

AVALIAÇÃO DO CUSTO/BENEFÍCIO DO DIAGNÓSTICO PRÉNATAL EFECTUADO NUM CENTRO DE REFERÊNCIA NUMA POPULAÇÃO COM RISCO GENÉTICO OU MALFORMATIVO

T. TOMÉ, G. GASPAR, A. MARQUES, J. CORREIA, A. LACERDA, H. CARREIRO,
P. FAUSTINO, A. FERREIRA, D. ROSA, C. SING
Núcleo de Diagnóstico Prénatal da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa

RESUMO

O diagnóstico prénatal (DPN) tem consequências assistenciais, psicológicas e económicas, sendo importante avaliar o custo benefício para cada população. Com este objectivo foi feito um estudo prospectivo longitudinal e discriminativo na população referenciada à Maternidade Dr. Alfredo da Costa por risco genético subdividida em dois grupos, o grupo 1 em que foi feita técnica de DPN em tempo adequado e o grupo 2 em que não foi feito DPN ou foi feito em tempo inadequado. Foram estudadas as características gerais, indicações de referência e consequência do diagnóstico. Conclui-se que as indicações postas são adequadas permitindo o diagnóstico duma anomalia em 17% dos casos. O nível sócio económico e a multiparidade intervêm na adequabilidade da solicitação diagnóstica. Em relação às consequências diagnósticas houve um maior número de interrupções médicas de gravidez (IMG) no grupo 1 e um maior número de anomalias nos recém-nascidos do grupo 2.

SUMMARY

Evaluation of cost/benefit of prenatal diagnosis

Prenatal Diagnosis (PND) has assistencial, psychological and economical consequences; it is very important to evaluate cost effectiveness for the population. A prospective study was done (longitudinal and decriptive) on a population referred to Maternidade Dr. Alfredo da Costa, divided into two groups. Group one with PND performed on proper time and second group a PND procedure performed on a adequate time. The general characterization, indications for reference and consequences were evaluated. The conclusions are that the indications for reference were correct and the diagnosis was effective in 17% of patients. Social, economical levels and multiparity were the most important factors affecting adequate PND. However concerning the results, the termination of pregnancy was more performed on the group 1 and more anomalies were seen on the newborns of group 2.

INTRODUÇÃO

Com o controlo da patologia infecciosa e a melhoria das condições de assistência no parto, as doenças genéticas assumiram de uma forma geral e também no nosso país uma importância relevante na morbidade e mortalidade infantis^{1,2}.

Neste campo com um desenvolvimento exponencial as capacidades diagnósticas ultrapassaram largamente as possibilidades terapêuticas, situando-se no domínio da prevenção secundária grande parte da intervenção possível^{1,3}.

O desenvolvimento das técnicas para o diagnóstico *in utero* das doenças genéticas constitui um enorme avanço na genética clínica alterando a perspectiva das famílias em risco.

O conjunto dessas técnicas diagnósticas é habitualmente designado por diagnóstico prénatal (DPN). Este tem de ser inserido numa actividade multidisciplinar, que pressupõe uma avaliação prévia do risco, com definição precisa das indicações, capacidade de execução das técnicas diagnósticas e concretização das opções viáveis tomadas pelo casal⁴.

As consequências assistenciais a nível do indivíduo/casal e a nível da comunidade continuam a ser analisadas em vários países colocando-se diferentes questões a nível das vantagens do DPN⁵⁻⁷.

A realidade nacional está ainda pouco conhecida a nível da cobertura da população, adequabilidade dos recursos existentes, eficácia dos meios de diagnóstico e consequências específicas para a nossa população.

Com o objectivo de analisar a utilização do DPN, bem como, a consequências de um protocolo assistencial já existente (*Fig. 1*), realizámos este estudo utilizando a população utente da Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

MATERIAL E METODOS

Considerou-se técnica de DPN, qualquer acto realizado no período prénatal para o diagnóstico de patologia genética ou malformativa nomeadamente consulta, estudo bioquímico, estudo citogenético no líquido amniótico (LA) ou no sangue fetal (SF), estudo de biologia molecular e ecografias.

Considerou-se indicação para DPN: idade materna 38 anos e o risco malformativo (RMF) incluindo estes antecedentes familiares de doença genética, descendente com doença genética, risco teratogénico comprovado e suspeita de anomalia fetal em ecografia de rotina realizada na gravidez em curso.

Foram definidos dois grupos:

Grupo I – Com DPN adequado, incluindo idade materna que fez DPN e o RMF referenciado até às 20 semanas.

Grupo II – Sem DPN e o RMF referenciado tardiamente depois das 20 semanas.

Analisámos diferentes parâmetros na população estudada: idade materna, classe social, antecedentes obstétricos, indicação da referência, local de assistência na gravidez, idade gestacional no momento do diagnóstico, técnicas realizadas.

Foram também estudadas as consequências do percurso diagnóstico nomeadamente resultados das técnicas, interrupções de gravidez (IVG) e caracterização dos recém-nascidos.

A metodologia utilizada foi a realização de ficha clínica individual para registo de dados e estudo da evolução da gravidez através da observação do recém-nascido nas primeiras horas após o nascimento, contacto com os casais cujo parto se deu fora da Maternidade, autópsia e estudo radiológico nos fetos após interrupção de gravidez ou nos casos de morte perinatal.

Os dados foram elaborados num Macintosh SE usando a base de dados Excel III.

O estudo foi prospectivo longitudinal e descritivo dado o carácter ocasional da amostra.

Para as variáveis métricas foi feito o teste t de Student.

RESULTADOS

1 - Características da população

O Grupo I foi constituído por 317 casos e o Grupo II por 191.

As indicações de referência para cada grupo foram as constantes do *Quadro I* e *Quadro II*.

Quadro I – Distribuição Geral

| | GRUPO I | | GRUPO II | |
|--------------------|------------|--------|------------|--------|
| Idade | 200 | 63,09% | 159 | 83,24% |
| RMF | 117 | 36,90% | 32 | 16,75% |
| Total Casos | 317 | | 191 | |

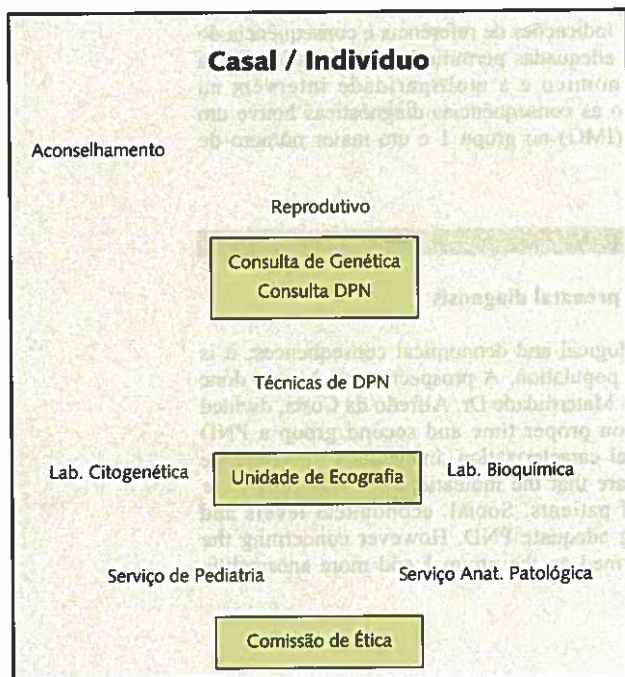


Fig. 1 – Organigrama do núcleo de diagnóstico prénatal

Quadro II – Distribuição do risco malformativo

| | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------------|------------|-----------|
| Achado ecográfico | 24 | 21 |
| Ant. familiares | 27 | 2 |
| Descend. d. genét. | 35 | 1 |
| Risco teratogénico | 24 | 3 |
| Consanguinidade | 7 | — |
| Idade refer. tardia | — | 5 |
| Total Casos (• Moda) | 117 | 32 |

Salienta-se que no Grupo I foi o descendente com doença genética que constituiu a referência mais frequente, enquanto que no Grupo II foi o achado ecográfico.

2 - Factor de Risco Idade Materna

A distribuição por idades consta do *Quadro III*.

A classe mais frequentada foi nos 2 grupos a de 38 - 39 anos, sendo também sobreponível a idade considerada com risco para trisomia 21 superior a 1% (40 anos).

Quadro III – Distribuição por idades

| Idades | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| (≥ a <) | | |
| 38 - 39 | 60 • 30,00% | 53 • 33,00% |
| 39 - 40 | 49 24,50% | 42 26,40% |
| 40 - 41 | 34] | 27] |
| 41 - 42 | 20] | 18] |
| 42 - 43 | 21 45,00% | 9 40,00% |
| 43 - 44 | 3] | 6] |
| > 44 | 13] | 4] |
| Total casos (• Moda) | 200 | 159 |

3 - Características Sociais

A distribuição por classe sociais, utilizando a classificação inglesa⁸, por ordem decrescente de importância de I - VI, foi nos dois grupos a representada no *Quadro IV*.

A classe mais frequentada foi nos grupos a classe III. As classes mais desfavorecidas são percentualmente mais importantes no Grupo II.

4 - Antecedentes Obstétricos

Analisámos a paridade, *Quadro V/A*, considerando 3 classes: nulípara, a múltipara até 3 partos e a grande múltipara com 4 ou mais.

A classe mais frequentada foi nos 2 grupos a múltipara, sendo a grande múltipara mais frequente no Grupo II.

Analisámos o número de abortos (expontâneos e provocados) em cada grupo não de observando

Quadro IV – Características Sociais

| Classes Sociais | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------------|--------------|-------------|
| I | 34 23,00% | 7 9,90% |
| II | 41 | 12 |
| III | 146 • 46,00% | 63 • 57,00% |
| IV | 66] | 53] |
| V | 24] 30,20% | 48] 57,00% |
| VI | 6] | 8] |
| Total casos (• Moda) | 317 | 191 |

Quadro V/A – Paridade

| | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| Nulipara | 116 36,59% | 35 18,32% |
| Múltipara | 186 • 58,67% | 110 • 18,32% |
| Grande Múltipara | 15 4,73% | 46 24,08% |
| Total casos (• Moda) | 317 | 191 |

Quadro V/B – Número de Abortos

| Nº de Abortos | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| 0 | 192 • 60,56% | 103 • 53,92% |
| 1 - 3 | 112 35,33% | 74 38,74% |
| > 4 | 13 4,10% | 14 7,32% |
| Total casos (• Moda) | 317 | 191 |

Quadro V/C – Número de filhos vivos

| Nº de Filhos | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| 0 | 12 40,06% | 51 26,70% |
| 1 - 3 | 175 • 55,20% | 104 • 54,45% |
| > 4 | 15 4,73% | 36 18,84% |
| Total casos (• Moda) | 317 | 191 |

diferenças na distribuição – *Quadro V/B*.

Estudámos a distribuição do número de filhos vivos no momento da referência – *Quadro V/C*.

Não se verificou diferenças na distribuição entre os dois grupos, sendo a classe mais frequentada o número de filhos entre 1 e 3.

5 - Entidade que referencia/Local de Assistência

Distribuída a população pelos diferentes locais de assistência: clínico geral, médico privado, consultas da maternidade, outro hospital, iniciativa da própria ou

ausência de vigilância na gravidez. Não se verificaram diferenças nas frequências nos 2 grupos, sendo o clínico geral quem mais referência e constatando-se em 14 casos, do Grupo II, ausência de vigilância na gravidez (GNV) – *Quadro VI*.

Quadro VI – Quem referencia

| | GRUPO I | | GRUPO II | |
|--------------------|------------|--------|------------|--------|
| Clínico Geral | 166 | 52,36% | 97 | 50,78% |
| Médico Privado | 97 | 30,59% | 52 | 27,22% |
| Consulta MAC | 33 | 10,41% | 17 | 8,90% |
| Outro Hospital | 17 | 5,36% | 11 | 5,75% |
| Iniciativa Própria | 4 | 1,26% | 0 | |
| GNV | 0 | | 14 | 7,32% |
| Total casos | 317 | | 191 | |
| (• Moda) | | | | |

6 - Idade gestacional no momento do diagnóstico

Foi avaliada a idade gestacional (IG) no momento do DPN no Grupo I e no subgrupo RMF do Grupo II – *Quadro VII*.

Quadro VII – IG/DPN

| | Nº de casos | Média | Desvio |
|----------|-------------|--------|--------|
| Grupo I | 317 | 13,422 | 3,9 |
| Grupo II | 32 | 25,219 | 6,7 |

A idade gestacional de DPN foi de 25,25 semanas no Grupo II e de 13,4 no Grupo I. Aplicado o teste t de Student a diferença foi como se esperaria, significativa ($p = 0.001$).

7 - Técnicas efectuadas

Estudada a distribuição das técnicas na população que as efectuou, Grupo I mais do RMP do Grupo II, verificamos que das técnicas invasivas a mais utilizada foi a amniocentese, sendo utilizada a ecografia sem técnica invasiva em 106 casos. Todos os casos referenciados por idade materna até 15 fizeram screening bioquímico (fetoproteína, hormona gonadotrófica) no soro materno – *Quadro VIII*.

Quadro VIII – Distribuição das Técnicas

| Técnicas | Nº | % |
|------------------------------|-----|-------|
| Amniocentese | 231 | 66,19 |
| Cordocentese | 12 | 3,44 |
| Ausência de Técnica Invasiva | 106 | 30,30 |

8 - Distribuição das ecografias realizadas

No total de 349 casos que fizeram ecografias (Grupo I + RMF Grupo II) o número de exames realizados distribuiu-se de acordo com o *Quadro IX*.

Quadro IX – Número de ecografias realizadas

| Nº de ecografias | Nº de casos | % |
|------------------|-------------|-------|
| (> a <) | | |
| 0 - 2 | 116 | 33,23 |
| 2 - 4 | 139 | 38,10 |
| 4 - 7 | 100 | 28,65 |

A maioria fez entre 2 e 3 ecografias, havendo no entanto um grupo importante (28%) com um grande consumo de exames (entre 4 - 7).

9 - Tipo de parto

A distribuição do tipo de parto consta do *Quadro X*. Verifica-se no Grupo I um maior número de cesarianas em relação ao Grupo II.

Quadro X – Tipo de Parto

| | GRUPO I | | GRUPO II | |
|---------------------|------------|--------|------------|--------|
| Eutócico | 88 | 30,03% | 108 | 57,75% |
| Cesariana | 101 | 34,47% | 66 | 35,29% |
| Fórceps | 18 | 61,40% | 8 | 4,27% |
| FM ou Aborto | 7 | 23,80% | 3 | 1,60% |
| Fora da Maternidade | 79 | 26,96% | 2 | 1,06% |
| Total casos | 293 | | 187 | |
| (• Moda) | | | | |

10 - Consequências diagnósticas

a) Interrupções terapêuticas da gravidez

Num total de 28 distribuíram-se por grupos e etiologias de acordo com o *Quadro XI*.

Quadro XI – Distribuição das IVG

| | Grupo I | Grupo II |
|---------------------|-----------|----------|
| Anomalia SNC | 5 | 4 |
| S. Polimalformativa | 5 | |
| Agénia renal | 1 | |
| Hidrôpsia fetal | 4 | |
| An. cromossômicas | 7 | |
| Embriop. Rubeólica | 2 | |
| Total casos | 24 | 4 |

As situações malformativas em que foi efectuada a IVG, foram de incompatibilidade com a vida ou de mau prognóstico, nomeadamente nas s. polimalformativos. No Grupo II as quatro interrupções tardias corresponderam a três casos de anencefalia e a uma hidrocefalia grave.

Nas anomalias cromossômicas incluímos uma trisomia 13, uma trisomia 18 e 5 casos de trisomia 21 cuja indicação para DPN foi a idade materna avançada.

b) Características dos Recém-Nascidos

Em relação às características dos recém-nascidos no

Grupo I, 276 foram normais e 17 anormais, destes, 12 com patologia malformativa e 5 com patologia cromossômica sem consequências fenotípicas (translocação equilibrada parental, cromossoma supranumerário herdado, inversão pericêntrica). No Grupo II, 172 recém-nascidos foram normais e 15 apresentaram anomalias, uma patologia cromossômica equilibrada e uma trisomia 21.

Classificámos as anomalias encontradas em bom e mau prognóstico e separadamente as corrigíveis cirurgicamente. Incluímos no bom prognóstico a patologia nefrourológica unilateral, as cardiopatias minor e anomalias isolada da face (fenda palatina). Considerámos de mau prognóstico as anomalias do SNC, como hidrocefalias graves, defeito do tubo neural, anomalia vascular cerebral, displasia renal bilateral, e a cardiopatia major. Considerámos como corrigíveis as situações com cirurgia programada como hérnia diafragmática e onfalocelos.

A distribuição das anomalias foi de acordo com o *Quadro XII*.

Quadro XII – Distribuição das Anomalias

| | Grupo I | Grupo II |
|-----------------|---------|----------|
| Prognóstico Bom | 5 | 5 |
| Mau | 3 | 8 |
| Corrigível | 4 | |
| Total casos | 12 | 13 |

De notar que em relação ao número global de casos que fez DPN (349) o número total de anomalias encontradas foi de 60 (17%).

11 - Trisomia 21 - Incidência Anual

Avaliámos também o número total de casos de trisomia 21 diagnosticados quer no período pré-natal, quer no período pós-natal na maternidade durante esse ano.

Num total de 11 casos a que corresponde uma incidência de 1,3 por 1000 nascimentos. Em 6 casos de diagnóstico foi efectuado após o nascimento, sendo a média das idades maternas neste grupo 29 anos (19 - 29 anos).

DISCUSSÃO

Salvaguardando o carácter ocasional da população estudada e a arbitrariedade imposta ao considerar o risco malformativo referenciado após as 20 semanas como referência inadequada, podemos considerar que as indicações postas para o DPN foram adequadas em termos de eficácia diagnóstica³.

Globalmente permitiram diagnosticar anomalias em 17%, valor bastante superior aos 2 - 3% que na literatura é considerado como indicação para DPN^{6,10}.

Em relação à idade materna verificámos que do total de mulheres com idade superior a 38 anos só 55% fizeram cariotipo fetal, trata-se de uma taxa inferior a outras da literatura¹⁰ e mesmo assim sobrevalorizada em relação à cobertura nacional, dado incluir um grande grupo referenciado.

Conclui-se que a idade materna isolada não é eficaz na prevenção da trisomia 21, mais de metade nasceram de mães consideradas sem risco. Coloca-se assim a questão do screening bioquímico e ecográfico¹¹⁻¹³.

As alterações que se antevêm nas capacidades laboratoriais, com a hidridização *in situ*, e a análise citogenética computadorizada permitirão futuramente um alargamento da oferta diagnóstica a idades mais jovens^{12,13}.

Da análise comparativa entre o Grupo I com DPN e do Grupo II, que não fez ou fez inadequadamente salienta-se não haver diferenças no local de referência nem na distribuição por idade.

Em relação às características sociais, salvaguardando a subjectividade na interpretação de qualquer classificação, poder-se-á considerar que o nível sócio-económico intervem na solicitação do diagnóstico. A multiparidade e o maior número de filhos no Grupo II leva a considerar que estes são factores predisponentes a menor vigilância na gravidez.

A maior incidência de cesarianas no Grupo I traduz um facto assente de que as situações de risco fetal aumentam o número de vias altas, com o consequente aumento dos custos⁶.

Quando se avaliam os resultados analisando as consequências no que diz respeito às interrupções de gravidez e às características dos recém-nascidos, será bom ressaltar que o DPN tem sobretudo uma atitude tranquilizadora e de alívio da ansiedade. O resultado maioritário de normalidade tem assim uma vantagem difícil de quantificar^{4,14}.

As interrupções de gravidez foram obviamente mais frequentes no Grupo I, já que neste o diagnóstico significativamente mais precoce permite uma intervenção em tempo útil⁴. De realçar os custos psicológicos para o casal das interrupções tardias no Grupo II muito embora em situações incompatíveis com a vida⁶.

As consequências para o recém-nascido avaliam-se pelo maior número de casos com mau prognóstico no Grupo II, com duas mortes neonatais.

Em termos meramente económicos os custos das situações de handicap severo dependem dos recursos de cada país. São paradoxalmente menores para a comunidade quanto menos eficazes as estruturas de apoio, mas substancialmente maiores para o indivíduo e família.

Esta problemática é dificilmente analisável em termos meramente económicos já que é difícil comparar as consequências do nascimento de uma criança anormal, com o risco de eventual perda de um feto normal pelo risco das técnicas ou com a ansiedade e custo assistenciais que estas determinam^{15,16}.

As vantagens do DPN mesmo tardio são indiscutíveis já que permitem eventuais terapêuticas pré-natais, referência *in utero* para centro especializado e programação da via e momento do parto³. A informação prévia de handicap melhora a capacidade de aceitação pelo casal.

Nota: Agradece-se a colaboração do Prof. Moura Pires na análise da base de dados.

Agradece-se a colaboração do Laboratório de Citogenética do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e do Hospital Egas Moniz na realização das análises citogenéticas.

Trabalho subsidiado pela Comissão de Fomento e
Investigação em Cuidados de Saúde

BIBLIOGRAFIA

1. PETER S HARPER: *Practical Genetic Counselling*. Butterworth Heinemann. 1991.
2. JOSÉ CENTENO M, MATEUS M, MARTINS A, MONTENEGRO N, PEREIRA LEITE L, SANTOS NT: *Malformações congénitas Major*. Estudo prospectivo de 2 anos. *Arqui Med* 1992; 5 (4): 221 - 224.
3. CARRERA JM, ALEGRE M, SALVADOR C, SOLÉ MT et al: *Prenatal Diagnosis Today*. *J Perinat Med* 1991; 19: 35 - 49.
4. PACHI A, MAGGI E, GIANCOTTI A et al: *Ultrasound and genetic counselling in the prenatal diagnosis of fetal malformations*. *J. Perinat. Med.* 1991; 19 (Supl. 1): 50 - 61.
5. BERNARDETTE MODEL: (Letter) *Cost Benefit-Analysis and prenatal diagnosis* *Lancet* 1989; 25: 1280.
6. MICHAEL DAKAR and MARTIN BOBSON: *Screening for genetic disease and fetal anomaly during pregnancy in: Effectice case on pregnancy and childbirth ed. I ain chalmers Oxford University Press* 1990.
7. BERIT SJAGREN: *Future and Development of prenatal diagnosis. Consumer's attitudes*. *Prenat Diagn* 1992; 12: 1 - 8.
8. *Registrar general's classification of social class office of population census and survey*. London HUSO, 1980.
9. LANGE JR. *Congenital Anomalies: Detection and Strategies for Management*. *Seminars in Perinat.* 1985; nº 4: 151 - 162.
10. CLAUDE STOLL, YVES ALEMBIK, BEATRICE DOTT, PAULE ROTHAND M, SONJA FINCK: *Evaluation of prenatal diagnosis by a Registry of Congenital Anomalies*. *Prenat. Diagn.* 1992; 12: 263 - 270.
11. SEOR V MOATTI JP, MULLER F BONE A: *Cost effectiveness analysis of prenatal screening of trisomy 21 by maternal seum marker*. *J. Gynecol. Biol. Reprod.* 1992; 21 (8): 915 - 922.
12. LOCKWOOD C, BENACERRAY MO, KRINSKY MDA et al: *A sonographic screening method for Down Syndrome*. *Am J Obstet Gynecol* 1987; Out. 803 - 808.
13. ALBERT RENE E, SIEGFRIED ROTNENSCH et al: *A view point of future prenatal Diagnosis* *Prenat. Diagn.* 1991; 11: 125 - 128.
14. SOMER M, MUSTONEN H, NORIO R: *Evaluation of genetic counselling: recall of information, post-counselling reproduction and attitude of counselle* *Es Clinic Genet* 1988; 34: 352 - 365.
15. BOTKING JR: *Prenatal Screening. Professional standards and the limites of parental choice*. *Obstet - Gynecol* 1990; 75 (5): 875 - 880.
16. ERNEST B HOOK: *Economics of Prenatal Diagnosis*. 1991; 337: 1042 (letter).