

# Alfafetoproteína: valores normais no líquido amniótico entre 14 e 21 semanas

D. MAESTRI, M.T.V. SANSEVERINO, N. CHEINQUER, M.C.M. CORREA, R.G. KESSLER, J.A. DE AZEVEDO MAGALHÃES

Unidade de Genética Médica, Imunologia, Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

**RESUMO - OBJETIVO.** Definir uma curva de normalidade dos valores de alfafetoproteína (AFP) no líquido amniótico em gestantes entre 14 e 21 semanas de gravidez no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**MATERIAIS E MÉTODOS.** Nas 137 mulheres que procuraram o diagnóstico pré-natal e tiveram indicação de coleta de líquido amniótico. A alfafetoproteína foi dosada em todas as amostras por enzima imunoensaio. Foram selecionadas 109 gestações normais (sem malformações, cariótipo normal, não-gemelares) e cujas amostras de líquido amniótico não eram sanguinolentas. Essas foram divididas quanto à idade gestacional e tiveram calculadas as medianas dos valores de AFP e seus múltiplos.

**RESULTADOS.** As medianas da alfafetoproteína

(KUI/ml) para cada idade gestacional foram as seguintes: 14 semanas:16,32; 15 semanas:14,36; 16 semanas: 13,43; 17 semanas:10,93; 18 semanas: 8,22; 19 semanas: 7,35; 20 semanas: 5,62; 21 semanas:4,47.

**CONCLUSÃO.** O estabelecimento de uma curva normal de AFP em nosso serviço permite a utilização deste exame para pacientes em risco de defeitos de fechamento de tubo neural. Permite também que sejam analisadas amostras enviadas para estudos citogenéticos ou metabólicos de maneira a identificar fetos com níveis elevados de AFP que necessitarão de estudos ultrasonográficos mais detalhados pela possibilidade de defeitos morfológicos.

UNITERMOS: Alfafetoproteína. Líquido Amniótico. Defeitos de tubo neural. Diagnóstico pré-natal.

## INTRODUÇÃO

A alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína de peso molecular de aproximadamente 69.000 daltons. É sintetizada pelo saco gestacional (vesícula vitelínica), trato gastrointestinal e principalmente pelo fígado fetal<sup>1</sup>. Pequenas quantidades podem ser produzidas pelos rins e placenta. Os níveis plasmáticos fetais atingem o pico entre 10-13 semanas de gestação (atingindo em torno de 2.480 KUI/ml), declinam exponencialmente entre 14 e 32 semanas e ainda mais acentuadamente até o termo. A queda na concentração plasmática fetal da AFP pode ser atribuída ao aumento do volume sanguíneo fetal e à diminuição de sua síntese<sup>2,3</sup>.

A AFP passa para o líquido amniótico através da urina fetal. Sua concentração máxima no líquido amniótico é atingida entre 12 e 14 semanas de gestação, diminuindo em torno de 13% a cada semana durante o segundo trimestre e sendo praticamente indetectável ao termo. A presença de sangue fetal, mesmo em pequena quantidade, eleva os níveis no líquido amniótico fornecendo resultados espúrios<sup>2</sup>.

A concentração da AFP sérica materna eleva-se a partir da sétima semana de gestação, mas os níveis são muito inferiores aos do líquido amniótico; o pico ocorre entre 28 e 32 semanas. A discre-

pância entre a curva da AFP no soro materno com relação aos níveis no sangue fetal e no líquido amniótico pode ser explicada pela maior permeabilidade da placenta às proteínas plasmáticas fetais com o progresso da gestação. A contribuição da AFP do líquido amniótico para a concentração sérica materna é desprezível<sup>2</sup>.

A função biológica da AFP no feto permanece desconhecida. Especula-se uma função imunológica envolvida na prevenção da rejeição do feto pela mãe<sup>2</sup>.

A associação de níveis elevados de AFP no líquido amniótico com defeitos abertos do tubo neural é conhecida desde 1972. Diversos estudos estabeleceram o período ideal de amniocentese para dosagem de AFP na avaliação de defeitos abertos do tubo neural entre 16-18 semanas, por haver a menor sobreposição entre a curva normal e a alterada neste período da gestação<sup>2</sup>.

Outras causas de elevação da AFP no líquido amniótico incluem condições fetais que permitam a passagem de proteínas plasmáticas do feto para o líquido amniótico através da pele (defeitos da parede abdominal, hidropsia fetal, cistos, seqüência de bandas amnióticas, morte fetal, etc.), do trato urinário (hidronefrose, doença policística) ou da placenta (sangue fetal, mola hidati-

diforme). Anormalidades fetais que alteram a deglutição e digestão da AFP também têm sido associadas à níveis elevados no líquido amniótico, como por exemplo, atresia esofágica, duodenal ou intestinal<sup>2,4</sup>.

Diversos estudos têm contribuído para o estabelecimento dos níveis normais de AFP no líquido amniótico<sup>5,6,7</sup>. Com a realização mais precoce de amniocentese para diagnóstico citogenético, estudos têm procurado estabelecer o comportamento normal da AFP no líquido amniótico desde oito semanas de gestação<sup>8</sup>.

**OBJETIVO**

O objetivo desse estudo é definir uma curva de normalidade dos valores de AFP no líquido amniótico em gestantes entre 14 e 21 semanas de gravidez no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo foi realizado em 137 mulheres que procuraram o diagnóstico pré-natal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tiveram indicação de coleta de líquido amniótico para a realização de cariótipo fetal. Esse foi colhido através de punção transabdominal guiada pela ultra-sonografia. A alfafetoproteína foi dosada em todas as amostras por enzima imunoensaio usando o método Enzygnost<sup>R</sup>-AFP da Hoescht<sup>R</sup>. Foram usados 10ml de líquido amniótico em diluição em tampão PBS-albumina para dosagem de cada amostra. As amostras foram agrupadas em lotes de dez para dosagem, sendo mantidas a -20°C até sua análise.

Nessas pacientes, a idade materna variou de 19 a 47 anos (média = 34,5 anos). Para cálculo da idade gestacional foi usada a data da última menstruação, confirmada por medidas ultra-sonográficas, sendo que para efeito de análise foram contadas apenas as semanas completas (*i.e.* 21 semanas + 2 dias = 21 semanas). A média da idade gestacional foi de 16,8 semanas.

Todos os fetos foram analisados pela ultra-sonografia morfológica e cariótipo. Os resultados dos cariótipos são observados na tabela 1.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Das 137 amostras obtidas, 109 foram incluídas na análise. Como o presente estudo visa determinar valores normais de AFP, foram selecionadas apenas as gestações normais. Assim sendo, foram incluídos fetos sem más-formações evidenciadas na ultra-sonografia e/ou no exame do recém-nascido

**Tabela 1 – Frequência dos cartiótipos nas amostras de líquido amniótico analisadas**

Resultado do cariótipo	Número de pacientes	Porcentagem
46 XX	67	48,9%
46 XY	59	43,1%
Rearranjos balanceados	4	2,9%
47 XY + 21	1	0,7%
Outros	3	2,2%
Resultado inconclusivo	3	2,2%
Total	137	100%

**Tabela 2 – Gestações cujas amostras foram excluídas da análise**

Motivo da Exclusão	Número de Gestações	Porcentagem
Amostra sanguinolenta	12	8,8%
Malformação do conceito	11	8%
Cariótipo diferente de 46XX ou 46XY	11	8%
Gestação gemelar	2	1,5%

Observação: Certos casos apresentavam mais de um fator de exclusão

e que apresentavam cariótipo normal (46 XX ou 46 XY). Foram excluídos os conceitos de gestações gemelares e as amostras de aspecto sanguinolento (tabela 2).

**CARACTERÍSTICAS DO GRUPO SELECIONADO**

A idade materna variou de 19 a 47 anos (média de 34,8 anos). A idade gestacional média foi de 16,8 semanas. Os fetos do sexo feminino eram 54,1%; do sexo masculino, 45,9%. As indicações para amniocentese e análise citogenética dos casos selecionados podem ser observadas na tabela 3.

**ANÁLISE**

As amostras que preenchem os critérios de inclusão foram divididas quanto à idade gestacional. Foram então calculadas as medianas da AFP e seus múltiplos (0,5; 2,0; 2,5; 3,0). O uso dos múltiplos da mediana da AFP como valores de referência tem por finalidade operacionalizar a comparação nas diferentes idades gestacionais e entre diferentes laboratórios.

**RESULTADOS**

Os valores de AFP nas 109 amostras selecionadas podem ser vistos na tabela 4, que apresenta

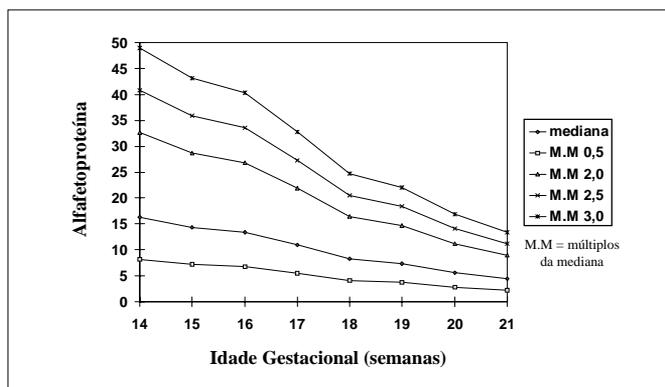
**Tabela 3 – Indicações de amniocentese para análise citogenética ou estudo imunoenzimático dos casos selecionados**

Indicação	Número de Pacientes	Porcentagem
Idade materna > 35 anos	53	48,6%
Filhos com cromossomopatias	25	22,9%
História familiar de rearranjo cromossômico	4	3,7%
História familiar de erro inato do metabolismo	3	2,8%
Defeito de tubo neural prévio	1	0,9%
Outras (p.ex. filho polimalformado sem cariótipo)	23	21,1%
Total	109	100%

**Tabela 4 – Níveis de alfafetoproteína ( KUI / ml ) no líquido amniótico de gestantes entre 14 e 21 semanas**

Idade gestacional (semanas completas)	Número de amostras	mediana (KUI/ml)	M.M 0,5	M.M 2,0	M.M 2,5	M.M 3,0
14	2	16,32	8,16	32,64	40,80	48,96
15	21	14,36	7,18	28,72	35,90	43,08
16	37	13,43	6,72	26,86	33,58	40,29
17	19	10,93	5,47	21,86	27,33	32,79
18	12	8,22	4,11	16,44	20,55	24,66
19	8	7,35	3,68	14,70	18,38	22,05
20	3	5,62	2,81	11,24	14,05	16,86
21	7	4,47	2,24	8,94	11,18	13,41

M.M = múltiplo da mediana



**Fig.** - Níveis de alfafetoproteína (KUI/ml) no líquido amniótico de gestantes entre 14 e 21 semanas

o número de amostras analisadas para cada idade gestacional e seus respectivos valores de mediana. O gráfico acima representa os valores da tabela 4.

O declínio observado nos valores de AFP, entre 14 e 21 semanas, em nossa casuística está de acordo com os achados citados na literatura como referido anteriormente<sup>2,3</sup>.

**DISCUSSÃO**

A literatura<sup>2</sup> preconiza que todo serviço que venha a oferecer a dosagem de AFP como recurso diagnóstico defina uma curva de normalidade para sua população, como forma de contornar a variabi-

lidade individual. Um estudo<sup>9</sup> com delineamento similar ao nosso, apresenta uma proposição de uma curva normal de AFP no soro materno para a população brasileira.

Atualmente existe controvérsia no manejo das gestações com risco aumentado de defeitos de fechamento do tubo neural. A maioria dos grupos mantém a indicação clássica de dosagem de AFP no líquido amniótico no início do segundo trimestre, além dos estudos ultra-sonográficos<sup>2</sup>. Os grupos mais envolvidos com estudos morfológicos consideram que o avanço na resolução da ultra-sonografia permite a detecção de defeitos de fechamento do tubo neural tão precocemente quanto com 12 semanas através da ultra-sonografia transvaginal<sup>10</sup>, tornando este procedimento mais adequado. O ultra-som permite também identificar os defeitos fechados do tubo neural, bem como diagnosticar outras anormalidades morfológicas.

**CONCLUSÃO**

O estabelecimento de uma curva normal de AFP em nosso serviço permite a utilização deste exame para pacientes em risco de defeitos de fechamento do tubo neural. Permite também que amostras de líquido amniótico coletadas originalmente para outros testes, como análise citogenética ou metabólica, tenham seus valores de AFP determinados, de maneira a identificar fetos com níveis elevados

de AFP que necessitarão de estudos ultra-sonográficos mais detalhados pela possibilidade de defeitos morfológicos.

### SUMMARY

#### **Alphafetoprotein: amniotic fluid normal values between 14 and 21 weeks**

*BACKGROUND. To define the normal values of amniotic fluid alphafetoprotein in pregnant women, whose gestational ages range from 14 to 21 weeks, in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

*MATERIAL AND METHOD: One hundred thirty seven women with indication for amniocentesis were studied. The alphafetoprotein was measured in all samples using enzyme immunoassay. One hundred and nine normal pregnancies were selected. All of these fetuses had normal cariotype and had no malformation. They were not twins and their amniotic fluid samples were not bloody. These samples were divided by their gestational ages. Then the medians of the alphafetoprotein values and their multiples were calculated.*

*RESULTS. The medians of alphafetoprotein (KUI/ml) for each gestational age were as follows: 14 weeks: 16.32; 15 weeks: 14.36; 16 weeks: 13.43; 17 weeks: 10.93; 18 weeks: 8.22; 19 weeks: 7.35; 20 weeks: 5.62; 21 weeks: 4.47.*

*CONCLUSION. The establishment of alphafetoprotein normal values in our service allows us to use this assay for patients at risk of neural tube defects. It also makes possible to analyse samples sent for cytogenetic or metabolic studies, in order to identify elevated levels of alphafetoprotein, so that these fetuses could have a more detailed*

*sonography study to look for malformations. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(4): 273-6.]*

**KEY WORDS:** Alphafetoprotein. Amniotic fluid. Neural tube defects. Prenatal diagnosis.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daffos F, Forestier F. Les Malformations du Système Nerveux Central. In Daffos F, Forestier F eds. *Médecine et Biologie du Foetus Humain*, 1a ed. Paris, Maloine, 1988; 260-91.
2. Milunsky A. Maternal Serum Screening for Neural Tube and Other Defects. In Milunsky A ed. *Fetus: Diagnosis, prevention and treatment*. 3rd ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1992; 507-63.
3. Daffos F, Forestier F. Biologie du Sang Foetal. In Daffos F, Forestier F eds. *Médecine et Biologie du Foetus Humain*, 1a ed. Paris, Maloine, 1988; 79-123.
4. Isfer EV, Sanchez RC, Silva MM. Aparelho Digestivo e Parede Abdominal. In Isfer EV, Sanchez RC, Saito M eds. *Medicina Fetal*. 1a ed. Rio de Janeiro, Revinter, 1996; 118-63.
5. Brock DJH, Scrimgeour JB, Nelson MM. Amniotic fluid alphafetoprotein measurements in the early prenatal diagnosis of central nervous system disorders. *Clin Genet* 1975; 7: 163-9.
6. Crandall BF, Matsumoto M. Routine amniotic fluid alphafetoprotein measurements in 34.000 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 744-8.
7. Crandall BF, Matsumoto M. Routine amniotic fluid alphafetoprotein assay: Experience with 40.000 pregnancies. *Am J Med Genet* 1986; 24: 143-9.
8. Wathen NC, Campbell DJ, Kitau MJ, Chard T. Alphafetoprotein levels in amniotic fluid from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 380-2.
9. Moron AF, Abrahão AR, Garcia M et al. Alfafetoproteína no Soro Materno: Proposição de uma Curva de Normalidade para a População Brasileira entre 14 e 20 Semanas de Gestação. *Rev Bras Ginec Obstet* 1994; 16: 149-52.
10. Nicolaidis KH, Campbell S. Ultrasound Diagnosis of Congenital Abnormalities. In Milunsky A ed. *Fetus: Diagnosis, prevention and treatment*. 3rd ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1992; 593-648.