

## Evidência sobre fatores que influenciam a qualidade dos testes pré-natais não invasivos (NIPT)



### A quantidade de ADN fetal livre é o critério de qualidade mais importante para o NIPT

Estudos recentes demonstram que a quantidade de ADN fetal livre (cffDNA) no sangue materno é o fator mais crítico para o sucesso das análises de NIPT. A quantidade de cffDNA é influenciada por determinados parâmetros, tais como o peso corporal da grávida [1,2] e a presença de aneuploidia no feto [2-5].

Atualmente sabemos ainda que a administração de heparina de baixo peso molecular (HBPM) influencia significativamente a qualidade do cffDNA analisado e, consequentemente, o resultado do teste.

### Investigada pela primeira vez a influência da HBPM no NIPT na rotina laboratorial

Em 2014, durante um período de 3 meses, foram realizadas 1614 análises PrenaTest®. Em 12 das amostras, os resultados do teste não foram claros devido a um aumento de mais de 2% no conteúdo em GC (isto é, da

proporção de bases de guanina e citosina do ADN) em comparação com a percentagem observada na maioria das amostras analisadas. Nas amostras em que o conteúdo em GC estava aumentado, o valor padrão  $z$  ( $z$ -score) para o cromossoma 18 estava também aumentado, enquanto para os cromossomas 13 e 21 estava abaixo do valor esperado. Deste modo, os resultados dos testes das grávidas que tinham recebido HBPM não foram claros e poderiam ter originado resultados falso-positivos ou falso-negativos se o conteúdo de GC das amostras não fosse considerado um critério de qualidade importante. Após consulta médica às grávidas em questão, observou-se que 9 das 12 mulheres faziam profilaxia com HBPM. As razões médicas para a administração de HBPM incluem: profilaxia da trombose, défice de vitamina C, aumento do risco de embolias pulmonares, bem como abortos recorrentes. Cinco das grávidas foram submetidas a um exame de sangue adicional algum tempo antes da próxima administração de HBPM, ou seja, no momento em que o nível de HBPM no sangue era mais baixo. A análise PrenaTest® foi assim realizada com sucesso nestes 5 casos.

### Conclusão

Desde a introdução do NIPT na rotina de diagnóstico pré-natal, ficou demonstrado que a administração de fármacos pode influenciar os resultados deste teste.

Não se encontra ainda completamente esclarecido o efeito da toma de HBPM a nível molecular, sendo necessário analisar um maior número de casos. No entanto, o

conteúdo de GC deve ser considerado um critério de qualidade importante na análise do NIPT. Se este critério não for levado em consideração podem surgir resultados falso-positivos para a trissomia 18 ou resultados falso-negativos para as trissomias 13 e 21.

### O que deve fazer se a grávida estiver a receber heparina de baixo peso molecular (HBPM):

1. Certifique-se que o sangue para o PrenaTest® é extraído um pouco antes da próxima administração de HBPM, pois o nível plasmático de HBPM é mais baixo nesta fase.
2. Coloque no formulário de requisição do PrenaTest® a informação de que a grávida se encontra a fazer terapêutica com HBPM.

#### Referências:

- [1] Takoudes, T. & Hamar, B. Performance of non-invasive prenatal testing when fetal cell-free DNA is absent. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2doi: 10.1002/uog.14715. [Epub ahead of print] (2014).
- [2] Ashoor, G., Syngelaki, A., Poon, L.C., Rezende, J.C. & Nicolaides, K.H. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11 – 13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 41(1), 26-32 (2013).
- [3] Palomaki, G.E. et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet. Med.* 13, 913–920 (2011).
- [4] Canick, J.A., Palomaki, G.E. & Kloza, E.M. et al. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013; 33:667-674.
- [5] Palomaki, G. et al. Circulating cell free (ccf) DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn.*, doi: 10.1002/pd.4541. [Epub ahead of print] (2014).