New Biomarkers in Obstetrics
Implicações dos novos biomarcadores na prática obstétrica

Fátima Serrano*

As últimas décadas, marcadas pela emergência de novos biomarcadores ecográficos e serológicos mudaram, em Portugal e na maior parte do mundo, os padrões de rastreio, diagnóstico e terapêutica obstétricos.

Após a publicação do estudo de Nicolaides e col.[1] em 1992, a medição da translucência da nuca, realizada entre as 11 e as 13 semanas, é universalmente aceite como ferramenta essencial no rastreio de aneuploidias fetais. Desde essa altura, a necessidade de desenvolver outras formas não invasivas de detetar gestações com risco de aneuploidia levou à investigação de novos marcadores ecográficos (ausência do osso nasal, regurgitação tricúspide, aumento do índice de pulsatilidade do ducto venoso) e bioquímicos séricos maternos (β-hCG livre, Proteína Plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) e alfa-fetoproteína).

Para a maior parte das patologias obstétricas, como sejam a pré-eclâmpsia, a restrição de crescimento fetal (RCF) e a diabetes gestacional, quer os fatores de risco tradicionais quer a história materna isolada são maus preditores dos desfechos perinatais. Muitos destes distúrbios, associados a uma invasão trofoblástica deficiente, embora tenham como substrato eventos que ocorrem no início da gravidez, expressam-se clinicamente apenas na segunda metade da gestação. A identificação de biomarcadores que possam prever, no 1º trimestre, a incidência e a severidade dos mesmos, permitirá a implementação de medidas de vigilância e terapêuticas profiláticas para impedir os efeitos desfavoráveis maternos e fetais. Um exemplo conhecido de todos é a administração de aspirina em baixa dose, iniciada antes das 16 semanas de gestação, em grávidas com risco aumentado de pré-eclâmpsia. O índice de pulsatilidade das artérias uterinas, isolado ou associado a marcadores bioquímicos, como a forma solúvel-tirosina-cinase 1 (sFlt-1), o fator de crescimento placentário (PlGF), a PAPP-A e o fator de crescimento vascular endotelial, entre outros, têm vindo a ser propostos como potenciais biomarcadores precoces de pré-eclâmpsia[2]. Também a razão sFlt-1/PlGF tem sido apontada como preditor de exclusão do risco de formas graves de pré-eclâmpsia nas semanas seguintes à sua realização[3]. Contudo, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, a maior parte destes biomarcadores não é ainda utilizada por rotina na prática clínica.

Neste número da ACTA é publicado um artigo de revisão sobre o papel da PAPP-A como potencial preditor precoce de RCF[4]. A etiologia multifatorial da RCF e a associação de níveis baixos desta proteína placentária a outras condições, como a aneuploidia fetal e a pré-eclâmpsia, têm dificultado a criação de um algoritmo clínico apropriado, não existindo evidência suficiente que fundamente a utilização da PAPP-A isolada como teste de rastreio fiável. No entanto, tal como referem os autores, dado a PAPP-A estar incluída no rastreio de aneuploidias, e uma vez que não exigiria custos ou infraestruturas adicionais, seria proveitoso utilizá-la, associada a outros biomarcadores, no rastreio da RCF.

De acordo com as Sociedades Científicas Obstétricas Mundiais, o rastreio combinado do 1º trimestre é atualmente uma peça fundamental da vigilância da gravidez[5,6]. Indicador de boa prática clínica, é, há vários anos, aconselhado e oferecido às grávidas vigiadas nos hospitais do nosso país. No entanto, o Programa Nacional para a Vigilância de Gravidez de Baixo Risco não inclui o rastreio bioquímico (beta hCG livre e PAPP-A), como parte das rotinas do 1º trimestre[7]. Este facto prende-se sobretudo com aspectos económicos, pois a PAPP-A não é comparticipada pelo Sistema Nacional de Saúde. Estamos assim a condicionar muitas grávidas a uma vigilância de menor qualidade apenas porque têm gestações de aparente baixo risco e são vigiadas em Centros de Saúde sem protocolos hospitalares. Esta questão deixa os colegas que trabalham nesses centros com um dilema ético. Como devem aconselhar as suas utentes? A forma como diferentes regiões do País e diferentes Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) colmatam esta insuficiência, passa pelo recurso ao já ultrapassado rastreio bioquímico do 2º trimestre, à su-

*Assistente hospitalar graduada de ginecologia e obstetrícia do Centro Hospitalar de Lisboa Central; Prof. Auxiliar Convidada da NOVA Medical School, Lisboa, Portugal

gestão de autofinanciamento pela grávida do exame ou mesmo à não realização do rastreio bioquímico. Ou seja... um País a várias velocidades, refletindo as assimetrias nos cuidados de saúde.

Entretanto, e enquanto se discute a validade deste ou de outros biomarcadores, assistimos já à generalização da pesquisa do DNA fetal livre em circulação no sangue materno como método de rastreio de aneuploidias fetais. Os tempos são de mudança! O futuro da obstetrícia passará concerteza pela identificação de novos biomarcadores, que venham a potenciar o valor preditivo dos atuais ou mesmo substituir as metodologias existentes. Fica a reflexão.

ENDERECO PARA CORRESPONDÊNCIA

Fátima Serrano
E-mail: fatima_serrano@hotmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicolaides K, Azar G, Byrne D. Nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. BMJ 1992; 304:867–69.

2. Cuffe J, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins A. Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. Placenta 2017; 54:104-10.

3. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016;374:13-22.

4. Ornelas M, Ramalho C. Pregnancy-associated plasma protein A as a fetal growth restriction marker: what do we know so far? Acta Obstet Ginecol Port 2018;3:204-213.

5. ACOG. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol 2016; 127(5):e123-37.

6. NICE Clinical guideline [CG62] Antenatal care for uncomplicated pregnancies. March 2008 Last updated: January 2017. https://www.nice.org.uk/Guidance/CG62

7. DGS 2015. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. https://www.dgs.pt