulheres que tenham vindo à Consulta de Diagnóstico Pré-Natal, pois sabemos que continua a haver nos hospitais o hábito de ver doentes nos “corredores”, e que não são registadas
  - por certo houve anomalias minor que não foram diagnosticadas ao nascer, nos dois dias de internamento e que só foram posteriormente identificadas e seguidas por outros médicos fora do Hospital, não havendo assim registo desses casos.

## 2 - Nos Rastreios

Foi fornecida uma lista **de todos os** médicos que trabalhavam na área de influência do Hospital de Setúbal aos Laboratórios, pensando assim apanhar todos os médicos que requisitavam “Rastreios Bioquímicos”.

Foi pedido a esses mesmos Laboratórios “**todos os “Rastreios Bioquímicos”** efectuados na área de influência do Hospital de Setúbal.

Apesar de terem sido pedidos **todos os exames efectuados**, o mais provável é que os dados não correspondam à totalidade dos exames efectuados, e isto por:

- haver mulheres que morando em áreas limítrofes à área de influência do Hospital de Setúbal, e por terem optado por esta Unidade, não terem sido incluídas no grupo que foi pedido aos laboratórios
- terem feito o rastreio a pedido de um dos médicos da zona e não terem tido o seu parto na nossa unidade
- terem feito o rastreio a pedido de um médico que não fizesse parte da lista fornecida,
- ter havido coações, por parte do Director do meu Serviço, sobre laboratórios, para que me não fossem dadas as informações pretendidas, havendo um laboratório que só me deu 3 dos 5 anos pedidos (Teste Integrado) e dois outros que nunca o fizeram (Teste Triplo).

Como também há vários tipos de rastreio, não sei:



- se o rastreio efectuado, correspondeu ou não ao que tenha sido pedido pelo médico assistente

- não sei se os “ rastreios” foram executados nas alturas padronizadas para eles, pelo que o valor esperado para cada exame pode ser diferente do perspectivado.

- não sei se o rastreio requisitado pelo médico, foi de facto, o que foi realizado pelo Laboratório, pois sei que muitos laboratórios fizeram o “rastreio” que o seu estabelecimento está preparado, e não aqueles que lhes eram pedidos.

- não sei se os médicos pedem os exames para as alturas em que estes estão previstos e que os laboratórios, apesar de saberem que a requisição não estava correcta, apenas os tivessem feito por “ordem” médica.

- tive consciência que por vezes não estaria a analisar um “tipo” de rastreio, mas sim uma má utilização do mesmo. Houve mulheres que fizeram por exemplo no caso dos Rastreios Integrados 1ª parte num laboratório e a 2ª parte num outro.

- não sei se houve dúvidas de utilização, requisição e interpretação, para o resultado dos rastreios, da parte dos médicos.

### **3 – Nas ecografias**

Na Cidade de Setúbal não há muitos médicos creditados para a execução da Translucência da Nuca (TN), mas há em número suficiente e com capacidade para fazer uma correcta datação da gravidez através do Crâneo-Caudal:

- não houve hipótese de análise fotográfica da Translucência da Nuca, não sabendo se foram ou não obtidas segundo as normas padronizadas e se portanto todos os rastreios que utilizaram este marcador, são de fiar.

- não sei se as gravidezes estavam correctamente datadas, pois não sei se as ecografias para datagem foram feitas por pessoas creditadas, já que não houve hipótese de auditar as ecografias. Os laboratórios fazem de tempos a tempos calibrações e correcções. Nas ecografias o que impera é uma avaliação subjectiva e daqui a minha dúvida.

Em Setúbal poderá haver Ecografistas capacitados para medição da Translucência da Nuca, mas o mesmo por certo não ocorrerá em Odemira.

### **4 – Na análise dos dados**

Foi utilizado o programa SPSS cedido pelo INDEG para análises dos dados, mas não me foi dada nenhuma formação específica para o seu uso.

Não sei se a sua utilização foi a mais correcta, completa ou se as conclusões não poderiam até, ter sido outras.

### **5 – Nos Custos**

A diferença que há entre os vários tipos de rastreio, está no número de marcadores bioquímicos que utilizam e nos preços praticados pelos Laboratório que os executam. Nem todos os marcadores são comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e a sua prescrição é muitas vezes feita em função do poder económico da grávida, o que quer dizer que a selecção acaba por ser imposta, não pela qualidade que o teste nos oferece, mas sim pelo poder económico de cada um o que limita a universalidade do método.

Há Rastreios que nos obrigam a duas colheitas sanguíneas, o que também poderá ser limitativo para quem possa morar longe ou tenha fracos recursos para a sua mobilidade.

## **6 – Na Pressão do Tempo**

Como os rastreios tem datas mais ou menos precisas para serem efectuados, poderá ter havido “acertos” de dias, para que a análise desejada, pudesse ainda ser feita e o tempo referido, não ter sido exactamente o que o Ecografista referiu.

## **7 – Nos Questionários**

Os erros também podem surgir da forma como os questionários são feitos e que podem, por incompreensão da leitura do seu formulário, terem levantado dúvidas e induzido a erros.

## **8 – Conclusão**

A nível Nacional não há uma estratégia comum para os rastreios bioquímicos, diferindo não só de Hospital para Hospital como, até dentro dos próprios Serviços. Em muitos deles, continua-se a seleccionar mulheres única e exclusivamente pelo critério idade e a usar técnicas invasivas, ou até a fazê-las em simultâneo com os Rastreios Bioquímicos, de uma forma não criteriosa, o que impossibilita a análise da má prática, tornando impossível a sua resolução pois não há uma centralização dos dados colhidos

Por esta razão, as conclusões do trabalho, serão sempre limitadas, ou antes, terão os limites, que nós lhes queiramos dar.

Tantas são as causas possíveis de erro que deveríamos antes de pensarmos fazer qualquer tipo de trabalho, estabelecer metodologias rigorosas de actuação e formar equipas de trabalhado, com procedimentos de actuação precisos, para assim se reduzir ao mínimo o erro. E isto é ainda mais verdadeiro quando os trabalhos são projectados para o futuro que não foi o caso deste.

Esta indefinição da precisão de informação pode interessar aos protagonistas que prestam os serviços, para além de poderem tirar vantagens económicas (fazer exames que não poderiam de outra forma fazer) e para outros servir de desculpa para um qualquer insucesso (falsos negativos).

Por isso cada um deve analisar os seus insucessos e enobrecer-se com a sua divulgação, pois todos teríamos a ganhar como tal atitude.

Dentro de cada Organização, cada um deve analisar se as situações ocorridas foram esporádicas ou se foram erros sistemáticos? Há que analisar se houve ou não violação das normas instituídas ou se não as houve, que outra causa poderá ser implicada.

Este trabalho, mais do que a análise dos erros, deu-me a possibilidade de os poder identificar. Poder reconhecer erros que ocorreram, ajudando-me a ver os resultados finais, mais correctamente.

Cada organização ao conhecer os seus erros e limitações, pode vir a corrigir procedimentos errados. Quanto nos custaram os erros em termos financeiros ou de vidas humanas. Quantos rastreios foram executados com

uma datagem de tempo de gestação incorrecta e que nos obrigaram, pelos falsos positivos a técnicas invasivas e que daí tenha resultado perda fetal ou exames desnecessários. O trabalho faz referência a estes números.

Mas mesmo querendo estabelecer planos Nacionais há sempre a limitação geográfica. É bom conhecer as dificuldades e facilidades nas várias áreas de acção dos vários prestadores e utilizadores, pois o que se preconiza para a cidade de Setúbal, pode ser impensável em Alcácer do Sal.

Só conhecendo os problemas se pode pensar na implementação das metodologias mais correctas a aplicar localmente.

A gestão pela qualidade estará directamente associada à dinâmica das organizações, assim como a produtividade, a redução de custos e a melhoria dos serviços prestados, como ainda a redução do erro.

Nem tudo se pode querer mudar, mesmo quando funciona “mal” ou quando não temos a resposta para uma questão, pois pode acontecer que também não tenhamos a solução e não devemos “substituir” uma coisa que existe, por coisa nenhuma. Há que saber avançar com método.

São na maioria dos casos os médicos que desenvolvem as necessidades nos doentes, e estes conhecimentos depois de difundidos pelos doentes acabam por ser impostos aos médicos, mais refractários. Os rastreios bioquímicos são um bom exemplo disso.

Pensei poder, com este trabalho, trazer à discussão procedimentos que se efectuavam no Serviço e criar no final um Protocolo. Senti que poderia aumentar o potencial motivador do grupo e tive de facto da maioria dos colegas apoio e incentivos para tal.

## **1 - Introdução**

Vários países europeus estão a proceder ao reajuste nas prestações à saúde. A actual crise económica obriga a reduções no gasto público, que se reflecte no corte de participações. É o Estado Social que está em causa. Assim, e independentemente das ideologias dos governos, o “Estado Providência”, tende a acabar, pelo que se torna cada vez mais premente a revisão dos custos destinados ao Diagnóstico Pré-Natal. Se as técnicas médicas no século passado eram destinadas às pessoas doentes, na altura uma minoria (não havia dinheiro ou cultura de ir ao médico), com a implementação da medicina preventiva, os exames (Rx, Bioquímica, Imunologia), passaram a incidir sobre uma população saudável, modificando e impondo hábitos na relação médico-doente, o que naturalmente fez disparar custos (Levi - 1996 1996), apesar de se saber, que as técnicas preventivas, ficarem, no final, bem mais baratas. Pelo facto de o Diagnóstico Pré-Natal não ser uma área “prioritária”, é natural que seja afectada, e é bom que estejamos preparados para saber defendê-la.

Para subsidiar uma actividade de rastreios para as doenças mais comuns e a baixo custo, ter-se-á que pensar num sistema que seja universal e em números globais, saber calcular o custo de tal empreendimento. Só a resposta a esta simples questão, é que nos poderá habilitar a tomar decisões. Se quisermos avançar, que patologias escolher? Que técnicas utilizar, as

mais económicas ou as que abrangem as situações mais frequentes? Doenças graves podem ser detectadas no pré-natal, mas o seu diagnóstico pode não ter interesse se forem doenças de aparecimento tardio, e para outras, poderão não existir os meios para o conseguir (Levi – 1996)

**Tabela 1 - Custos com a Saúde nos E.U.A.**

Custo total EUA – em milhares de milhões de dólares com a Saúde	Ano	Por individuo em dolares
12,7	1950	82
132,7	1975	660
425	1985	1.725
618	1988	2.510
1.900	2000	7.600

(Relacion coste-eficacia del screening prenatal – S.Levi – Progresos en Diagnóstico Prenatal Volumen 8 Número 8 Nov.-Dec 1996 pag. 394 – 418)

Daí o mesmo autor questionar que o elevado custo da saúde, justificado pelos bons resultados, tenha que ser controlado. Na maioria dos países desenvolvidos, os custos da saúde são suportados pelos Sistemas de Saúde, Seguradoras e só uma pequena parte, pelos próprios. A manutenção torna-se crítica quando todos, tanto pacientes como doentes, são submetidos a uma técnica de saúde, tipo Rastreio, que por definição, se dirige a toda a população e a maioria saudável.

As novas técnicas aumentaram extraordinariamente em sofisticação e em custos, mas estará a sociedade preparada para os preços que são, cada vez maiores? Quem as vai pagar? A sociedade estará preparada para reduzir noutros gastos a favor da saúde? Se o “Estado” não pagar, estaremos dispostos a prescindir de carros, casas, férias, em favor da saúde? (**Tabela 1**)

As implicações financeiras de se introduzir um rastreio de rotina adicional a todas as grávidas são consideráveis e é preciso saber avaliar bem o custo/benefício de tal programa antes de se por em marcha a pesquisa.

Os Rastreio do Síndrome de Down partem da evidência que há uma correlação entre a idade materna e o aumento da sua incidência (Newsberger - 2000). Este autor verificou que o risco de ter uma criança com síndrome de Down, aumentava gradualmente com a idade, de uma forma linear até aos 30 anos e com um aumento exponencial depois disso. O risco de ter uma criança com uma síndrome de Down é de 1/1300 numa mulher com 25 anos, aos 35 aumenta para 1/365 e aos 45 anos para 1/30.

Posteriormente (Frias – 1996) verificou que havia a mesma relação em todas as populações e grupos étnicos e uma incidência aumentada em idades muito jovens (menos de 20 anos). Por conseguinte pode estabelecer três estratos de idades maternas em que se observam diferentes frequências para a trisomia 21:

- mulheres com menos de 20 anos,
- as que tem 20 a 35 anos
- e as que estão incluídas no grupo de risco com mais de 35 anos.

A relação da idade materna com outras trisomias foi mais difícil de estabelecer, pois:

- a incidência é menor,
- o número não é suficiente elevado para estudos epidemiológicos,
- não ser possível fazer-se o diagnóstico clínico tão claramente.

Apesar de tudo, há trabalhos recentes, que evidenciam também uma relação com a idade materna (Frias – 1996).

E como poderão ser feitos rastreios das principais aneuploidias?

A nível nacional, não há uma estratégia comum, diferindo não só de Hospital para Hospital como, até dentro dos próprios Serviços. Em muitos deles, continua-se a seleccionar as mulheres única e exclusivamente pelo critério idade e a usar técnicas invasivas, ou até a fazê-las em simultâneo com os Rastreios Bioquímicos, de uma forma não criteriosa.

Neste trabalho, pretendi aplicar na área de estudo, o que tinha sido feito no Reino Unido pela Health Technology Assessment em 2003, e que ficou conhecido como SURUSS (Screen do 1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> trimestre para o S.Down – Serum, Urine, Ultrasound Screening Study), em Maine - 2003 e em Espanha 2004 (Corpas-2005) e cujas conclusões puseram em evidência a eficácia, segurança e relação custo/eficiência das estratégias do rastreio serológico e/ou ecográfico do Síndrome de Down, com as quais se poderiam obter taxas de detecção de 85 - 92%, com índices muito pequenos de falsos positivos e portanto com uma redução substancial das técnicas de diagnóstico invasivas, dos seus custos e dos seus efeitos indesejáveis e (Wald-2003), e com a vantagem de poderem ser incluídas mulheres mais jovens. Este último trabalho foi mesmo o esqueleto para as estratégias de diagnóstico pré-natal para a Trisomia 21 (T21), que utilizei.

As metodologias aplicadas com os rastreios ante-natais para o S.Down, tem evoluído rapidamente nos últimos 15 anos.

Tem havido mudanças nos métodos proposto de rastreio pré-natal e os estudos que têm sido feitos para melhorar as taxas da detecção utilizam jogos de combinações de marcadores e a busca da associação ideal está longe ainda de ser atingida (Wald–SURUSS-2003).

Assim em 1988, o rastreio materno só pela idade foi melhorada com o Triplo Teste no segundo trimestre, enquanto continuava quem se mantivesse fiel ao Duplo Teste. Posteriormente o Triplo Teste é melhorado pela adição da Inibina-A materna, o que veio dar forma ao Teste Quádruplo. Mais ou menos pela mesma altura, surgiu para o primeiro trimestre três outros marcadores, (PAAP-A), ( $\beta$ -hCG) e a Translucência Nucal (TN).

Uma revisão sistemática do rastreio ante-natal para o S.Down publicado em 1997 recomendava o Teste Quádruplo como ideal. Em 1999 o Teste Integrado foi descrito como mais eficaz. Outros marcadores ( $\beta$ -Antigénio do Fragmento do núcleo do trofoblasto invasivo(ITA)) já está em marcha o que quer dizer que não há ainda conhecimentos definitivos, nem ninguém pode dizer que é dono da verdade (Wald –SURUSS-2003).

Nos Estados Unidos e por proposta do Colégio da Especialidade de Ginecologia e Obstetrícia Americana, passou a ser rotina no cuidado pré-natal, oferecer o Teste-Triplo a todas as grávidas.

Estudos posteriores pretenderam identificar não os marcadores, mas sim a associação mais eficaz, segura e de custo mais baixo, usando

marcadores do primeiro e segundo trimestre da gravidez, conjugados em várias combinações com a idade materna e a Translucência da Nuca (NT).

Os marcadores usados na maioria é a alfa-fetoproteína (AFP), a gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o Estriol não conjugado. Adicionar hCG, Estriol não conjugado e a Inibina-A, aumenta a taxa da detecção.

Os pacientes devem ser informados sobre os riscos e benefícios das técnicas. (Médico 2002;65:915-20,922 Do Am Fam.Academy Americana).

A razão da elaboração deste estudo, nasce da percepção do meu trabalho diário, que parecia haver associações de marcadores Bioquímicos para o S.Down que o obrigavam a um maior número de manobras invasivas, que outros. A dúvida manter-se-ia enquanto não pudesse apurar se se devia a uma menor sensibilidade do teste ou a uma selecção preferencial de um dado teste, pelos seus médicos assistentes e daí o maior número.

## **2 – “Estado da Arte” – Amniocentese / Rastreio Bioquímico**

A mortalidade peri-natal nos países desenvolvidos é baixa, quando a comparamos com os números que existiam no início do século 20. A sobrevivência neo-natal aumentou devido ao desenvolvimento da medicina neo-natal e essencialmente à custa dos rastreios, cuja efectividade não está cientificamente avaliada e quantificada, e da vacinação das doenças mais frequentes e planos de vigilância (Levi – 1996)

Hoje pretende-se seleccionar do conjunto das grávidas, as que possam ter um risco aumentado para as aneuploidias.

A avaliação do risco para o síndrome de Down começa com a primeira visita pré-natal. A história e o exame clínico da grávida, serão sempre os primeiros passos a dar, mas só por si, não são suficientes (Levi – 1996). A maioria das aneuploidias ocorre de novo, e é por isso de difícil previsão.

Presentemente, não há limites para os rastreios, graças à bioquímica, à imunologia, à genética e aos ultra-sons. Algumas das provas do rastreio disponíveis usam procedimentos muito sofisticados e requerem alta tecnologia e pessoal treinado, pelo que o rastreio pré-natal passou a ser muito dispendioso, apesar de o conceito de caro ser obviamente muito subjectivo. Um protocolo de cuidados de saúde para grávidas de baixo risco inclui, pelo menos 5 visitas médicas, tipificação do grupo sanguíneo, determinação de anticorpos irregulares, detecção de anemias, infecções (repetitivas), rastreio bioquímico e três ecografias obstétricas de rotina.

No início esta vigilância era feita sobre a mãe (idade, história familiar).

Actualmente, com as ecografias, Amniocenteses e rastreios bioquímicos é possível vigiar ou suspeitar do bem-estar fetal.

Que critérios deve ter o rastreio pré-natal ideal:

- o rastreio pré-natal é um meio para um objectivo, não o objectivo ,
- a doença a pesquisar deve ser frequente e suficientemente grave, mas com a possibilidade de poder vir a ser detectada,

- os meios para o rastreio devem ser classificados segundo a sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e custo (**Tabela 2**)

**Tabela 2 - Como calcular variáveis**

Diagnóstico		Doença		Totais
		Presente	Ausente	
Resultado do teste	Positivo	a vp	b fp	a + b VPP
	Negativo	c fn	d vn	c + d VPN
Totais		a + c S	b + d E	a + b + c + d

**Sensibilidade =  $a/(a+c)$  Especificidade =  $d/(b+d)$**

**Valor Predizente Positivo =  $a/(a+b)$  Valor Predizente Negativo =  $d/(c+d)$**

**Taxa de probabilidade para um resultado positivo do teste =  $LR+ = \text{sens}/(1-\text{spec})$**

**Taxa de probabilidade para um resultado negativo do teste =  $LR- = (1-\text{sens})/\text{spec}$**

**Probabilidade Pré-teste (prevalência) =  $(a+c)/(a+b+c+d)$**

**Odds Pré-teste =  $\text{prevalência}/(1-\text{prevalência})$**

**Odds Pós-teste =  $\text{Odds pré-teste} \times \text{taxa de probabilidade}$**

**Probabilidade Pós-Teste =  $\text{Odds Pós-Teste}/(\text{Odds Pós-Teste} + 1)$**

- os procedimentos terapêuticos a utilizar devem ser classificados em função dos resultados, dos meios que utiliza e como se pode evitar o desenrolar dos efeitos indesejáveis da doença

- devem ser analisados as consequências e custo dos casos não detectados e o custo dos casos que foram detectados com resultados desfavoráveis. O benefício económico resultante de um programa de rastreio pré-natal, está quando se evita o nascimento de crianças cujas condições em vida seriam difíceis de custear, e vai estar dependente sobre a legalidade da interrupção médica da gravidez. Os estudos feitos sobre custo benefício incidem mais sobre os defeitos do tubo neural e trisomia 21 que são as situações mais frequentes.

- análise frequente da acessibilidade a uma estrutura eficiente, no que diz respeito do apoio da equipa médica, cuidados a prestar, laboratórios e hospitais

- ter a capacidade de reduzir a mortalidade e a morbilidade, que determinam a utilidade do estudo e os efeitos adversos da doença, caso contrário o projecto não tem significado

- ter a capacidade de reduzir custos gastos com a doença

- fazer estudo constantes sobre custo-benefício do rastreio

- o rastreio e a sua sensibilidade, sua especificidade, sua possível influência nos resultados

- custos dos rastreios, meios diagnósticos, tratamento, incapacidades, educação e resultados se não tivéssemos aplicado o rastreio (Levi – 2005).

A idade média em que as mulheres em países ocidentais escolhem ter crianças está a aumentar. Embora esta tendência tenha diversas implicações importantes para o resultado da gravidez, um dos efeitos, e o mais óbvio é um aumento na incidência para S.Down's. O Rastreio pré-natal para o S.Down transformou-se assim numa rotina do cuidado ante-natal em muitos centros, tendo por resultado uma redução no número dos bebés com a síndrome nas populações seleccionadas. (Gilbert-2001)

As mulheres com uma anomalia estrutural fetal que opte pela interrupção da gravidez, fá-lo frequentemente no segundo trimestre, e o esvaziamento é induzido com prostaglandinas. A interrupção de uma gravidez no primeiro trimestre por química e ou aspiração seria bem menos dolorosa e com menos sequelas psicológicas (BJOG – 1999).

Em 1895 trabalhos falavam do risco da T21 (Trisomia 21) pela idade materna, apesar de haver poucos a fazerem as mesmas referências em relação a outras trisomias, talvez por serem menos frequentes. Shuttleworth foi um dos que sugeriu a relação entre a frequência de aparição da então denominada “idiotice mongolóide” e a idade materna, mas só foi verdadeiramente reconhecida a partir de 1933 quando Jenkins e Penrose demonstraram essa relação. (Frias – 1996).

Em 1960 faz-se, o cultivo de células fetais presentes no líquido amniótico e com elas, determinou-se o cariótipo fetal (Blázquez 2005)

A Amniocentese, como procedimento a mulheres com mais de 35 anos, é proposta em 1970 (Blázquez 2005), numa altura em que não era muito habitual ter filhos com essa idade e quando a percentagem de grávidas era apenas de 5 a 7%. No entanto reconhece-se não haver nenhuma justificação clínica para a selecção de mulheres com mais de 35 anos, para além das razões económicas (Harris – 2004).

Uma das razões evocadas para a selecção era o risco de se saber que a partir dos 35 anos o perigo de perder uma gravidez era menor, do que o risco de ter um filho afectado e a relação custo/ benefício (económico e risco de perda fetal) era inferior.

Em termos económicos e reais o que é hoje observado, é muito superior, mas é uma despesa que se aceita como fazendo parte integrante das atenções pré-natais (Fortuny – 2005).

As mulheres seleccionadas para a Amniocentese, se o feto estiver afectado por uma trisomia 21, têm um risco acrescido de aborto, mesmo sem a Amniocentese, (Harris – 2004).

Os rastreios (bioquímico e ecográfico) (Harris-2004, Fortuny-2005) estão, em ascensão e pensa-se poderem vir a constituir-se como alternativas à Amniocentese.

Em 1987, Cuckle, Wald e Thompson propõem pela primeira vez a utilização combinada da idade materna e da  $\alpha$ -feto proteína (AFP) – Teste Duplo, para o rastreio da T21 e estimou uma capacidade de detecção de 36% com uma taxa de 5,4 de falsos positivos, resultados que já eram superiores, aos que se conseguiam com a utilização isolada da idade materna superior a 35 anos, como único factor de risco. Sabe-se que a AFP está diminuída nas trisomias 18, excepto se associada a Defeitos do Tubo Neural e da parede abdominal aberta, que pode ocorrer em 25%.

Com a combinação à idade materna, da AFP e da Hormona Gonadotrófica coriónica Humana (HCG), pode-se já obter uma sensibilidade de 60%, e aumenta em 4% se utilizarmos a fracção  $\beta$  livre da HCG. O S.Turner cursa com níveis elevados de HCG assim como na Trisomia 13 (Sabriá – 2005)



Posteriormente, vieram outros autores sugerir a associação do Estradiol livre conjugado (uE3) e mais recentemente de um quarto marcador do segundo trimestre a Inibina-A. (Sabriá – 2005) Ao adicionarmos a uE3 alcançamos cifras de 67% e se utilizarmos a Inibina-A níveis de 72%.

A capacidade de detecção dos falsos positivos é assim influenciada pelo número e tipo de marcadores utilizados e dos factores de correcção utilizados (correcta determinação da idade gestacional e curvas de risco de idades maternas estabelecidas, para a população estudada) (Sabriá – 2005).

Estudos prospectivos demonstram que a capacidade de detecção do S.Down, mediante o rastreio bioquímico do 2º e do 1º trimestre se situa entre os 60 – 92% para uma taxa de falsos positivos de 5%.

Os rastreios devem ser voluntários. Uma informação não tendenciosa, deve ser oferecida ao casal para que possa conscientemente optar. Às pacientes com mais de 35 anos, continua a ser-lhes oferecida ou a colheita da vilosidades coriônicas ou a Amniocentese. Nas mulheres com menos de 35 anos, o uso da ecografia para calcular a idade gestacional, veio melhorar a sensibilidade e a especificidade dos rastreios (Wald-SURUSS–2003).

**Tabela 3 – Sinais dismórficos do S.Down**

Sinal dismórfico	Frequência (%)
Perfil achatado da face	90
Reflexos de Moro diminuídos	85
Hipotonia	80
Hiperreflexibilidade das grandes articulações	80
Perda de cabelo na nuca	80
Fissuras papebrais estreitas	80
Pelvis Dismorfica ao RX	70
Orelhas pequenas e redondas	60
Hipoplasia dedos pequenos, e das falanges médias	60
Prega palmar única	45

Só em 30-50% dos fetos afectados são detectadas anomalias estruturais na ecografia. Uma ecografia morfológica normal reduz em 50% o risco de base e pode detectar anomalias *major* em 20-30% de fetos com trisomia 21. As anomalias minor são mais frequentes, mas mais inespecíficas e ou transitórias, como por exemplo o intestino hiperecogénico que pode também estar associado à fibrose quística, infecção, ileus meconial e hemorragia intra-amniótica e que pode ser detectadas até 50% dos fetos afectados. O risco para o S.Down depende do risco de base dado pela idade e do tipo e número de marcadores. Se a ecografia detectar anomalias *major* é sempre aconselhável oferecer, estudo invasivo (Santos 2005).

Os S.Down vêm normalmente associada com Deficit mental, malformações cardíacas, atresia duodenal sendo o risco de 1/1000 nascimentos vivos, 1 em 270 nas mulheres entre os 35 a 40 anos e 1/100 nas mulheres com mais de 40, havendo assim um aumento com a idade. No entanto 2/3 ocorrem em mulheres com menos de 35 anos, pelo que é importante oferecer a todas as mulheres com menos de 35 anos, uma técnica de rastreio não invasiva.

O síndrome de Down é uma combinação variável de malformações congênitas associadas (**Tabela 3**). É a causa genética mais conhecida de déficit mental, com uma prevalência estimada de 9.2 casos por 10.000 nascimentos vivos nos Estados Unidos e é por causa da morbidade associada ao S.Down, que o rastreio diagnóstico para esta patologia é oferecido como componentes opcionais do cuidado pré-natal. O diagnóstico pré-natal da trisomia 21 (**Tabela 4**) pode permitir aos pais optar entre continuar ou interromper uma gravidez, mas sempre de uma forma esclarecida (Wald-SURUSS– 2003).

**Tabela 4 – Achados Ecográficos associados com o S.Down.**

<b>Achados Ecográficos associados com o S.Down</b>
Atraso de Crescimento Intra-Uterino
Ventriculomegàlia Moderada
Quistos do Plexo Coroide
Aumento da espessura da Nuca
Higromas Quísticos
Focos intracardíacos hiperecogénicos
Defeitos Congénitos cardíacos
Hiperecogenecidade intestinal
Dilatação Renal
Úmero curto
Fémur curto
Clinodactília
Hipoplasia do 5º dedo com aumento do espaço entre os dedos
Atrésia Duodenal
Dois vasos no cordão

A síndrome é identificada após o nascimento pelo fenótipo (**Tabela 4**) e o diagnóstico é confirmado pelo cariótipo. A Trisomia 21 está presente em 95 por cento das pessoas com o S.Down. Mosaicismo, uma mistura de diploia e trisomias, ocorre em 2 por cento. Os 3 por cento restantes são translocações Robertsonianas em que o todo ou uma parte do cromossoma extra 21 é fundido com um outro cromossoma. A maioria das translocações do cromossoma 21 é esporádica. Entretanto, algumas são herdadas de um pai que é portador de uma translocação balanceada com o "apagamento" de um cromossoma.

Os estudos genéticos moleculares demonstraram que 95 por cento das ocorrências da trisomia 21 não disjuntiva ocorre durante a divisão meiótica do oócito primário. O mecanismo exacto para este erro permanece desconhecido e 3/4 das gravidezes com trisomia 21 não é viável.

As pessoas com S.Down têm atraso mental moderado ou severo, tendo dificuldade na aprendizagem, na fala e comunicação. Os adultos com S.Down têm uma prevalência elevada para a doença de Alzheimer, por estar danificada a função cognitiva (**Tabela 5**).

Como é cada vez mais frequente ter o 1º filho depois dos 35 anos, tem vindo aumentar a despesa pública, em exames de diagnóstico particularmente nas áreas urbanas dos países desenvolvidos, onde este número pode superar os 20%.

Estudos internacionais (Fortuny-2005), referem que se pudessemos dar como opção a todas as grávidas a Amniocentese, como “rastreo”, usando como único critério a idade, a detecção das cromossomopatias seria só de 30% e com um número de falsos positivos de 5%, uma vez que ao excluirmos as mulheres com idade inferior, estaríamos a considerá-las como falsos negativos.

**Tabela 5 - Incidência das doenças associadas nas pessoas com S.Down**

<b>Alterações</b>	<b>Incidência (%)</b>
Deficit Mental	>95
Deficit de desenvolvimento	>95
Doença de Alzheimer's precoce	Afectados 75% pelos 60 anos
Defeitos cardíacos congénitos (àtrio-ventriculares, defeitos do canal, defeitos septais, defeitos atriais, anomalias do ductus arterioso, tetralogia de Fallot)	40
Perda de audição (otites medias com perda da função sensorial)	40 to 75
Alterações oftalmológicas (cataratas congénitas, glaucoma, estrabismo)	60
Epilepsia	5 a 10
Malformações Gastrointestinal (atrésia duodenal, D. Hirschsprung)	5
Hipotiroidismo	5
Leucemia	1
Subluxação Atlantoaxial com compressão da medula	<1
Aumento da susceptibilidade à infecção (pneumonia, otite média, sinusite, faringite, alterações dentais)	Desconhecido
Infertilidade	>99% nos homens; anovulação 30% das mulheres

Wald-SURUSS-2003

Com o aparecimento de métodos de rastreio, para além da idade, com taxas de detecção de 84 – 92%, para 5% de falsos positivos, a Amniocentese, procedimento invasivo, baseada na idade materna, passou a ser questionável. O diagnóstico pré-natal de anomalias cromossómicas (Amniocentese) apesar de ser prática corrente em muitos Hospitais em mulheres de idade avançada, apenas 3% das gravidezes estudadas desta forma invasiva, neste grupo de risco, revelou cariótipo anormal, pelo que é também cada vez mais aceite a combinação dos resultado dos marcadores ecográficos e bioquímicos, de forma a personalizar o risco, otimizar recursos disponíveis e gerir ansiedades e angústias criadas de práticas anteriores. Há que alterar modos de actuação e o “alto custo” agora referido, será rapidamente compensado pelo crescente e cada vez mais precoce diagnóstico de patologias e síndromes. Resta saber se a sociedade, por esta outra qualidade de vida, estará disposta a pagar mais, em detrimento de outros bens sociais (Levi – 1996).

Os métodos de diagnóstico (Amniocentese), ocuparão o seu lugar, como complemento de outros métodos e com acesso mais selectivo, e não como até aqui tem sido utilizado como se de um método de rastreio se tratasse. Este modo de actuação, leva a um aumento crescente de procedimentos invasivos desnecessários, com consideráveis custos monetários e de perdas fetais, que se estima em 1 a 3% (conforme a experiência dos centros) que as executam.

O diagnóstico pré-natal definitivo da Trisomia 21 requer a análise citogenética das células obtidas por um de três procedimentos invasivos (Tabela 6).

- A Amniocentese feita no 2º trimestre é a mais utilizada e a segurança desta técnica continua a melhorar, porque os avanços técnicos ocorrem.

- A Colheita das Vilosidades Coriais oferece uma oportunidade de diagnóstico no 1º trimestre, quando o termo electivo da gravidez possa ser necessário por haver um risco para a morbilidade materna, em comparação ao risco no segundo e terceiro trimestre. A Amniocentese oferece uma vantagem similar, mas a taxa fetal de perda associada com esta técnica é mais elevada do que a da Colheita das Vilosidades Coriais. A análise do Cariótipo requer geralmente 7 a 10 dias para se saber o resultado final.

- A técnica FISH dá resultados mais rápidos, mas não é tão segura.

**Tabela 6 – Risco de perda fetal com idade gestacional no S.Down.**

Procedimento Diagnóstico	Idade gestacional do teste para ser executado	Risco de perda fetal (%)
Colheita das Vilosidades Coriais	10 - 12	0.5 - 1.5
Amniocentese precoce	12 - 15	1.0 - 2.0
Amniocentese do 2º Trimestre	15 - 20	0.5 - 1.0

Aproximadamente 180 Amniocenteses/cariótipos são executados para identificar 1 gravidez afectada com S.Down. (Estudo de Maine -2003)

## **2.1 - Marcadores Bioquímicos**

Os Marcadores Bioquímico para as aneuploidias, são variáveis químicas, que estão presentes no sangue materno durante a gravidez.

Os rastreios bioquímicos, no soro materno foram concebidos para poderem identificar uma gravidez com algum risco para o S.Down, independentemente da idade, e poderem justificar nas mulheres com menos de 35 anos, o procedimento diagnóstico invasivo.

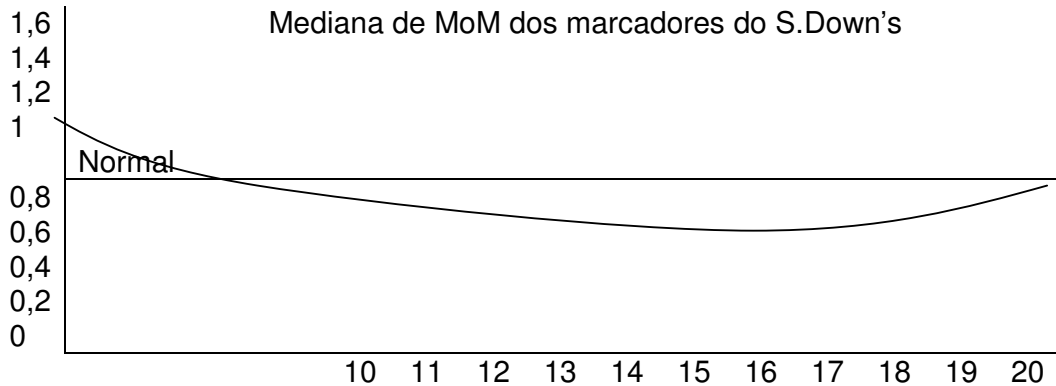
Sabe-se que, a sua determinação, apesar de ser um procedimento em evolução, quando estruturada de uma forma estratégica, consegue, melhorias na detecção das anomalias cromossómicas, constituindo uma mais-valia para o rastreio, e serem uma contribuição importante para pacientes, médicos e para o sistema de cuidado de saúde em geral (Maine – 2003).

### **2.1.1 - $\alpha$ -fetoproteína (AFP)**

Reconhecida desde 1956, é uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado do feto e saco vitelino, e excretada pela urina fetal, e

transportada ao soro materno através da circulação placentar ou pela difusão através das membranas fetais (**Figura 1**):

- **Níveis altos** podem significar defeitos do tubo neural, onfalocelos, gastrosquisis, doença renal congénita, atresia do esófago,
- **e baixos**, a presença de um Síndrome de Down's (**Tabela 7**)



**Figura 1 – Evolução medianas de MoM de AFP entre as 6 e as 20 sem**

(Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 4 a 11)

Inicialmente, as medidas de AFP foram usadas para identificar mulheres de risco aumentado para defeitos do tubo neural (DTN), 1970 por Brock e por Sutcliffe em 1972, mas o seu valor preditivo positivo é muito baixo (1.9%) (Maine - 2003).

Os defeitos do tubo neural (1.2/1000 – Anencefalia, Espinha Bífida e encefalocelo) são as malformações mais frequentes nos Estados Unidos e tem o terceiro custo mais elevado de vida das anomalias congénitas, logo seguida das anomalias cardíacas. (Graves – 2002).

**Tabela 7 - Causas de níveis elevados de AFP no soro materno.**

As razões comuns para níveis anormais de AFP numa inadequada estimativa de idade gestacional	
1 – Causas de níveis elevados de AFP no soro materno	
-Tempo gestação superior ao calculado	- Higroma quístico
-Espinha Bífida	- Teratoma sacrococcigeo
- Defeitos congénitos da pele	- Defeitos Gastro-intestinais
- Quistos foliculares	- Obstruções
- Defeitos da parede abdominal	- Necrose do fígado
	- Extrofia cloacal
-Anomalias Renais	- Osteogenese Imperfeita
- Obstrução Urinária	- Baixo peso
- Rim Poliquístico	- Oligohidrâmnios
- Ausência de Rim	- Gestação múltipla
- Nefrose congénita	- Perda de peso maternal
- Anomalias Cromossómicas	- Morte Fetal
- Mola Hidatiforme	- Anencefalia

Atinge o máximo de concentração no sangue fetal pelas 13/14 semanas de gestação (**Figura1**), baixando depois até ao parto.

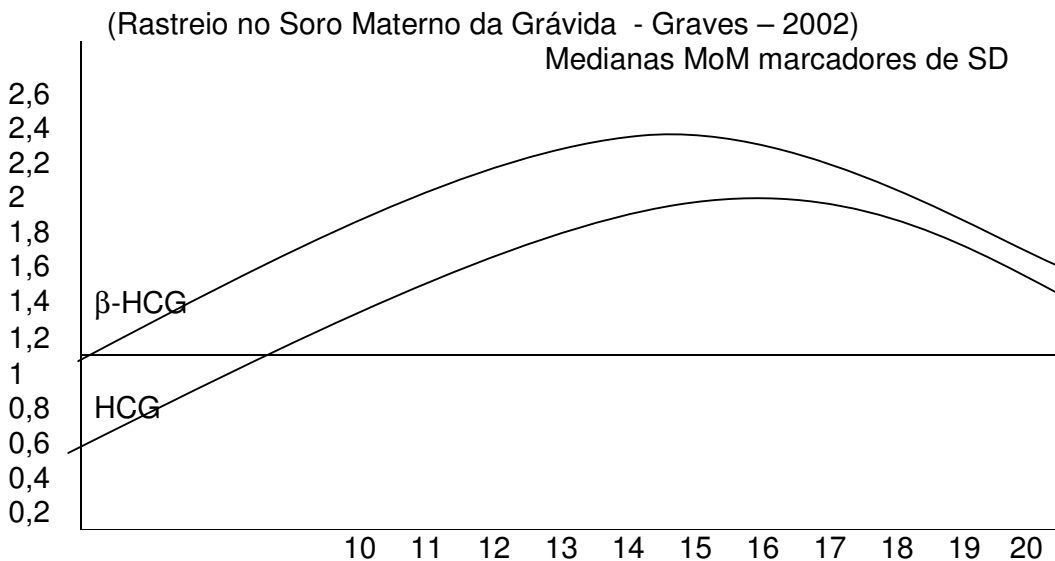
Hoje reconhece-lhe outras capacidades, mas a maioria das elevações remanescentes permanece inexplicável. Suspeitou-se, que tais alterações estariam associados com complicações obstétricas, como o ACIU, Parto Pré-termo, Ruptura Prematura das Membranas e Morte Fetal in-utero. O nível elevado de AFP seria presumivelmente um dos primeiros sinais de disfunção placentar (actual ou antiga) (Wenstrom – 1994).

O primeiro dado a ter em conta ao entrar em consideração com os valores da AFP é saber se a gravidez está correctamente datada. Usando a AFP com a ecografia para uma boa datagem do tempo de gestação, 21% das T21 em gravidezes normais podem ser detectadas, mas a AFP é melhor para detectar os defeitos do tubo neural, podendo detectar 90% dos anencéfalos e 80% das espinhas bífidas. Níveis elevados de AFP significam que a pele não está intacta e a existir algo, os valores continuarão a subir. A ecografia deverá nestes casos, poder esclarecer as dúvidas.

Se fosse feito Amniocentese, a todas as mulheres com um nível de AFP positivo para T21, independente da idade, 25 a 50% dos casos de T21 poderiam ser detectados.

## 2.1.2 - Hormona Gonadotrofica Coriónica Humana-HCG,

### 2.1.2.1 - HCG



**Figura 2 - Evolução das medianas dos MoM de HSG e sub-unidade livre de beta-HCG entre as 6 e as 20 semanas de gestação (Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 4 a 11)**

É produzida exclusivamente pelo sinciciotrofoblasto e excretado directamente na circulação materna, logo após a implantação na parede uterina. Tem um aumento rápido nas primeiras oito semanas de gestação, diminuindo então rapidamente até às 20 semanas, quando estabiliza. Um aumento dos níveis de hCG é um marcador sensível para a T21 e um nível

baixo da Trisomia 18. Nos defeitos do Tubo Neural os níveis de hCG são normais (**Figura 2**).

Por ser produzida pelo sinciotrofoblasto placentar, é possível que os níveis anormais possam ser um sinal adiantado da disfunção placentar.

A HCG tem 2 moléculas  $\alpha$  e  $\beta$  que são produzidas por diferentes células da placenta sendo a segunda mais específica para o S.Down ( $\alpha$  tem o pico do seu valor às 16 semanas e a  $\beta$  às 14 semanas). É no entanto uma molécula instável à temperatura ambiente pelo que deverá haver precauções desde a colheita até à sua leitura (Blázquez – 2005).

Nos estudos in vitro sugerem que a produção de hCG aumenta com as diminuições da concentração do oxigénio. São diversos os relatórios clínicos que documentam uma associação entre a pré-eclâmpsia no terceiro trimestre e níveis elevados de hCG. Gravett et al. publicaram um relatório em que níveis muito elevados hCG ( $> 5.0$  múltiplos do número médio - MOM) deram origem a pré-eclâmpsia, descolamento de placenta, e parto pré-termo. Lieppman estudou 225 mulheres com níveis elevados no 2º trimestre de hCG e fez o controlo com 235 com valores normais e verificou que os níveis altos aumentavam o risco relativo do parto pré-termo, ACIU ou de pequenos para a idade gestacional. Uma explicação plausível para estas associações foi exposta por Crosignani, que especulou haver danos vasculares placentares adiantados que conduziram a uma diminuição do oxigénio o que levaria ao aumento da produção de hCG pelo citotrofoblasto. Wenstrom – 1994

Foi proposto a administração de níveis baixos de aspirina, e houve esperanças que ocorreriam melhorias nos resultados finais nos pacientes de risco para a pré-eclâmpsia, assim como no desenvolvimento fetal posterior com essa terapia. Wenstrom – 1994. Os resultados estimulam as perguntas a respeito da função da placenta e ou da disfunção e suportam a teoria que danos placentares possam ocorrer muito cedo, nalgumas gestações. A etapa seguinte é saber o que fazer com tal informação e se poderemos melhorar o resultado final (Wenstrom–1994)

### **2.1.2.2 - Fracção livre da HCG - $\beta$ -HCG**

É ainda mais específica para o S.Down (**Figura 2**). Há quem defenda que uma  $\beta$ -HCG elevada no 2º trimestre é também um factor de previsão para o ACIU ou outras complicações, como a pré-eclâmpsia, HTA, parto pré-termo (Wenstrom-1994), mas há trabalhos que não o comprovaram (Mikic 1999, Blázquez – 2005, Wenstrom – 1994). As concentrações no soro materno da sub-unidade livre  $\beta$ -HCG mostraram estar correlacionado com o:

- *peso materno* (menor concentração se maior peso),
- *origem étnica* (19% mais elevada nas afro-caribenhas e asiáticas do que nas caucasianas),
- *hábito de fumar*, pelo que, estes factores, devem ser corrigidos antes de se efectuar o cálculo de risco para o S.Down's.
- há quem considere a existência de outros factores que podem interferir apesar de uma forma mínima, como a *paridade* (pouco significativa) e o *sexo* (aumentado no sexo feminino).

A  $\beta$ -HCG é muito instável à temperatura ambiente originando aumentos se não se tomarem precauções.

### 2.1.3 - Estriol não conjugado- eU3

O Estriol não conjugado é produzido pela placenta, pelas glândulas supra-adrenais e fígado fetal. Aumenta durante toda a gravidez e a um nível mais elevado que se fosse só produzido pelos ovários. Os níveis de Estriol não conjugado estão diminuídos na Trisomia 21 e 18. A adição de Estriol não conjugado à hCG e à AFP aumenta a detecção da Trisomia 21 em mulheres mais novas que os 35 anos, aumentando também ligeiramente a taxa de falsos-positivos (Maine - 2003).

Com estes três marcadores, os índices de detecção, duplicaram a eficácia da Amniocentese, passando a ser de 60-65%, obrigando no entanto, em 5% (os falsos positivos), à realização, de procedimentos invasivos. (Blázquez – 2005)

Em 1986 é feita a sugestão do rastreio no 1º trimestre quando se verificou que a concentração da  $\alpha$ -fetoproteína estava baixa às 9-12 semanas nas grávidas com fetos com trisomia 21 (Blazquez-2005, Sabriá – 2005)).

A partir daqui passou também a pretender-se saber, se se poderia propor a Amniocentese diagnóstica ou a IMG, através da indicação do rastreio bioquímico.

O que se sabia na altura era que os marcadores utilizados no 2º trimestre tinham pouca aplicabilidade no 1º trimestre.

Analisou-se então a possibilidade de utilização de outros marcadores bioquímicos específicos para o 1º trimestre.

### 2.1.4 - Proteína A plasmática associada à gravidez - PAAP-A

Está diminuída no S.Down (**Figura 3**), mas o desvio da normalidade diminui com o avançar da gravidez o que o torna inútil no 2º trimestre. Se usado como único marcador no 1º trimestre a taxa de detecção é de 52%, com 5% de falsos positivos.

A PAAP-A é uma glucoproteína produzida pelo trofoblasto, apesar de não ser específica deste, pois pode encontrar-se em mulheres não grávidas e homens (Blázquez – 2005). Não se conhece ainda a sua função biológica. Durante a gravidez os seus valores aumentam até ao parto.

Os fetos afectados tem uma baixa da PAAP-A, mas os seus valores vão baixando ao longo da gravidez pelo que esta terá que estar bem datada. Os valores extremos do PAAP-A estão a ser avaliados, pois valores baixos estão normalmente associados a perda fetal. A capacidade de detecção está também dependente da semana em que é feita sendo maior às 11 semanas, podendo atingir 90% se incluirmos a Translucência da Nuca (TN) (**Figura 3**).

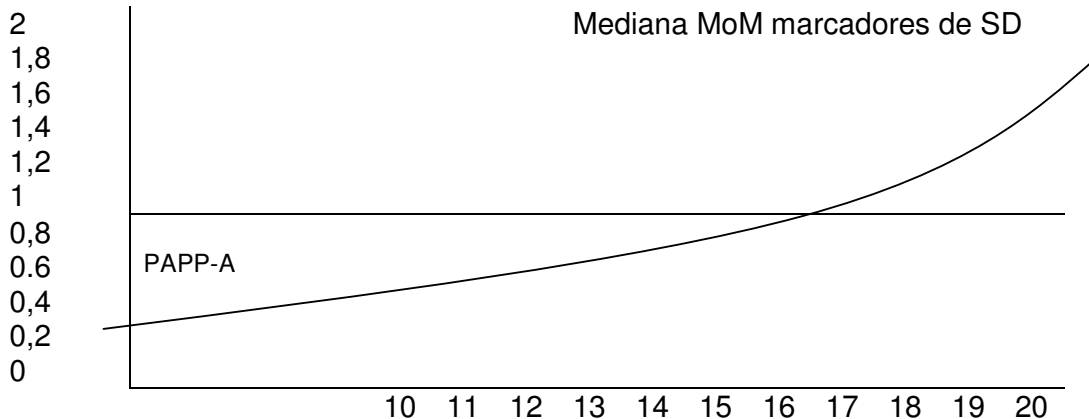
Os valores estão dependentes do:

- *peso materno* (menor concentração no maior peso),
- origem étnica (48% mais elevadas nas afro-caribianas, 35% nas asiáticas quando comparadas com as caucasianas)
- maior concentração nas *afro-caribenhas* (48%) e asiáticas (35%),
- *hábito de fumar* (mais baixo nas fumadoras),
- aumentando com a paridade e o sexo feminino fetal



- pequenas alterações a desprezar na relação com a *paridade e o sexo*
- valores baixos associam-se com um maior risco de perda fetal.

As concentrações no soro materno dos marcadores bioquímicos do primeiro trimestre encontram-se elevadas nos gemelares de modo que se podem estabelecer curvas. A  $\beta$ -HCG é aproximadamente o dobro e o PAAP-A é cerca de 1,86. A dificuldade de interpretação está no facto de se só um deles estiver afectado e de não existirem tabelas fidedignas.



**Figura 3 – Evolução das medianas dos MoM de PAAP-A entre as 6 e as 20 semanas de gestação (Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 4 a 11)**

### 2.1.5 - Inibina A

A utilização da Inibina A não é unanimemente aceite e os resultados para alguns são muito idênticos aos obtidos pela  $\beta$ -HCG, assim como a sua sensibilidade, pelo que não traria grande interesse, encarecer demasiado os rastreios e ter uma patente comercial protegida (Blázquez – 2005)

A Inibina-A, é uma glicoproteína sintetizada pelas gónadas, corpo amarelo, decídua e placenta e é o marcador materno mais tardio no soro materno. Traz, para muitos outros, muita esperança com rastreio para futuros estudos clínicos (Graves - 2002)

Estudam-se ainda outras moléculas como possíveis marcadores bioquímicos do 1º trimestre como a ProMBP (proform of eosinophil major basic protein), ADAM12 ou a glucoproteína beta-1 específica da gravidez (SP-1), cuja utilidade ainda está por se provar (Blázquez – 2005).

A hibridação *in situ* permite o estudo ao microscópio da cromatina mediante a utilização de sondas de ADN marcadas. A reprodutibilidade, fiabilidade e exactidão da FISH no diagnóstico pré-natal das principais aneuploidias fetais, depende tanto da sensibilidade e especificidade das sondas utilizadas, como da padronização do protocolo utilizado e da qualidade das amostras a analisar. A dificuldade está nas células que estão a ser estudadas (fixação celular, permeabilidade celular e a contaminação por células sanguíneas fetais) pois podem alterar de forma significativa a fiabilidade, precisão e exactidão dos resultados obtidos mediante FISH.

É sabido que mais de 80% das células presentes no líquido amniótico estão mortas ou em processo de senescência. Assim menos de 20% das

células existentes no líquido amniótico não cultivado podem ser utilizadas para estudo genético por FISH. No entanto há que excluir as senescentes pois há um aumento dos sinais inesperados.

É por isto que o valor da celuridade pode ser um factor limitante do estudo genético. Tem que ser excluídas as amostras de líquido sanguinolento pois há maior probabilidade de contaminação celular materna.

Nos estudos citogenéticos mediante FISH há que ter em conta:

1 – a possibilidade de obter um resultado não informativo, como consequência da presença maioritária de núcleos não analisáveis

2 – a possibilidade de obter um resultado erróneo (5-10% de falsos negativos e 5% de falsos positivos ou duvidosos positivos), dado que a FISH apresenta uma fiabilidade de 90%

3 – a possibilidade de obter um resultado normal e a técnica não identificar translocações Robertsoniana fetal

4 – dificuldade de identificar mosaicos (Progresos – 1996)

No entanto esta técnica não consegue identificar os rearranjos equilibrados pelo que também pode representar, nesta área, uma regressão da qualidade do DPN.

O diagnóstico pré-natal do S.Down diagnosticado e de outras alterações cromossómicas obtêm-se executando o cariótipo, sabendo-se o resultado ao fim de 7-14 dias, mas se a opção for o PCR podemos, em 48 horas, ter respostas para o S.Down, S.Edward (Trisomia 18), e S.Patau (Trisomia 13) e ainda o sexo.

O período de tempo entre o submeter-se a um Amniocenteses ou CVS e a recepção do resultado, é de grande ansiedade para os pais. Tendo isto em consideração, poderia haver vantagens se o teste rápido de PCR fosse introduzido como teste de diagnóstico padrão. A análise citogenética convencional poderia seguir-se se necessária, para exclusão de dúvidas.

Desde 1984, quando Merkatz notou uma associação entre anomalias cromossómicas e níveis baixos de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP), começou-se a especular se a associação com a idade ou outras variáveis combinadas não poderiam servir para construir curvas de risco, para o cálculo das anomalias cromossómicas mais graves no segundo trimestre da gravidez (Fortuna 2005). Em duas décadas, outras variáveis (marcadores bioquímicos e ecográficos) foram adicionados, (Lancet – 2003, Maine - 2003 e Wenstrom – 1994). Subsequentemente, múltiplos foram os protocolos testados e a luta pela primazia foi-se também expandindo.

A partir de 1980 (Wald – 2000; Fortuna- 2005) deixou-se de pensar no marcador ideal, mas na associação mais útil, pois verificou-se que se poderia potenciar a capacidade de cada um -**Tabela 8**.

A escolha entre as várias opções depende de quem temos a apoiar-nos na execução dos exames e de quanto os sistema dos cuidados de saúde estão disposto a pagar para detectar o nascimento de um bebé afectado. A combinação de alternativas nos marcadores utilizados, por exemplo, a substituição do  $\beta$ -HCG (gonadotrofina corionica humana livre) para a gonadotrofina corionica humana total (HCG) ou a inibina-A para Estriol não

conjugado, parece não afectar substancialmente, segundo os estudos de alguns, o desempenho dos testes (Gilbert – 2001)

**Tabela 8 - Associação dos Marcadores Bioquímicos do 2º Trimestre**

<b>2º Trimestre</b>
<b>- Duplo Teste AFP + HCG</b>
Taxa de detecção de 21%
Taxa de falsos positivos de 5%
<b>- Triplo teste AFP + HCG + Estriol não conjugado</b>
Taxa de detecção de 60 – 65%
Taxa de falsos positivos de 5%
<b>- Quádruplo teste (AFP+HSG+Estriol não conjugado + Inibina A)</b>
Taxa de detecção de 75%
Taxa de falsos positivos de 5%

Cada marcador é avaliado e quantificado como um múltiplo do número médio(moM) para mulheres com gravidezes da mesma idade gestacional que a da paciente e da mesma raça, país. A probabilidade de existência de uma T21 é calculada na base de cada um dos resultados do marcador do soro e da idade da paciente. Uma estimativa composta do risco, obtido com os marcadores bioquímicos, para a T21, é dada posteriormente. Um risco padrão estandardizado pelo cut-off é usada para determinar se um teste é considerado positivo ou não. A maioria de laboratórios usa um cut-off de 1/270 valor que é igual ao risco de uma mulher de 35 anos, vir a ter uma T21.

O Serviço de Prevenção dos Estados Unidos (USPSTF) optou pelo Triplo Teste a todas as mulheres grávidas (Cate2003), numa altura em que era considerado o melhor. Presentemente não o sendo, serve de base de comparação para os novos estudos.

Usando a **AFP** com a ecografia para a datagem correcta do tempo de gestação, 21% das T21 em gravidezes normais podem ser detectadas, mas a principal acção da AFP é a detecção dos defeitos do tubo neural.

Se adicionarmos a **hCG**, (**Duplo-Teste**) 40 a 50% dos casos poderão ser detectados. No Reino Unido, é o Duplo-Teste do segundo trimestre que é oferecido nos cuidados pré-natais.

O rastreio bioquímico do 2º trimestre mais utilizado (**AFP + HCG + Estriol não conjugado – Triplo Teste**) é feito quando as mulheres apresentam uma gravidez entre as 14 e as 22 semanas, sendo mais correcto efectuá-lo entre as 15 e as 18 semanas. Pode detectar aproximadamente 60 por cento das gravidezes afectadas por trisomia (**Tabela 9**), com uma taxa de falsos-positivos de aproximadamente 5%. A probabilidade de um feto ter trisomia 21 numa paciente com um teste positivo é aproximadamente de 2%. Aproximadamente 1/50 com um resultado positivo no Triplo Teste terá um bebé com S.Down (valor preditivo positivo de 1 em 50). Um resultado normal reduz a probabilidade de trisomia 21, mas não a exclui. O desempenho do teste pode ser melhorado se ajustarmos, o peso materno, o grupo étnico e se é ou não diabética insulino-dependente (Maine-2003)

O Triplo Teste não substitui a Amniocentese ou a Colheita das Vilosidades Coriais quando há um risco aumentado para trisomia 21 (por exemplo, idade maternal avançada). Se a Amniocentese foi omissa nos

cuidados das mulheres grávidas mais velhas, 20 a 30 por cento dos fetos afectados por trisomia 21 não serão detectados (com o Triplo Teste), mas não deixará de poder ser uma alternativa nas mulheres que recusam um método invasivo. (Maine-2003).

**Tabela 9– Resultado dos marcadores bioquímicos nas anomalias**

Interpretando os resultados do Triplo Teste			
Anomalia	AFP	hCG	uE3
DTN	Aumentado	Normal	Normal
Trisomia 21	Diminuído	Aumentado	Diminuído
Trisomia 18	Diminuído	Diminuído	Diminuído

Para o Triplo Teste, o recomendado é usá-lo como forma de rastreio para todas as mulheres grávidas com menos de 35 anos de idade e a Amniocentese a todas as mulheres grávidas com mais 35 anos; Esta decisão incorpora o estudo de todos os benefícios e custos potenciais (Cate – 2003)

Isto significa que quase todas as mulheres com indicação para Amniocentese através do Triplo Teste, não terão um bebé com S.Down. Os resultados falsos positivos do rastreio causam a ansiedade psicológica, custo ao sistema dos cuidados de saúde para outros procedimentos diagnósticos caros, e a perda potencial de fetos não afectados no segundo trimestre com a Amniocentese. Além, das taxas de falsos positivos que são consideravelmente elevadas, podem conduzir à opinião dos pacientes que o rastreio não é específico (Maine - 2003)

A taxa da detecção do Triplo Teste está dependente da idade. As pacientes mais novas têm mais benefícios com o rastreio. Há menos benefícios ou são mesmo negativos nas pacientes mais velhas. (Cate – 2003)

Para corrigir este diferencial, alguns laboratórios nos Estados Unidos adicionaram a Inibina-A ao Teste Triplo, como um quarto marcador, dando origem ao Teste Quádruplo (Maine - 2003). Comparado ao Teste Triplo, o Teste Quádruplo tem uma detecção de 8 a 10 por cento mais elevada, (taxa de detecção de 85%) com aproximadamente uma baixa de um ponto na percentagem de falsos-positivos.

Presentemente, o Teste Quádruplo é o melhor método de rastreio da síndrome de Down no 2º trimestre (Maine - 2003 e Graves - 2002), só que não é totalmente participado.

É sempre possível, quando se usam os mesmos marcadores, saber o que se pode detectar com mais um ou dois marcadores e neste aspecto o quádruplo teste foi naturalmente mais eficaz em termo de rastreio com uma percentagem mais baixa de falsos positivos e exige menos Amniocenteses (Wald – 2003). O estudo comparativo foi feito com o Triplo Teste.

Exige no entanto e ainda aproximadamente 40 Amniocenteses para detectar um caso de síndrome de Down. O aumento relativamente pequeno na detecção com o rastreio de mais um marcador no quádruplo teste, em comparação ao Teste Triplo, exemplifica o fenómeno, que marcadores novos, somente fornecem ganhos marginais, à taxa de rastreio (Maine - 2003). Os marcadores são materialmente independentes uns dos outros, mas se associados, podem potenciar a eficácia individual. Usar somente um ou dois

marcadores tem desempenho relativamente pobre no rastreio, e usar todos os marcadores pouco mais poderá vir a adicionar. A associação correcta é o que se pretende agora encontrar.

Usando a  $\beta$ -hCG livre no Teste Quádruplo, obtêm-se melhores resultados do que com hCG total, originando padrões de 83% para 5% Falsos Positivos.

O desejo de antecipação dos rastreios do 2º para o 1º trimestre, levou a estudar se os marcadores utilizados no 2º trimestre poderiam ser utilizados no 1º trimestre.

A introdução praticamente simultânea na prática clínica do diagnóstico citogenético durante o primeiro trimestre mediante a análise das vilosidades coriais, inicialmente de eleição para o diagnóstico molecular de doenças genéticas, estimulou a busca de marcadores bioquímicos aplicáveis ao primeiro trimestre. (Fortuny – 2005)

Em 1996 sugere-se para o rastreio no 1º trimestre a  $\beta$ -HCG e a PAAP-A, cuja combinação fazia sugerir níveis altos de detecção.

As concentrações no soro materno dos marcadores bioquímicos do 1º trimestre estão mais elevados nas gravidezes gemelares, que nas simples, sendo a  $\beta$ -HCG aproximadamente o dobro e a PAAP-A 1,86 superior, havendo necessidade de fazer as devidas correcções. O complicado é se só um deles está afectado, e então já não se poderá calcular o risco geral, ou o individual (Blázquez – 2005).

**Tabela 10 - Marcadores Bioquímicos do 1º trimestre**

<p><b>1º Trimestre</b> - <b>PAPP-A + <math>\beta</math>-hCG</b> (esta combinação pode atingir taxas de detecção similares ao triple teste do 2º trimestre). Taxa de detecção de 60 – 65% Taxa de falsos positivos de 5%</p>
---

Ao usarmos a combinação da PAAP-A e da  $\beta$ -hCG (**Tabela 10**) poderemos fazer as colheitas também entre as 10 e as 13 semanas com uma capacidade de rastreio de 85% com uma percentagem de apenas 5% de falsos positivos, havendo assim menos falsos positivos e menos procedimentos invasivos.

O PAAP-A é o marcador mais específico e permite detectar outras aneuploidias para além da T21, que o torna mais eficaz que o rastreio do 2º trimestre.

Observou-se que se adicionarmos a fracção  $\beta$  livre da HCG, há sensibilidade desde as 8 – 13 semanas de gestação, sugerindo-se no entanto que se faça entre as 10-12 semanas. Com esta metodologia podemos obter cifras de 55 a 68% para uma taxa de 5% de Falsos positivos, com a vantagem de poder detectar 35% de S.Turner, 40-50% de Trisomias 13.

No entanto o rastreio bioquímico do 1º trimestre, o desejado, apesar dos resultados e da precocidade, não conseguia obter resultados similares ao do quádruplo teste (7% de falsos positivos – Wald – 2003).

## 2.2 – Marcadores Ecográficos

Em 1985 a ecografia vem alterar e complementar o rastreio, pois verifica-se existir uma relação da prega da nuca com alterações cromossômicas no 2º trimestre. Posteriormente confirma-se a mesma associação no 1º trimestre, com a Translucência da Nuca (TN) (Vivienne-2004; Blázquez – 2005; Vallejo - 2005).

### 2.2.1 - Translucência da Nuca

A translucência da nuca (TN) corresponde à imagem ecográfica hipocogénica de líquido acumulado no triângulo posterior do pescoço do feto. Mede-se entre as 11 e as 13 semanas + 6 dias (comprimento Crâneo-Caudal entre 45 e 84mm), no plano médio-sagital. A TN considera-se aumentada se ultrapassa o P95 para a idade gestacional. Quando aumentada associa-se fundamentalmente a aneuploidias e cardiopatias. Nos fetos com cariótipo normal, a TN aumentada pode associar-se a síndromes genéticas, malformações congénitas (displasias esqueléticas raras, hérnia diafragmáticas, onfalocelo, displasias renais) e risco aumentado de desfecho peri-natal adverso (Montenegro – 2005, Brizot - 1994) Valores da TN de 2 e 3 milímetros no grupo com um cariótipo fetal normal a incidência aumentada de T21 demonstrou ser independente da idade materna o que torna possível fazer extrapolações de estimativas de riscos na base da idade maternal (Snijders - 1994) e da Translucência da nuca fetal. Os dados sugerem que a Translucência(TN) de < ou = 3 milímetros estão associados com uma redução de 1/5 do número de trisomias 21, 18 e 13.

As TN's de 3, 4, 5 e 6 milímetros foram associados com riscos de 4, 21, 26 e 41 vezes maiores na incidência de cromossomopatias do que só se tivéssemos usado a idade (Pandya 1994) (Brizot – 1994)

**Tabela 11 - Critérios dos cuidados a ter na medição da TN pela FMF**

<b>Factores chave na medição da translucência da nuca</b>
<b>Necessidade de Ecografo</b> - Ecografo de alta resolução, capaz de medir em décimas do milímetro e com boa capacidade de ampliação da imagem e que disponha da opção vídeo-loop
<b>Momento ideal</b> - LCC entre 45 e 84 mm (entre 11 e as 13 sem + 6 dias)
<b>Técnica de medição</b> - Ampliação da imagem até que só esteja presente o perfil e o tórax, visão sagital do embrião em posição horizontal, numa posição natural, devendo-se ver claramente o perfil fetal, com a cabeça em linha com a coluna vertebral, não flexionado, nem em hiper-extensão.
Os caliper devem situar-se sobre o limite interno do plano cutâneo e o limite externo do subcutâneo. Os caliperes devem situar-se perpendicularmente ao maior eixo do corpo fetal. Deve-se medir a maior distância, por três vezes e validar a maior
<b>Motivos de erro</b> - Confundir o tecido cutâneo cervical com a membrana amniótica. Confundir a TN com a hipocogénecidade produzida pelo cordão umbilical, situado a volta do pescoço. Não se deve utilizar a imagem harmónica

No estudo de Brizot – 1994, 84% de 21 fetos com trisomia e 45% de fetos cromossômicamente normais tiveram TN de 2 e 3 milímetros. Este grupo contribui aproximadamente com 12 % de crianças com Trisomia 21. Na

base destes dados, estava prevista uma política que pudesse oferecer o cariótipo fetal a mulheres mais novas do que os 40 anos de idade, e a todas as mulheres se a TN fosse de 2 a 3 milímetros, podendo-se assim potenciar a capacidade de identificação de mais de 85 % das trisomias 21 com uma taxa de falsos positivos de aproximadamente 5 %. (Brizot – 1994)

Um cepticismo no entanto mantinha-se, pois com o método utilizado, ficava-se dependente da qualidade do ecógrafo e de técnicos hábeis, para a total capacidade do método. Isto é igualmente verdadeiro para muitos dos marcadores subtis das anomalias cromossómicas detectáveis às 18, 20 semanas de gestação.

O treino necessário para a medida da Translucência da nuca às 10 a 13 semanas é maior do que a que é requerida para a obtenção de um Crâneo-Caudal de confiança, que é essencial para datar correctamente uma gravidez e da interpretação correcta de resultados bioquímicos do soro.

Os achados actuais sugerem que esta ecografia deve ser realizada às 10 a 13 semanas de gestação para a obtenção da TN (Brizot – 1994)

Tem menos riscos de perda fetal a utilização da ecografia como método de rastreio de fetos com cariótipo anormal, do que a idade isoladamente. (Brizot – 1994)

Para a mesma taxa de falsos positivos, a sensibilidade do novo método de rastreio é de 20 a 30% e 50 a 60% para rastreios que utilizem a idade isoladamente ou rastreio bioquímico materno (Haddow *et al.* 1992; Phillips *et al.* (Brizot – 1994)

Todos os fetos desenvolvem uma colecção de líquido quantificável ecograficamente na nuca entre as 11 e as 14 semanas de gestação que é consequência do sistema linfático fetal imaturo e da resistência placentária elevada nesta fase. A partir das 14 semanas o sistema linfático está suficientemente desenvolvido para o drenar deixando, em situações normais, de se poder ver. Este edema da nuca, ou a translucência da nuca, pelo que se sabe, é medido na máxima espessura da região cervical. É crucial no sucesso de um programa de rastreio que a translucência da nuca possa ser exacta e consistentemente obtida. A translucência da Nuca pode ser medida em 90% a 92% dos fetos usando a sonda trans-vaginal ou a trans-abdominal, respectivamente, e em 100% dos fetos se usarmos uma combinação de ambas. (BJOG – 1999).

A TN, possibilita a detecção de alterações morfológicas, algumas associadas a anomalias cromossómicas, podendo valorizar, ainda mais o rastreio. (BJOG – 1999).

É hoje consensual que para a medição da TN deve ser medida nas condições definidas por Nicolaidis (**Tabela 11 e 13**).

Uma parte essencial dos programas de cromossomopatias é a verificação rigorosa da qualidade do trabalho que é efectuado. No controlo é imprescindível a avaliação epidemiológica dos resultados do rastreio no que diz respeito às taxas de detecção e falsos positivos, relacionando ambos os parâmetros com a idade. O controlo bioquímico está já bem estabelecido e é rigoroso, mas o mesmo se não pode dizer do ecográfico. A fetal Medicine

Foundation têm estado a formar ecografistas, creditando-os. Mas não basta atingir as metas é necessário ultrapassá-las e continuar a saber se os objectivos traçados continuam ou não a ser cumpridos. Hoje há base de dados que permitem auditorias - ASTRAIA (Blázquez – 2005).

Num estudo recente nos Estados Unidos citou taxas diferindo do sucesso, do obtido por Nicolaidis, havendo valores que variavam de 61 % a 100%, na obtenção das medidas da translucência da nuca o que chama a atenção para a motivação e formação necessária de quem a mede, que por vezes é mais importante do que os equipamentos utilizados. (BJOG – 1999).

A TN aumentada pode também estar associada a síndromes genéticas raras, esqueléticos e renais, tais como o S.Smith-Lemli-Opitz. A prevalência da TN aumentada nos defeitos cardíacos principais, nas hérnias diafragmáticas, nos exomphalos, na anomalia de Stalk e da sequência deformativa da aquinésia, eram significativamente mais elevados do que o esperado na população geral. Concluiu que para além de ter um risco aumentado para a aneuploidia e síndromes malformativos, os fetos com TN isolado estão também em risco de aborto espontâneo, parto prematuro, e anomalias congénitas não associadas com um cariótipo anormal. Nos fetos com TN aumentada, mas cariótipo normal a incidência de resultados desfavoráveis era 32%, comparado com o grupo da TN normal de 7.5%.

Consequentemente, além de detectar anomalias cromossómicas e estruturais, a TN aumentada pode também ter um papel no rastreio para um outro sem número de anomalias (BJOG-1999).

Fetos com cariótipo normal com Translucência da Nuca aumentada, tem mais hipótese de terem uma ecocardiografia anormal. (BJOG-1999)

Assim o aumento da TN pode estar aumentado por (Vallejo – 2005):

- falência cardíaca nas malformações cardíacas congénitas,
- congestão venosa da cabeça e nuca fetal, REBA, compressão do mediastino superior por hérnias diafragmáticas, alterações neuro-musculares, tórax em barril,
- alterações de proteínas estruturais da matriz extra-celular do tecido conjuntivo, como acontece no Down,
- desenvolvimento anormal ou atraso da maturação do sistema linfático, como acontece no Turner e no linfedema congénito.

Pensou-se, se não seria possível usar a ecografia, para aumentar a sensibilidade dos rastreios bioquímicos. Já se sabia que a estimativa da idade gestacional calculada pela ecografia (Crâneo-Caudal no 1º trimestre, Bi-Parietal no 2º trimestre) devia ser fornecida ao laboratório, em vez da data do último período menstrual, pois fornecia melhor estimativa da idade gestacional. O comprimento do fémur e as estimativas compostas derivadas dele não devem ser usados, porque estes parâmetros, por poderem estar alterados em fetos com trisomia 21, sobrestimam a idade gestacional.

Para retirar de todos os marcadores ecográficos o seu potencial, são necessários ecografos e pessoal técnico altamente qualificado, custos muitas vezes, não quantificados. A ecografia pode ainda ter que ser complementada com a ressonância magnética (por exemplo na suspeita de uma ventriculomegália) ou de uma ecocardiografia (na suspeita de uma



cardiopatia) o que pode ser o princípio de um outro conjunto de procedimentos, que naturalmente envolverão mais custos. Mas para que possamos realizar cálculos é necessário uniformizar critérios, de modo que ocorra a menor subjectividade possível da análise dos marcadores.

Surgem assim novas denominações de rastreios pela associação dos marcadores com a Ecografia, podendo-se obter níveis de detecção, com a TN, de 92% para uma taxa de 5,2% de falsos negativos se soubermos contornar as limitações:

- as medidas da TN devem ser executadas por ecografistas especialmente treinados, não sendo um teste para qualquer um
- a TN encarece o rastreio. Sem a TN, a eficácia do rastreio do 1º trimestre é fraca, mas quando associada, pode obter taxas superiores ao Teste Quádruplo, com 5% de falsos positivos (Wald – SURUSS-2003).
- possibilidade de adicionar outros marcadores ecográficos.

Em consequência das melhorias marcadas com os ultra-sons, quer via abdominal, como trans-vaginal, a pergunta que se passou a fazer é se a maioria de malformações fetais detectadas no 2º trimestre, não poderiam também ser diagnosticada às 12-13 semanas de gestação. (BJOG – 1999)

Muitos trabalhos investigaram então a capacidade de visualizar órgãos específicos usando a sonda trans-vaginal. Timor-Tritsch entre as 6 e 14 semanas de gestação reconheceu que a nível do sistema nervoso central o que era observado correspondia perfeitamente às estruturas embriológicas descritas mais tarde. As anomalias do Plexo Coroideu, Tálamos, Cerebelo, linha média, Hidrocefalias, Defeitos do Tubo Neural, poderiam ser diagnosticadas no primeiro trimestre (às 12 semanas) com a mesma segurança que do 2º trimestre (BJOG – 1999).

A face fetal, incluindo as orelhas, a mandíbula, o maxilar, e as órbitas poderia ser já bem estudada às 10-11 semanas.

Os membros incluindo cotovelos e joelhos são visíveis às 10 semanas, e por volta das 12 semanas todos os ossos longos fetais podem ser observados. As mãos estão frequentemente abertas no primeiro trimestre, sendo mais fácil de contar os dedos e de examiná-los para a polidactilia, visto que a mão fica fechada frequentemente no segundo trimestre (BJOG – 1999).

Dolkart avaliou a capacidade de se estudar o coração fetal com a sonda trans-vaginal em 42 mulheres entre 10 e 14 semanas de gestação. As estruturas examinadas incluíam:

1. uma vista das quatro-câmara;
2. uma vista da quinta-câmara; e
3. observação do arco aortico no sentido longitudinal e a emergência do arco das carótidas, do ramo braquio-cefálico ou das sub-clávias.

Verificou-se então que às 12 semanas, cerca de 90%, a observação já era satisfatória. (BJOG – 1999).

A capacidade de ver os rins fetais foi igualmente avaliada por Bronshtein et por al. usando a sonda trans-vaginal e verificaram que às 11, 12 e 13 semanas o rim poderia ser igualmente visto em 30%, em 80% e em 100% dos casos, respectivamente. (BJOG – 1999). A aparência do rim muda ao longo da gestação, sendo muito eco-denso às 9-10 semanas e tornando-

se mais sonoluceto às 11 semanas quanto a função excretória começa. Deve-se ter cuidado para não confundir os rins com as cápsulas supra-renais no primeiro trimestre. Até que a função excretória ocorra às 11 semanas, as anomalias renais principais do rim são improváveis de ser visualizadas.

Achiron e Tadmor concluíram que a sonda trans-vaginal é mais sensível que a trans-abdominal na detecção de anomalias do primeiro trimestre, embora se deva dizer que há complementaridade. (BJOG – 1999).

Um índice elevado da massa corporal da mãe pode resultar em melhores resultados com a sonda vaginal, principalmente quando se quer ver determinados órgãos, tais como o coração, rins e bexiga. O exame vaginal é mais demorado do que o abdominal em cerca de 5 minutos. (BJOG – 1999). A sonda trans-vaginal não provocou nenhum transtorno de maior, sendo bem aceita, pois o desconforto de uma bexiga cheia com as imagens que se vêem, são suficientemente compensadores (BJOG – 1999).

Uma referência expressa por muitos ecografistas é de que o diagnóstico de anomalias fetais pode ser mais fácil de visualizar às 18 a 20 semanas (por ser menos laboriosa), pois pode haver falsos positivos significativos no primeiro trimestre. (BJOG – 1999).

**Tabela 12 - Incidência de complicações associadas ao S.Down**

Translucência da Nuca	Possibilidade de sobrevivência sem defeitos congênitos	Risco de desfecho adverso incluindo cromossomopatia
3,5-4,4 mm	86%	32%
4,5-5,4 mm	77%	49%
5,5-6,4 mm	67%	67%
6,5 mm	31%	89%

(Montenegro – 2005)

**Tabela 13– Critérios a ter na medição do osso nasal pela FMF**

<b>Factores chave na medição do osso nasal</b>
<b>Necessidade de Ecografo</b> - Ecógrafo de alta resolução com boa capacidade de ampliação da imagem e que disponha da opção vídeo-loop
<b>Momento ideal</b> - CC entre 45 e 84 mm (entre 11 e as 13 + 6 sem) O osso nasal não aparece antes do crâneo-caudal atingir os 42 mm. Se ausente quando o CC está entre os 45 e os 50 mm repetir 1 sem após
Técnica de medição Ampliação da imagem até que só esteja presente o perfil e o tórax Visão sagital do embrião que deve estar em posição horizontal, sobre a coluna, devendo-se ver claramente o perfil fetal. A superfície do transdutor deve estar paralelo aos ossos do nariz Deve observar-se o sinal "=", formado pela pele do nariz e o osso. A ecogeneidade do osso é maior na extremidade distal. A ecogeneidade do osso é maior que a da pele. A ecogeneidade da pele é maior na ausência do osso. Devem-se ver os dois ossos nasais
Motivos de erro - A mão fetal sobre a cara, os dedos podem simular o osso nasal. A mão fetal pode ocultar com a sua sombra acústica o osso nasal

Quando deve então ser feita a primeira avaliação. Num estudo recente, a visualização da anatomia fetal completa melhorava com a idade crescente da gestação de 60%, de 75%, de 96%, de 98% às dez, onze, doze e treze semanas de gestação e era igualmente elevado (98%) às catorze semanas. A capacidade de medir a translucência da nuca também não é similar entre as dez e as treze semanas (100%, 98%, 98%, 98%), mas podia somente ser medida em 90% dos fetos às catorze semanas (Brizot – 1994).

Estipulou-se que a idade gestacional ótima para examinar a translucência da nuca e do estudo completo anatômico no primeiro trimestre, seria às treze semanas.

Quanto maior a TN, maior a possibilidade de anomalias cardíacas.

A percentagem é de 17/1000 nascimentos vivos nos casos onde a TN>2.5 milímetros. A incidência de defeitos cardíacos principais pode justificar o aumento da translucência da nuca. (BJOG–1999) (**Tabela 12 e 13**)

### **2.2.2 - Outros Marcadores Ecográficos**

Que fazer perante uma TN aumentada (Montenegro – 2005):

- deve-se avaliar os ossos do nariz e o Ductus venoso (para informação adicional ao casal do risco fetal);
- Ecografia às 16-17 semanas, com Amniocentese para determinação do cariótipo fetal e ecocardiografia
- Os casos com cariótipo normal sem anomalias ecográficas, incluindo prega da nuca normal (após as 16 semanas), não necessitam de avaliação ulterior para além das medidas preconizadas na gravidez de baixo risco – Ecografia morfológica às 20-22 semanas; (Montenegro – 2005)
- a Translucência da nuca aumentada está muitas vezes associada a anomalias do sistema cardíaco pelo que se deve fazer:
  - ecocardiografia fetal
  - rastreio infecções do grupo TORCH e parvovirus B19
  - nos casos com prega da nuca persistentemente aumentada sem outras anomalias ecográficas deverá realizar-se Amniocentese
  - no caso de ausência dos ossos próprios do nariz a sensibilidade de estarmos perante uma Trisomia 21, ultrapassa os 95% para uma mesma taxa de falsos positivos de 5,2%.

Assim há alterações morfológicas específica ecográficas que incorporadas como marcadores ecográficos a adicionar à TN, podem potenciar ainda mais o rastreio (Vivienne-2004; Blázquez - 2005):

O significado de outros marcadores ecográficos para a detecção de anomalias cromossómicas no primeiro trimestre ainda não é seguro. Tem sido no entanto extensamente estudados.

São sugeridos a avaliação da:

- **hiperrecogenecidade intestinal** (alterações de proteínas estruturais da matriz extra celular do tecido conjuntivo)
- **presença/ausência ossos do nariz** (O Osso Nasal está encurtado em 45% dos S.Down). Nos estudos post-mortem há ausência de ossificação em 1/3 a 1/4 dos casos pelo que em 1995 foi proposto a avaliação ecográfica entre as 14 e as 34 sem.

Está ausente em 73% dos fetos afectados com Síndrome de Down entre as 11 e as 14 sem e só presente em 0,5% de fetos normais. A medição do osso nasal parece não ter mais interesse que a sua presença ou ausência, pelo que não há interesse em medi-lo – Vallejo - 2005)

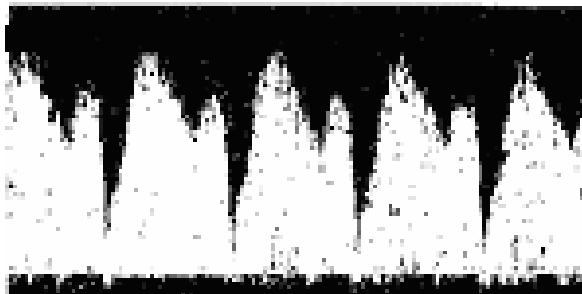
A associação de marcadores aumentam a capacidade diagnóstica e pode atingir 85%, com uma taxa de falsos positivos de 1%

Com os novos equipamentos o índice de falsos positivos no 1º trimestre é agora muito baixo e comparável com o do 2º trimestre com a ecografia morfológica.

- **fémur e úmeros curtos** (encurtados no Down)

- estudo do fluxo no **Ductus venoso** (O Ductus Venoso é um vaso estreito que comunica a porção intra-abdominal da veia umbilical com a veia cava inferior e a sua função é permitir a chegada de sangue bem oxigenado da veia umbilical e daqui à aurícula direita através do foramen oval, aurícula esquerda/pólo cefálico (Vallejo – 2005). A onda pode obter-se no final do 1º trimestre com ajuda do Doppler colorido ou do Power Doppler num plano parasagital direito e numa visão longitudinal do feto e deve ser captada com o **feto quieto e em apneia** para não haver interferência com os movimentos respiratórios. A onda tem 3 componentes (**Figura 4**):

- *onda S* é elevada e simultânea com a sístole ventricular
- *onda D* produz-se durante a diástole
- *onda A* observa-se em velocidades menores, sempre anterograda e na contracção auricular.



**Figura 4 - Imagem de uma onda obtida no Ductus venoso.**

Estudos comunicam a associação entre um fluxo anormal (fluxo reverso ou ausente durante a contracção auricular) e as aneuploidias. Há quem proponha a medição do Ductus venoso, como segunda linha numa TN aumentada para reduzir a taxa de falsos positivos da TN aumentada pois se o cariótipo é normal há fortes possibilidades de haver uma anomalia cardíaca, necessitando por isso vigilância com uma ecocardiografia no 2º trimestre (Vallejo – 2005). O Ductus interliga-se com a TN pelo que não se pode utilizar isoladamente. Um cariótipo normal com um Ductus anormal pode significar a anomalia cardíaca.

- **medição do Maxilar** (mais curto na T21) está ainda em estudo
- **dilatação pielocalicial**
- **focos ecogénicos intra-cardíacos** (bola de Golfe)
- **quistos plexo-coroideu**

Os marcadores ecográficos adquiriram um papel relevante nas estratégias dos rastreios de cromossomopatias no primeiro trimestre, mas a sua utilidade real está directamente associada à correcta valorização, só possível com boa formação ecográfica (Vallejo-2005). Nicolaidis demonstrou que o número de trisomias com uma translucência da nuca inferior a 2,5 mm é aproximadamente cinco vezes menor do que o esperado com base na idade da mãe e que com uma TN de 3 mm de 5 a 24 vezes maior (Nicolaidis-1994). Para que uma translucência da nuca seja medida correctamente entre as 10 e as 13 semanas de gestação é necessário um treino inicial intensivo do ecografista, e equipamento com algumas especificações e da adesão da técnica estandardizada de medição descrita pela Fetal Medicine Foundation de Londres. Em mais de 95% dos casos pode ser feita por via abdominal (**Tabela 11 e 13**)

Surgiram assim com os Rastreios bioquímicos e a Ecografia, outras possibilidades de combinações diagnósticas:

Uma ecografia no 1º trimestre determina a idade gestacional, através da determinação do crâneo-caudal, com uma falha de 2-3 dias e confirma a viabilidade ou a corionicidade, no caso de se tratar de uma gravidez múltipla.

A medição da TN aumenta com a gestação até um pico às 13 semanas e dois dias (Lancet-2003).

Uma TN aumentada está também associada a um maior risco de abortos espontâneos, parto prematuro para além das anomalias congénitas.

Combinando as eco do 1º e do 2º trimestre verifica-se que podem ser detectadas 85% das anomalias estruturais no 1º e 17% no 2º trimestres.

A combinação de dados bioquímicos e ecográficos, parece ser um meio eficiente de rastrear a Síndrome de Down no primeiro trimestre da gravidez, mas não é evidente se isto se mantenha no segundo trimestre (Graves – 2002).

O estudo efectuado por Graves avaliou 7 marcadores ecográficos e o Teste Triplo dos marcadores bioquímicos de mulheres com fetos únicos, aparentemente normais que tinham efectuado ecografia às 14 e 22 semanas de gestação. O Teste Triplo incluiu a estimativa de gonadotrofina coriónica humana, da alfa-fetoproteína e do Estriol. A ecografia avaliou a espessura da prega da nuca, o comprimento do fémur e úmero e a existência de pielectasia renal, intestino hiperecogénico, focos ecogénicos intra-cardíacos e quistos do plexo coroideu.

Os níveis séricos maternos de hCG correlacionaram-se de uma forma fraca e negativa, tanto com o comprimento do fémur, como com o comprimento do úmero. Não existiram outras correlações que fossem significativas a um nível de 1% entre o comprimento do fémur e do úmero e os marcadores bioquímicos. A espessura da prega da nuca não se correlacionou significativamente com nenhum dos marcadores bioquímicos. A um nível de 5%, os níveis de hCG foram mais baixos quando se encontrou um foco ecogénico intra-cardíaco.

O intestino hiperecogénico tendeu a correlacionar-se com níveis mais elevados de hCG e de alfa-fetoproteína. A idade materna média não se

correlacionou significativamente com a transformação logarítmica dos múltiplos das médias da hCG, da alfa fetoproteína, do Estriol, da espessura da prega da nuca ou do comprimento do úmero. A idade materna correlacionou-se negativamente com a transformação logarítmica dos múltiplos da média do comprimento do fémur.

Nesta população de controlo, os marcadores ecográficos e bioquímicos da síndrome de Down, avaliados no segundo trimestre, foram independentes uns dos outros. Conclui-se que estes marcadores podem ser usados como modificadores independentes quando se avalia o risco de Síndrome de Down fetal. De todas as combinações possíveis de achados, verificou-se apenas duas associações estatisticamente significativas: o intestino hiperecogénico que estava associado a níveis mais elevados de hCG e um foco ecogénico intra-cardíaco que estava associado a um nível médio mais baixo de hCG. A importância deste achado (falha de correlação) é de que estes marcadores são modificadores independentes efectivos de risco – têm valor preditivo acrescido e poderão ser utilizados como cálculo de risco para o S.Down, podendo diminuir o risco de perda fetal por Amniocentese. (Graves – 2002)

Os fetos com marcadores positivos no primeiro trimestre não eram necessariamente os mesmos fetos com os marcadores no segundo trimestre. O estudo que examinou o significado de focos ecogénicos no coração fetal (o sinal do golf-ball) concluiu que estes não estavam associados significativamente com as Trisomias 21, assim como a presença de quistos do plexo coroideu e da pielectasia renal (> 3 milímetros). Os quistos do plexos coroideu são mais frequentes no primeiro do que no segundo trimestre (2.2% contra 1.4%). (BJOG – 1999)

Os focos Ecogénicos no ventrículo esquerdo (0.7%) e de pielectasia (0.9%) tiveram uma incidência similar nos dois trimestres. (BJOG – 1999)

O pielectasia renal e os focos ecogénicos no ventrículo esquerdo no primeiro trimestre pareceram estar associados com aneuploidias, mas os quistos do plexo coroideu não. (BJOG – 1999)

Os bons resultados obtidos no final do 1º trimestre com a medição da TN para a T21 e das outras aneuploidias, fizeram repensar todo o procedimento, que conjuntamente com os ossos do nariz, podem vir a abrir um campo de pesquisa tendo em vista uma poupança económica, pois constata-se que o rastreio bioquímico-ecográfico a iniciarem-se no 1º trimestre é o que actualmente pode oferecer melhores resultados (Rius-2005)

**Tabela 14 - Taxas de detecção em semanas para o Teste Combinado**

Taxas de detecção calculadas para uma taxa de falsos positivos fixos de 5% em função dos marcadores usados no Teste Combinado			
Semana	$\beta$ -HCG e PAAP-A	TN isolado	TN + $\beta$ -HCG + PAAP-A
10	63,7%	-	-
11	59,6%	81%	90%
12	56,8%	76%	87%
13	58%	73%	84%

- **Rastreio Combinado** (Blazquez-2005)- A associação da TN com PAAP-A +  $\beta$ -HCG obteve taxas de detecção de 75,8 a 89% com uma taxa de falsos positivos de 5%. Os dados actuais sugerem que a maior eficácia do rastreio combinado do 1º trimestre, obtêm-se com a realização das determinações bioquímicas na décima semana e da medição da Translucência da nuca na 12ª semana. (**Tabela 11 e 13 e Figura 5**)

O Teste Combinado não detecta defeitos do tubo neural. Uma segunda medida AFP terá que ser requerida se não dispusermos de uma boa ecografia no 2º trimestre. (Maine - 2003) (**Tabela 14**)

- **Rastreios Sequenciais/Integrado Bioquímicos e ecográfico do 1º e 2º trimestre** - Alguns rastreios de aneuploidia podem ser determinados em distintos trimestres da gravidez, os chamados rastreios sequenciais. As possíveis combinações de marcadores propostos são múltiplas, podendo ser bioquímicos ou também ecográfico. O mais conhecido é o Integrado, proposto por Wald em 1999 que combina a PAAP-A (com ou sem a TN) no primeiro trimestre com a AFP,  $\beta$ -HCG, uE3, a Inibina-A do segundo trimestre e a idade materna, permitindo alcançar uma detecção de 85% - 94% para uma taxa de falsos positivos de 1,2%.

Com o Teste Integrado consegue-se reduzir significativamente a taxa de falsos positivos (comparando ao padrão actual do triplo teste) ao manter a taxa da detecção. O Teste Integrado do soro combina as melhores medidas bioquímicas do primeiro e do segundo trimestre, para atribuir a cada gravidez um risco para S.Down que será interpretado no segundo trimestre. O Teste Integrado é projectado para detectar S.Down em 70 a 75 por cento dos casos (o mesmo que o Triplo Teste), mas com poucos falsos positivos. Reduzindo o número das mulheres com resultados de teste falsos positivos, mantendo-se uma taxa elevada de detecção, o que seria uma contribuição importante para pacientes e o sistema do cuidado de saúde. (Maine - 2003 e Blazquez - 2005)

Comparado ao padrão actual do Teste Triplo, o Integrado tem uma taxa da detecção elevada para o S.Down e reduz a taxa de falsos positivos em 1/2. Assim, poucas mulheres necessitarão de procedimentos diagnósticos, mas o mesmo número dos casos da síndrome poderá ser detectado. Os custos médicos e financeiros do teste serão também reduzidos proporcionalmente. (Maine - 2003 e Sabriá-2005)

Vários estudos referem que as mulheres seleccionadas para o rastreio Integrado com a gravidez datada pelos ultra-sons, tinham menos 40 por cento de possibilidade de terem um teste falso-positivo em comparação ao Triplo Teste (Maine - 2003) A ansiedade que é muitas vezes referida por causa da necessidade de esperar pelos resultados finais até ao segundo trimestre não teve grande impacto pois foi explicado que teriam de esperar. O custo ao sistema do cuidado de saúde é ligeiramente mais elevado, no início, do que o Triplo Teste do segundo trimestre, mas a redução na ansiedade materna, e a perda potencial de fetos normais saudáveis e o custo das Amniocenteses desnecessárias, são benefícios adicionais. Se a opção for o Teste Integrado, recomenda-se que as mulheres só façam o teste, se tiverem uma confirmação da idade gestacional pelos ultra-sons, antes da segunda colheita de sangue no 2º do trimestre. (Maine - 2003) O mais eficaz, mesmo sem a

TN é o Rastreo Integrado com um desvio padrão de 93% para 5% de falsos positivos (Wald – SURUSS 2003) e pode “dispensar” o ecografista creditado.

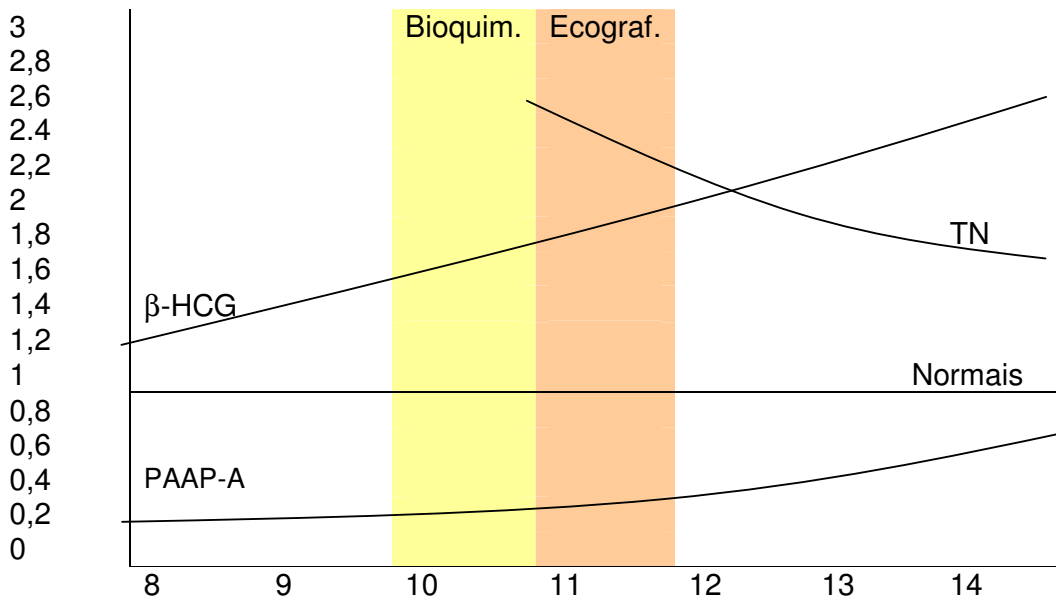
A taxa de falsos-positivos obtida com o Rastreo Integrado no estudo de (Maine – 2003), para uma taxa da detecção de 85%, foi:

- 9 perdas/100.000 por fetos não afectados, comparadas com as
- 44 perdas usando o Teste Combinado ou as
- 45 no Teste Quádruplo

O Teste Integrado é até ao momento a estratégia mais eficaz e segura. Todas as estratégias restantes resultam em mais bebés nascidos com síndrome de Down e mais abortos em gravidezes não afectadas devido à Amniocentese ou à Colheita das Vilosidades Coriais. As estratégias mais seguras a seguir, comparadas com nenhum rastreo, são o Teste Combinado do primeiro trimestre (0.22 abortos), a medida da Translucência da nuca (0.34), e o Teste Quádruplo (0.42). (Gilbert – 2001)

Os níveis obtidos com o Triplo Teste ou Quádruplo foram assim definitivamente ultrapassados (Wald – 1999)

O estudo de Maine - 2003 revelou que entre as 8.773 mulheres seleccionadas usando o Teste Integrado, a taxa de falsos positivos foi 3.2% comparados a 4.5 por cento se o Teste Triplo tivesse sido utilizado (uma redução de 29%). Se a análise tivesse sido restringida às gravidezes datadas pelos ultra-sons, as taxas seriam de 2.7% comparados com os 4.5%, respectivamente (uma redução de 40 por cento). Esta análise confirma a previsão (que em gravidezes bem datadas) o Teste Integrado reduz os falsos positivos para metade. Para cada 10.000 mulheres datadas ecograficamente e seleccionadas usando o Teste Integrado, 180 mulheres (270 contra 450) teriam sido propostas para procedimentos invasivos (Maine - 2003)



**Figura 5 - Evolução das medianas dos MoM nos marcadores usados no Teste Combinado no 1º trimestre.**

(Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 4 a 11)



Uma análise económica comparou os custos adicionais do laboratório se oferecesse o rastreio Integrado, com os custos resultantes da redução no número de procedimentos diagnósticos (ecografias e Amniocentese). As considerações adicionais incluem a redução na ansiedade para as 130 mulheres positivas do grupo (270 contra 450) e metade do número das perdas fetais (1 contra 2) para o rastreio Integrado. Nesta análise, a taxa da detecção da síndrome de Down foi constante. (Maine - 2003)

O Rastreio Integrado não deve ser feito se não houver uma ecografia a datar a gravidez. Pode dispensar a TN, mas não a datação. (Maine - 2003)

Isto quer dizer que o Rastreio Integrado pode ser melhorado, e a taxa de falsos positivos reduzida, se às primeiras medidas for incluída a medida da Translucência da Nuca (TN). Entretanto, as medidas da TN devem somente ser executadas por ecografistas certificados que participaram na condução da monitorização do controlo de qualidade. (Maine - 2003)

Havendo menos falsos positivos haverá também menos perdas fetais.

Valores anormais dos marcadores bioquímicos estão muitas vezes associados a um maior número de perdas fetais espontâneas.

Por exemplo, no primeiro trimestre, se os valores estiverem acima do percentil 90 do valor padrão, a relação das probabilidades de uma perda fetal espontânea é enorme, assim como para uma TN superior a 6,6. O mesmo acontecia no segundo trimestre para valores superiores a 11 de AFP, 7.6 para hCG total, 5.1 para  $\beta$ -hCG livre, e 10 para a Inibina-A. Os rastreios não só fazem a pesquisa da T21 como de outras anomalias, como ainda poderão ser um sinal para fracassos posteriores (Wald – SURUSS - 2003).

Uma experiência randomizada estimou que 1 em 200 fetos se perde devido à Amniocentese (Maine – 2003)

Com o Triplo Teste, 59 Amniocentese seriam necessárias para detectar um caso de S.Down. Com o Integrado, este número é reduzido a 18.

Este é o maior avanço, principalmente quando comparado ao método original de rastreio (pela idade), que requer 150 Amniocentese por cada caso de S.Down detectado. A única exigência para o Teste Integrado é a amostra de soro colhido entre as 11 – 13 semanas e três semanas após. O Teste Integrado fornece um método de rastreio alternativo com desempenho excelente de rastreio para aquelas mulheres que não tenham acesso aos centros especializados que executem correctamente a TN. (Maine - 2003)

A medida da TN estudada isoladamente ou em combinação com os marcadores bioquímicos poderá ser um teste útil de rastreio do 1º trimestre para a Trisomia 21. As estimativas são para que o rastreio do 1º trimestre através da idade e da medida da Translucência Nucal possa fornecer uma taxa de detecção de 63% para a T21, com uma taxa de falsos-positivos de 5%. Combinando este procedimento com a medida da sub-unidade materna da  $\beta$ -hCG livre e da PAAP-A, poder-se-á aumentar a taxa da detecção a 80%, com a mesma taxa de falsos-positivos (Maine-2003)

Quando uma mulher com uma gravidez datada pelo último período menstrual (LMP) tem um resultado de rastreio positivo, o exame da ecografia é recomendado para se confirmar a idade gestacional e identificar toda a

explicação óbvia para os resultados positivos (gémeos, perda fetal, anomalias fetal, etc.). Se nenhuma explicação for encontrada, a mulher é aconselhada a fazer a Amniocentese. A percentagem das mulheres que tenham um rastreio positivo depois do exame ecográfico é conhecida como taxa positiva revista do rastreio e é importante, porque corresponde às mulheres que requerem estudos diagnósticos e a continuação mais intensiva no sistema do cuidado de saúde. (Maine-2003) (Tabela 15)

**Tabela 15 - Resumo dos marcadores bioquímicos nas aneuploidias**

Padrões de alteração dos marcadores bioquímicos e ecográficos do 1º trimestre e de outras cromossomopatias que não o Down <sup>23</sup>			
Cromossomopatias	PAAP-A	Subunidade livre de β-HCG	TN
Trisomia 18	diminuída	diminuída	Aumentada
Trisomia 13	diminuída	diminuída	Aumentada
S. Turner	diminuída	normal	Aumentada
Outras alterações dos cromossomas sexuais (47XXX, 47 XXY, 47 XYY)	normal	normal	Aumentada
Triploidia Tipo I	diminuída	elevada	Aumentada
Triploidia Tipo II	diminuída	diminuída	Aumentada
Down	diminuída	elevada	Aumentada

A razão porque devem continuar a ter um controlo mais apertado está em que alguns estudos (Wenstrom – 1994) há um aumento de incidência de ACIU, Pré- Eclâmpsia, parto pré-termo e morte fetal, que o estudo de Mikic-1999 referenciado no estudo de Maine - 2003 não confirmou.

### **2.3 – Cálculo da Eficácia de um determinado tipo de rastreio**

A estimativa da prevalência esperada no recém-nascido afectado pelo síndrome de Down na ausência de rastreio pré-natal e da interrupção selectiva da gestação, assim como os casos esperados, obtém-se mediante algoritmos de cálculo de risco, baseados em estudos epidemiológicos, e Integrados com a distribuição da idade materna no momento do parto. Todo este capítulo foi retirado de estudo desenvolvido por Corpas – 2005. A confirmação dos dados será feita pelos resultados dos cariótipos e dos estudos fetopatológicos. Estes cálculos aceites anteriormente noutros estudos publicados por Health Technology Assessment do Reino Unido no (Wald-SURUSS – 2003) partem do pressuposto que não existem diferenças de prevalência de síndrome de Down por factores étnicos, quando os há, mas que se desprezam por se considerarem mínimos (Tabela 16 e 17).

As estimativas usadas no modelo são baseadas numa revisão sistemática de trabalhos publicados. Supuseram que 100% das mulheres tem consultas ante-natal entre 10 e 14 semanas (número médio 12 semanas) a que eram oferecidos testes no primeiro trimestre ou entre 15 e 19 semanas (média 15 semanas) para os testes do segundo trimestre. Estimou-se que 45% dos fetos afectados, aborta espontaneamente, entre as 10 semanas e o termo (Gilbert – 2001)

O método mais utilizado é através do teorema de Bayes que permite calcular a probabilidade individual de uma paciente para uma dada patologia depois de se submeter a um rastreio de uma doença, conhecendo-se a prevalência dessa doença na população a que essa doente pertence:

- é o cálculo da razão de probabilidade ou likelihood ratio.
- é o método da função linear discriminante

**Tabela 16 - Estimativa da efectividade dos rastreios**

Estimativa da efectividade de distintas estratégias do rastreio		
	Taxa de detecção	
	TFP = 1%	TFP=5%
TN isolado	64,5	76,1
TN + ossos do nariz	87,8	92,7
Teste Combinado	76,8	88,0
Teste Triplo	41,7	62,7

Ter em conta a Prevalência da doença, ou seja o risco *a priori*. A prevalência do Síndrome de Down's estima-se em 1/920 dos Recém-Nascidos e aumenta com a idade materna. De uma forma geral o risco aumenta gradualmente e de forma linear até aos 30 anos e depois exponencialmente.

No entanto estas tabelas estão feitas para gravidezes de termo e sabemos que muitos S.Down's terminam em aborto antes dessa data, pelo que se efectuam correcções, baseadas nos estudos *post mortem*. E como poderão ser feitas as aproximações ao cálculo de risco de cromossomopatias nos rastreios do 1º trimestre (Corpas-2005)

### 1ª aproximação

- 50% dos FM tem S.Down e morrem até às 15 – 17 semanas
- 43% dos FM tem S.Down e morrem até às 18 sem
- 31% dos FM tem S.Down e morrem até às 19 sem
- 25% dos FM tem S.Down às 20 sem, mantendo-se depois a um nível de 20-25% entre as 21-28 sem.

**2ª aproximação** - sobrevivência sobre todos os casos diagnosticados em fase pré-natal e que terminem em aborto, induzido ou não

- entre o momento da amniocentese e o termo, a média é de 43% com um intervalo de confiança(IC) entre de 95%: 31-54%, de gravidezes que terminam em aborto ou morte fetal in útero

- entre a Amniocentese e o termo que é de 23% (IC 95%: 19-28%

- 12% (IC 95% 2-23%) de RN nascidos nascem mortos ou morrem no período neo-natal

**3ª aproximação** – baseia-se na comparação do número de gravidezes diagnosticadas de S.Down com o número de RN afectados e estima que a prevalência de S.Down às 12 – 16 semanas de gestação é mais alta do que a prevalência às 40 semanas 30% e 21 %, respectivamente e propõe uma curva de regressão para calcular a prevalência em função da idade gestacional

$$10 \exp (0,2718 \times \log^{10} [\text{idade gestacional}]^2 - 1,023 \times \log^{10} [\text{idade gest}] + 0,9425)$$

- Há outros factores que podem influenciar a prevalência:
- o antecedente prévio de trisomia (há um aumento de 0,75%) e
  - um risco, que é diferente para cada trisomia

**Risco à priori** = risco segundo a idade no termo x correcção no momento do rastreio x correcção para antecedente de trisomia 21

Os cálculos obtidos com o teorema de Bayes para o risco à priori devem ser transformados em ODDS que é um conceito anglo-saxónico.

**Odds =  $P/(1 - P)$  se a probabilidade fosse igual a  $1/n$  o ODDS seria**

**Odds =  $1/(n-1)$**

**A probabilidade =  $1/(n+1)$  ou Probabilidade =  $odds/(1+odds)$**

Para efeitos de cálculo do S.Down's pode estabelecer-se que:

O ODDS a priori = risco a priori/(1/ risco a priori)

Há necessidade da standardização das medições dos vários marcadores usados no rastreio e usa-se como unidade de medida o Múltiplo da mediana (MoM) que se obtém dividindo o valor do marcador pela mediana própria do centro para esse marcador e para a idade da gestante

MoM = medida do marcador/ mediana esperada do marcador

Esta operação permite a comparação de valores de centros distintos que usem técnicas de medição diferentes, mas mesmo assim terá que existir ainda outros factores de correcção:

- **peso materno** – existe uma correlação inversa entre o peso materno e a concentração sanguínea dos marcadores bioquímicos (parece estar os valores de PAPP-A e  $\beta$ -HCG diluídos)

Mom corrigido =  $(1/k) \times \text{MoM}$

$K = 0,67272 + (19,654/\text{peso})$

- **hábitos tabágicos** – parece diminuir as concentrações de PAPP-A e a correcção faz diminuir a taxa de falsos positivos em 1%

MoM corrigido =  $(1/0,85) \times \text{Mom}$

- **paridade** – não afecta significativamente os marcadores do 1º trimestre pelo que não é necessário fazer correcções

- **sexo fetal** – apesar de haver diferenças no valor dos marcadores não se faz a correcção pois é difícil determinar-se o sexo no 1º trimestre

- **ascendência étnica** – a correcção dos marcadores não tem interesse no 1º trimestre, parecendo ser as diferenças mais significativas no 2º trimestre e onde o valor de K é (sem correcção para o peso)

$\beta$ -HCG africanas : 1,19

$\beta$ -HCG asiáticas: 1,04

PAPP-A africanas : 1,19

PAPP-A asiáticas: 1,35

- **gestação múltipla** os valores dos marcadores estão elevados no 1º trimestre. As correcções diminuem a taxa de falsos positivos como também a taxa de detecção:

$$\text{MoM corrigido} = (1/K) \times \text{MoM}$$

Parâmetro K

$\beta$ -HCG: 2,165

PAPP-A: 1,86

- **gestações obtidas por meio de técnicas de reprodução assistida**  
– fazer correcções para a idade das mães biológicas

- **antecedente de filho com aneuploidia** os valores de  $\beta$ -HCG e PAPP-A estão 10 a 15% mais elevados.

A distribuição do marcador tanto na população geral como nos afectados é do tipo gaussiana. Os MoM não se distribuem de forma gaussiana, pelo que se faz a sua transformação logarítmica em base 10 e os valores extremos devem ser anulados.

A informação contida nos marcadores obtém-se mediante o cálculo da razão de probabilidade (LR), que representa a probabilidade de que o feto está afectado de SD, dividida pela probabilidade de que não esteja em função dos valores usados.

Como calcular a razão de Probabilidade o LIKELIHOOD RATIO (LR)

$$\text{LR} = \text{Probabilidade de estar Afectado} / \text{Probabilidade de não estar}$$

No Teorema de Bayes, a odds final duma grávida afectada por S.Down's, será determinada pela odds a priori multiplicada pela LR do marcador usado

$$\text{Odds final} = \text{odds a priori} \times \text{LR}$$

Se usarmos vários marcadores, então teremos

$$\text{Odds final} = \text{odds a priori} \times \text{LR1} \times \text{LR2} \times \text{LR3} \dots$$

Quando o valor de um marcador é dicotómico, como na situação de osso nasal, presente ou ausente, a LR obtém-se de forma empírica mediante estudos observacionais. Pelo contrário, quando os valores de um marcador adquirem valores contínuos com é o caso dos marcadores bioquímicos ou a TN, e a distribuição faz-se de forma gaussiana na população em geral de sujeitos normais e em sujeitos afectados e devem-se utilizar métodos matemáticos para calcular a razão de probabilidade. A forma de realizar os cálculos matemáticos terá que ser previamente calculada. Se se usa um só marcador, usa-se o modelo de cálculo univariável, e se se usa mais do que um passa a existir uma correlação e usa-se o modelo de cálculo multivariável.

Para poder utilizar estas fórmulas é necessário conhecer determinados parâmetros populacionais tanto a distribuição na população normal como nos afectados. Estes parâmetros populacionais incluem a média, os desvios standart e usa-se mais de um parâmetro, o coeficiente de correlação entre os diferentes parâmetros (o estudo mais conhecido é o de SURUSS- 2003)

Odds final = odds a priorix LR multivariável

O método alternativo de cálculo da razão de probabilidade o LIKEIHOOD RATIO pode ser obtido mediante o diferencial Delta. O King's College Hospital Medical School e a Fetal Medicine Foundation de Londres considera que a LR para a TN não deve basear-se no sistema de MoM, pois considera que não tem uma evolução gaussiana nem logarítmica, pelo que propõe um método alternativo conhecido como diferencial DELTA

Diferencial DELTA = medida TN – mediana TN esperada

Para atingir estes valores o grupo analisou 20.217 fetos cromossómicamente normais e 87 afectados de T21 e chegaram à conclusão e com a curva obtida, que não havia variação com a idade

Risco final ou probabilidade = odds final/(1 + odds final)

Os rastreios bioquímicos podem ainda alargar-se a outras trisomias:

S.Edwards (T18) descrita em 1960 e a sua incidência é de 1/3086 a 6806 RN, ocupando o 2º lugar na frequência entre as síndromes malformativos de origem cromossómica. Tem elevada mortalidade intra-uterina 63,8% pelo que a sua incidência no 1º trimestre é maior

S.Patau (T13)descrita em 1960 1/5000 RN, 50% morrem in útero.

**Tabela 17 - Resultados do Estudo de Wald-SURUSS-2003**

Resultados do SURUSS revistos para os valores encontrados de MoM de TN em fetos afectados de SD que decresce linearmente após as 10 – 14 sem . Cálculos para uma taxa de detecção fixa de 85%				
Todos os Teste incluem a idade materna	Medidas	Eficácia	Segurança número de perdas fetais por 100.000	Custo eficiência em Libras
Teste Integrado	TN e PAPP-A às 10-13sem completas,AFP,estriol não conjugado, β-HCG ou HCG e inibina-A às 14-20sem	0,9	6	14,900
Teste Integrado serológico	PAPP-A às 10-13 sem completas, AFP estriol não conjugado, B-HCG e inibina A às 14-20 sem completas	3,9	28	16,500
Teste Combinado	TN, β-HCG e PAPP-A às 10-13 sem completas	4,3	35	16,100
Teste Quádruplo	AFP, estriol não conjugado, β-HCG ou HCG e inibina A às 14-20 sem completas	6,2	45	16,800
Teste Triplo	AFP, estriol não conjugado, β-HCG ou HCG às 14-20 sem	9,3	-	-
Teste Duplo	AFP, β-HCG ou HCG às 14-20 sem completas	13,1	-	-
Medida TN	TN entre as 12-13 sem	15,2	-	-

Isto faz com que se possam detectar e possam desenvolver algoritmos matemáticos, já que a TN está também aumentada e a PAPP-A e a  $\beta$ -HCG diminuídas, e usando os mesmos marcadores e com uma taxa de falsos positivos de 0,3% e com uma capacidade de detecção de 95%.

Cada laboratório deve ter as suas próprias curvas e actualizá-las periodicamente. Considera-se a curva adequada se a média dos MoM não se desvia mais de 5 a 10% da unidade. Cada ecografista deve ter também as suas próprias medianas pelo que devem ser submetido a auditorias (dos indicadores do rastreio este é o único factor que se mantém subjectivo e todos partem do pressuposto que todos estão capacitados, o que não é verdade) (**Tabela 17**).

Alguns destes valores representam predições que não foram confirmados em estudos populacionais e baseiam-se em estimativas de incidência como é o caso da presença / ausência de osso nasal, mas que permitiram por em evidência a importância crescente da ecografia, que vai muito mais além do que a datagem. O mais importante de todos os marcadores é a TN, pois os restantes apenas potenciam o primeiro, respeitando sempre uma série de procedimentos já referidos.

### 3 – Material e Métodos

As 12543 mulheres incluídas neste estudo foram seleccionadas de um Serviço de Obstetrícia de um Hospital do Sul do País, só pelo facto de terem estado grávidas entre Janeiro de 2000 a 31 de Agosto de 2005.

Vigilância da Gravidez

- Gravidez vigiada:  Sim  Não  Mal vigiada
- Boletim Individual da Grávida:  Sim  Não
- Local de assistência:  Centro de saúde.....  
 Hospital.....Motivo.....  
 Médico Particular
- Nº semanas na 1ª consulta..... Nº consultas .....
- Aumento de peso.....Kg
- Diagnóstico Pré-Natal: Sim .....  
Não
- Patologia Obstétrica:  
 APPT

**Figura 6** - Processo clínico onde se faz a pergunta sobre Rastreio Bioquímico

- O Hospital a dar-lhes apoio, tomou conhecimento da gravidez por:
- terem sido enviadas à Consulta de Diagnóstico Pré-natal.
  - terem resultados positivos de Rastreios Bioquímicos e Ecográficos
  - terem feito Amniocenteses,
  - ter ocorrido mortes fetais em consequência das Amniocenteses
  - terem efectuado Interrupções Médicas da Gravidez
  - fetos/RN com anomalias *major* e *minor* ao nascer e referenciadas pelos Obstetras e Pediatras

- mulheres que decidiram continuar com a gravidez, independentemente do risco de saberem que corriam e que recusaram a Interrupção Médica da Gravidez após o diagnóstico de cromossomopatia pré-natal. O estudo autorizado pelo Director de Serviço (**Figura 17**) ao possibilitar a consulta dos processos e da utilização de um programa temporário (na ausência do ASTRAIA), por mim elaborado e cuja página principal está referida na **Figura 18**.

O conhecimento de quem fez e o tipo de Rastreio utilizado foi obtido através do processo clínico – folha de enfermagem referenciada na **Figura 6**.

Pensa já existirem suficientes marcadores bioquímicos e ecográficos para que haja um rastreio eficaz. Mas será que os rastreios poderão vir, a substituir-se às Amniocentese?

A combinação mais eficaz da prática clínica utilizada é referida mais à frente, e teve-se em conta os condicionalismos pessoais e regionais existentes.

E qual é que foi em termos de custo / eficácia, o melhor.

Tentou realizar um estudo clínico-económico comparativo das seguintes estratégias de diagnóstico pré-natal para o Síndrome de Down

**Tabela 18 - Quadro Resumo das estratégias propostas para estudo**

<b>Estratégia A</b>	Propor técnica invasiva a todas as grávidas independentemente da idade no momento do parto – 12543 mulheres
<b>Estratégia B</b>	Propor técnica invasiva a todas as grávidas de idade igual ou superior aos 38 anos no momento do parto – 740 mulheres
<b>Estratégia C</b>	Propor técnica invasiva a todas as grávidas de idade igual ou superior aos 35 anos no momento do parto – 1769 mulheres
<b>Estratégia D Duplo Teste</b>	2º Trimestre - $\alpha$ -fetoproteína + $\beta$ HCG e ou HCG -575 mulheres
<b>Estratégia E Triplo Teste</b>	2º Trimestre - $\alpha$ -fetoproteína + $\beta$ HCG + estriol não conjugado – 343 mulheres
<b>Estratégia F T.Combinado</b>	1º Trimestre – TN (Translucência da Nuca) + $\beta$ HCG + PAPP-A às 10-13 semanas completas -231 mulheres
<b>Estratégia G T.Quádruplo</b>	Teste Quádruplo – 2º Trimestre – HCG e ou $\beta$ HCG + Inibina A + AFP + eU3 – 734 mulheres
<b>Estratégia H T.Integrado</b>	1º e 2º Trim. – Com ou sem TN + PAPP-A + $\alpha$ -feto + estriol não conjugado + $\beta$ HCG e ou HCG e Inibina A – 345 mulheres
<b>Estratégia I</b>	Rastreio ecográfico só com a TN – 1
<b>Estratégia I</b>	Rastreio ecográfico com a TN + Ossos do nariz
<b>Estratégia J</b>	Números do que realmente ocorreu na área de influência do Hospital

Em qualquer estudo (Harris - 2004) é necessária uma análise detalhada dos resultados associados com os procedimentos (nascimentos, abortos induzidos ou tardios, e a presença ou a ausência da informação sobre o estado cromossómico do feto). Usaram-se indicadores de referência de uma grande diversidade de mulheres com níveis socio-económicos diferentes e de todas as idades. Investigou inclusive qual seria o efeito se fosse autorizado a todas as mulheres, e não só apenas aquelas que se



encontravam nos critérios específico de risco para fazerem DPN, ou a se submeterem a testes de diagnóstico invasivos pré-natais.

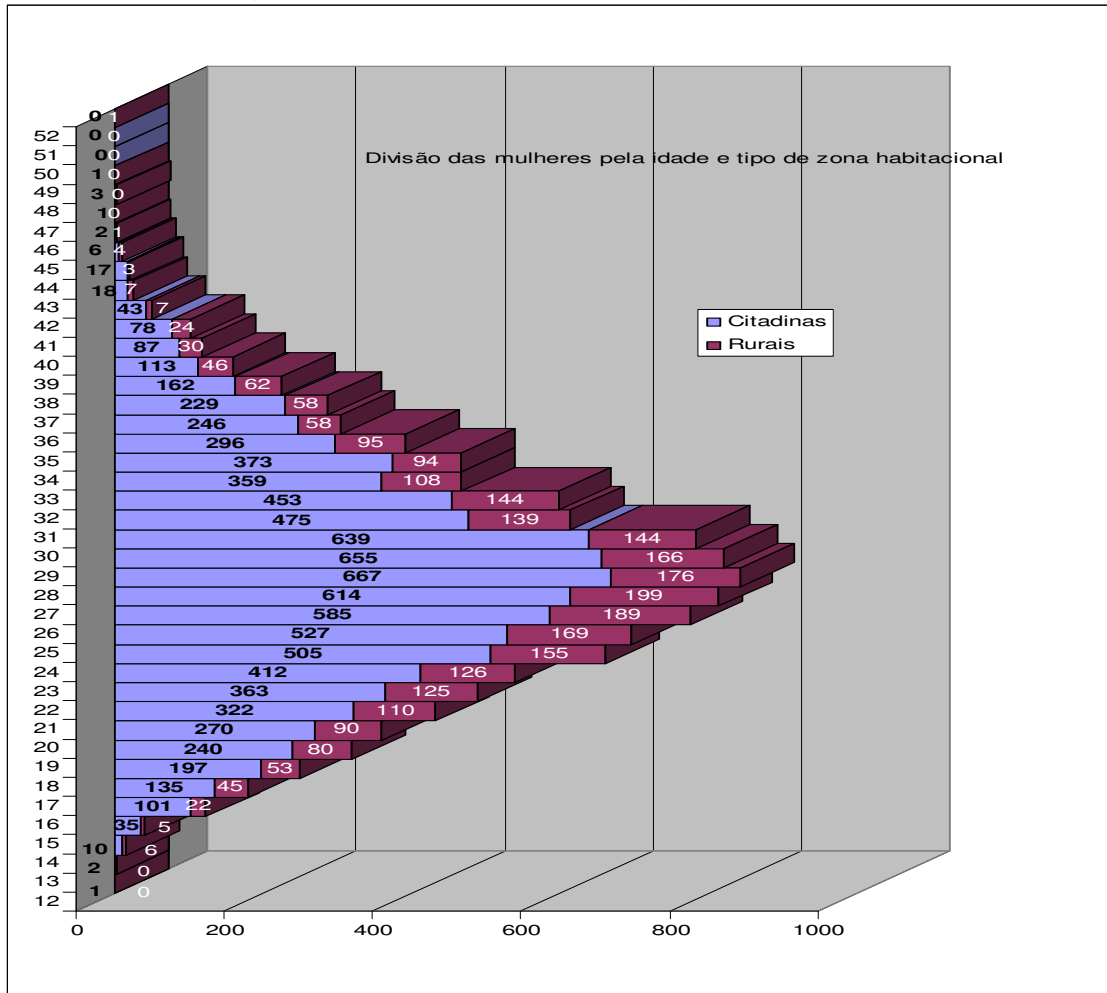
O cruzamento de dados faz-se através do Cartão de Utente Nacional, cuja inclusão é prática já comum dos laboratórios de análises clínicas que realizam rastreios, tendo-se assim conseguido manter o anonimato.

#### 4 – Resultados

O estudo sobre a área de influência do hospital do estudo envolveu 12.543 mulheres e a sua divisão etária está representada na **Figura 7** quadro da página anterior, fazendo-se referência se a sua residência é rural ou citadina, predominando este último vector na nossa área de influência.

O Serviço está organizado, para a detecção de anomalias cromossómicas, no segundo trimestre e por testes invasivos, feitos a mulheres que são consideradas de alto risco, por causa da sua idade.

**Figura 7 - Distribuição etária das mulheres e distinção entre rurais e citadinas**



Na **Tabela 20** faz referência aos abortos ocorridos no Hospital do estudo após a Amniocentese. Esta percentagem é em relação aos números Universais são um pouco elevada, pois talvez tenha sido em média efectuadas um pouco precocemente (entre as 14 – 15 semanas).

**Tabela 19 - Número de perdas fetais após Amniocentese**

Nºtotal de Amniocenteses	Nºtotal de perdas fetais	Abortos pós Amniocentese
1177	30	2,5%

**Tabela 20– Distribuição por grupos etários das cromossomopatias**

nºtotal mulheres	idade	XO	XXY	XXX	T13	T18	T20	T21	XX	XY	Trans	Del	Inv	Out	Mos	Total DPN	TTTotal DPN +	%
12566		9	6	33	3	9	1	31	520	573	8	5	7	3	3	1181	88	
414	35	00	11	00	00	11	00	22	774	663	22	00	11	00	00	1144	77	4,86%
316	336	00	11	00	11	00	00	00	68	76	0	0	0	0	1	147	3	2,04%
305	337	0	2	0	0	0	0	3	77	69	0	1	2	0	0	154	8	5,19%
231	338	0	1	0	0	0	0	3	51	60	0	0	0	0	0	115	4	3,47%
166	339	00	0	0	0	0	0	0	34	40	0	0	1	0	0	75	1	1,33%
120	440	0	0	0	1	0	1	1	25	31	0	0	0	0	1	60	4	6,66%
107	441	0	0	0	0	0	0	3	23	28	1	0	0	0	0	55	4	7,27%
53	442	0	0	0	0	0	0	2	7	18	0	0	0	0	0	27	2	7,40%
27	443	0	0	0	0	0	0	1	9	5	0	0	0	0	0	15	1	6,66%
20	444	0	0	0	0	1	0	1	8	4	0	0	0	0	0	14	2	14,28%
10	445	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3	0	0,00%
3	446	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
1	447	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0,00%
3	448	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
1	449	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0,00%
1	552	00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00%
>35 anos		0	5	0	2	2	1	16	377	398	3	1	4	0	2	811	36	4,43%
< 35 anos		99	11	33	11	77	00	15	143	175	5	4	3	3	1	370	52	14,05%

O valor de 2,5% também deverá ser corrigido subtraindo a percentagem de mortes fetais espontâneas, que ocorreriam mesmo que não tivessem feito a Amniocentese e que passaria a ser de 2%. Se uma mulher escolher submeter-se à Amniocentese, há o risco de ter um aborto mesmo antes que faça o teste, e de qualquer um antes ou depois dos resultados do teste serem dados. Se o teste for positivo, a mulher pode escolher se quer ou não interromper a gravidez (Harris - 2004).

Na zona estudada verificamos (**Tabela 21**), que o Síndrome de Turner (9 casos), o Triplo X, a Trisomia 18 e as Delecções ocorreram predominantemente abaixo dos 35 anos. As outras síndromes não tiveram uma predominância em relação à Trisomia 21, (16>35 / 15< 35 anos) podendo mesmo dizer-se que ocorreu em igual número nos dois grupos.

Das Amniocenteses efectuadas **Tabela 22** a percentagem de positividade em relação aos exames feitos é surpreendente pois o valor é quase o dobro no grupo das mulheres com menos de 35 anos (36 > 35 anos / 52 < 35 anos), o que quer dizer que neste grupo foram utilizados outros meios de diagnóstico (ecografia, rastreios bioquímicos), que não a idade e que se mostraram mais eficazes, na suspeita diagnóstica, que a Amniocentese, o que significa que se usássemos como metodologia de trabalho, só a idade, mais de metade dos casos, não teriam sido diagnosticados.

**Tabela 21 - Distribuição etária das cromossomopatias**

Idade	Nº	Percentagem
Mulheres com < de 35 anos	52	59,1 %
Mulheres com > de 35 anos	36	41,9 %
Total	88	

Assim na base do envio à nossa Consulta de Diagnóstico Pré-Natal e analisando as anomalia cromossómica, não estiveram, apenas critérios relacionados com a idade. Outros factores foram registados. No caso das cromossomopatias diagnosticadas o motivo do envio foi (**Tabela 23**):

**Tabela 22 - Motivo de envio das cromossomopatias**

Motivo Inclusão	Nº	%
Suspeita de malformação Ecográfica	29	32,9
Idade Materna	31	35,2
RN c/ patologia – Falsos Negativos	12	13,6
Causa materna	5	5,68
Passado Obstétrico	6	6,81
Rastreio Bioquímico positivo	17	19,3
História Familiar	2	2,27
Continuaram com a gravidez	12	13,6

Os falsos negativos, verificados ao nascer estão referidos na **Tabela 24**

**Tabela 23 - Falsos negativos incluídos no estudo**

Anomalias	Idade da mãe	“Falsos Negativos”
1 - T21 com Cardiopatia	35	1 (35 anos - Defeito septal)
1 - XO	17	
2 - Alt.do pénis	37 / 20	2 (criptoquidia, sexo indeterminado)
1 - Trisomia 21	30	
1 - Trisomia 18	24	Holoprosencefalia lobar
1 - XXX	32	
1 - XXY	36	

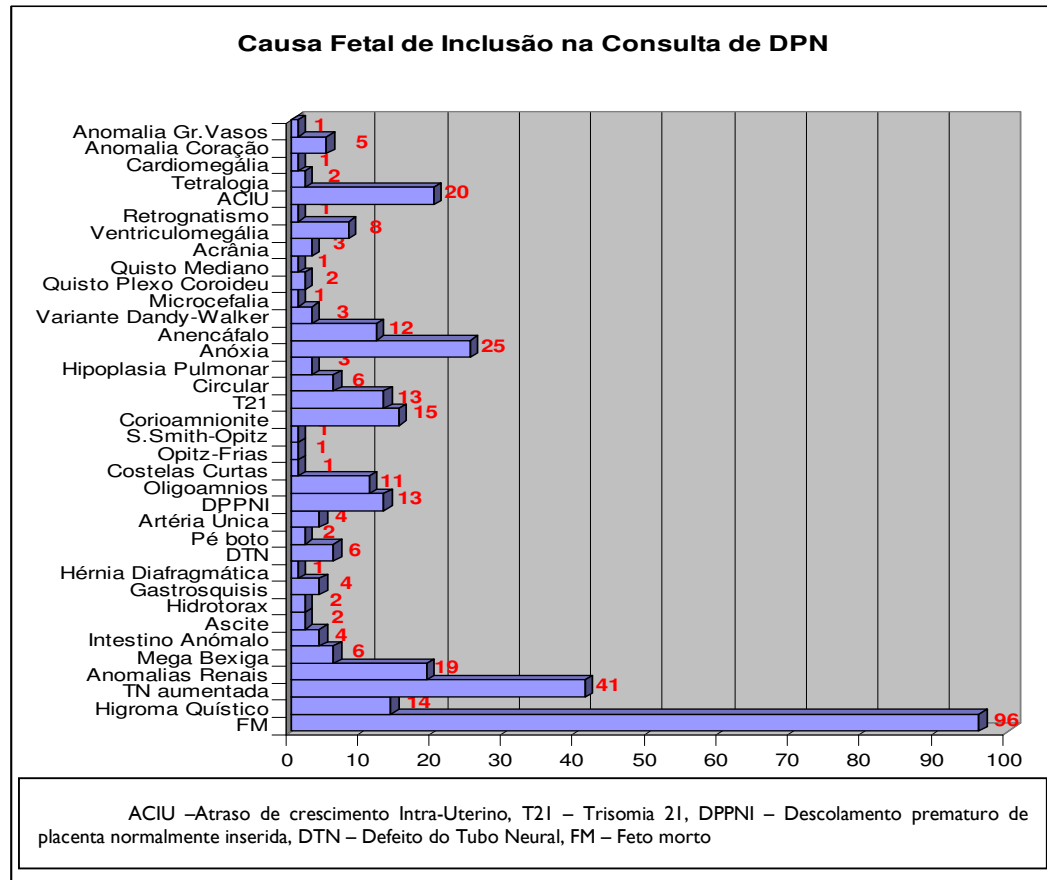
A idade materna é inferior à anterior pois não foi só pela idade, como já afirma-mos que foram encaminhadas ao Diagnóstico Pré-Natal, mas sim por já haver uma suspeita ecográfica em 5 casos, ficando a capacidade diagnóstica pela idade nos 35%, muito idêntico ao que é descrito na literatura mundial. O restante foi fruto do trabalho clínico.

Quiseram continuar com a gravidez 9 das 30 mulheres. Ver **Tabela 25**

**Tabela 24– Anomalias cromossómicas que evoluíram até ao termo**

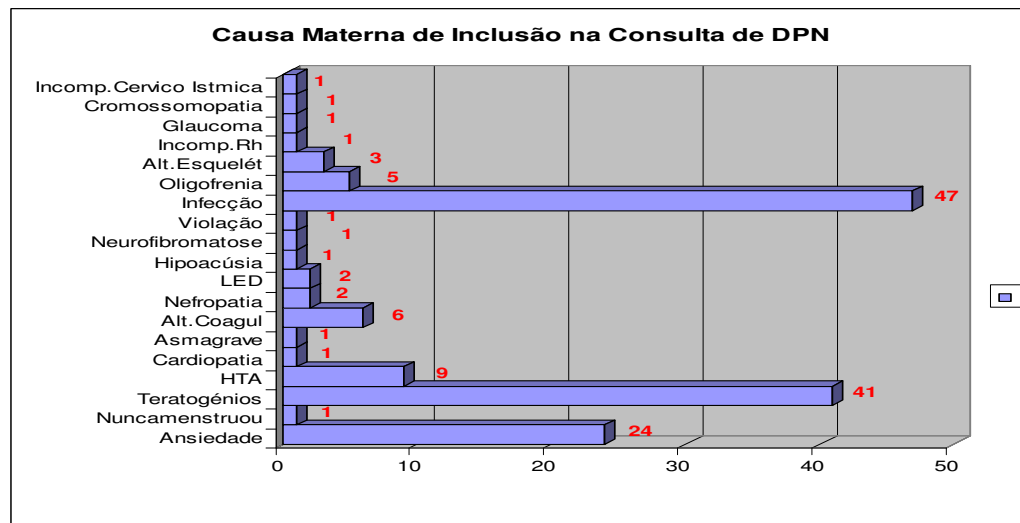
Nº casos	Idade da mãe	Alteração cromossómica
1	33	46,XX,inv(4)(q13.1q35.1)pat - herdada do pai
3	34 / 35 / 37	46, XY, inv(9)(p11.1q12)
1	41	46, XY, 15ps+ ( variante do normal )
1	40	47, XX, + 20[13]/46,XX[22] - Trisomia 20 - mosaico
1	35	XY ( 17% XXY e 83% XY)
1	38	XXY
1	17	XO

Houve outras anomalias fetais detectadas, mas que não estavam associadas a alterações cromossômicas (**Figura 3**).



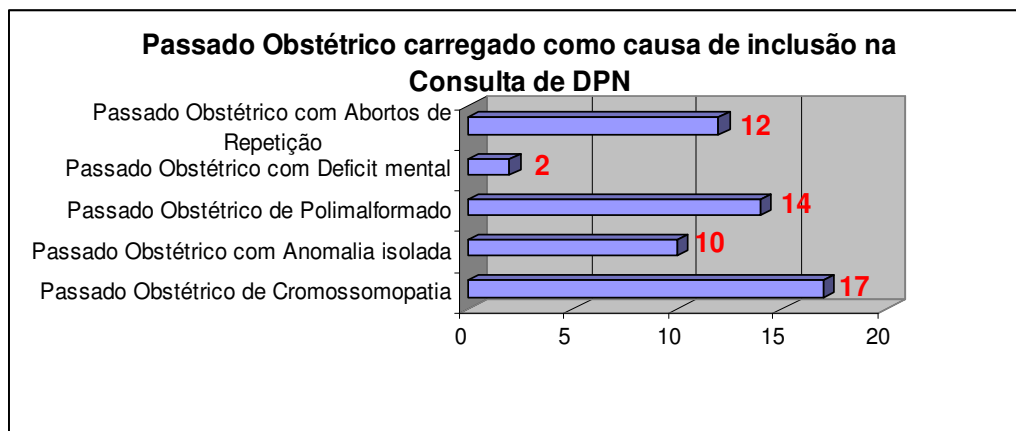
**Figura 8 - Patologia fetal que motivou inclusão no estudo**

Houve situações clínicas maternas, não relacionadas com a idade, que também levaram ao encaminhamento para a consulta de Diagnóstico Pré-Natal a que faz referência na **Figura 9**.

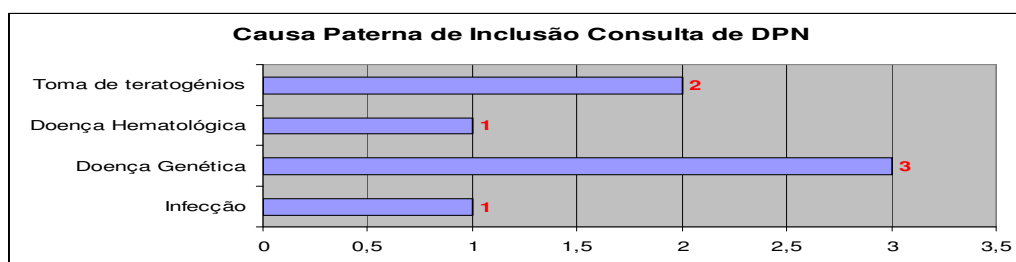


**Figura 9 – Causas Maternas de envio à consulta de DPN**

O passado obstétrico pesado da mãe, foi outra das causas de encaminhamento (**Figura 10**)



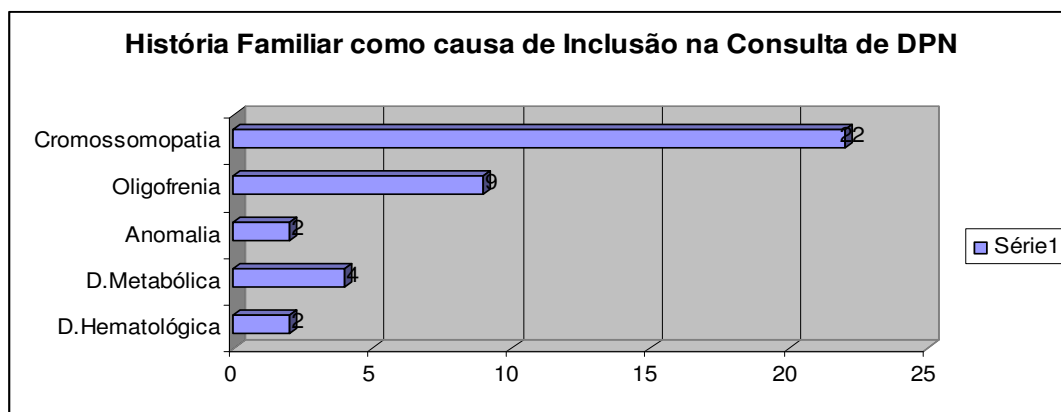
**Figura 10 – Passado Obstétrico Carregado como causa de inclusão**



**Figura 11 - Patologia Paterna que motivou o envio à consulta de DPN**

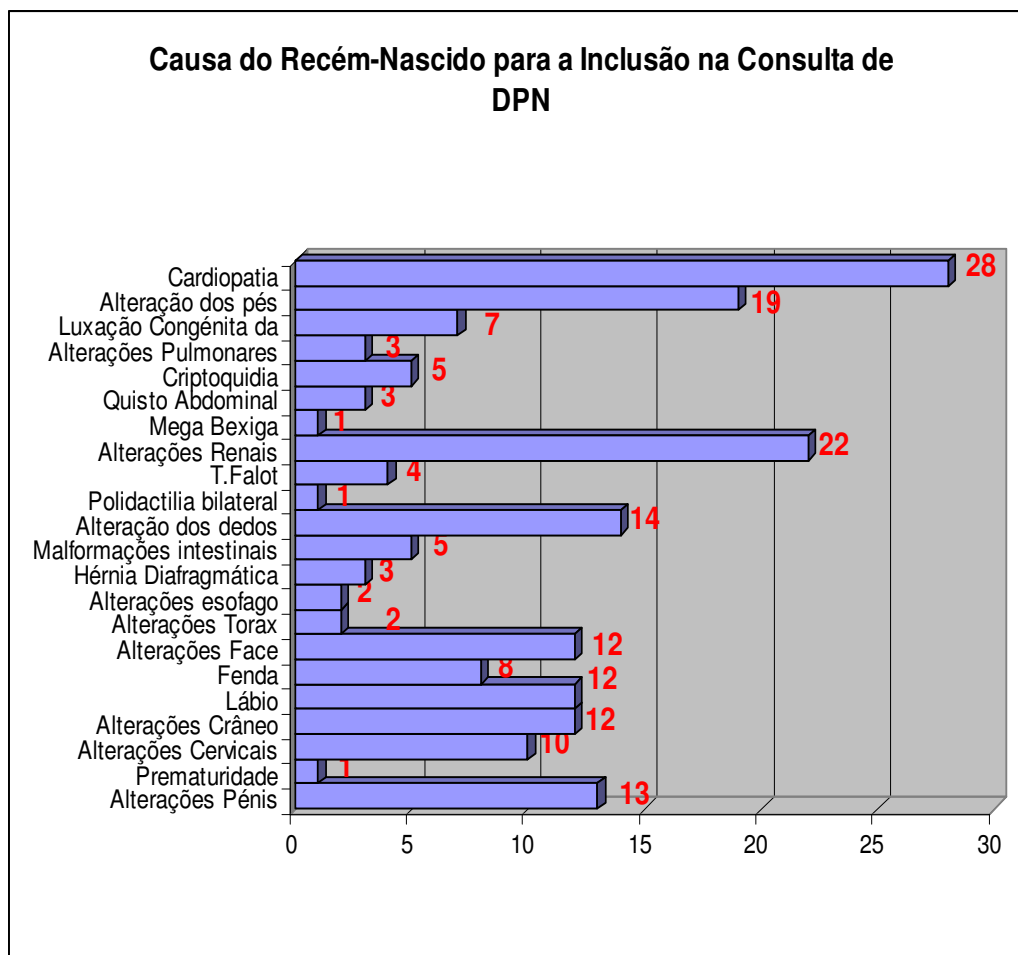
A história clínica do pai (**Figura 11**) como causa de envio, embora menos frequente, também esteve contemplada

A ansiedade, por existir num familiar, uma alteração genética ou do comportamento, é outra situação frequente (**Figura 12**)



**Figura 12 – Patologias familiares que motivaram a consulta de DPN**

Houve também casos em que não houve diagnóstico pré-natal, mas em que ocorreram alterações no feto. Foram os falsos negativos ecográficos e que só foram incluídos no estudo depois de ter ocorrido o nascimento (**Figura 13 e Tabela 26**).



**Figura 13 - Inclusão no estudo tendo como causa o Recém-Nascido**

As situações clínicas descritas ocorreram na área de influência do Hospital e não reflectem a capacidade diagnóstica da Unidade de Ecografia. Os dados a seguir descritos já reflectem essa capacidade (**Tabela 26**)

**Tabela 25 – Recém-Nascidos com alterações morfológicas**

RN com alterações – Falsos Negativos	
Alterações renais	5
Lábio Leporino/Fenda	5-1
Alterações da face	1
Alterações Tórax	2
Alterações dos membros	1/2
Criptotoquidia	1
Quisto Abdominal	1
Cardiopatia	1

Na **Tabela 26** chama a atenção o número baixo de Higromas Quísticos e a relativa frequência de Dandy-Walker.

Na **Tabela 27** faz referência ao número de casos incluídos no estudo pelo facto de terem tido um Rastreio Bioquímico positivo.

**Tabela 26 - Anomalias detectadas na Unidade de Ecografia**

<b>Fetos com anomalias – Verdadeiros Positivos</b>	<b>Nossos números</b>	<b>Incidência</b>	<b>Era de esperar</b>	<b>Diferença</b>
Translucência Nucal aumentada	40	-	-	-
Anomalias Renais	19	-	-	-
Atraso de crescimento Intra-Uterino	20	-	-	-
Anomalias Cardíacas	17	-	-	-
Anencefalia	15	1/1000	13	+ 2
Higroma Quístico	14	1/200	65	- 41
Defeito do Tubo Neural	6	-	-	-
Mega-Bexiga	6	-	-	-
Gastrosquisis	4	-	-	-
Anomalias Intestinais	4	-	-	-
Artéria única	4	-	-	-
Dandy-Walker	3	1/25.000	0,52	+ 2,48
Pé Boto	2	-	-	-
Oligoâmnios	2	-	-	-
Quisto Plexo Coroideu	2	-	-	-
Hidrotorax	2	-	-	-
Ascite	2	-	-	-
Hérnia Diafragmática	1	-	-	-
Retrognatismo	1	-	-	-
Quisto mediano cerebral	1	-	-	-
Costelas-Curtas	1	-	-	-
Opitz-Frias	1	-	-	-
Smith-Opitz	1	-	-	-
Hipoplasia Pulmonar	1	-	-	-
Microcefalia	1	1/5000	2,6	- 1,6

**Tabela 27 - Resultados dos Rastreios Bioquímicos**

<b>Pelo Rastreo Bioquímico</b>	<b>Os nossos números</b>	<b>Incidência</b>
Rastreo + T21	143	0.87%
Rastreo + T18	19	0.15%
Rastreo + DTN	8	0,06%

A incidência das principais aneuploidias descreve-se na **Tabela 28**

**Tabela 28 - Cromossomopatias diagnosticadas e incidência comparada**

<b>Pela Amniocentese</b>	<b>Os nossos números</b>	<b>Incidência</b>	<b>Era de esperar</b>	<b>Diferença</b>
T21	31	1/650	20	+ 11
XO	9	1/5000	2.6	+ 6,4
Translocações	8	-	-	-
Delecções	5	-	-	-
Inversões	7	-	-	-
T13	3	1/5000	2.6	- 0,4
T18	9	1/3300	3,93	+ 5.07
T20	1	-	-	-
Out	3	-	-	-
MOS	3	-	-	-

Na **Tabela 29** verifica-se a incidência aumentada de 30% para os S.Down, Turner 60% e Edward 50% em relação aos números mundiais. A explicação pode estar no facto de terem sido incluídas situações diagnosticadas *in útero*, e que fizeram Interrupção Médica da Gravidez.

No quadro seguinte, **Tabela 30** faz referência às IMG efectuadas e às causas que as determinaram.

**Tabela 29 - Número de Interrupções médicas**

Foram consulta de Diagnóstico Pré-Natal e foi feita IMG		
Idade Materna	1	Trisomia 18
Idade Materna	14	Trisomia 21
Polimalformado	1	Trisomia 13
Idade Materna	1	Mosaico
Doença Materna	1	Não fez cariótipo
Toma de Teratogéneos	6	Não fez cariótipo
Rastreio +	1	Inversão
Rastreio +	1	Trisomia 21

Houve gravidezes que não atingiram o termo por complicações pós Amniocentese ou por causa desconhecida e tiveram aborto espontâneo

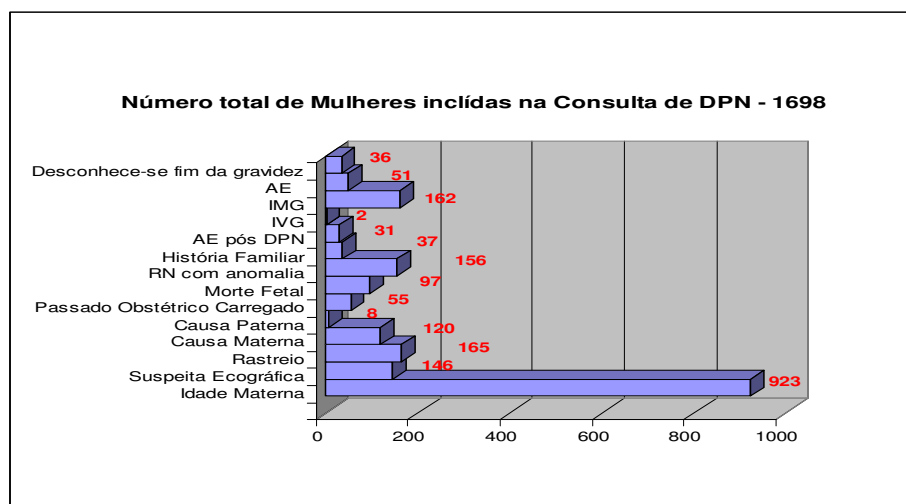
**Tabela 30 - Incidência de complicações associadas com S.Down**

Gravidezes que não chegaram a termo	
AE pós-DPN	9
AE	10
Desconhecido	13

As situações que motivaram a vinda do pai à consulta de Diagnóstico Pré-Natal estão sintetizadas na **Tabela 31**

**Tabela 31 - Complicações associadas ao Pai**

Pai com Hepatite C	1
Passado Obstétrico carregado	2
História familiar de cromossomopatias	1



o total e em forma de resumo faz-se referência dos casos totais incluídos neste estudo (**Figura 14**)



Algumas das interrupções foram propostas para encurtar o tempo de gravidez e as expectativas maternas, pois numa percentagem alta teriam também abortado espontaneamente.

Na **Tabela 33**, faz referência aos abortos espontâneos e às suas causas. Há um caso de Interrupção voluntária da gravidez motivada provavelmente por má informação médica e onde foi informado se “o Rastreo é positivo é porque há alguma coisa que não está bem”, o que é bem uma prova do uso incorrecto dos mesmos.

**Figura 14 – Número total de Mulheres incluídas na Consulta de DPN**

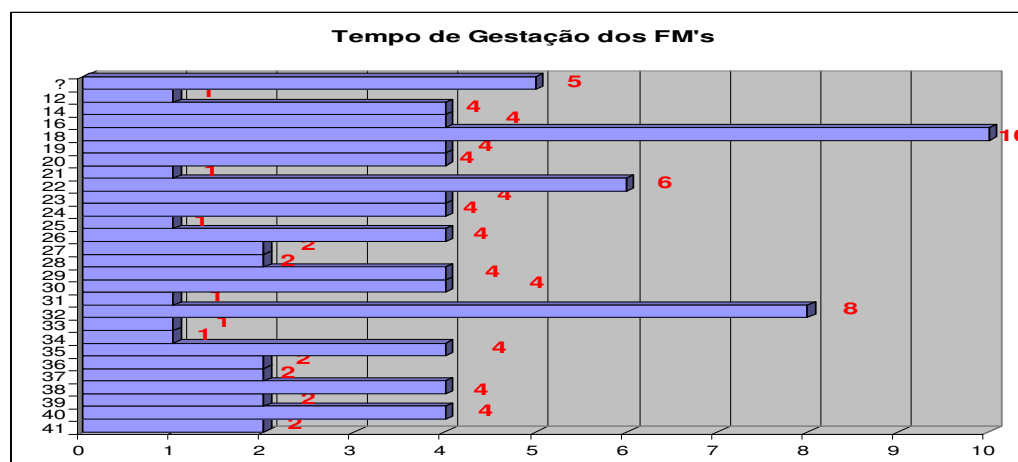
**Tabela 32 - Situações clínicas que levaram à IMG**

Foram à consulta de Diagnóstico Pré-Natal e foi feita IMG		
Idade Materna	1	Del – Tetralogia de Fallot
Teratogénios	1	Hepatite C
Idade Materna	1	TN aumentada
Idade Materna	3	T21
Idade Materna	1	XXY
Infecção materna	6	HIV/Rubéola/Toxo
Eclâmpsia	1	Parto induzido às 28 sem
Mãe toma de teratogéneos	7	Hipertensão
Mosaico	1	XO/XX
Suspeita ecográfica	1	Anencefalia
Suspeita ecográfica	1	Trisomia 13
Mãe com alterações esquelét.	1	Ausência de sacro
Translocação	2	Alterações de novo
Suspeita ecográfica	1	Trisomia 18
Doença materna	1	LED

**Tabela 33 - Incidência de complicações associadas com o S.Down**

Gravidezes que não chegaram a termo	
AE pós-DPN	15
AE pós DPN por indicação do rastreio	6
AE	5
IVG	1

Na **Figura 15** faz referência à data da morte fetal



**Figura 15 – Tempo de Gestação dos Fetos Mortos**

Em Diagnóstico Pré-Natal nem tudo são anomalias cromossómicas. Houve outro tipo de “morte fetal” que faz referência na **Tabela 34**

**Tabela 34 - Outras alterações que não as cromossómicas diagnosticadas nos fetos das mulheres dos 35 aos 38 anos.**

TN aumentada	1	XX – IMG
Corioamnionite	2	Gravidez termo
Anoxia fetal	1	26 e 40 sem
Circular	2	18 sem
Oligoamnios/Ventriculomegália	1	23 sem
Mega Bexiga	1	Falso negativo ecográfico
Higroma quístico	1	IMG
TN aumentada	1	Termo e vivo sem alterações
Anencefalia	3	IMG
Trisomia 21	2	IMG
Ventriculomegália	1	IMG
Tetralogia de Fallot	1	IMG

O S.Down por vezes acompanha-se de outras anomalias. As que foram observadas neste estudo estão sintetizadas na **Tabela 35**, e que poderão ser considerados falsos negativos.

**Tabela 35 - Incidência de complicações associadas nos S.Down**

Alterações no pénis	1
Alterações esófago	1
Alterações cervicais	4
Lábio e fenda palatina	1
Alterações intestinais	1
Alterações da face	1
Alterações Renais	1
Criptoquidia	1
Cardiopatias	3
Alterações pulmonares	1

O que acabou de referenciar diz respeito ao que ocorreu na Unidade de Diagnóstico Pré-Natal do Hospital de S.Bernardo.

Gostaria agora de poder equacionar condutas para o uso mais criterioso dos rastreios de cromossomopatias na gravidez e propor uma uniformização de métodos no que diz respeito a práticas e selecção do rastreio mais adequado a uma situação concreta, que não quer dizer que seja forçosamente a ideal, mas sim a melhor para as condições técnicas disponíveis, pois como iremos ver, há vários tipos e com eficácia muito diferente, estando dependente do tempo de gestação e dos apoios técnicos que tenhamos ao dispor.

Seria óptimo se pudéssemos optar pela identificação das mulheres com risco aumentado de Trisomia obtido pelos rastreios bioquímicos e ecográficos existentes como dizia Ryan – 2004 e então, só nestas, efectuar o teste invasivo (Amniocentese), o que traria uma poupança económica e de perdas fetais, significativa.

Há quem advogue que o melhor rastreio é o **Tríplo** (Cate-2003), outros o **Quádruplo** (Nicholas-2003), outros o **Integrado/Combinado** (Wajd-2003, Gilbert- 2001). Mas qual no nosso estudo foi o mais eficaz ou dito de outro modo, qual o rastreio que para cada um de nós, nas condições específicas em que cada um trabalhe, possa ser, o melhor ou mais adequado?

Quais devem ser as características de um Rastreio?

O verdadeiro Rastreio deve ser Universal e não pode ser considerado como tal, se só cobrir uma parte da população, mesmo que seja sobre aquelas que consideramos de risco. É por este motivo que a Amniocentese não pode ser considerado como um exame de Rastreio, mas sim de diagnóstico.

Por outro lado, para que um Rastreio seja útil, há que se saber se detecta a anomalia que procuramos, e se:

- vale a pena rastreá-la, como por exemplo os anencéfalos se sabemos que morrem, pouco depois de nascer e que a prevalência é de 1/10.000, se

- vale a pena rastrear as mulheres Rh -, quando a prevalência é de 15% e a afecção fetal nestes é de 50%, se

- vale a pena rastrear a Trisomias 13 e 18 se são mortais e incuráveis e se a maioria até morre intra-uterinamente e o restante ao nascer

- se a doença que procuramos é incapacitante e a que idade isso vai ocorrer

O teste ideal seria aquele que fosse capaz de detectar todas as doenças existentes numa população seleccionada, mas obviamente que essa análise não existe.

As estratégias descritas são feitas para o Rastreio da T13, T18, T21 e para os Defeitos do Tubo Neural, situações relativamente frequente. A estratégia a escolher deverá ser bem fundamentada pois sabe que da sua aplicação irá ocorrer:

- em termos universais, 1- 3 % de perdas fetais em consequência das Amniocentese, (na unidade do estudo 2,5%), havendo necessidade de se fazerem ajustamentos finais nas respectivas decisões e conclusões.

- uma prevalência de 1,2 por 1000, para todos os defeitos do tubo neural incluindo a Anencefalia, a Exencefalia e a Espinha Bífida.

- uma trisomia 21 por cada 600 nascimentos.

Todos sabemos que a ecografia teve nos últimos anos progressos significativos tanto técnico como humano, o que permite reduzir em 50% o risco de base para a ocorrência de anomalias e a capacidade de detectar 20 – 30% de anomalias *major*, muitas vezes associadas também à Trisomia 21.

As anomalias *minor* apesar de mais frequentes, são menos específicas e podem ser detectadas em 50% das trisomias, mas são mais difíceis de serem detectadas. Para os defeitos do Tubo Neural a ecografia tem uma especificidade de 99,9% e uma sensibilidade de 85% para pacientes de baixo risco (99,5% para o crânio e 77% para a coluna) e de 98% para pacientes de risco alto (níveis altos de a-fetoproteínas no soro materno), mas que tudo isto está dependente da capacidade técnica dos ecografistas disponíveis.

A maioria das anomalias estruturais é diagnosticada no rastreio para anomalias do segundo trimestre (Corpas-2005) assim como as anomalias cromossómicas, mas por testes invasivos, como a Amniocentese, feitos apenas às mulheres de risco (mais de 35 anos). A detecção de anomalias fetais, no seu conjunto, revelou reduzir a mortalidade peri-natal, pois passou a se fazer a interrupção selectiva dos fetos com malformações.

É crucial para o sucesso de um programa de rastreio que a Translucência da nuca possa ser obtida clara e consistentemente. Pode medir-se a TN em 90 e 92% dos fetos, usando a ultra-sonografia transvaginal e trans-abdominal, respectivamente, e em 100% dos fetos usando uma combinação das duas técnicas. Nalguns centros isto não é verdadeiro, pois os técnicos podem não estar motivados ou formados para o fazer de uma forma correcta. O ideal da medição é às 13 semanas o que nem sempre se consegue programar.

Passemos então a analisar os dados da área de influência do Hospital estudado, para que possamos vir a calcular os custos dos mesmos.

A ideia de base das estratégias, apesar de não ser igual, foi retirada de um trabalho de Corpas – 2005.

**Tabela 36 - Tipos de Rastreio existentes, custo e eficácia**

Tipos	Amnio	$\alpha$ -feto	$\beta$ -hCG / HCG	uE3	Inibina	PAAP-A	TN	Ossos Nariz	Ductos	Eficácia em %	Custos em € (Portaria 567/2006)
	<b>Amniocenteses</b>										35
<b>2º Trimestre</b>											
										63	10
<b>Duplo Teste</b>										73	15
<b>Multi-Screen</b>										73	40
<b>Triplo Teste</b>										78	23
<b>Quádruplo</b>										83	47
										82	40
<b>1º Trimestre</b>											
										74	24
										92	24
										75	18
<b>Combinados (Combina resultados bio-químicos com ecográficos)</b>										86	42
										86	42
<b>1º e 2º Trimestre</b>											
<b>Integrados / Contingentados (integram resultados do 1º e 2º trimestre)</b>										87	50
										93	81
										92	58
										93	81
										98	81

<b>Portaria nº 567/2006 12/06/2006 - Tabela de preços no SNS</b>			
<b>Consultas médicas</b>	Custo unitário	nº	total
Um protocolo de cuidados de saúde para grávidas			
Visitas médicas	30	6	180,00
Grupo sanguíneo	9,40	1	9,40
T.Coombs	3,00	3	9,00
Hemograma completo	6,10	3	18,30
Plaquetas	13,70	3	41,10
Glicémia	0,92	2	1,84
Prova de sobrecarga	5,54	1	5,54
Urina II	2,60	3	7,80
Ureia	1,30	3	3,90
Acido Úrico	1,30	3	3,90
Creatinina	1,20	3	3,60
Transaminases	7,30	3	21,90
Gama GT	1,40	3	4,20
Ac.Rubéola	23,00	1	23,00
Ac.Toxoplasmose	44,10	3	132,30
HIV1/HIV2	18,60	2	37,20
VDRL	22,80	3	68,40
PTT	4,50	1	4,50
T.Hemorragia	6,60	1	6,60
Ex.Vaginal	7,30	1	7,30
AFP	7,60	1	7,60
β-hCG	7,40	2	14,80
PAAP-A	10,30	1	10,30
uE3	8,00	1	8,00
Inibina-A	23,50	1	23,50
CMV	22,80	1	22,80
HVC	18,60	1	18,60
HVB	33,60	1	33,60
Ecografia para datagem	20,20	1	20,20
Ecografia do 1º trimestre	23,90	2	47,80
Ecografia morfológica	41,60	1	41,60
Ecocardiografia fetal	52,80	1	52,80
Ecografia com fluxometria	31,50	1	31,50
Ecografia para perfil biofísico	31,50	1	31,50
Ecografia complementar da ecografia precedente	20,50	1	20,50
Amniocentese	40,70	1	40,70
PCR de aneuploidias	200,00		200,00
CTG	11,20	4	44,80
Fetopatologia	225,60	1	225,60
Citologia	17,50	1	17,50

**Tabela 37 - Os custos calculados baseados na Portaria 567 / 2006**

## **5 – Cálculo dos Custos**

Na **Tabela 36** faz referência, de uma forma resumida aos testes em uso em Portugal e ao custo individual de cada um deles.

Os custos referenciados na **Tabela 36**, dizem respeito aos referidos na Portaria 567/2006, mas por não haver quem os faça aos preços

padronizados, faz com que o preço esteja sujeito às leis da oferta e da procura. Uma Amniocentese que é valorizada em 40,70€, mas pelo simples facto de os Hospitais a não fazerem, acabam por vir a comprar esse mesmo serviço, a uma média de 200€, a laboratórios particulares.

Mas será que as contas a nível de Saúde se podem reduzir a simples regras de três simples?

Como se calcula um custo? Como se pode calcular o custo-eficácia de um procedimento?

Que parâmetros devem ser tomados em conta na escolha dos marcadores e das situações clínicas a rastrear?

Temos que conhecer em primeiro lugar em relação à doença:

1 – **prevalência**, que determina a frequência das provas e ou a possibilidade de detectar a anormalidade em caso de risco

A incidência de uma determinada anomalia pode ser calculada do seguinte modo:

$P+$	$In =$ incidência
$In = \frac{P+}{1 - p+} E^y$	<b>P</b> = é a probabilidade de que ocorra uma trisomia
	<b>E</b> = é uma constante cujo valor é de 2,72

2 – **morbilidade**, que determina a utilidade do estudo e os efeitos adversos da doença

3 – **terapêutica**, se existir, ou a capacidade de evitar ou tratar o seu desenvolvimento nos efeitos indesejáveis da doença o que inclui o acréscimo de custo de:

- provas diagnosticas complementares da primeira
- terapia
- perdas de tempo e monetárias sociais e familiares
- incapacidades transitórias
- desemprego
- aspectos sociológicos
- aspectos psicológicos
- doença psíquica e física

Assim as contas devem ser feitas em relação às probabilidades de cromossomopatias, risco de aborto, idade materna, Amniocentese/Colheita das Vilosidades Coriais – experiência de centros, limites das técnicas, recusa futura de Amniocentese após aborto numa primeira gravidez, quantas quererão interromper uma gravidez após um resultado positivo, custo e esperança de vida de uma cromossomopatia.

Além de fornecer informação sobre o estado cromossómico fetal à mulher grávida, o teste pré-natal evita os custos subsequentes associados com o nascimento de uma criança afectada com S.Down ou com outra trisomia. Se os custos associados com a síndrome de Down devem ser incluídos neste tipo de análise é controverso. Há estudos que falam num custo incremental de vida de 228.400€ por criança com uma cromossomopatia (Harris – 2004).

Os custos são sempre um factor importante, principalmente quando se pretende um estudo sobre custo/benefício. Se os países ricos fazem contas, por que razão, não fazê-lo, nós também?

Uma simples determinação de níveis de  $\alpha$ -fetoproteína poderia ser usada também para detectar defeitos do tubo neural e da Trisomia 21, pelo que o custo do exame, ao dividir-se por dois rastreios, seria facilmente justificável. Mas qual a sensibilidade de um rastreio quando advoga uma capacidade diagnóstica de 63%? Quantos falsos negativos poderiam ocorrer?

A prevalência de uma doença não é, regra geral, posta em causa pois partimos do princípio que a incidência dessa mesma doença em Portugal é a mesma dos locais onde foram feitos os estudos que pretendemos também, entre nós fazer. Pelo facto de a prevalência afectar irremediavelmente os custos, escolhe-se a que pensamos ter uma prevalência mais baixa, para considerarmos o maior custo. Se o benefício está acima do custo, e se for rentável para os defeitos menos prevalentes sê-lo-á, também nas outras situações.

No entanto não nos podemos esquecer que há outras despesas que fazem parte dos **custos negativos** dos rastreios (Levi – 1996):

- só uma parte das anomalias (as mais frequentes) estão a ser rastreada a uma população inteira
- o custo das provas diagnosticas negativas que foram feitas, desnecessariamente,
- o custo das provas complementares feitas em consequência dos falsos positivos evitados se não tivéssemos feito o exame,
- diagnóstico de situações assintomáticas e que nos vai obrigar no futuro a cuidados continuados como por exemplo a diabetes
- estudo feto-patológico no caso de perda fetal

#### **custos positivos**

- quando se detecta uma doença assintomática, é necessário continuar o tratamento mais adequado, pois pode-se evitar consequências posteriores
- quando de descartam anomalias, pode-se evitar outras provas,
- o custo não valorizável das perdas fetais, que poderiam ter sido evitadas

Há também despesas que por norma não fazem parte dos custos pois são muitas vezes “esquecidas”, como por exemplo a perda de um dia de trabalho (para a Entidade patronal e para o trabalhador)

Saber calcular Custos está a tornar-se num acto cada vez mais médico, principalmente se pretendemos justificar a terceiros o “valor dos nossos actos” ou quando se pretende fazer um estudo sobre custo / benefício de uma nova técnica.

A Saúde em Portugal, teve nas últimas décadas, um aumento da expectativa de vida, melhoria no Diagnóstico Pré-Natal, redução da mortalidade infantil, aumento de cobertura em programas de imunizações, etc. Estas transformações tiveram efeitos nos indicadores epidemiológicos e económicos do País e colocaram o nosso Serviço Nacional de Saúde nos primeiros lugares a nível mundial apesar do “baixo investimento”, quando comparado a outros países e considerando os resultados obtidos.

As despesas com saúde não podem ser dissociadas dos ganhos. A redução da mortalidade infantil ou o aumento da esperança de vida, por exemplo, têm custos, e esses custos são os aumentos dos gastos com saúde. O quadro seguinte, construído com dados divulgados pela OCDE, mostra o retorno dos gastos com a Saúde em Portugal e noutros países.

Entre 1970 e 2003, Portugal foi o país onde a despesa com a Saúde aumentou menos por habitante (+ 1.746 dólares PPC), mas onde os ganhos em saúde foram maiores, estando neste campo, entre os primeiros países (12º lugar) do mundo.

O aumento médio das despesas de Saúde foi em Portugal de 3,2% ao ano, enquanto em Espanha atingiu 4,2%; nos E.U.A. 4,8%; na Finlândia e França 4,4%; na Grécia 4,9%; na Irlanda 7,4%; na Itália 3,3%, na Inglaterra 5,4%, e na Suécia 3,9%.

**Tabela 38 - Aumento de ganhos em saúde e das despesas entre 1970-2003**

Países	Taxa mortalidade Infantil (Mortes por mil nascimentos)			Esperança de Vida Nº de anos			Despesas de saúde Dólares por Habitante		
	1970	2003	Redução	1970	2003	Aumento	1970	2003	Aumento
<b>Portugal</b>	55,1	4,1	-51,0	67,5	77,3	9,8	51	1.797	<b>1.746</b>
Dinamarca	14,2	4,4	-9,8	73,3	77,2	3,9	395	2.763	<b>2.368</b>
Alemanha	22,5	4,2	-18,3	70,4	78,4	8,0	270	2.996	<b>2.726</b>
EUA	20,0	7,0	-13,0	70,9	77,2	6,3	347	5.635	<b>5.288</b>

Fonte : OCDE

**Tabela 39 - Despesas totais por habitante e parte paga pelo Estado - 2004**

Países	Dólares Por Habitante – Total	Dólares por Habitante - Pública	% Pública do Total
<b>Portugal</b>	1.813	1.304	71,9%
<b>OCDE</b>	2.550	2.050	80,4%
Espanha	2.094	1.485	70,9%
Finlândia	2.235	1.712	76,6%
Irlanda	2.598	2.065	79,5%
Dinamarca	2.881	2.388	82,9%
Alemanha	3.005	2.350	78,2%
Estados Unidos	6.102	2.728	44,7%
<b>Portugal/OCDE</b>	<b>71,1%</b>	<b>63,6%</b>	

Fonte: OCDE

Os valores de despesas com saúde apresentados na **Tabela 39**, incluem a parte que é paga pelo Estado (despesa pública) e a parte que é suportada directamente por cada português (despesa privada). O quadro seguinte, construído com dados também divulgados pela OCDE, mostra como aquela despesa se reparte em Portugal e noutros países. É precisamente em Portugal que a despesa pública por habitante, é mais baixa, exceptuando os Estados Unidos, a "pátria" da medicina privada baseada em seguros de saúde.

A partir de 2004, tem-se verificado em Portugal uma redução, em termos reais, do valor das transferências do Estado para o Serviço Nacional de Saúde, como se mostram no quadro seguinte.



Entre 2004 e 2007, as transferências do Orçamento do Estado para o SNS aumentaram apenas 2,2%, enquanto o PIB, a preços correntes, cresceu 10,7%, o que determinou que a percentagem que essas despesas representam em relação ao PIB tenha diminuído de uma forma contínua de 5,2% para apenas 4,8% do PIB, o que é difícil de compreender pois os custos da saúde aumentaram em todos os países do mundo.

**Tabela 40 - Valor das transferências do O.E. para o SNS em % do PIB**

ANOS	PIB Milhões euros	Orçamento do Estado Transferência para o SNS - Milhões de euros	% Transferências
2004	144.274,4	7.509,8	5,2%
2005	149.021,4	7.634,0	5,1%
2006	155.289,3	7.636,7	4,9%
2007	159.716,2	7.674,8	4,8%
Aumento %	10,7%	2,2%	

Fonte : PIB : 2004 – 2006 : INE ; 2007 : Relatório OE2007-Transferências para SNS : Relatório OE2006

O Orçamento de Estado contemplou em 2005 o SNS com uma verba superior a cinco milhões de euros, dos quais 1,562 milhões destinaram-se aos Hospitais SA, mais 7,6 por cento do que em 2004.

Segundo dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE-2005), as despesas totais de saúde em Portugal ascendem a 9,3 por cento do Produto Interno Bruto (PIB), valor muito próximo dos 10,8 por cento do PIB gastos na Alemanha e acima da Inglaterra onde é de 7,5.

Durante o mesmo período a mortalidade infantil diminuiu em Portugal 51 pontos; na Dinamarca 9,8; na Alemanha 18,3 e nos Estados Unidos a redução foi de 13 pontos. Também durante o mesmo período, a esperança de vida à nascença aumentou em Portugal 9,8 anos, na Dinamarca 3,9 anos, na Alemanha 8 anos e nos Estados Unidos 6,3 anos.

Estabelecer se o benefício conferido para uma dada prática médica está numa proporção razoável com o custo que adiciona, é uma questão chave para uma tomada de uma decisão racional. Conforme é referido por Drummond et al. (2005), os recursos são escassos e finitos, quer seja em termos humanos, de tempo, financeiros, físicos e estruturais, e as escolhas devem ser e são feitas todos os dias. Uma análise de custos cuidadosa e das suas consequências, de todos os aspectos envolvidos numa intervenção deve ser sempre feita para tentar limitar ao máximo a tomada de decisões ambíguas ou danosas.

Concordemos ou não com as verbas atribuídas ao sector da saúde, todos os envolvidos profissionalmente com a saúde, estão a ser cada vez mais pressionados para a contenção de custos e todos os actos médicos estão a ser alvo de ponderação, caminhando-se cada vez mais para protocolos de actuação uniformes e onde se envolvem não só critérios clínicos, mas também as questões do custo benefício.

Desde as décadas de 60 e 70, que existe um reconhecimento da importância de se avaliar as novas tecnologias no seu espectro amplo de benefícios e potenciais prejuízos, pelo que, tem havido uma crescente procura científica, social e política na área de Saúde em busca de métodos

mais eficazes para prevenir, diagnosticar e tratar as doenças, felizmente, com um acréscimo exponencial nas opções disponíveis de intervenções em saúde e onde as experiências pessoais, apesar de importantes, passaram a segundo plano.

Tornou-se prática questionar os “simples” hábitos tradicionais de trabalho como:

- Qual a frequência que uma avaliação periódica de saúde na população saudável, deve ter?
- Será necessário pedir exames laboratoriais em todas as consultas de rotina, ou a fazê-lo, com que periodicidade?
- Se todos os Medicamentos com acção terapêutica semelhante devem ser incluídos na lista de medicamentos subsidiados pelo SNS, ou só os mais baratos e os contribuintes pagarem a diferença para os outros?
- Mamografia de rotina deve ser pedida a mulheres com menos de 40 anos de idade?
- Ecografia obstétrica deve ser realizada quantas vezes numa gravidez normal e em que alturas, e quem a deve fazer?

Da contenção de alguns destes actos, poderão advir reduções tremendas a nível nacional nos custos.

A decisão colegial passou a ser a Lei, não só por ser a decisão Sábia, mas por conferir protecção judicial na justificação da boa prática clínica.

Mas como conhecer a resposta correcta para as nossas perguntas?

- Será que o que pedimos, foi realmente feito ou ... bem feito?
- O exame pedido foi correctamente executado e o que se pretendia com ele ... foi conseguido?
- Qual foi o custo real do exame? Justificou-se o custo adicional em termos de conhecimentos adquiridos ... ao que já sabíamos?
- Se mais tarde quisermos comparar a prática clínica utilizada com uma outra, haverá possibilidade de o fazer?

As respostas às primeiras questões são descritas pelo modelo da Medicina Baseada em Evidências, e na análise de ensaios clínicos Randomizados, Revisões Sistemáticas, estudos de Coorte e registos locais.

As últimas duas perguntas são formalmente consideradas em análises económicas aplicadas à saúde. Uma nova tecnologia pode ser mais efectiva que um tratamento padrão e não acrescentar custo ou mesmo causar economia para o sistema. Nessas situações não existem dúvidas na escolha de decisão. Usualmente novas tecnologias agregam custos significativos quando comparadas com tecnologias convencionais.

Na tentativa de responder a estas questões surge Internacionalmente uma nova disciplina para Avaliação das Tecnologias em Saúde (ATS), definida como área multidisciplinar, e que tem como objectivo fornecer aos gestores, informações quanto ao possível impacto e consequências de uma nova prática médica ou de mudanças numa tecnologia estabelecida.

Passa a haver a preocupação com as consequências directas e indirectas, com os benefícios e as desvantagens, e com o mapeamento das etapas envolvidas em qualquer mudança de hábitos de prática clínica.

Em paralelo ao movimento de ATS, despontou a Medicina Baseada em Evidências, que surge da fusão entre epidemiologia populacional, da saúde colectiva, da pesquisa básica e da clínica. Passou a incorporar o rigor metodológico proveniente de estudos populacionais e de vigilância sanitária em questões individuais da prática da Medicina, reconhecendo que a experiência clínica e os mecanismos fisiopatológicos de doenças são insuficientes para a tomada de decisão mais adequada. (GOODMAN, 2004)

Actualmente a ATS, preconizada por órgãos internacionais, é um misto que se centra no modelo da Medicina Baseada em Evidência para colheita sistemática de informações e sobre as propriedades das novas tecnologias e que envolve a segurança, eficácia, efectividade e validade para diferentes cenários de prestação de serviço. A ATS também considera uma ampla gama de atributos e o impacto micro e macroeconómico. Exemplos de impactos macroeconómicos são o efeito da incorporação de uma nova tecnologia nos custos em saúde em nível nacional (ou no orçamento do Ministério da Saúde), o papel na alocação de recursos entre diferentes programas de saúde e entre diferentes sectores e o impacto do atendimento hospitalar versus domiciliar. Outros efeitos considerados são políticas reguladoras, reformas em saúde e outras políticas envolvendo incentivos para novas tecnologias, competitividade, transferências de recursos e investimento humano. (GOODMAN, 2004).

Da mesma forma que ocorreu com a Medicina Baseada em Evidência, os estudos económicos em saúde datam de algumas décadas, e sempre se considerou que a limitação de recursos existentes em saúde poderia levar à limitação de decisões sobre a aprovação de qualquer práticas tendo em consideração os custos e a relação com os benefícios esperados. Nas análises de custo - efectividade a relação entre a diferença de custos das intervenções e a diferença de benefício resultante das mesmas deve fornecer uma razão, a qual deve nortear políticas de priorização (Stanson e Weinstein – 1977). No Diagnóstico pré-natal é importante avaliar a qualidade de vida futura, incorporando tanto os benefícios quanto os malefícios de determinada terapia, além do efeito na expectativa de vida que o seu uso ou o prolongamento da vida possa acarretar.

Os estudos passaram de iniciativas isoladas a ter um cunho mais científico e académico e a tendência mundial foi de empregar estas avaliações em decisões práticas para melhorias nos sistemas de saúde havendo necessidade de sistematizar essa pesquisa.

### **5.1 - Análise económica em saúde - Conceitos básicos**

A análise da eficiência de novas técnicas em saúde não tem necessariamente de fazer referência a um estudo económico. Produtos que comprovadamente agregam valor clínico (maior efectividade) em relação à sua alternativa e apresentam um menor custo global, são mais eficientes e devem ser implementados. No entanto, a maioria das novas tecnologias vem associada a um maior custo.

Para as situações em que as alternativas tenham o mesmo efeito clínico (efectividade similar), é indispensável o cálculo da diferença de custo entre as estratégias, constituindo a base dos estudos de custo minimização.

A avaliação de diversas intervenções utilizadas em saúde, tanto na perspectiva clínica assistencial, como na de políticas de saúde, pode ser descrita em seis etapas:

a - Demonstração em estudos experimentais e humanos da segurança de determinado procedimento.

b - Demonstração da sua eficácia em condições ideais.

c - Avaliação do efeito real da intervenção nas circunstâncias usuais, da prática do dia-a-dia.

d - Eficiência, que considera não apenas a efectividade de cada intervenção, mas também os recursos necessários para que seja implementada.

e – Acessibilidade das intervenções para quem dela necessita.

f – Escolha de um método para prestação de um serviços, deve considerar quem ganha e quem perde na escolha de uma intervenção.

Se um maior custo agrega um benefício adicional (maior efectividade), o quanto se paga a mais por esse benefício quando comparado à outra estratégia alternativa deve ser estimado nas análises económicas aplicadas.

É isto que se passa com os rastreios bioquímicos. Foi implementado nos Estados Unidos o Teste Triplo. Hoje em dia, todos os trabalhos se fazem, tendo como referência o custo dessa experiência.

O principal objectivo dos estudos de custo - efectividade é comparar o valor relativo de diferentes intervenções, dirigidas à promoção da saúde, fornecendo informações concretas para que a tomada de decisões na escolha de recursos seja a mais apropriada.

A expressão “estudo de custo -efectividade” é utilizada por grande parte de especialistas, de forma genérica, para descrever todos os tipos de análises: custo – efectividade, custo-benefício, custo-utilidade e ou custo -preferência. Entretanto, estas análises apresentam diferenças metodológicas intrínsecas e têm uma interpretação prática distinta:

**Tabela 41 - Tipos de análises económicas em saúde**

Tipo	Unidade de Efectividade	Unidade de Custo	Unidade Final
Custo-efectividade	Anos de vida salvos complicações prevenidas.	Unidade Monetária (\$)	\$/ano de vida salvo
Custo-utilidade	Anos de vida ajustados para qualidade (QALYs).	\$	\$/QALY
Custo-minimização	-	\$	\$
Custo-benefício	Conversão para unidade monetária (\$)	\$	\$

- **Custo-efectividade** - o benefício em saúde pode ser expresso em expectativa de vida

- **Custo-benefício** - o estudo converte o desfecho clínico em dólares ou unidade monetária,

- **Custo-utilidade / preferência** - se a unidade do desfecho clínico ou efectividade utilizada é a preferência do paciente ou a qualidade de vida.

## 5.2 - Análise de custo-benefício

Os estudos de custo-benefício permitem avaliar o quanto a sociedade, está disposta a pagar pelos efeitos de programas ou políticas (os benefícios) com os custos de oportunidade dos mesmos.

Em Portugal está padronizado fazer-se, e não de forma obrigatória, o Triplo Teste. No caso do casal querer fazer um dos outros Rastreios, tem que ser pedido o consentimento para a sua realização, já que envolve custos adicionais. O que se paga a mais pelo Teste Combinado ou o Integrado, poderá ser referido como o custo benefício que é o mesmo que se diga o que cada casal está disposto a pagar para obter a qualidade adicional.

A análise de custo-benefício ocupa uma posição de destaque nas avaliações económicas, entre os economistas e gestores, por ser considerada a mais abrangente e a que realmente contempla todos os aspectos da eficiência, envolvendo questões sanitárias e não-sanitárias de determinado programa ou terapia. Por ser um método no qual os custos e benefícios são relatados numa métrica comum (unidade monetária), possibilita que os resultados finais possam ser comparados com os resultados de outros estudos.

Os **custos de oportunidade** reflectem o que é gasto com determinado produto, mais o valor intrínseco associado ao mesmo, na medida em que os recursos utilizados poderiam estar a ser usados noutras actividades. Em sectores não estáveis ou com desequilíbrios, o custo real pode não reflectir o custo de oportunidade (DRUMOND).

Nas análises de **custo-benefício**, atribui-se aos benefícios de uma acção em saúde um valor monetário. Os resultados destas análises são apresentados em benefícios líquidos (benefícios da intervenção menos os custos da intervenção). Os resultados deste tipo de estudo indicam se uma estratégia específica direccionada para o ganho ou perda líquida. Esta informação pode auxiliar os gestores a realizar selecções entre várias estratégias de um programa.

Várias metodologias têm sido descritas para apreciar os desfechos em saúde, entre elas:

(1) **capital humano** - quanto vale, em termos monetários, salvar uma vida? Mais precisamente, qual é a disposição da sociedade em pagar para reduzir a probabilidade de morte? Ou por ter uma vida “normal”. A utilização de um programa de saúde pode ser vista também através do cálculo de retorno em investimento quanto um indivíduo saudável/doente produzirá, considerando seu salário médio de mercado, como ganhos e retornos no futuro. A principal limitação ou dificuldade dos estudos de custo-benefício é a transformação monetária do benefício clínico. Um jovem vale mais que uma pessoa idosa ou ... deficiente?

Em diagnóstico Pré-Natal devemos fazer as contas? Quanto custa um Down à sociedade? Até quanto podemos gastar para justificar o seu diagnóstico Pré-Natal? Será que hoje em dia justifica-se o seu diagnóstico pré-natal da forma como está a ser feito?

(2) análise de preferências explícitas na vontade-de-pagar.

### 5.3 - Análise de custo-efectividade

Na análise de custo-efectividade não se atribui valor monetário às intervenções em saúde. Ao invés de dólares/euros, os impactos são medidos considerando o efeito natural mais apropriado ou unidades físicas. Unidades de medição para estes estudos podem incluir número de doenças evitadas, internamentos evitados, casos detectados, número de vidas salvas ou anos de vida salvos. A unidade de medida seleccionada deve ser aquela que tenha um impacto mais relevante para a análise.

As análises de custo - efectividade são as análises de avaliação económica mais comumente realizadas e na prática são as mais facilmente compreendidas. Comparam duas (ou mais) estratégias alternativas de intervenção para prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinada condição de saúde, sendo as mesmas exclusivas.

Na escolha entre diferentes rastreios bioquímicos para a avaliação das intervenções em uso são calculadas razões que expressam o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico.

A razão de custo-efectividade é definida como a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efectividade).

Podemos obter uma fórmula de cálculo idêntica ao que se representa em baixo, onde 1 e 2 são as duas estratégias alternativas a avaliar:

**Tabela 42**

$$CE_{2-1} = \frac{\text{Custo}_2 - \text{Custo}_1}{\text{Efectividade}_2 - \text{Efectividade}_1}$$

### 5.4 - Análise de custo-utilidade

As análises de custo-utilidade são um tipo especial de custo – efectividade, na qual a medida dos efeitos a analisar de uma intervenção pretende considerar a medição da qualidade de vida relacionada com a saúde. Assim a Expectativa de vida, anos de vida salvos ou sobre-vida são medidas de desfecho com as quais os profissionais de saúde estão acostumados a lidar e são de fácil interpretação. Utilidade é uma medida quantitativa que avalia a preferência do paciente para determinada condição de saúde. Nos estudos de custo-utilidade, a unidade de medida do desfecho clínico usualmente utilizada é a expectativa de vida ajustada para qualidade ou anos de vida ajustados pela qualidade QALYs do inglês *quality-adjusted-life-year*. A diferença entre expectativa de vida e expectativa de vida ajustada para qualidade é relevante nas situações em que existe um aumento da sobre-vida em condições de saúde que não são perfeitas (colonostomia) ou quando terapias não alteram sobre-vida, mas somente qualidade de vida (Consulta da Dor).

Neste tipo de análise, uma medida comum a qualquer intervenção é utilizada para comparar impactos de programas alternativos, sendo os impactos expressos como QALYs.

### **5.5 - Comparação entre razão média e razão adicional (incremental) de custo-efectividade**

A maior parte das publicações de análises económicas relata e compara as razões médias de custo-efectividade de cada estratégia avaliada. A razão média de custo-efectividade é calculada dividindo o custo (por paciente) da estratégia pelo benefício da estratégia (por paciente). A razão adicional compara os custos adicionais de uma estratégia em relação a outra, comparado com a proporção adicional de efeitos, benefícios, utilidades que oferecem. Dois rastreios Bioquímicos podem assim ser avaliados.

Nos Rastreios a base de comparação é o Teste Triplo. Deve sempre ser lembrado que mesmo quando não há nenhuma estratégia específica em vigor, a ausência de estratégia é uma alternativa que implica em custos e benefícios (ou malefícios) à saúde que podem e devem ser quantificados.

### **5.6 - Avaliação das consequências e efeitos na saúde Identificação dos desfechos clínicos**

Na análise de custo-efectividade não se atribui valor monetário aos impactos para a saúde. Ao invés de Euros/dólares, os impactos são medidos considerando unidades epidemiológicas ou unidades físicas. Estas unidades podem incluir eventos prevenidos (Down diagnosticados), casos de doença, complicações, internamentos evitados, anos de vida salvos, entre inúmeros outros. O denominador da razão de custo-efectividade é a diferença entre a efectividade de uma intervenção e aquela da alternativa com a qual está sendo comparada. Para estimar o benefício 'líquido', deve ser determinado o impacto na saúde de tais intervenções, a probabilidade de que cada estado de saúde possa ocorrer, quando é mais provável que ocorra cada situação e por quanto tempo.

Uma completa e detalhada descrição da cascata de eventos que se seguem a uma intervenção é fundamental nos estudos de custo-efetividade.

É importante que tanto o pesquisador quanto o leitor crítico deste tipo de análise considerem todos os eventos que tenham impacto na saúde do paciente ou que gerem custos.

### **5.7 - Quantificação dos desfechos relacionados à saúde**

Após a determinação do tipo de acção a ser avaliada e da sequência de eventos que se seguem para a sua realização, é feita uma estimativa numérica dos efeitos das intervenções, medindo os desfechos relacionados à saúde. Os benefícios tradicionalmente mensurados são a redução da mortalidade, o aumento da expectativa de vida, anos de vida salvos, etc.

Nos últimos anos tem surgido um grande interesse noutras formas de se quantificar o efeito das intervenções na saúde dos pacientes, procurando descrever não apenas anos de vida salvos, mas anos de vida em determinada condição de saúde. Desta forma, dados de sobre-vida ou expectativa de vida podem ser combinados com medidas de qualidade de vida, permitindo que o impacto de intervenções na saúde dos indivíduos possa ser avaliado numa única medida. Em diagnóstico pré-natal é difícil antever por exemplo o grau de deficiência mental pelo que se utiliza muito a uma percentagem da «normalidade».

### **5.8 - Qualidade de vida relacionada à saúde**

Qualidade de vida é um termo genérico que envolve aspectos relacionados às capacidades físicas e mentais de um indivíduo, abrangendo também componentes emocionais, sociais, económicas e circunstanciais.

Do ponto de vista prático, os profissionais de saúde estão mais interessados em aspectos da qualidade de vida que estão directamente relacionados com a saúde. Por estes motivos, usualmente, o termo qualidade de vida é restrito aos atributos relacionados à saúde.

### **5.9 - Instrumentos para avaliação da qualidade de vida**

A determinação da qualidade de vida pode ser feita por meio de uma pergunta simples, directa e genérica, como: ‘Qual é a sua qualidade de vida?’ Essa abordagem, embora correcta, fornecerá informações limitadas e imprecisas. Comumente, os instrumentos de avaliação de qualidade de vida são questionários com diversos itens, agrupados em dimensões ou domínios que reflectem as diferentes áreas que estão a ser avaliadas. Os questionários podem ser genéricos, (“Estudo de Desfechos Clínicos” conhecido como *Short-Form* (SF-36) avalia oito domínios (físico, mental, social, dor, energia e vitalidade, problemas físicos, problemas emocionais e percepção de saúde) e tem sido muito empregado em ensaios clínicos. Este tipo de instrumento é adequado para avaliar e comparar o impacto entre diferentes condições de saúde ou grupo de doenças.

Instrumentos tão genéricos podem não ser sensíveis o suficiente para detectar alterações pequenas no estado de saúde de um indivíduo ou alterações características de uma doença em particular. Nestas situações é mais adequado utilizar instrumentos específicos para determinadas doenças ou condições de saúde e não me parece poderem vir a ter interesse em diagnóstico pré-natal pois a mesma doença pode ter vários graus de penetrância.

### **5.10 - Estimativa da efectividade das intervenções em saúde**

Após ter sido determinada qual a melhor unidade para representar o benefício de uma intervenção em saúde, a próxima etapa é estimar com a maior precisão a probabilidade de ocorrência dos eventos relacionados à saúde. As probabilidades para cada população ou grupo de indivíduos podem ser estimadas por meio de estudos programados, como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos de Coorte ou por observações empíricas e opiniões de especialistas, resultando em informações com maior ou menor nível de evidência e confiabilidade.

Os ensaios clínicos randomizados e as sínteses de revisões sistemáticas e metanálises são os estudos mais robustos para avaliação da eficácia de intervenções, tratamentos ou procedimentos. O delineamento destes estudos permite comparar o efeito de diferentes intervenções, controlando para todos os potenciais factores que possam intervir.

Apesar deste tipo de estudo ser o referencial para estabelecer benefício de uma tecnologia, a extrapolação dos seus resultados para análises de custo-efectividade apresenta algumas limitações que devem ser



consideradas e avaliadas criticamente. Dentre estas limitações destaca-se a população seleccionada dos ensaios que tem que estar já estudada. Embora os resultados do estudo tenham validade interna, a validade externa pode ser questionável.

Os ensaios clínicos randomizados e metanálises são a fonte preferida de dados para estimar a eficácia e efectividade de uma intervenção.

Estudos observacionais também auxiliam na estimativa da probabilidade de um desfecho clínico. Estudos de coorte e caso-controlo, que assim como outros estudos observacionais estão mais sujeitos a vieses, têm a vantagem de apresentarem dados mais semelhantes aos da população em geral. Nalgumas situações clínicas não existem dados suficientes de uma única fonte ou os resultados de diferentes estudos são conflitantes. Informações de estudos de boa qualidade (ensaios clínicos randomizados e coortes de indivíduos de larga escala) podem então ser combinadas para fornecer estimativas da efectividade das intervenções que estão sendo avaliadas. Metanálises também podem ser de extrema valia na ausência de outros estudos mais robustos.

São inúmeras as fontes que podem ser utilizadas para se obter as informações necessárias em relação à efectividade de uma intervenção médica. É importante que as fontes utilizadas sejam as mais fidedignas e confiáveis para que os resultados das análises sejam válidos. Infelizmente, as informações necessárias para conduzir os estudos de custo-efectividade são usualmente incompletas.

Modelos matemáticos foram desenvolvidos para agregar todas as informações colectadas de múltiplas fontes epidemiológicas. Estes modelos permitem combinar os resultados disponíveis e fornecer parâmetros para os valores das estimativas não disponíveis.

### ***5.11 - Análise de decisão e modelos de Markov***

Na avaliação da sequência de eventos que se seguem a um estudo, pode ser considerado a colheita dos dados, como ocorre com os relatos de ensaios clínicos randomizados, ou mais comumente pode usar-se uma compilação de diversos estudos (dados secundários) para 'simular' o que pode ocorrer com um paciente como consequência da intervenção.

A construção de modelos que utilizam dados secundários publicados na literatura ou existentes em base de dados são actualmente muito utilizados em estudos económicos. Embora algumas desvantagens estejam associadas ao emprego desta metodologia, tais como o emprego de inúmeras fontes de informações sujeitas a vieses, utilização de alguns pressupostos não comprovados, falta de transparência e dificuldade de análise crítica dos leitores, esta ainda é uma metodologia válida e disponível quando da ausência de ensaios clínicos randomizados.

Existem diferentes tipos de modelos de decisão analíticos que simulam a vida real, nenhum deles é perfeito neste aspecto, mas apresentam vantagens e desvantagens de acordo com o assunto em questão.

A metodologia mais utilizada nestes estudos é descrita esquematicamente com uma árvore de "decisão" e que envolve:

- escolha de estratégias (rotas);
- sequência de eventos que podem suceder ao acaso (representado por círculo na intersecção da árvore) ou escolha no modelo (representado por quadrado);
- probabilidades de cada evento e o desfecho final de interesse.

Do ponto de vista económico, o benefício de uma intervenção em termos de saúde pode ser dividido em três grupos:

(1) benefício directo, expressa as economias em termos de redução dos gastos relacionados à saúde;

(2) benefícios indirectos, são os ganhos para a sociedade em termos de produtividade uma vez que mais pessoas estão vivas, se sentem bem e voltaram ao trabalho; e

(3) benefícios não-quantificáveis, representam o valor monetário da redução da dor e sofrimento do paciente e da família.

Para que este tipo de análise possa ser utilizado na prática, deve incorporar o valor do benefício (ganho de saúde) de uma intervenção expresso em unidades monetárias, além de considerar os benefícios directos (diminuição nas despesas com saúde) e indirectos (produtividade). Noutras palavras, trata-se de estimar quantas unidades monetárias, indivíduos com determinada doença, pagariam para recuperar a saúde, se isso fosse possível. Equivalente a este valor seria a estimativa de quanto os indivíduos gostariam de receber pela perda da sua saúde. A 'vontade de pagar' seria o valor de compra e a 'vontade de receber' o valor de venda, ambos quantificando o valor monetário do benefício ganho em termos de saúde. Na prática, essas medidas são comprovadamente difíceis de quantificar, muito variáveis e não têm sido muito empregadas por profissionais da área da Saúde na tomada de decisões. As medidas de desfechos descritas acima – sobrevida, expectativa de vida, qualidade de vida, anos de vida ajustados para qualidade – são as mais utilizadas e de maior impacto.

### **5.12 - Análise e estimativa dos custos**

Para o cálculo das razões de custo - efectividade a contabilização dos custos de extrema importância. Serão descritos todos os tipos de custos que devem ser considerados e como devem ser estimados.

#### **5.12.1 - Identificação, estimativa e valorização dos custos**

É importante conhecer e saber distinguir dois conceitos de custos:

- custos financeiros que é o dinheiro real utilizado para uso nos recursos necessários para a produção de um programa
- custos económicas (são os custos de oportunidade para implementar a intervenção). Os custos económicos incluem não somente aqueles equivalentes ao uso directo de dinheiro, mas também o valor dos recursos para os quais nenhum dinheiro efectivamente foi gasto (p.e., tempo de voluntários, espaço em departamento de repartições públicas, etc.).

Estes custos fornecem uma estimativa mais completa do valor real da intervenção dos custos financeiros, pois eles incluem todos os recursos utilizados para implementar uma estratégia em saúde.

Nem todos os elementos descritos são utilizados para calcular uma relação de custo-efectividade. Usualmente, é excluído das análises o valor monetário intrínseco associado com o ganho na saúde e na produtividade.

**Tabela 43 - Custos directos sanitários e não-sanitários de intervenções em saúde (HADDIX et al., 2003)**

<b>Sanitários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Internamento hospitalar /unidade básica.</li> <li>• Serviços de emergência, cuidados domiciliareis,</li> <li>• Serviços ambulatorios,</li> <li>• Custos dos funcionarios,</li> <li>• Suprimentos e materiais de consumo.</li> <li>• Exames laboratoriais, testes e controlos.</li> <li>• Medicamentos (custos directos, efeitos colaterais, tratamento, prevenção de toxicidade, preparação, monitorização).</li> <li>• Instalações, incluindo aluguer, manutenção das instalações e equipamentos</li> <li>• Materiais educativos, custo de aprendizagem de pessoal.</li> </ul>
<b>Não-sanitários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serviços sociais .</li> <li>• Reparos de perdas de terceiros</li> <li>• Tempo e gastos de outros participantes (familiares e amigos), tempo gasto pelo paciente na procura de serviços médicos, cuidados com crianças.</li> <li>• Modificações na residência para acomodar o paciente.</li> </ul>

As principais categorias de utilização de recursos que devem ser incluídas são:

- custo nos serviços de saúde,
- custos relacionados com o tempo que o paciente despende para o tratamento ou intervenção em estudo,
- custo associado com familiares ou outras pessoas que cuidam do paciente (pagos ou não) e
- outros custos associados com doenças como despesas com viagem, absentismo do trabalho, substituições no emprego, etc.

Os custos directos nos serviços de saúde incluem os custos de exames laboratoriais, medicamentos, suprimentos, pessoal da área de Saúde e dependências físicas.

Na determinação dos custos de uma intervenção devem estar incluídos todos os efeitos ou acções decorrentes da intervenção. Por exemplo, na comparação entre dois testes para o rastreio de S.Down devem ser incluídos os custos e consequências associados com os resultados falso-positivos e falso-negativos de cada, as intervenções decorrentes do resultado do exame, tais como Amniocentese ou estudos fetopatológicos que obrigou.

O tempo que o paciente dispensa para o tratamento propriamente dito é um tema controverso, mas é apontado como um factor relevante que deve ser quantificado em termos monetários e incorporado no numerador da relação. A incorporação deste componente é, relevante, principalmente, na comparação de tratamentos em que o tempo despendido pelo paciente é significativamente diferente (O rastreio Integrado obriga a duas colheitas e o Combinado só a uma.

Na estimativa dos custos, alguns factores económicos são importantes e devem ser considerados nas análises. Assim, é recomendado que sempre

que possível seja utilizada a estimativa mais próxima do custo real. Os valores devem ser expressos de preferência em uma moeda estável e num ano específico. Quando dados abrangem anos diferentes, o efeito da inflação deve ser removido, corrigindo os valores para os próximos anos ou para a inflação nos anos passados.

Na teoria económica está implícito que mesmo após ajuste da inflação existe uma depreciação gradual do dinheiro ao longo do tempo.

### 5.12.2 - Perspectiva ou ponto de vista da análise

A decisão de quais custos devem ser mensurados e considerados num estudo de custo-efectividade está directamente relacionada com o ponto de vista que esse estudo assuma ou a quem ele se dirige ou interessa.

**Tabela 44 - Estimativa de custos de acordo com a perspectiva do estudo**

Tipos de custos	Perspectiva ou ponto de vista			
	Sociedade	Paciente e familiares	Sector público ou hospitais sem fins lucrativos	Companhias de seguro
Tratamento médico	Todos os custos com tratamento Médico	Despesas pessoais	Pagamento dos serviços utilizados	Pagamento dos serviços cobertos
Tipos de custos	Perspectiva ou ponto de vista			
	Sociedade	Paciente e familiares	Sector público ou hospitais sem fins lucrativos	Companhias de seguro
“unidade”	Todas	Somente as pagas directamente	Serviços utilizados	Serviços cobertos
“preço”	Oportunidade (maior valor), Incluindo custo administrativo	Quantidade paga directamente	Quantidade paga e custo Administrativo	Custo real
Tempo do Paciente com tratamento ou intervenção	Custos de todo tempo utilizado	Custo de oportunidade	Nenhum	Nenhum
Tempo de familiares ou terceiros envolvidos no tratamento	Todos os custos	Somente despesas directas	Nenhum	Nenhum
Transporte e outros serviços não médicos	Todos os custos	Todos os custos	Nenhum	Nenhum, ou apenas cobertos

As perspectivas mais comumente utilizadas nos estudos de avaliação económica são aquelas que consideram o ponto de vista do paciente e da família, dos hospitais, do sector público, das companhias de seguro ou da sociedade como um todo. Por exemplo, uma análise que procura avaliar a substituição do Teste Triplo convencional pelo Teste Combinado ou Integrado deve-se mostrar o custo efectivo sob a perspectiva de hospitais, uma vez que sobra para eles todos os falsos positivos.

Entretanto, no ponto de vista do paciente pode o custo efectivo não lhe interessar se for ele o responsável pelo seu pagamento e não o SNS.

A perspectiva da sociedade, por definição, é a mais abrangente, levando em consideração toda a sociedade e as consequências directas ou indirectas da intervenção na mesma. Todos os efeitos na saúde e custos resultantes são considerados independente de quem é afectado ou tratado e

independente de quem está a pagar o acto. A perspectiva da sociedade representa o interesse público geral.

Na medida em que este ponto de vista inclui todos os custos e impactos na saúde, acabará por não fornecer a cada um as informações específicas (Entidade patronal governo, planos de saúde, hospitais, indivíduos ou outros interessados e potenciais usuários destas informações).

Por todos estes motivos, torna-se evidente que a perspectiva de um estudo de análise económica deve ser definida ao se delinear o estudo e as estratégias alternativas a serem avaliadas.

Esta decisão deve considerar quem são os pagadores das diferentes alternativas e também quem serão os potenciais usuários dos resultados da análise. Na **Tabela 44** estão descritas algumas das perspectivas utilizadas em estudos de custo-efectividade e os tipos de custos que habitualmente são incorporados em cada uma delas.

A validade das análises de custo-efectividade está directamente relacionada com a capacidade dos estudos de incorporar de forma mais precisa o consumo de recursos e os ganhos atribuídos numa intervenção em saúde. Por causa dos numerosos factores que afectam directa ou indirectamente os custos de uma intervenção, muitas vezes não é factível incorporar todos os elementos nas análises económicas. Na prática, deve haver um equilíbrio entre o esforço de determinar e incluir uma determinada categoria de acordo com a sua relevância para o estudo.

### **5.12.3 - Análise de sensibilidade**

Toda avaliação económica apresenta um certo grau de incerteza, imprecisão ou controvérsia metodológica em relação à estimativa da efectividade das intervenções, do curso da doença, das consequências sobre a qualidade de vida, da utilização dos recursos da saúde, dos custos, entre outras. Usualmente, na interpretação dos estudos de custo-efectividade é importante questionar se algumas das considerações feitas poderiam ser diferentes e como isso poderia mudar os resultados.

Nos estudos bem delineados, os aspectos mais controversos são levados em consideração nas 'análises de sensibilidade'. Este tipo de análise recalcula as razões de custo-efectividade considerando a modificação de um ou mais parâmetros do estudo. Por exemplo, se o custo de um novo marcador variar entre os 60 -70 euros, qual o custo que um novo marcador toma ao ser utilizado e qual é o custo-efectivo suplementar em relação à sua alternativa? O Painel de Custo-efectividade na área de saúde recomenda que sempre que sejam realizadas análises de sensibilidade em estudos de análise económica, sejam incluídas nestas análises todos os parâmetros ou variáveis do modelo cujas estimativas não sejam precisas ou cujos valores podem variar em cenários diferentes.

As análises de sensibilidade podem ser realizadas fazendo variar uma variável de cada vez, constituindo as análises univariadas, ou ainda, idealmente, podem também ser realizadas análises multivariadas, em que inúmeras variáveis do modelo são modificadas simultaneamente.

Este tipo de recurso permite estabelecer o quanto um modelo é robusto (sólido) em relação aos seus resultados, quando a alteração de valores de diversos parâmetros do modelo, não provocam alterações de maneira significativa, nos resultados da análise. Um modelo sensível é aquele que é instável à alteração de valores de alguns ou vários de seus parâmetros, indicando que caso estes fossem diferentes do valor estimado inicialmente, os resultados da análise económica seriam diferentes.

#### **5.12.4 - Aplicabilidade dos resultados dos estudos de custo-efectividade**

O objectivo implícito ou explícito de qualquer análise económica de intervenção em saúde é auxiliar na decisão de escolha de recursos na área da Saúde. Este tipo de estudo tem um papel directo mais limitado na decisão de assistência individual ao paciente pelo profissional de saúde. Quando o paciente procura assistência, por exemplo, ele espera receber o melhor atendimento sem levar em consideração alternativas mais baratas, cuja intenção é de beneficiar também outros pacientes ou a população como um todo. Entretanto, quando profissionais participam das decisões de um grupo ou de uma instituição, na qualidade de líderes ou gestores os mesmos devem procurar otimizar o uso de recursos em prol da saúde colectiva.

A quantificação das razões de custo-efectividade adicionais é apenas uma das etapas para determinar se um programa ou tratamento deve ser implementado ou não. Para esta decisão é necessário que uma estratégia seja comparada com todas as outras.

Não existe nenhuma fórmula que determine qual a razão de custo-efectividade que indique se uma intervenção é custo-efetiva melhor que uma outra. Podem existir estratégias para a utilização dos resultados de análises económicas e estas estão directamente relacionadas com a maneira como os recursos possam ser utilizados.

Teoricamente, nenhum plano de saúde que esteja orientado para as premissas de custo-efectividade adoptaria por um programa de rastreio bioquímico antes de se assegurar que todos os seus pacientes propostos para tal, fizessem o exame em tempo oportuno e local creditado.

Na prática não existe plano de saúde, instituição ou sistema governamental que, na íntegra, adopte por políticas de saúde pública baseadas nestes conceitos e análises. Usualmente, os mesmos são utilizados em circunstâncias específicas para auxiliar na escolha de uma alternativa ao invés de outra. As condutas são assim de “custo-consciente”, São nestas situações que os estudos de custo-efectividade podem ser utilizados de forma mais contundente.

#### **5.12.5 - Como interpretar razões de custo-efectividade e estabelecer as intervenções economicamente favoráveis**

Tornou-se comum comparar intervenções na área da Saúde em relação ao seu custo – efectividade, e é expresso em custo por ano de vida salvo ou custo por ano de vida salvo ajustado pela qualidade. Apesar das potenciais limitações metodológicas implícitas na utilização deste tipo de comparações, pode auxiliar à decisão das pessoas que utilizam estudos de custo-efectividade e determinar se um programa a incrementar está:

- abaixo que a relação de programas bem aceites em utilização,

- acima do habitual ou num patamar inaceitável, ou
- se tem valores intermédios.

Alternativas que não seriam consideradas no passado por serem muito dispendiosas, como fazer Amniocentese a todas as mulheres com mais de 35 anos, podem hoje ser consideradas como custo-efectivas quando comparadas com as estratégias alternativas que queremos implementar.

O limiar a partir do qual uma estratégia deve ser ou não considerada custo efectiva é motivo de debate na literatura e entre gestores. Isto implica estabelecer um valor monetário único, universalmente aceite. Não existe consenso sobre qual a melhor escala métrica de quantificar o ganho em saúde. Alguns recomendam os AVAQ, outros anos de vida, e a Organização Mundial da Saúde publica os seus estudos em AVAI.

Embora a escolha de um limiar não tenha sido estabelecida de modo explícito e público por gestores, limites implícitos podem ser obtidos pela análise retrospectiva de padrões adoptados pelos diferentes sistemas de saúde.

No entanto, as avaliações de tecnologias e intervenções em saúde devem ser mais abrangentes incluindo outros aspectos e também as preferências da sociedade para garantir acesso justo equitativo para a promoção da saúde.

#### **5.12.6 - Como encontrar e avaliar criticamente uma análise económica e generalizar os seus resultados**

Dada a importância crescente dos estudos de custo-efectividade e o seu uso cada vez mais frequente para apoiar a tomada de decisão quanto às políticas de saúde, incorporação de novas tecnologias, implementação de programas preventivos e desenvolvimento de directrizes assistenciais na área da Saúde, torna-se patente a necessidade de se realizar ou, ao menos, analisar e interpretar a vasta gama de estudos económicos em saúde realizados internacionalmente. É importante considerar que já existem inúmeros estudos de avaliação económica, incluindo análises de custo de doença, estudos de custo-benefício, custo-efectividade e custo-minimização, entre outros, que são facilmente acessíveis em diversos periódicos e também publicações ou documentos técnicos de diversas instituições.

Enquanto dados de eficácia são mais facilmente transferíveis de uma localidade para outra, há inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados de estudos económicos em saúde. Por exemplo, a eficácia do diagnóstico pré-natal obtido pela Amniocentese deve ser a mesma em pacientes americanos, europeus ou em Portugal. O mesmo pode não ser verdadeiro em relação aos resultados de uma medição de uma TN.

Existem diversos factores que sugerem que os resultados de análises económicas também não são facilmente transferíveis para outros contextos. A dificuldade de se generalizar estes resultados deve-se a inúmeros factores, entre eles o problema de se generalizar dados de ensaios clínicos para a prática do dia-a-dia, a dificuldade de comparabilidade de dados económicos ao longo do tempo, ou a dificuldade de generalização de resultados de estudos realizados em lugares diferentes em que alguns dos pressupostos do modelo analítico podem ser variáveis.

Como interpretar os resultados de estudos conduzidos em diferentes cenários? Podemos utilizar resultados de outros, quando são baseados em sistemas de saúde diferentes dos nossos? Quais as recomendações metodológicas para realização de estudos que podem ser traçadas a fim de minimizar este problema?

### **5.12.7 - Factores associados à variabilidade de resultados de estudos económicos**

#### **5.12.7.1 - Factores demográficos e epidemiológicos**

A análise de resultados de avaliações económicas deve incluir a re-interpretação, quando possível, de estudos realizados em outros locais, considerando a realidade local.

A distribuição da população, assim como parâmetros epidemiológicos das várias doenças ou condições de saúde em questão, tais como a incidência, mortalidade e morbidade, são variáveis que, quando diferem de um local para outro (o que na maioria das vezes ocorre), levam a importantes alterações nos resultados de estudos de custo-efectividade de intervenções ou programas de saúde. Ainda, o custo-efectividade de determinado tratamento tende a variar em função de diversas características dos pacientes, tais como histórico de saúde, idade, nível sócio-económico, estilo de vida, entre outros.

#### **5.12.7.2 - Factores associados a sistemas e serviços de saúde**

Além das características populacionais e epidemiológicas, os sistemas de saúde e os serviços oferecidos variam enormemente de país para país ou mesmo entre diferentes regiões de um mesmo país. Não apresenta o mesmo grau de dificuldade fazer um Rastreio Bioquímico em Setúbal do que em Santiago do Cacém

A variabilidade de características do sistema de saúde (público, privado, misto), oferta e disponibilidade de serviços, acesso da população, disponibilidade ou não dos próprios rastreios, práticas assistenciais, entre outros, pode ser responsável por diferentes resultados nas análises económicas que dificultam a pronta transferência ou aplicação destes a diferentes cenários.

#### **5.12.7.3 - Factores referentes aos custos**

É bem conhecida a variabilidade de preços e custos entre diversos países. O preço pago pela Inibina-A em Portugal difere enormemente daquele pago em Inglaterra. No entanto, o salário médio dos Portugueses também difere do salário médio dos Ingleses. Será que o preço pago pela Inibina-A, considerando o poder de compra em ambos os países, é diferente? Da mesma forma que o exemplo anterior, em análises de custo - efectividade a questão crítica não é o custo em si, mas o valor relativo de cada recurso em saúde sendo considerado. Também, é importante ressaltar que os preços geralmente não reflectem os custos, embora muitas análises económicas publicadas usem este pressuposto.

Assim, um novo teste diagnóstico altamente sensível e específico provavelmente terá maior custo-efectividade em locais onde os custos de tratamento de complicações, internamentos e assistência médica sejam



relativamente maiores, uma vez que os custos destes últimos tendem a ser reduzidos ao se estabelecer um diagnóstico precoce e, portanto, prevenir complicações. Se os custos do novo teste e também do tratamento de complicações forem maiores no país A, mas a proporção entre os dois for semelhante à proporção no país B em que ambos os custos são menores, o custo relativo de diagnóstico e tratamento entre os dois países não será tão distinto. Isto faz com os que os resultados possam ser comparáveis ou mais facilmente generalizáveis.

#### **5.12.8 - Generalização de valores atribuídos à condições de saúde por uma sociedade**

No caso de estudos de custo-benefício, em que os benefícios em saúde de determinada intervenção são convertidos e medidos em unidades monetárias, e em estudos de custo-utilidade, consideram a qualidade de vida associada à determinada condição de saúde, (não ter deficit mental) necessariamente consideram-se valores intrínsecos a determinada sociedade para se valorizar os benefícios de determinada intervenção (Amniocentese – rastreio bioquímico).

Estes valores atribuídos a determinadas condições de saúde, sejam valores monetários ou valores medidos numa escala de qualidade de vida ou utilidade, são de certeza variáveis de uma população para outra.

A qualidade de vida de uma pessoa com Trisomia 21 é a mesma na Europa, África ou América Latina? Ou mesmo dentro da Europa, seria a mesma na Suécia e em Portugal? Provavelmente não, uma vez que políticas sociais que são específicas de cada país influenciam de modo expressivo na adaptação social e profissional de um indivíduo com deficit mental e, portanto, a sua qualidade de vida. Cabe ao pesquisador demonstrar que os resultados da análise económica em questão reflectem os valores de preferência da população do local onde o estudo foi realizado.

Um grupo da OMS, denominado CHOICE (*“choosing interventions that are cost effective”*), tem trabalhado no desenvolvimento de metodologia e instrumentos para a realização de estudos de custo - efectividade dando prioridade, aqueles que permitem a generalização para diferentes locais. Além disso, esse grupo tem como objectivos o desenvolvimento e disseminação de instrumentos de trabalho que permitam a avaliação de custos e impactos de intervenções populacionais, determinação de custos e eficácia de uma ampla gama de intervenções em saúde, sistematização de resultados de estudos económicos e construção de bases de dados regionais que serão disponibilizadas na internet e, por fim, o apoio a gestores de saúde no uso e interpretação destes estudos (BALTUSSEN et al., 2002).

Estes tipos de instrumentos são fundamentais para a generalização dos resultados de estudos económicas em saúde, como forma de minimizar as diferenças relativas de custos considerados em análises económicas e facilitar a generalização dos resultados em diferentes países e contextos, o grupo CHOICE desenvolveu o conceito de “dólares internacionais” como base de trabalho.

Para cada uma das regiões categorizadas pela classificação da OMS, os custos são calculados em dólares internacionais, que têm o mesmo poder de compra que o dólar americano tem nos EUA.

Para este cálculo, os custos em moeda local são convertidos em dólares internacionais utilizando a taxa de conversão de paridade de poder de compra ou “purchasing power parity (ppp) exchange rates”. As taxas de conversão PPP foram calculadas para cada um dos países e representam o número de unidades de moeda local necessários para custear a mesma quantidade de bens e serviços no mercado nacional que \$1 dólar americano custearia nos EUA. Assim, o dólar internacional é uma moeda hipotética criada para ser usada em estudos de análise econômica que permite a comparabilidade de custos de saúde e generalização de resultados de estudos econômicos de um país para outro, considerando uma referência comum.

### 5.12.9 - Estratégias para análise e interpretação de estudos econômicas

**Tabela 45 - Roteiro de leitura crítica duma análise econômica em saúde**

<i>1.Exame: título, autores, instituição (país de origem), revista e data da publicação.</i>
<i>2.Qual o objectivo do estudo?</i>
<i>3.Qual o tipo de análise econômica realizado?</i>
<i>4.Quais as alternativas que estão a ser comparadas?</i>
<i>5.Qual a hipótese do estudo?</i>
<i>6.Qual a perspectiva da análise?</i>
<b>VALIDADE INTERNA</b>
<i>7.Analise criticamente os seguintes aspectos:</i>
<i>a.as características da população em estudo;</i>
<i>b.as evidências da efectividade das intervenções;</i>
<i>c.aspectos dos custos das alternativas e suas consequências;</i>
<i>d.unidades utilizadas para medir efectividade e custo;</i>
<i>e.utilização de custo real versus valor de mercado; utilização de dólares internacionais;</i>
<i>f.aplicação de controlo para diferenças no tempo, taxa de desconto.</i>
<i>8.Quais destas variáveis podem interferir nos resultados se fossem alteradas?</i>
<b>INTERFÊNCIA ESTATÍSTICA</b>
<i>9.Foram feitas análises de sensibilidade? Houve mudanças significativas nos resultados principais com pressupostos diferentes para as variáveis do estudo?</i>
<b>VALIDADE EXTERNA</b>
<i>10.As estimativas da efectividade e dos custos das intervenções são semelhantes às observadas em outras populações? É esperado que a proporção relativa do custo e da efectividade entre as alternativas avaliadas seja mantida em outras circunstâncias?</i>
<b>APLICABILIDADE</b>
<i>11. As intervenções estudadas são relevantes para outras realidades? Existem alternativas em vigência ou em consideração no nosso meio que não foram consideradas?</i>
<i>12. Quem são os principais utilizadores dos resultados?</i>

Existem factores que sugerem que os resultados de análises económicas não são facilmente transferíveis para outros contextos. Entre eles destacam-se: as diferenças demográficas e epidemiológicas das doenças, a disponibilidade de recursos médicos e a variabilidade da prática médica, os incentivos e as formas de remuneração dos profissionais e instituições de saúde e as diferenças no custo absoluto e relativo dos aspectos relacionados à saúde.

É importante entender criticamente que uma opção que se mostrou custo efectiva num país pode não ser para um outro. A validade externa de cada estudo, ou seja, a sua capacidade de ser generalizável para outras populações, depende

(1) que o mesmo tenha validade interna e  
(2) que as estimativas e pressupostos adoptados sejam verdadeiros para outras populações.

Um roteiro simples está descrito na **Tabela 45**, como sugestão para leitura crítica de uma análise económica em saúde.

São focados alguns aspectos importantes a serem considerados com o fim de permitir a adequada avaliação, interpretação, generalização e aplicabilidade de seus resultados em contextos diferentes.

Talvez o mais importante seja a leitura e análise crítica de estudos económicas disponíveis, permitindo a interpretação dos seus resultados, considerando a metodologia empregada, as limitações do estudo, as fontes de informação de estimativas de custos e os parâmetros epidemiológicos utilizados, o custo relativo das intervenções em questão, o uso de dólares internacionais, entre outros.

#### **5.12.10 - Aplicações de avaliações económicas**

Parece consensual a necessidade de que administradores, gestores públicos e privados, incorporem análises económicas em saúde na decisão sobre a adopção de estratégias de saúde pública ou individual. Existem diversas opiniões sobre como os resultados dos estudos de custo-efectividade ou custo-utilidade podem ser incorporados no processo de decisão. Para alguns as tabelas ou listas ordenadas de todos procedimentos seria uma opção, outros consideram análise de impacto financeiro ou de sustentabilidade mais realista.

É importante considerar que a maioria das decisões não é adoptada para a construção de um sistema novo. Usualmente, existe uma gama de intervenções populares e tradicionais, algumas das quais não necessariamente custo-efectivas. A disposição da sociedade de extinguir programas existentes tende a ser menor que aquela de pagar por um novo programa. Na maioria dos casos, programas ou intervenções existentes não estão à disposição de gestores para o seu uso e nem há um posicionamento para uma reavaliação da efectividade de intervenções antigas. Na realidade, estudos económicos são mais empregados para tecnologias emergentes e para aquelas com elevado impacto financeiro.

A aplicação isolada de um ponto de coorte para estabelecer acções custo-efectivas não considera o facto que os recursos são finitos e que existe um orçamento para o que é normalmente requisitado. Dois programas podem

ter a mesma relação de custo - efectividade ou seja, o mesmo valor gasto para atingir um benefício clínico proporcional, mas podem ter um impacto económico muito distinto. Este facto ilustra, que na vida real, as relações de custo-efectividade são insuficientes para os gestores. Gestores podem optar por maximizar o benefício em saúde levando em consideração determinado orçamento, o que significa estabelecer um limite marginal de custo - efectividade ou podem estabelecer determinado orçamento baseado em relações de custo-efectividade razoáveis para serem adoptadas. Ambas as situações não podem ser adoptados simultaneamente, embora o conceito de um não invalide o outro. A limitação de usar a estratégia restrita ao orçamento é que o mesmo pode ser muito conservador. Novas intervenções e tecnologias podem ser de interesse para a sociedade e a mesma poderia estar disposta a aumentar os seus gastos em saúde, ao invés de outros sectores, na medida em que paradigmas de promoção à saúde, mudem.

Gestores do sistema público deverão familiarizar-se com conceitos de análises económicas, agregar recursos humanos com interesse na área para assegurar uma análise crítica da literatura existente, estabelecer referenciais para a transferência de informações de outros países e, quando necessário, desenvolver ou pedir estudos locais.

#### **5.12.11 – Extrapolação de estudos de custo-efectividade à população**

Com base nos tópicos discutidos, os profissionais de saúde e gestores podem ter uma noção abrangente dos aspectos relevantes na interpretação de estudos de custo-efectividade e custo-utilidade.

Entretanto, é importante enfatizar a escassez de análises económicas das intervenções em saúde em Portugal. A maioria dos estudos de custo-efectividade é baseada em dados dos sistemas americano, canadense ou de países europeus.

Muitas informações utilizadas nestes estudos são claramente transponíveis para o sistema de saúde português. Por exemplo, a eficácia de um rastreio bioquímico deve ser a mesma em pacientes americanos, europeus ou em Portugal. O mesmo pode não ser verdadeiro em relação ao número de abortos após a colheita de vilosidades coriais porque a experiência prática existente pode ser muito diferente de um para outro país.

Do ponto de vista de transferência das análises de custo-efectividade de um país para outro, algumas técnicas têm sido descritas. A mais tradicional é a adaptação de modelos matemáticos, ajustando dados relativos à prática clínica, utilização de recursos e custos. Usualmente dados clínicos são considerados generalizáveis. Mais recentemente, ensaios clínicos multicêntricos têm se preocupado com a colheita prospectiva de informações em cada país, para posterior adaptação.

#### **5.12.12 - Análise económica deve ser factível, necessária e apropriada?**

É impossível imaginar que todas as novas tecnologias devam ou possam ser submetidas a uma análise económica. Existem circunstâncias, em que a aplicação destes estudos é particularmente benéfica, como:

- (1) quando objectivos e estratégias precisam ser esclarecidos;
- (2) quando alternativas diferem significativamente entre si;

(3) quando os recursos em questão são expressivos. Existem situações que preenchem os critérios, mas os benefícios e as informações que porventura surjam das análises económicas são tão pequenas que não compensam os custos de realizá-la. O tempo também pode ser limitante. Quando os dados são necessários para ontem, talvez não valha a pena formular uma análise económica, mas apenas uma apreciação de custos.

Idealmente, tempo é despendido para uma análise adequada. A colheita de dados primários e prospectivos é desejável, mas do ponto de vista operacional o uso de dados secundários e agregados de diferentes fontes é mais falível.

#### **5.12.13 - Usos e limitações**

Os estudos de eficácia e efectividade das acções em saúde são ferramentas chaves no processo de decisão, mas não são únicas. Aspectos económicos cada vez mais são incorporados no julgamento colectivo e individual sobre opções de manejo de determinada condição de saúde. Embora esteja claro que os processos decisórios precisam de ser baseados fortemente na colheita sólida de informações quantitativas das acções em saúde, outros valores subjectivos e qualitativos da sociedade, também precisam ser incorporados (valores às vezes difíceis de serem quantificados e mensurados, tais como preferências individuais, culturais e religiosas). Os estudos, por definição, devem ser explícitos, transparentes e consistentes para que os indivíduos leigos e a sociedade tenham capacidade de entender e aceitar os resultados. Infelizmente estes quesitos não são plenamente preenchidos pelos métodos disponíveis.

#### **5.12.14 - Aspectos sociais, legais e de equidade**

Os estudos económicos descritos podem auxiliar na decisão política, no entanto, eles só são auxiliares. Outras considerações devem ser incluídas no processo de tomada de decisão. Muitas intervenções tecnológicas apresentam efeitos muito mais amplos do que as estratégias que estão directamente relacionadas com os impactos para a saúde aos quais são direccionadas. Este campo de acção do efeito normalmente não é incluído explicitamente no processo de tomada de decisão. Por exemplo, as estratégias de intervenção implementadas para prevenção e diagnóstico precoce da Trisomia 21 têm levantado questões sociais importantes sobre a individualidade e direitos de indivíduos portadores dessa doença.

As repercussões das acções em saúde podem ultrapassar a esfera delimitada do sector. É indispensável que qualquer acção em saúde colectiva ou individual seja compatível com a lei. O aconselhamento e o rastreio/diagnóstico da Trisomia 21, têm levantado questões importantes em relação ao direito à privacidade, porque muitas vezes à procura desta são diagnosticadas outras doenças com as quais não se sabe ainda lidar correctamente.

Equidade e aspectos distributivos também devem ser considerados. O uso restrito de listas de custo-efectividade pode resultar em anomalias na alocação de recursos, deixando, por exemplo, algumas doenças absolutamente sem tratamento em favor de outras. Doenças raras, letais, mas potencialmente curáveis, podem ter um manejo muito desfavorável do

ponto de vista económico, mas questões que transcendem a economia devem sempre ser avaliadas.

No contexto de saúde actual, fica bastante clara a necessidade de avaliação criteriosa de todas as tecnologias a serem incorporados em saúde.

#### **5.12.15 – Custos no presente estudo**

As contas a nível de Saúde não se podem reduzir a simples regras de três simples, mas para um leigo como eu e perante tantos condicionalismos, mal de nós se não as soubermos fazer.

**Estratégia A** – Se todas as mulheres tivessem feito a técnica invasiva (12.543) teríamos executado mais 11.822 (94,26 %), para além das 721 (5,74%) que foram realmente efectuadas e teríamos tido 295 perdas fetais e não apenas as 9.

Estatisticamente sabemos que nenhum destes fetos teria uma T21, mas teria de facto sido detectado todas as cromossomopatias (30), mas com um custo económico e de perdas fetais elevadas.

Se tivéssemos estipulado para cada Amniocentese um custo de 210 Euros em vez dos 151.410 euros gastos teríamos então gasto a mais em Amniocenteses 2.549.172 Euros, e teríamos que pedir estudos fetopatológicos a todos fetos que se perderam cujo custo individual ronda os 225,60€ (no total 56.400€). Assim cada Down diagnosticado por esta estratégia teria ficado em 87.801€

**Estratégia B** - Houve no entanto 480 mulheres de 780, que estando em situação de fazer a Amniocentese, a não fizeram ou por recusa, ou porque não chegaram em tempo oportuno de a fazer, o que deu uma falha de 37,29% do total, (28% o que seria de esperar por comparação com outros trabalhos), revelando que há ainda muito a fazer em termos de passagem de informação de base nas interligações com as UCF's.

Há uma poupança de, 60.000€, mas não há custa dos procedimentos correctos. Neste grupo, o diagnóstico de uma T21 ficou em 18.601€

**Estratégia C** – Se incluíssemos no grupo das mulheres com mais de 38 anos, as que tivessem à data do parto 35 anos, seriam mais 621.

Seriam incluídas mais 176 mulheres, o que significava um aumento de 445 Amniocenteses, que se traduz numa probabilidade de 13 perdas fetais (mais duas que as previstas)

Se tivéssemos estipulado para cada Amniocentese um custo de 210 Euros em vez dos 93.450€ gastos, teríamos então gasto 133.794€ e um Down diagnosticado por esta estratégia teria ficado em 26.759€. Estatisticamente nenhum destes fetos estaria afectado de T21 e 96 dos restantes fetos com T21 não teriam sido detectados a menos que se fizesse um estudo ecográfico cuidadoso. (Levi - 1996 ).

**Estratégia D** - Duplo teste – 2º Trimestre -  $\alpha$ -fetoproteína (7,60€) +  $\beta$ -HCG (7,40€) Se o tivéssemos feito na totalidade, teríamos gasto.

12.543 x 15€ = 188.145,00 € ( Sensibilidade do teste 53% (Levi -1996 )  
mas, só foi feito, no caso da associação única, de AFP com a  $\beta$ -HCG:  
AFP- 67 x 7,40 € = 495,80 €  
B-HCG – 67 x 7,60 € = 509,20 €  
Total 1.005,00 €

Apesar destes exames, já serem comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde a sua utilização ficou muito aquém do valor previsto de utilização, o que revela da parte do corpo clínico um desconhecimento do seu valor como rastreio das cromossomopatias.

Empregando as estimativas do (Wald-SURUSS-2003), para conseguir uma taxa de detecção de 85% obrigava-nos a fazer a 86,9% das gestantes (10913) o rastreio e ter-se-iam detectado 25 dos 30 casos o que acarretaria 43 perdas fetal pelas Amniocenteses efectuadas (6396) que seríamos obrigados a fazer pelo facto dos resultados serem positivos.

A associação da AFP e hCG teria detectado 15 dos 30 casos. Se tivesse sido feita a toda a população do estudo teríamos que fazer 6396 Amniocenteses e teríamos 127 perdas fetais.

Técnicas invasivas – 6.396 x 210,00€ = 1.343.160€  
Estudos fetopatológicos – 128 x 225,60€ = 28.877€  
O que se gastaria no total - 1.372.039€

Como neste grupo não foi detectado nenhum Down, no nosso estudo esta associação de marcadores bioquímicos não se revelou eficaz, no entanto os números não são suficientemente elevados para que se possam tirar conclusões para se desvalorizar o método.

**Estratégia E** - Triplo teste – 2º Trim.- $\alpha$ -fetoproteína +  $\beta$ HCG + estriol não conjugado A taxa de detecção de 30% de falsos positivos com apenas 0,5% de perdas fetais (Levi - 1996 )

12.543 x 23 € = 288.489,00 €

mas, só foi feito no caso da:

AFP- 390 x 7,40 € = 2.886,00 €  
 $\beta$ HCG – 390 x 7,60 € = 5.821,00 €  
eU3 - 390 x 8,00 € = 2.964,00 €  
11.671,00 €

Este tipo de rastreio, é totalmente comparticipado pelo SNS a sua utilização ficou igualmente muito aquém do valor previsto a ser utilizado.

Continuando a utilizar as estimativas do (Wald-SURUSS-2003), para conseguir uma taxa de detecção de 85% obrigava-nos a fazer a 13,1% das gestantes (1630) a quem teríamos que efectuar 489 Amniocenteses, o que acarretaria 32 perdas fetais.

**Estratégia F** – Quádruplo-Teste – 2º Trim.- $\alpha$ -fetoproteína +  $\beta$ -HCG + estriol não conjugado + Inibina A

$$12.543 \times 23 \text{ €} = 288.489,00 \text{ €}$$

mas, só foi feito no caso da:

AFP - 389 x 7,40 € =	2.879,00 €
B-HCG - 389 x 7,60 € =	2.957,00 €
eU3 - 389 x 8,00 € =	3.112,00 €
Inibina-A - 389 x 23,50 € =	9.141,50 €
	18.089,50 €

Este tipo de rastreio, é quase na totalidade participado pelo Serviço Nacional de Saúde e o único marcador que o não é é a Inibina-A. A sua utilização ficou igualmente muito aquém do valor previsto a ser utilizado e é mau que um Rastreio não possa ser Universal e ao alcance de toda a população que se pretende vigiar.

Continuando a utilizar as estimativas do (Wald-SURUSS-2003), para conseguir uma taxa de detecção de 85% obrigava-nos a fazer a 3.993 das gestantes uma Amniocentese e teríamos 80 perdas fetais.

Um Down detectado por esta via custaria 444.888€

**Estratégia G** - Teste Combinado–1º Trimestre – TN +  $\beta$ -HCG + PAPP-A às 10-13 sem. Para uma Taxa de detecção de 85%, obrigava-nos à realização de 9407 rastreios o que implicaria 2350 rastreios positivos que levariam a técnicas invasivas

- este rastreio permitiria detectar 25 casos e produziria 19 perdas fetais
- mais de 10 perdas por cada 1 caso detectado

Neste estudo a TN, a ser valorizada seria por confiança “incondicional” dos ecografistas, pois na área de influência do estudo, apenas há um obstetra creditado pela FMF e não é hábito dos laboratórios que “aceitam” a Translucência da nuca, pedir fotografia e verificar se ela foi obtida nas condições exigidas.

TN -	507 x 47,8 € =	24.234,60 €
□HCG –	507 x 7,6 € =	3.853,20 €
PAPP-A -	507 x 10,3 € =	5.222,10 €
	Gastou-se	33.309,90 €

Um Down detectado por esta estratégia custaria 444.888€

**Estratégia H** – Teste Integrado – 1º e 2º Trim. – TN + PAPP-A 10 – 13+6 +  $\alpha$ -feto +estriol não conjugado +  $\beta$ -HCG e Inibina A 14 – 20 sem

Apesar de ter solicitado ao laboratório, todos os rastreios Integrados que foram executados na área de influência do Hospital em estudo, houve pedidos para me bloquearem informação, pelo que os números não são os correctos e dos dados existentes (são só de três anos), e não sabe quais os marcadores que foram utilizados.

Fazendo novamente referência ao estudo do SIRUSS poderia prever que ia haver mais 962 Amniocenteses o que condicionaria 19 perdas fetais.



Esta seria a estratégia em termos de Rastreio que apresentaria um melhor benefício. Um Down custaria 60.670€ o que é em proporção inferior ao custo que seria se oferecêssemos a Amniocentese a todas as mulheres.

O custo mais elevado do exame é assim compensado, pena é que o Serviço Nacional de Saúde não o participe na totalidade. Apresenta alguns problemas de concretização que o torna pouco acessível, mas os resultados são um convite á organização dos serviços para a sua efectivação.

**Estratégia I** – Em percentagem foi o indicador mais eficaz para o diagnóstico de cromossomopatias pois detectou 31 TN aumentadas e a 7 foram efectuadas Interrupções Médicas da gravidez (22,5%). A limitação deste método é que nem todos os Down's se acompanham deste marcador ecográfico, mas tendo sido tão eficaz mereceria um maior investimento técnico humano para a sua correcta obtenção. A detecção ecográfica da TN é elevada, com uma sensibilidade de 75% com uma especificidade de 99,9%. A Ecografia ainda nos dá uma visão geral do feto, líquido amniótico e placenta, idade gestacional, gemelaridade, localização placentar e avaliação quantitativa do LA. Um Down custaria 39.360€ (Levi - 1996 )

**Estratégia J** – Para esta selecção não foram obtidos registos

**Estratégia L** – Os casos encontrados já foram descritos

Se pensássemos extrapolar para o País as conclusões do trabalho, teríamos que entrar em linha de conta com os números nacionais

**Tabela 46– Dados do Instituto Nacional de Estatística do ano de 2005**

Tipo de Partos	Total
Total	107309
Eutócicos	56368
Distócicos	50941
Cesarianas	37194
Outros	13747
IMG	798

Se para um Universo de 107.309 gravidezes tivéssemos optado por um dos rastreios comercializados no País, teríamos tido os seguintes custos.

**Tabela 47 - Custo Nacional se utilizados os vários tipos de rastreio**

Custo Nacional para um Universo de 107.309 para as várias metodologias	
Teste Duplo	1.609635 €
Teste Triplo	2.468.107 €
Teste Quádruplo	4.989.869 €
Teste Combinado	4.464.054 €
Teste Integrado	8.659.836 €
Amniocentese	22.534.890 €

**Tabela 48 - O que aconteceu nas mulheres com > de 35 e < 38 anos**

Quem fez os rastreios	Total	Verdadeiros Positivos	%
Quádruplo	84	2	2,3
Integrado	2	0	0
Triplo	7	0	0
Combinado	1	0	0

Dos Rastreios utilizados só no Teste Quádruplo foram detectados 2 verdadeiros positivos, tendo no entanto executados 82 Amniocenteses. No Teste Integrado os 22 casos suspeitos foram todos falsos positivos. Os restantes testes foram minimamente utilizados, pelo que os seus números não são conclusivos.

## 6 – Discussão

Na maioria dos países desenvolvidos, os custos da saúde são suportados pelos Sistemas de Saúde, Seguradoras e só uma pequena parte, pelos próprios. A manutenção deste sistema torna-se crítica quando, tanto pacientes como doentes, são submetidos a uma técnica de saúde tipo rastreio, que por definição se dirige a uma população, na maioria dos casos saudável. Daí ser importante conhecer os índices de custo/eficiência dos diversos procedimentos que utilizamos, e a partir daí, rever as nossas estratégias para que possamos definir e defender melhor, as nossas opções.

O rastreio bioquímico iniciado em 1984, é um procedimento em evolução que, com a medida da Translucência da nuca, correctamente medida, consegue resultados excepcionais para o rastreio da T21 e outras aneuploidias. No entanto ainda não há uniformidade de opinião médica, pelo que o poder político se escusa a uma definição de procedimentos.

A constante publicação de novos marcadores bioquímicos, ecográficos de aneuploidia, tanto morfológicos (ausência ou hipoplasia dos ossos do nariz) como funcionais (Doppler do Ductus Venoso), e a recuperação dos clássicos obtidos na ecografia morfológica (fémur e úmero curtos, focos hiperecogénicos cardíacos, etc.) e que se integram na denominada ecografia genética a partir do conhecimento das curvas de probabilidade, abre um amplo leque de novas possibilidades com o objectivo de poder calcular o risco de uma grávida para que não seja portadora de um feto afectado de uma aneuploidia. (Sabriá – 2005, Fortuny – 2005)

Os resultados a nível mundial mostram que o desempenho dos rastreios no primeiro trimestre (Combinado) é sensivelmente o mesmo que os do segundo trimestre da gravidez (Quádruplo), e que o mais eficaz é o Integrado pois pode dispensar a medição da TN, mas não como todos os outros de uma ecografia de datagem.

No Serviço analisado faz Amniocenteses às mulheres com mais de 35 anos, que lhe são enviadas pelos Centros de Saúde ou médicos Privados, e age como se a Amniocentese fosse um rastreio. A medição da TN não é feita.

Há vantagens em se saber se um feto está ou não afectado, pois permite informar os pais do grau da gravidade das anomalias do feto e do seu prognóstico, para que possam decidir em consciência.

É necessário explicar aos pais que um rastreio com um resultado positivo ou negativo não é sinónimo de que algo esteja errado ou que tudo esteja bem no feto, pois pode haver outras patologias que não as pesquisadas. (Graves – 2002)

Todos os formulários de rastreio pré-natal para o S.Down devem ser voluntários. Uma informação não dirigida deve ser utilizada na informação dos métodos de rastreio pré-natal e ser sempre pedido o consentimento informado para a ecografia e rastreios bioquímicos. (Cate - 2003)

Uma consulta com um geneticista ou um consultor genético poderá ser necessário se houver uma gravidez precedente com uma anomalia cromossómica, ou se um dos pais tiver um translocação equilibrada.

A ideia dos 35 anos como método de rastreio das grávidas de risco é obsoleta. Não há nenhuma justificação clínica para o fazer e é ignorar a quantidade de grávidas de idade inferior onde se geram mais de dois terços das anomalias cromossómicas (Fortuny – 2005).

É habitual, oferecer às mulheres com mais de 35 anos à data do parto, a Colheita das Vilosidades Coriais no 1º trimestre e a Amniocentese no 2º trimestre conforme a experiência dos Centros de apoio, numa ou noutra técnica. Em caso de recusa, a alternativa pode até ser o rastreio bioquímico coadjuvado da avaliação ecográfica, contando que tenham sido informadas das limitações do teste não invasivo., devendo de preferência escolher os que se iniciam no 1º trimestre por:

- Serem mais seguros
- Darem-nos resultados mais precoces o que possibilita, caso seja necessário, fazer o exame diagnóstico – Amniocentese.

Os do segundo trimestre por serem tardios e menos sensíveis, deixam-nos muitas vezes sem opção diagnóstica em tempo legal oportuno. Pedir uma ecografia do 1º trimestre com TN a um ecografista sem formação ou pouco estimulado para o fazer, pode significar deitar dinheiro fora. Em consequência dos avanços na tecnologia dos ecografos, a visualização do feto no primeiro trimestre melhorou marcadamente. Examinando a TN e a anatomia às 12, 13 semanas de gestação, a maioria das anomalias estruturais (68%) e cromossómica (81%) podem ser diagnosticadas.

Os rastreios do primeiro trimestre exigem, que as gestantes recorram precocemente à consulta para que possa ser realizado, (Fortuny – 2005) o que nem sempre é possível.

Devem ser aconselhados da sensibilidade do rastreio e da possibilidade de um resultado falso-positivo que levará a um teste invasivo.

As suas opções incluem o continuar com a gravidez ou a Interrupção. A consulta com um geneticista, ou um pediatra pode ser útil. (Fortuny – 2005)

Os pais que se decidem continuar a gravidez devem ser informados que há um risco aumentado de perda fetal. Uma ecocardiografia fetal deve ser executada por volta das 20 semanas de gestação para detectar malformações cardíacas sérias. Um exame ecográfico deve ser executado das 28 às 32 semanas de gestação para monitorar o crescimento e alguma anomalia - atresia duodenal. Aos pais deve ser fornecidos contacto com

grupos e organizações de sustentação que haja, para apoio de pessoas com síndrome de Down e suas famílias. Dados positivos podem ser dados, reconhecendo que há melhorias no cuidado médico, nas intervenções, no ensino especial e em aconselhar pessoas vocacionadas para o S.Down de modo que possam viver uma vida mais normal. (Fortuny – 2005)

Existe amplo consenso, que para o rastreio no primeiro trimestre se deve utilizar os marcadores séricos (PAPP-A e fracção livre da  $\beta$ -HCG) e a Translucência da nuca.

Persistirá sem dúvida uma proporção variável de grávidas que por não serem consultadas oportunamente podem igualmente beneficiar da valorização do seu risco no segundo trimestre, entre as 14 e 18 semanas, para o qual existem opções válidas de rastreio com a aplicação do Estradiol livre, a AFP citados, ou mais recentemente com a incorporação de um marcador sérico adicional (Inibina-A). (Fortuny – 2005)

Os rastreios, alcançam-se níveis superiores aos métodos invasivos e com uma relação custo-benefício melhor. (Corpas – 2005; Blázquez – 2005)

O Teste Combinado e o Integrado foram os mais eficazes, mas o Integrado é o que apresenta melhor perfil de eficácia, segurança e de custo-eficiência, mas é também o mais difícil de ser aplicado.

Os dados actuais também favorecem, em termos práticos o Teste Combinado se houver um uso criterioso da TN (Blázquez-2005)

O Teste Integrado é o melhor e aparentemente o mais caro (e não só para o utente, pois envolve mais marcadores), mas no final, feitas as contas aos exames complementares e de diagnóstico que dispensa, é o mais baixo, pois há poucos falsos positivos, e leva a menos Amniocenteses, abortos e estudos fetopatológicos SURRUSS, Gilbert – 2001,

A ecografia foi tremendamente eficaz no diagnóstico, mas exige formação técnica que deverá ser auditada. Fiz referência aos verdadeiros positivos, mas por certo não ficaram referenciados todos os falsos negativos e principalmente as anomalias minor.

Mulheres que não tenham chegado a tempo para o rastreio do 1º trimestre devem escolher o Teste Quádruplo

Mulheres que escolham ou só possam fazer uma colheita, o Combinado no 1º Trimestre ou o Quádruplo no 2º trimestre. No entanto o Teste Quádruplo não exclui uma ecografia para datagem e o Combinado um Ecografista creditado que saiba fazer correctamente a medição da TN.

#### **Normas que propõe:**

1 – **Não se deve optar por nenhum** dos rastreios se não tivermos uma ecografia a datar correctamente a gravidez.

2 - Se estamos no primeiro trimestre e dispomos de tempo e de um Serviço de Ecografia ou de um Ecografista de confiança, devemos optar pelo:

a - **Teste Combinado** se houver dificuldade de acesso ou de programação de uma segunda colheita 3 a 4 semanas após. O PAAP-A não é ainda participado pelo Serviço Nacional de Saúde e o seu custo pode ser limitativo para algumas das mães.

Na sua metodologia, parece errado incumbir à doente a responsabilidade de encerramento do envelope (depois das gotas de sangue estarem secas) e envio pelo correio, pois ficamos sem saber se o fez em tempo oportuno e nas melhores condições de assepsia e de temperatura. Seria mais sensato ser a Unidade de Saúde a enviar o sangue para o Laboratório em tubo esterilizado e num envelope almofadado, pois só assim se poderia garantir a qualidade final do produto.

b - **Teste Integrado** É necessário que não exista dificuldades económicas pois utiliza mais um marcador bioquímico, a Inibina-A que também não é participado pelo Serviço Nacional de Saúde. As críticas que lhe são feitas é o resultado só sair no final das duas colheitas e não ser parcelado e se as percentagens que o diferenciam do combinado justificaria o custo adicional.

Tanto o Rastreio Integrado como o Combinado, aumentam as suas capacidades diagnóstica com a medição correcta da Translucência da Nuca e fazem fé que essa medida tenha sido correctamente obtida. Em Portugal há poucos ecografistas auditados e na maioria dos casos, há uma auto proclamação de capacidade. Mas mesmo nesta situação estes dois rastreios ainda são os melhores se pelo menos a ecografia fizer uma boa datagem.

Quem escolher o Teste Integrado tem menos 40% de probabilidade de ter um rastreio falso positivo na detecção do Síndrome. O custo do cuidado ao sistema de saúde será ligeiramente mais elevado do que Triplo Teste, mas a redução na ansiedade maternal pelo menor número de falsos negativos, e a perda potencial de fetos saudáveis, são benefícios adicionais.

Se um programa de rastreio escolher o Teste Integrado, recomenda-se que as mulheres somente o façam se tiverem a confirmação da ecografia da idade gestacional antes da segunda colheita. (Maine – 2003) Se não dispomos de uma resposta ecográfica adequada (em oportunidade de tempo e de técnico) mas em que seja possível uma datagem correcta da gravidez, ou que a grávida tenha chegado tardiamente à primeira consulta já com mais de 14 semanas, devemos então optar pelo Teste Triplo se as condições económicas forem limitativas, e pelo Quádruplo se não.

Sei que isto não é uma maneira correcta de utilização de um Rastreio, pois não permite a Universalidade de utilização, e um método não deve ser restritivo na sua selecção, mas penso que enquanto não existir reconhecimento governamental pela participação da PAAP-A e da Inibina-A, devemos actuar dentro daquilo que a Legis Arte preconiza.

Os Laboratórios que fazem e os médicos que pedem os Rastreio, deviam saber auditar as TN apresentadas, e serem exigentes.

Há laboratórios que chegam a dar dois resultados, um considerando a conjugação da Translucência da Nuca com os Marcadores Bioquímicos e um outro que é “se não entrássemos em consideração com a TN”, pois não tem capacidade de saberem se a TN foi ou não correctamente colhida. Neste caso, como utilizadores, devemos optar pela dúvida ou seja, pela execução da Amniocentese.

As medidas dos marcadores bioquímicos apresentados isoladamente devem ser definitivamente abandonadas.

O que fazer com um resultado positivo? Depende dos níveis e marcadores alterados:

- se nível de AFP for elevado, fazer uma ecografia, se é que já não tenha sido feita, para datar correctamente a gravidez ou para procurar alterações a nível do Tubo Neural.

- Amniocentese se houver suspeita de T21, T18 e T13

Apresenta na **Figura 16**, o protocolo que descreveu.

As Aplicação da hibridação in situ fluorescente (FISH) no diagnóstico pré-natal das principais aneuploidias fetais (cromossoma X, Y, 13, 18 e 21) não são opção, pois não deixa de ser uma técnica invasiva. Poderá ter interesse para uma resposta rápida para um Rastreio Bioquímico tardio

Se uma paciente tiver tido uma gravidez com trisomia 21, o risco dessa situação se repetir aumenta aproximadamente em 1% o risco da linha de base determinado para a idade materna. O diagnóstico de uma translocação do cromossoma 21 no feto ou recém-nascido são uma indicação para o estudo do cariótipo de ambos os pais. Se ambos os pais tiverem cariótipo normal, o risco de recorrência é 2 a 3 por cento. Se um pai carregar um translocação equilibrada, o risco de recorrência depende do sexo do pai do portador e dos cromossomas específicos que estejam fundidos.

O significado de uma história de um familiar com Down depende do cariótipo da pessoa afectada. Se o afectado tiver trisomia 21, a probabilidade de uma gravidez com trisomia 21 está aumentada para membros da família. Se o afectado tiver um translocação do cromossoma 21 ou se o cariótipo for desconhecido, aos membros da família deve ser oferecido estudo genético e aconselhado o cariótipo.

O clínico deve conhecer as capacidades e os limites da técnica na detecção das anomalias que procura. O rastreio da T21,T18,T13 e do DTN têm uma grande variabilidade de estratégias pelo que se torna necessário planear bem os procedimentos a tomar e conhecer a relação custo-benefício das diversas metodologias.

Em termos de custos, o que mostrou melhor relação custo benefício, foi a Estratégia I que fez uso da TN. Houve 44 suspeitas de anomalias, tendo-se nesse grupo detectado 18 anomalias cromossómicas.

A Estratégia H a mais económica dos estudos que serviram de base para este trabalho, não o mostrou ser neste estudo, tendo sido gasto 7 vezes mais que no Teste Quádruplo. É certo que como obriga à utilização da TN, e possa existir valores da TN excluídos deste grupo, pois a suspeita ecográfica tenha sido suficiente para ter avançado para a Amniocentese, pois não houve um trabalho de planificação de procedimentos prévio. O Teste Combinado, Triplo e Quádruplo tiveram um desempenho mais ou menos idêntico.

**Tabela 49 - de um S.Down por Rastreio/Amniocenteses realizadas**

Tipo Rastreio	NºExames	NºAmnio	NºAnomalias	Custo de 1 T21
TN	???	44	18	513 €
Triplo	384	22	3	4.484 €
Combinado	507	64	4	8.633 €
Quádruplo	389	14	2	9.045 €
Integrado	344	41	4	55.697 €

**Tabela 50 - Quadro Resumo de custos e perdas**

Estratégia	Anomalias Cromossómicas detectadas no grupo	O que foi feito		Gastou-se	Custo de um Down	O que seria necessário fazer – valor calculado pelo estudo Wald SURUSS-2003/Maine-2003						
		Nº Rastreios	Nº Amnio efectuadas			Técnica Invasivas necessárias	Acréscimo de Amnio	Perdas Fetais previstas	Gasto em Feto-patogias*	Ter-se-ia gasto + em DPN	Custo total	Custo a que ficaria um Down
A- Todas as ♀	30	0	721	151.410€	5.047€	12.543	11.822	250	56.400€	2.482.620€	2.634.030€	87.801€
B- ♀ > 38 anos	9	0	480	100.800€	11.200€	780	300	16	3.610€	64.354€	167.410€	18.601€
C- ♀ > 35 anos	5	0	445	93.450€	18.690€	621	176	15	3.384€	36.960€	133.794€	26.759€
D - Duplo AFP-hCG	0	67	5	1.005€	1.005€	6.396	6.391	128	28.877€	1.342.110€	1.385.367€	1.385.367€
E - Triplo	3	384	22	13.452€	4.484€	4.620	4.598	92	20.755€	970.200€	1.004.407€	334.802€
F-Quádruplo AFP-βHCG,U3 e Inibina A	2	389	14	18.089€	9.045€	3.993	3.979	80	18.048€	853.638€	889.775€	444.888€
G-Combinado TN+βHCG+PAPI –A	4	507	64	34.531€	8.633€	2.350	2.286	46	10.378€	469.347€	503.878€	125.970€
H-TN+ PAPP-A + α-feto+estriol não conjugado+ βHCG e Inibina A**	4	344	41	36.371€	55.697€	1.003	962	19	4.287€	206.307€	242.678€	60.670€
I -TN	18	??	44	9.240€	513€	3.261	3.217	64	14.438€	699.248€	708.488€	39.360€

• \* Cada fetopatologia custa em média 225,60 Euros

\*\* Não sei neste grupo quem fez e foi considerado o valor da TN

Como foi calculado o custo de uma Amniocentese em 210 Euros ( Amniocentese – 200 Euros (previsto seria 40.70 Euros, mas como o hospital não o faz, tem que o pagar ao exterior por 200 Euros) **Trabalho médico** -15 Euros + **Enfermagem** – 10 Euros + **Auxiliar** - 5 Euros + **Secretariado** – 5 Euros + **Despesas Administrativas** – 5 Euros – Total - 40 € Com se fazem em média 4 Amniocenteses/hora dá 10 Euros a adicionar ao custo analítico.

**Amniocentese** 210 € - **T.Duplo**- 15€ - **Triplo Teste** – 23.00€ **T.Combinado** – 41.60€ - **T.Integrado** – 80,70€ - **T.Quádruplo** – 46.5€

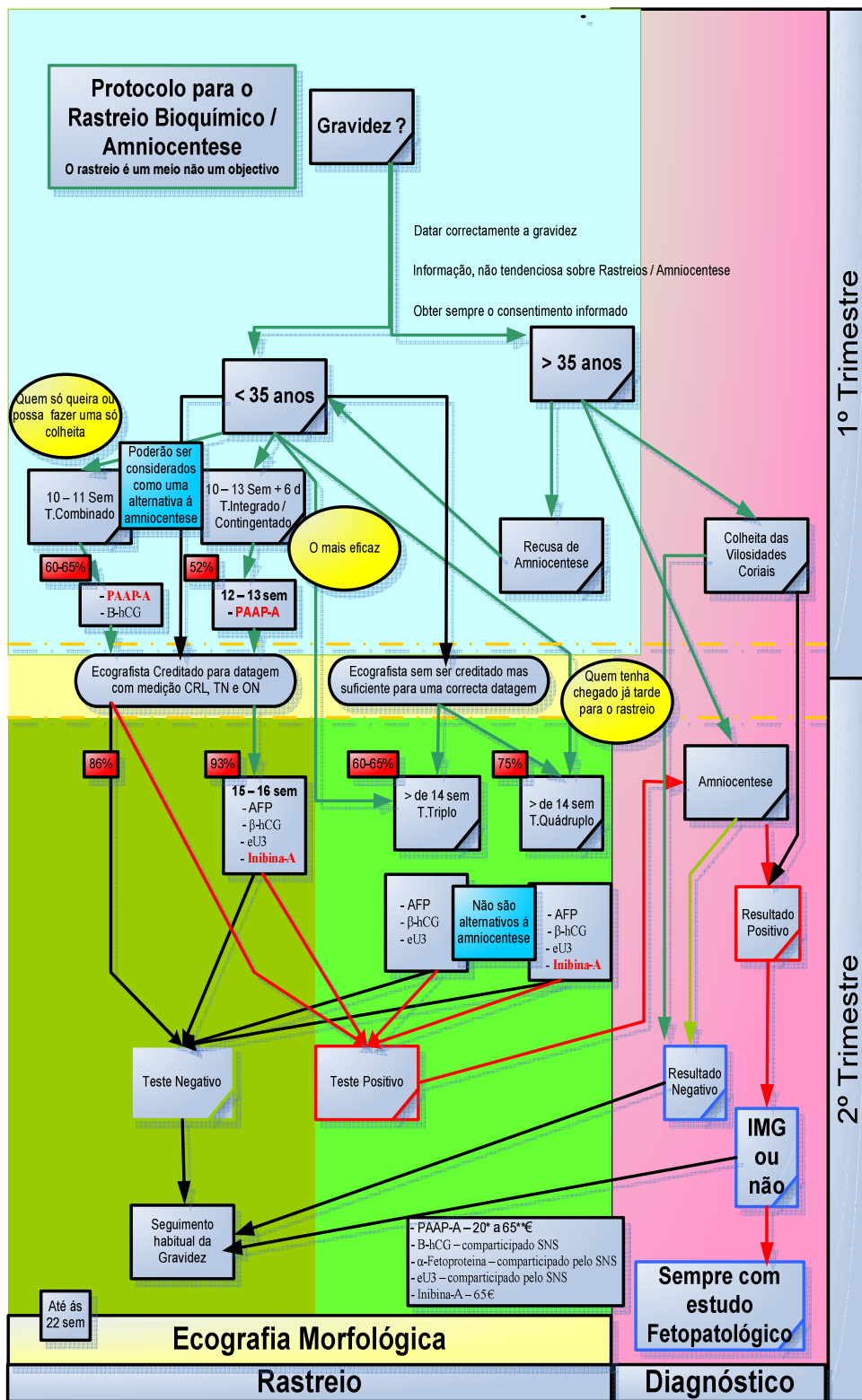


Figura I6 – Proposta de Protocolo para o Rastreo Bioquímico



Ex.mo Sr.  
Director do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia  
do Centro Hospitalar de Setúbal

*É de interesse para  
o Serviço, pelo que  
poderei consultar os  
Professores.*

24/1/06

*Januário*

Motivo: Pedido de autorização para consulta dos livros de parto desde 2000 a 2004 e da base de dados por mim construída para consulta de dados de mulheres que no nosso Serviço fizeram amniocentese, para efeitos de elaboração de trabalho sobre custo-eficiência dos rastreios bioquímicos.

Como deve ser já do seu conhecimento encontro-me a fazer um Mestrado em Gestão de Unidades de Saúde e propus e foi-me proposto realizar trabalho sobre custo-eficiência dos rastreios bioquímicos.

Para conseguir concretizá-lo necessito de saber o nome das mulheres que fizeram Amniocentese, quer motivado pela idade, quer por suspeita de algum rastreio bioquímico realizado.

Como responsável da Unidade verifico na minha prática clínica diária que há pelo menos cinco laboratórios que fazem os Rastreios com alguma frequência, usando no entanto marcadores diferentes e com uma eficácia que é também conhecida como sendo diferente. Parante um Rastreio Bioquímico positivo para Trisomia 21 temos no entanto realizado por sistema a amniocentese, mais que não seja pela ansiedade em que a grávida fica perante tal resultado. Felizmente só alguns poucos casos se confirmou a suspeita.

O trabalho que me propus fazer foi o de exactamente saber ao certo a totalidade de Rastreios efectuados fora do Hospital, mas cujas mulheres tiveram filhos na Nossa Unidade e dos que, ao serem positivos, nos obrigaram à amniocentese.

Será que alguma vez poderemos substituir, como os mesmos resultados de fiabilidade, os rastreios pela amniocentese?

Qual a verdadeira eficácia dos rastreios? Qual dos utilizados o mais fidedigno?

Qual o verdadeiro custo do rastreio utente - Hospital?

Será que se justifica implementar no Serviço os Rastreios?

Quanto seria o verdadeiro custo se este procedimento fosse Universal?

Tenho apoio do ISCTE/INDEG para os cálculos económicos, tenho orientação técnica dos Professores Fragata e Francisco Nunes. Passo ainda pedir apoio ao Professor Graça e já pedi aos Professores Sérgio Castelo e Purificação Tavares.

De todos eles recebi incentivos para continuar.

Falta agora do meu Serviço e Hospital!

Atenciosamente, aguardando deferimento,

Setúbal, 23 de Janeiro de 2006

*Vitor João Gabriel*

Figura 17

	Total de Cromosom.	Total de IMG	Hígroma Quístico	Quisto Cerebral	Ascite	Anencéfalo	Quisto Abdominal	Anomalia Cardíaca	Dandy-Walker	Costelas-Curtas	DTN	Anomalias Renais	Mega-Bexiga	Hipoplasia Pulmonar	ACIU precoce	TN aumentada	Rastreo +	Amnio pela Idade	POC	Pais	RN com cardiopatia	Alterações pênis	nasceram
T21	31	25	1													3	7	13			1		1
XO	6		4													1				1			3
Transl	3		1														1	1					5
T13	3		1													1		1					
T18	6		1				1									1	2	2				29	1
XXX				1		3											1						1
XXY	2																1	5					4
MOS	2															1		1					
INV	1																3	3	1			1	6
<b>Anomalias Ecográfica</b>	<b>19</b>		<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>7</b>							
IVG por rastreo +	4																						
Corioamnionite	1																						
Violação	1																						
Alt. Hematológicas maternas																					2		
HTA																					4		
Toma teratogêneos – mãe																					11		
Toma teratogêneos – pai																					2		
Alt. Esqueléticas																					1		
Cardiopatía materno																					1		
Nefropatia materno																					2		
LED																					1		
Oligofrenia																					2		
Asma Grave																					1		
Ansiedade																					1		
Não referenciadas	13																						

88      6      2      1      6      2      1      2      1      5      2      1      1      1      14      15      26      1      29      1      1      21



NºTotal de IMG137  
 Total de T21 ocorridas - 50  
 Rastreo + T21 - 164  
 confirmados - 7  
 outras alterações - 3

**Tabela 51 - Quadro Geral e Resumo da inclusão no estudo**

Gestão Dados | Procura nome/numero | DATAconsulta | Estatística | Bloco Notas | Acerca de

Razão da Inclusão:

**Identificação** n°  NºHospital  Telefone  0

Nome  Estado Civil

Profissão  Localidade ou Posto  Gruposangue

Data nascimento  Idade  0 Medico Assistente

**Consulta Diagnóstico Pré-Natal** efectuada por  Data Consulta

Motivo de envio

Marcadoresutilizados

Antecedentes familiares

Antecedentes pessoais

Índice Obstétrico  0  0  0  Filhos anteriores

Ultima menstruação  Gestação Cron.  Data Prov. Parto

Data Ecografia  Gestação Ecog.  0  0  Data Parto Corrigid.

Decisão da Consulta

**Amniocentese / Estudo Fetopatológico** Data  Data Gestação

nºpunções  0  Cor LA  Localização Placenta

Dificuldades no acto  Executante

**Complicações pós amniocentese ( até 15 dias )** Data

Ocorrências

Resultado da Amniocentese

**Parto** Data do Parto / Interrupção Médica da Gravidez  Data/Semanas

Parto  Peso  0 Sexo  APGAR

Observações finais

REORGANIZAR CÁLCULOS GESTAÇÃO

Figura 18 – Capa da base de dados construída em ACCESS

Tabela 52

	Gemelar	FM	Rastreio +	Fetoc/prob.	AE	AE pós DPN	IVG	Susp.eco não conf.	FetoT21	Início Gemelar	RN com alterações	Mãe como causa	Pai como causa	história obstét.comocausa	Família como causa
Setúbal	11	22	29	38	19	11	1	1	4	0	20	26	3	13	9
Bonfim	0	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0
S.Sebastião	5	5	7	12	2	3	0	1	0	0	2	8	0	6	3
Vale do Cobre	13	6	13	15	2	0	0	0	0	0	16	8	0	6	3
Sado	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	2	0	1	1
Praça da República	7	2	6	5	0	0	0	0	2	0	8	3	0	1	0
Santa Maria	9	2	11	11	0	1	0	1	0	0	9	5	0	4	1
Viso	8	4	10	6	0	1	0	0	1	0	6	6	0	1	3
Azeitão	5	1	4	4	0	0	0	0	0	0	5	2	0	1	2
Santos Nicolau	9	1	8	8	1	1	0	0	0	0	9	4	0	4	0
Palmela	5	6	16	15	5	1	1	0	2	0	15	6	1	4	1
Pinhal Novo	8	7	11	17	5	1	0	0	1	1	14	11	0	4	2
Quinta do Anjo	2	1	0	2	2	0	0	0	0	0	5	2	0	1	1
Venda do Alcaide	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Poceirão	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0
Brejos do Assa	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bairro dos Marinheiros	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Águas de Moura	2	2	3	4	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0
Grândola	3	3	1	5	0	0	0	0	0	0	5	6	0	1	1
Carvalhal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lousal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Melides	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alcácer do Sal	8	6	5	13	4	2	0	0	1	0	7	8	1	0	1
Comporta	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Torrão	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Santiago do Cacém	2	1	1	3	0	1	0	0	0	0	6	3	0	0	0
Abela	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alvalade do Sado	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cercal do Alentejo	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Ermidas do Sado	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Santo André	3	4	2	7	2	1	0	0	0	0	3	2	0	3	0
S.Domingos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S.Francisco da Serra	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sines	4	1	1	3	0	2	0	0	0	0	4	2	0	1	0
Porto Côvo	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Montijo	2	2	2	5	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0
Canha	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pegões	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Rio Frio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Barreiro	1	1	4	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Quinta da Lomba	0	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sesimbra	2	2	4	5	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	2
Santana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fernão Ferro	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Quinta do Conde	4	1	4	4	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
Almada	1	2	15	5	0	2	0	0	0	0	2	5	0	0	1
Évora / Vendas Novas	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alcochete	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alhos Vedros	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Moita	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Lisboa	1	2	1	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Beja	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Outros	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Desconhecido	0	2	1	4	1	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0

Tabela 53 -

	Total	Consultas DPN	Todos os Tipos de Rastreio		Bioquímico Graça	Bioquímico Sérgio	Bioquímico Purita	Bioquímico Délio	Bioquímico Mollab	Bioquímico Amerlab	Bioquímico Clidimed
Setúbal	1001	250	401	189	90	0	7	1	0	0	
Bonfim	54	7	17	7	2	0	0	1	0	0	
Praça da República	551	69	177	58	35	1	4	1	0	0	
Santa Maria	829	94	318	106	79	3	7	2	0	0	
Viso	683	81	192	62	33	0	5	0	0	0	
Azeitão	389	41	92	26	20	0	2	1	1	0	
S.Sebastião	819	97	243	88	47	1	2	0	0	0	
Vale do Cobro	1478	156	388	128	92	1	8	2	0	1	
Sado	296	31	92	26	23	0	1	1	0	0	
Santos Nicolau	472	72	146	53	32	1	1	1	0	0	
<b>total</b>	<b>6572</b>	<b>898</b>	<b>2066</b>		<b>453</b>	<b>7</b>	<b>37</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
Palmela	801	129	270	98	53	1	4	2	0	0	
Pinhal Novo	1066	154	274	126	50	3	10	0	0	0	
Quinta do Anjo	208	27	59	19	5	0	0	0	0	0	
Venda do Alcaide	54	6	17	6	3	0	1	0	0	0	
Poceirão	151	12	27	8	6	0	1	0	0	0	
Brejos do Assa	54	4	15	4	1	0	2	0	0	0	
Bairro dos Marinheiros	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Águas de Moura	222	25	61	24	17	0	1	0	0	0	
<b>total</b>	<b>2557</b>	<b>357</b>	<b>723</b>		<b>135</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Grândola	368	38	66	33	19	0	1	1	0	0	
Carvalhal	43	4	7	3	1	0	0	0	0	0	
Lousal	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Melides	26	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
Alcácer	50	65	130	47	32	3	9	1	0	0	
Comporta	51	2	9	1	2	0	0	0	0	0	
Torrão	20	3	3	2	0	0	1	0	0	0	
<b>total</b>	<b>562</b>	<b>112</b>	<b>216</b>		<b>54</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Santiago do Cacém	259	31	60	29	12	0	3	0	0	0	
Abela	6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
Alvalade do Sado	21	2	2	2	0	0	0	0	0	0	
Cercal do Alentejo	65	8	11	4	4	0	0	0	0	0	
Ermidas do Sado	21	4	7	4	0	0	0	0	0	0	
Santo André	241	33	63	26	18	0	0	0	0	0	
S.Domingos	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
S.Francisco da Serra	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Sines	412	25	41	17	9	0	2	1	0	0	
Porto Côvo	17	2	2	1	0	0	0	0	0	0	
<b>total</b>	<b>1047</b>	<b>106</b>	<b>188</b>		<b>43</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Montijo	253	22	48	22	11	1	0	0	0	0	
Canha	12	2	3	3	0	0	0	0	0	0	
Pegões	69	5	16	4	3	0	0	0	0	0	
Rio Frio	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>total</b>	<b>336</b>	<b>29</b>	<b>67</b>		<b>14</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Sesimbra	78	19	30	14	4	0	0	0	0	0	
Santana	10	1	5	0	1	0	0	0	0	0	
Fernão Ferro	8	1	3	1	0	0	0	0	0	0	
Quinta do Conde	167	18	40	14	6	1	1	0	0	0	
<b>total</b>	<b>263</b>	<b>39</b>	<b>78</b>		<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
Barreiro/Qt.Lomba	78	12	38	19	8	0	1	0	0	0	
Almada	234	46	107	40	25	0	4	2	0	0	
Evóra /Vendas Novas	78	9	29	5	12	0	0	0	0	0	
Alcochete	106	10	16	9	3	0	0	0	0	0	
Alhos Vedros	22	1	8	6	1	0	0	0	0	0	
Moita	52	6	15	6	3	0	0	0	0	0	
Lisboa	73	13	33	12	2	0	0	0	0	0	
Beja	7	1	2	1	0	0	0	0	0	0	
Outros	124	10	33	8	6	0	0	0	0	0	
Desconhecido	18	15	16	14	0	0	0	1	0	0	

## Referências bibliográficas

1 – (BJOB – 1999) Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy – British Journal of Obstetrics and Gynaecology June 1999, Vol 106, pp 516-523

2 - (BJGO – 1999) – Screening for aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population – Br J Obstet Gynaecol October 1999, Vol 106, pp 1029-1034

3 – (Blázquez – 2005) Evolucion histórica del cribado prenatal de cromosomopatias – J.C. Santiago Blázquez, D.J.Ramos Corpas, M.Gallo Vallejo - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Nº 1 Janeiro – Março 2005 – 4 a 11

4 – (Blázquez – 2005) Cálculo do risco de cromosomopatias en el cribado combinado del primer trimestre - D.J.Ramos Corpas, M.Gallo Vallejo, J.C.Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 32 a 39.

5 – (Blázquez – 2005) Controlo de qualidade nos programas de rastreio de cromosomopatias do primeiro trimestre - D.J.Ramos Corpas, M.Gallo Vallejo, J.C.Santiago Blázquez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 40 - 45.

6 – (Cate – 2003) - Maternal Serum Triple Analyte Screening in Pregnancy – Sara Cate, MD – Central Washington Family Medicine – Yakima Washington

7 – (Corpas – 2005) Diagnóstico prenatal del síndrome de Down en España: Análisis comparativo de diversas estrategias de detección – D.J.Ramos Corpas, J.L.Dueñas Díez - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 12 a 18

8 – (Corpas – 2005) Marcadores Bioquímicos para o rastreio de cromosomopatias no primeiro trimestre – J.C.Santiago Blázquez, M.Gallo Vallejo, D.J.Ramos Corpas - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 19 a 24

9 – (Fortuny – 2005) Albert Fortuny – Editorial Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005

10 – (Frias – 1996) - Valores del riesgo para trisomias 13, 18 e 21 para cada año de edad materna en nuestra población: tablas para asesoramiento genético – M.L.Martinez-Frias – Progresos en Diagnóstico prenatal Volume 8 nº 6 Agosto-Septiembre 1996

11 – (Gallo – 2005) Valoración clínica de los marcadores ecográficos de Cromosomopatias en el primer trimestre. Aspectos metodológicos – M.Gallo Vallejo, J.C.Santiago Blázquez, D.J.Ramos Corpas - Progresos en diagnóstico y tratamiento prenatal Volume 17, Número 1 Janeiro – Março 2005 – 25 a 31

12 – (Gilbert – 2001) - Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies – R E Gilbert – BMJ Volume 323 – 25 August 2001

13 – (Graves – 2002) - Maternal Serum Triple Analyte Screening in Pregnancy – J.Christopher Graves, M.D – American Family Physician Volume 65, Number 5 March 1, 2002

14 – (Lancet – 2003) - Improved antenatal screening for Down's syndrome – The Lancet – Vol 361 March 8, 2003

15 – (Mikic – 1999) Second trimester maternal serum  $\beta$ -HCG and pregnancy outcome – Taita Stojilkovic Mikic – British Journal of Obstetrics and Gynaecology June 1999, Vol, pp 598-600

16 – (Montenegro – 2005) Protocolos de Medicina Materno-Fetal – Actuação clínica nos casos de TN aumentada – Nuno Montenegro Pag.11 – Lidel 2005

17 – (Newsberger – 2000) - Down Syndrome:Prenatal Risk Assessment and Diagnosis – David Newsberger, MD – American Family Physician August 15, 2000

18 – (Nicolaidis – 1994) Fetal nuchal translucency ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 782-786 – Nicolaidis KH, Brizot ML, Snijders RJ

19 – (PDP – 1996) Diagnóstico prenatal rápido de las principales aneuploidias in situ fluorescente: validación de la técnica – Progresos en Diagnóstico Prenatal – Vol 8 N° 5 Junio-Julio 1996 pag 228 – 236

20 – (PDP – 1996) - Relación coste-eficacia del screening prenatal – S.Levi – Progresos en Diagnóstico Prenatal Volumen 8 N° 8 Nov.-Dec 1996 pag. 394 – 418

21 – (Rius – 2005) - Triple cribado bioquímico de segundo trimestre frente al primer trimestre – J.Sabriá Rius Progresos en Diagnóstico y tratamiento Prenatal – Vol 17, Número 2 Abril-Juno 2005

22 – (Ryan – 2004) - Custo Utilidade do Diagnóstico Pré-Natal – Ryan A.Harris, A.Eugene Washington, Robert F.Nease, Jr., and Miriam Kuuppermann – Lancet 2004; 363:276-282

23 – (Santos – 2005) Anomalias ecográficas de trissomia 21 (2º e 3º trimestre) – Leonor Santos, Njila Amaral, Ana Isabel Machado, Luísa Martins, Álvaro Cohen, Joaquim Correia Revista de Obstetrícia e Ginecologia Vol.XXVIII – nº 4, Abril 2005; 169-176

24 – (Souter – 2004) - Correlação entre Ecografia do Segundo trimestre e os Marcadores Bioquímicos – VivienneL.Souter – J.Ultrasound Med 2004; 23: 505-511

25 – (Wald – 2003) Wald NU, Rodeck C, Hacckshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First an Second trimestre antenatal screening for Down?s syndrome; the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (Wald-SURUSS-2003)Health Technology Assessment 2003; 7:11

26 – (Wald – 2003) - Antenatal screening for Down’s syndrome with the quadruple test – Nicholas J.Wald – The Lancet – Vol 361 – March 8, 2003

27 – (Wald – 2003 ) - Integrated screening for Dwnn’s syndrome based on tests performed during the first and second trimesters – N.J.Wajd – The New England Journal of Medicine December 08, 2003

28 – Wenstrom – 1994) Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome – Wenstrom KD. Owen J Bots LR. Du Bard MB Am J Obstet Gynecol 1994; 171 1038-1041

29 – Michael F.Drummond – Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes – Third Edition

30 – Weinstein, M C., - Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. Value in Health