



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA JOÃO ASSUNÇÃO MAIA MARQUES

***MARCADORES ECOGRÁFICOS DO SEGUNDO TRIMESTRE E
RASTREIO DE ANEUPLOIDIA FETAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DRA HELENA RAQUEL ARANTES RODRIGUES CORTE REAL GONÇALVES
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ JOAQUIM DE SOUSA BARROS

MARÇO/2018

Resumo

Hoje em dia todas as grávidas devem ter ao seu dispor um programa de rastreio pré-natal de aneuploidia fetal que inclui testes bioquímicos (doseamentos no sangue materno) associados ao rastreio ecográfico. Sempre que possível o rastreio deve ser precoce e combinado (ecográfico + bioquímico). A informação obtida pela técnica ecográfica, que é valorizada para este rastreio combinado, é a da ecografia realizada no primeiro trimestre (1T). Quanto à ecografia levada a cabo no segundo trimestre, tem como principal propósito a confirmação de alguns dados obtidos na ecografia anterior, a identificação de malformações fetais e a pesquisa de alguns sinais – marcadores de aneuploidia fetal. Sendo que após a implementação do rastreio combinado do primeiro trimestre restaram algumas dúvidas quanto à eficácia da detecção de marcadores de aneuploidia fetal do segundo trimestre.

Assim, torna-se interessante discutir se os marcadores ecográficos presentes na ecografia do segundo trimestre têm ainda interesse no cálculo do risco de aneuploidia fetal, contribuindo para uma correção do risco individual e eventual técnica invasiva (amniocentese), permitindo um diagnóstico e uma possível interrupção médica da gravidez, visto que a ecografia do segundo trimestre é realizada antes do prazo legal para interrupção médica da gravidez.

Deste modo, com este trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina pretende-se desenvolver uma revisão bibliográfica sobre este tema. Analisar quais os marcadores ecográficos de aneuploidia passíveis de serem identificados na ecografia do segundo trimestre, perceber qual o seu valor e capacidade nessa detecção, as vantagens que trazem em associação com o rastreio pré-natal já instituído e o seu impacto na decisão futura do curso da gravidez.

Palavras-chave: SEGUNDO TRIMESTRE; ECOGRAFIA; MARCADORES; ANEUPLOIDIA; RASTREIO.

Abstract

Nowadays, all pregnant women should have at their disposal a prenatal screening program for fetal aneuploidy, which includes biochemical tests (maternal blood counts), associated with ultrasound screening. Whenever possible, screening should be precocious and combined (ultrasound + biochemical). The information obtained by the ultrasound technique, which is valued for this combined screening, is that of ultrasound performed in the first trimester. As for the second trimester, the main purpose is to confirm some data obtained in the previous ultrasound, the identification of fetal malformations and the diligence of some signs - markers of fetal aneuploidy. However, after the implementation of the combined first-trimester screening, doubts remain regarding the efficacy of markers detection of fetal aneuploidy in the second trimester.

Thus, it will be interesting to note that the ultrasound markers present in the second trimester ultrasound have an advantage in the individual calculation of fetal aneuploidy, participating in the risk recalculation and an eventual invasive technique (amniocentesis). So, they allow a diagnosis and the possibility of the medical interruption of pregnancy since the ultrasound of the second trimester is performed before the legal term for medical interruption.

Therefore, with this dissertation carried out for the master's degree in Medicine, it is intended to develop a bibliographical review on the subject, analyzing which echographic markers of aneuploidy can be identified in the second trimester ultrasound, their value and ability to detect, the advantages they bring in association with the prenatal screening already instituted and their impact on the future decision of the course of pregnancy.

Key words: SECOND TRIMESTER; ULTRASOUND; MARKERS; ANEUPLOIDIES; SCREENING

Índice

Resumo.....	2
Abstract	3
Lista de siglas e abreviaturas.....	5
Lista de figuras.....	6
Lista de tabelas.....	7
1 - Introdução	8
2 - Métodos.....	11
3 – Discussão.....	12
3.1 - Aneuploidia.....	12
3.2 - Ecografia na gravidez.....	12
3.3 - Rastreamento pré-natal de aneuploidia fetal.....	13
3.3.1 - Rastreamento Combinado do 1º trimestre:	14
3.3.2 - Rastreamento bioquímico do 2º trimestre com diferentes modalidades:.....	15
3.3.3 - Rastreamento Integrado.....	15
3.3.4 - Teste pré-natal não invasivo.....	16
3.3.5 - Rastreamento ecográfico	16
3.4 - Marcadores Minor.....	17
3.4.1 - Influência dos marcadores minor no cálculo do risco de aneuploidia fetal	18
3.5 - Trissomia 13.....	21
3.6 - Trissomia 18.....	22
3.7 - Trissomia 21 – Síndrome de Down.....	23
3.7.1 - Espessamento da prega da nuca	24
3.7.2 - Intestino hiperecogénico	26
3.7.3 - Pielectasia renal ligeira	2829
3.7.4 - Fémur e úmero curtos	30
3.7.5 - Foco hiperecogénico intracardíaco	31
3.7.5 - Quisto do plexo coróide	32
3.7.6 - Hipoplasia do osso do nariz	34
3.8 - Eficácia dos marcadores ecográficos na detecção de aneuploidias na sequência do rastreamento combinado do primeiro trimestre	36
3.9 - Eficácia dos marcadores minor no rastreamento em grávidas com obesidade.....	38
3.10 - Influência do resultado do rastreamento ecográfico do segundo trimestre na grávida.....	39
4 - Conclusão.....	42
5 – Agradecimentos.....	44
6 - Bibliografia:	45

Lista de siglas e abreviaturas

1ºT	Primeiro trimestre
AFP	α - fetoproteína
β -hCG	Hormona gonadotrofina coriônica humana
TN	Translucência da nuca
PAPP-A	Proteína plasmática associada à gravidez
uE3	Estradiol não conjugado
LR	Likelihood ratio
AAURA	Age-adjusted ultrasound risk assessment
T13	Trissomia 13
T18	Trissomia 18

Lista de figuras

1. Plano transversal da cabeça fetal mostrando espessamento da prega da nuca	26
2. Intestino hiperecogénico num feto com Síndrome de Down	28
3. Plano transversal abdominal mostrando pielectasia renal principalmente esquerda	29
4. Vista de quatro câmaras do coração mostrando um foco hiperecogénico intracardíaco no ventrículo esquerdo, num feto com Síndrome de Down às 17 semanas	32
5. Plano transversal da cabeça fetal mostrando quistos do plexo coróide	34
6. Secção sagital da cabeça fetal mostrando hipoplasia do osso nasal	35
7. Secção sagital da cabeça fetal mostrando ausência do osso nasal	35

Lista de tabelas

- 1.** Estimativas da taxa de detecção (TD), taxa de falsos positivos (TFP) e dos “likelihood ratios” (LR) positivos e negativos dos marcadores minor para a Síndrome de Down e LR estimado para os marcadores isolados. 20
- 2.** Likelihood Ratios (LR) para marcadores minor isolados em 4 estudos diferentes 20

1 - Introdução

As aneuploidias constituem uma anomalia cromossômica com uma prevalência relativamente baixa na nossa população (0,5% a 2%), [1] contudo, contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade perinatal. As principais aneuploidias identificadas no curso da gravidez por ordem decrescente de incidência são: a Síndrome de Down (trissomia 21), a Síndrome de Edward (trissomia 18) e a Síndrome de Patau (trissomia 13).

Desta forma o rastreio pré-natal da presença de aneuploidias fetais, tal como o diagnóstico pré-natal das mesmas, tem um importante papel no seguimento da gestação e permitem assegurar a qualidade da vigilância pré-natal. Assim, todas as mulheres grávidas devem ter à sua disposição um programa de rastreio de aneuploidia fetal. São classificadas, em função do resultado dos testes, em diferentes graus de risco de forma a que sejam orientadas para o diagnóstico pré-natal apenas as grávidas com risco elevado de aneuploidia. Desta forma é limitada a realização de testes invasivos de diagnóstico que têm um risco de perda fetal associado de 0,5 a 1%. [2]

Vários métodos de rastreio têm sido desenvolvidos com o objectivo de identificar uma grávida com risco aumentado de aneuploidia fetal. Tendo em conta que a prevalência dessas alterações cromossômicas aumenta com a idade materna, esta foi precisamente o primeiro método utilizado para a selecção das grávidas de risco elevado. Este método teve início antes da década de 80 e consistia mais concretamente na avaliação da idade materna à altura do parto, sendo estipulada uma idade superior a 35 anos como limiar para que a grávida fosse considerada de risco elevado. Assim, se a grávida tinha idade superior a 35 anos deveria ser-lhe oferecida a amniocentese e estudo do cariotipo das células fetais. Contudo, durante os anos iniciais da sua implementação, este rastreio reconhecia apenas cerca de 5% das grávidas

como sendo candidatas à realização de amniocentese, com capacidade de detetar apenas 30% dos casos de Síndrome de Down. [3]

No decorrer dos anos 80 vários investigadores reportavam a presença de alterações ecográficas que se associam a aneuploidias. Começavam então a ser descritos os marcadores minor com resultados promissores. [4] A pesquisa destes marcadores deu origem à chamada ecografia genética que passou a integrar o plano de vigilância pré-natal. Trata-se de uma avaliação ecográfica detalhada realizada no segundo trimestre (idealmente entre as 20-22 semanas). Aqui não são apenas registados parâmetros biométricos fetais ou a presença de malformações estruturais do feto, mas é também avaliada a presença de outras alterações mais subtis, os designados marcadores minor, que não constituem verdadeiras malformações, mas podem estar associados a aneuploidias. [5, 6] Serão precisamente estes marcadores minor o assunto a abordar neste trabalho.

Foi também na década de 80 que surgiram os primeiros marcadores bioquímicos doseáveis no sangue materno que vieram modificar profundamente a metodologia do rastreio pré-natal de aneuploidias. Começou com Cuckle et al [7] que propôs um programa de rastreio baseado nos baixos níveis de α -fetoproteína (AFP). De seguida Bogart et al [8] constata a presença do aumento dos níveis da hormona gonadotrofina coriónica humana (β -hCG) total no sangue das grávidas com fetos com Síndrome de Down e baixos níveis nos fetos com trissomia 18. E Canik et al. [9] observa reduzidos níveis de estradiol não conjugado em grávidas com fetos portadores da aneuploidia. Já nos anos 90 vários estudos revelaram mais um marcador serológico associado ao segundo trimestre, o aumento da inibina-A. Sendo assim, no início da década de 90 estava em vigor um teste quadruplo de rastreio pré-natal, compreendendo os quatro marcadores descritos (AFP, β -hCG, estriol e inibina-A).

Posteriormente, já nas últimas duas décadas, e dando ênfase à ecografia como uma ferramenta de rastreio com a descrição de um marcador “major” - a translucência da nuca, o rastreio pré-natal de aneuploidias foi trazido para o primeiro trimestre. Assim, os marcadores utilizados no rastreio do primeiro trimestre consistem em marcadores ecográficos como a Translucência da nuca (TN), combinados com marcadores bioquímicos (β -hCG livre e a Proteína A plasmática associada à gravidez - PAPP-A) que associados à idade materna dão origem ao designado rastreio combinado. [2, 10, 11] Este trouxe a vantagem da identificação precoce de aneuploidia fetal, com uma taxa de detecção para Síndrome de Down de 82 a 87% com uma taxa de falsos positivos de 5%. [12]. Atualmente este é o método de rastreio que demonstra maior eficácia. Esta antecipação do rastreio facilita as situações em que a interrupção da gravidez é desejada e acontece numa fase inicial da gravidez antes de serem sentidos os movimentos fetais, sendo menos penosa para a grávida e para o casal.

Apesar de ser consensual de que o rastreio combinado do primeiro trimestre é o teste mais robusto e que é realizado no melhor período para o rastreio de aneuploidias, a avaliação ecográfica do segundo trimestre também integra o programa de rastreio pré-natal. Com este trabalho, pretende-se perceber o papel dos marcadores ecográficos no segundo trimestre no rastreio de aneuploidias nos dias de hoje e sua eficácia na sequência do rastreio combinado do primeiro trimestre. Será feita uma exposição sobre os métodos de rastreio atualmente existentes e sobre cada marcador minor mais prevalente, discutida a sua capacidade de detecção de aneuploidias e avaliadas as vantagens destes marcadores quando associados ao rastreio combinado, assim como discutido o impacto na decisão futura do curso da gravidez.

2 - Métodos

A pesquisa da literatura foi realizada através da base de dados PubMed, com restrição a publicações escritas em inglês. O período de pesquisa considerado foi o compreendido entre 1984 a 2017, com principal enfoque nos últimos anos, sendo a maioria das referências posteriores a 2010.

A lista de publicações foi gerada através da pesquisa dos termos: “soft-markers”, “screening”, “aneuploidies”, “ultrasound”. Sendo que a escolha das publicações foi conseguida pelos resumos, para que fossem identificados os artigos que melhor se enquadravam no objectivo do trabalho.

3 – Discussão

3.1 - Aneuploidia

Aneuploidia é definida como uma condição em que há alteração no número total de cromossomas (a existência de um ou mais cromossomas extra ou a sua ausência), resultando num desequilíbrio numérico. [12] As aneuploidias mais comuns são as trissomias, tais como a trissomia 21 (Síndrome de Down) com uma incidência de 1 em 800 nados vivos, a trissomia 18 (Síndrome de Edward) com uma incidência de 1 em 6000 e a trissomia 13 (síndrome de Patau) com uma incidência de 1 em 12500 nascimentos. Contudo, a prevalência destas condições aumenta com a idade materna. [13] Apesar da prevalência destas anomalias na população em geral ser considerada reduzida, tem vindo a aumentar ao longo dos últimos 25 anos como consequência do aumento da idade materna. [10], contribuindo significativamente para o aumento da morbilidade e mortalidade perinatal, sendo por isso importante o seu rastreio e diagnóstico pré-natal. [14]

Ao longo deste trabalho será dado mais ênfase à Síndrome de Down, por ser a aneuploidia mais prevalente, resultando em mais nados vivos, condicionando morbilidade elevada, sendo assim a que melhor ilustra a importância de realização de rastreio.

3.2 - Ecografia na gravidez

A ecografia obstétrica é um exame de imagem de grande relevo na vigilância da gravidez, como ferramenta médica veio permitir uma elevada qualidade na avaliação do desenvolvimento fetal. Para além disso, junto da sociedade, tem um importante papel no início da relação materna com o feto, por contribuir para a concretização do novo ser.

No Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de baixo risco em vigor em Portugal [15] está contemplada a realização de 3 exames ecográficos ao longo dos 3 trimestres de gestação. O período estabelecido para a sua realização está definido entre as 11 – 13 semanas e 6 dias, entre as 20 – 22 semanas e entre as 30 – 32 semanas. Cada uma destas ecografias tem como função avaliar determinados parâmetros bem estabelecidos, tais como a viabilidade fetal, determinar a idade gestacional, diagnosticar malformações através da avaliação detalhada da morfologia fetal e monitorizar o crescimento e bem estar fetal.

Assim, um dos objetivos subjacente à realização dos exames ecográficos é a pesquisa de marcadores contribuindo para o rastreio pré-natal de aneuploidia fetal.

3.3 - Rastreio pré-natal de aneuploidia fetal

Este rastreio permite identificar dois grandes grupos de gravidezes relativamente ao risco de aneuploidia fetal: – grávidas de baixo risco para aneuploidia fetal, onde o resultado do teste de rastreio pré-natal implementado é negativo, ou seja, está a baixo de um ponto de corte previamente estabelecido; – grávidas com alto risco, onde o resultado do teste de rastreio pré-natal indica um risco elevado da presença de aneuploidia, superior ao ponto de corte estabelecido. Posto isto, as grávidas com o rastreio positivo devem ser orientadas para uma consulta de diagnóstico pré-natal, onde serão informadas das opções que têm disponíveis, como técnicas invasivas para diagnóstico. Ao contrário, às grávidas com rastreio negativo, não deverá ser oferecido outro teste de detecção de aneuploidias fetais, uma vez que resultaria num aumento dos resultados falsos-positivos e colocar-se-ia a opção de um exame invasivo que não é isento de riscos para a gravidez, nomeadamente risco de perda fetal.

Segundo as indicações tradicionais para o diagnóstico pré-natal, a idade superior a 35 anos seria uma das situações em que se considera a gravidez como sendo de risco elevado para a aneuploidia fetal. Inicialmente, e sabendo-se que a incidência de aneuploidia fetal aumenta com a idade materna tinha-se apenas em conta a idade materna à altura do parto para determinação do grau de risco de aneuploidias. [16] Contudo, hoje em dia, com o desenvolvimento dos métodos de rastreio pré-natal já descritos (ecografia + bioquímica), a idade materna é considerada no cálculo do risco individual mas não deve ser usada como único determinante de risco no rastreio de aneuploidia fetal, ou seja, indicador para diagnóstico pré-natal. [12] Atualmente este critério isolado está associada a uma taxa de detecção de apenas 40% com uma taxa de falsos positivos de 15%. [17]

Assim, os métodos de rastreio pré-natal que fazem parte do programa de rastreio nacional baseiam-se em sinais ecográficos e em alteração dos valores dos marcadores serológicos maternos. Estes dois critérios são avaliados de várias formas segundo diferentes metodologias de rastreio pré-natal, contudo as mais eficazes são o rastreio combinado do primeiro trimestre e o rastreio bioquímico do segundo trimestre.

3.3.1 - Rastreio Combinado do 1º trimestre:

O rastreio do 1º trimestre deve ser realizado entre as 11 semanas e as 13 semanas e 6 dias e inclui a idade materna e informação ecográfica e bioquímica: (1) a avaliação da translucência da nuca (TN) e em algumas situações um marcador adicional como a ausência do osso do nariz. [18] Uma translucência da nuca aumentada é frequentemente definida como $> P 95$ para a idade gestacional determinada pelo comprimento cario-caudal e está isoladamente associada a aneuploidia fetal (mais precisamente à Síndrome de Down) ou malformações fetais (sobretudo cardíacas); (2) a avaliação da β -hCG livre no sangue materno juntamente com a PAPP-A.

3.3.2 - Rastreamento bioquímico do 2º trimestre com diferentes modalidades:

O rastreamento bioquímico de segundo trimestre pode ser realizado entre as 15 semanas e as 22 semanas e 6 dias de gestação, mas o período mais adequado será entre as 16 semanas e as 18 semanas, uma vez que neste período se consegue otimizar o rastreamento de defeitos do tubo neural. Este rastreamento baseia-se na avaliação no segundo trimestre dos níveis séricos de hCG, que mostram estar elevados em grávidas com fetos afetados por Síndrome de Down; de alfa fetoproteína (AFP) que mostram estar diminuídos; inibina A que mostram estar elevados e estriol não conjugado (uE3) que mostram estar diminuídos.

- Teste duplo: inclui hCG e AFP
- Teste triplo: inclui hCG, AFP e uE3
- Teste quádruplo: inclui hCG, AFP, uE3 e inibina A

É importante uma datação correta da gravidez no momento em que são colhidas as amostras sanguíneas para uma maior precisão do rastreamento, uma vez que os doseamentos vão ser interpretados em função de desvios relativamente às medianas para cada idade gestacional. Combinando estes resultados com fatores maternos como a idade, o peso, a raça, a presença de diabetes e o número de fetos na gravidez, é calculada a estimativa do risco de aneuploidia.

3.3.3 - Rastreamento Integrado

O rastreamento pré-natal de aneuploidias pode ser melhorado ao combinar análises efetuadas em diferentes momentos da gravidez e ao combinar marcadores ecográficos com marcadores bioquímicos, uma vez que estes são independentes. [19] Assim o rastreamento integrado inclui informação obtida no primeiro e segundo trimestre, ou seja, resulta de um algoritmo que inclui o risco obtido no teste combinado do primeiro trimestre com o risco

obtido no teste bioquímico do segundo trimestre. Com o rastreio integrado consegue-se um rácio de detecção aproximadamente de 95% com um rácio de 5% de falsos positivos. [12, 19]

O uso de vários testes de rastreio de forma sequencial e independente não é contudo recomendado, pois resultaria em rácios de falsos positivos inaceitavelmente elevados (maiores que 10%). [19]

3.3.4 - Teste pré-natal não invasivo

O teste pré-natal não invasivo utiliza DNA fetal livre presente no sangue materno como um meio de detecção de aneuploidia fetal em grávidas de risco elevado. Esta tecnologia tem emergido em alguns centros, contudo continua a ter ainda um acesso limitado às grávidas em geral, pelo custo elevado que representa e pelos recursos que necessita. Contudo, é de facto um método promissor, tendo associado taxas de detecção superiores a 99% com taxas de falsos positivos inferiores a 1% e sendo uma técnica não invasiva [20] e portanto não associada a risco de perda fetal.

3.3.5 - Rastreio ecográfico

Por último, a avaliação ecográfica do segundo trimestre é outro método de rastreio pré-natal (não só de malformações congénitas mas também de aneuploidia fetal). De seguida é apresentado e discutido o contributo da presença de marcadores minor para o cálculo do risco de aneuploidia fetal.

3.4 - Marcadores Minor

As aneuploidias fetais estão associadas ao desenvolvimento de alterações estruturais, daí o papel da ecografia na detecção precoce de algumas dessas manifestações. Os achados ecográficos presentes no segundo trimestre podem incluir anomalias estruturais major e achados subtis não estruturais, a que se dá o nome de marcadores minor. Ao contrário das anomalias estruturais, de uma maneira geral, os marcadores minor de aneuploidia fetal não têm significado patológico só por si. Estes são marcadores inespecíficos, uma vez que estão presentes numa grande percentagem dos fetos normais, são por vezes transitórios no decurso da gestação e geralmente não necessitam de intervenção neonatal. [21] São então sinais ecográficos que não são consideradas verdadeiras anomalias fetais, mas que ocorrem mais frequentemente em fetos portadores de aneuploidia.

Os marcadores minor associados a aneuploidia fetal, principalmente à Síndrome de Down, foram identificados pela primeira vez nos anos 80. Estes inicialmente foram desenvolvidos com o objectivo de rastreio de grávidas com idade inferior a 35 anos, uma vez que às grávidas com idade superior já lhes era oferecida a amniocentese. Mais tarde, a pesquisa dos marcadores minor estendeu-se também as grávidas de idade avançada e a outras grávidas de risco, com o objectivo de se recalcularem o risco à priori de aneuploidia, com a possibilidade de o reduzir e assim diminuir a utilização de técnicas de diagnóstico invasivo, quando desnecessárias. [22]

Os marcadores minor mais comuns são o espessamento da prega da nuca, o intestino hiperecogénico, o fémur e úmero curtos, a pielectasia renal ligeira, o foco hiperecogénico intracardíaco, o/os quisto do plexo coróide e a hipoplasia do osso do nariz. Para além destes têm sido descritos outros marcadores tais como a braquicefalia, a face plana, o defeito septal auriculoventricular, a atresia duodenal, o “sandal gap” e a clinodactilia do 5º dedo. [23]

Para que um marcador seja útil num rastreio, este deve ser sensível, ao estar presente num grande número de fetos com doença, ser específico, ao ser raro em fetos normais, ser facilmente detetável na ecografia convencional e estar presente no segundo trimestre cedo o suficiente para que a interrupção da gravidez possa ser uma opção. [19] De seguida serão analisados os principais marcadores minor no sentido de perceber o seu valor como marcadores de rastreio.

3.4.1 - Influência dos marcadores minor no cálculo do risco de aneuploidia fetal

A presença destes marcadores na ecografia do segundo trimestre permite aumentar a sensibilidade e a especificidade do rastreio de aneuploidias. Contudo existem vários fatores que fazem variar o valor dos marcadores minor, contribuindo para uma elevada taxa de falsos positivos, como a idade gestacional, a presença de um marcador isolado, a sensibilidade da ecografia para a deteção das anomalias, os critérios considerados para achados ecográficos positivos e as diferentes aneuploidias. [17] Combinando a presença de anomalias major com marcadores minor, estes são identificados em aproximadamente 50% a 70% dos fetos com Síndrome de Down, em 80% dos fetos com trissomia 18 e em 90% dos fetos com trissomia 13. [21] Relativamente à presença de um marcador isolado, esta é a principal razão das elevadas taxas de falsos positivos (12% a 15%), devido à sua baixa especificidade, uma vez que são frequentes em grávidas de baixo risco, portadoras de fetos cromossomicamente normais. Os marcadores minor só por si não são indicação para um teste de diagnóstico invasivo, devendo assim ser integrados num cálculo de risco que englobe o risco à priori calculado.

Desta forma, para que seja obtido um risco de aneuploidia o mais fiável possível, foi estudado o grau de risco para cada marcador minor sendo determinado o seu “likelihood

ratio” (LR). O LR de cada marcador é calculado pela divisão da incidência de um dado marcador nos fetos com Síndrome de Down pela sua incidência em fetos normais ($LR = \text{sensibilidade} / \text{falsos positivos}$). Assim o LR é um meio estatístico que permite modificar o risco à priori dado pela idade materna ou já corrigido com o rastreio combinado. A ausência de marcadores minor na ecografia do segundo trimestre irá reduzir esse risco e contrariamente, a detecção de marcadores irá aumentá-lo, sendo que o risco aumenta com o número de marcadores identificados. Por serem considerados marcadores independentes é então possível multiplicar o valor do risco previamente obtido pelo LR positivo referente aos marcadores identificados e pelo LR negativo referente aos marcadores que não estejam presentes. [19, 23] Assim, o LR para um marcador individual isolado resulta da multiplicação do LR positivo desse marcador pelo LR negativo de cada um de todos os outros marcadores ausentes. A multiplicação do LR pelo risco relativo à idade materna corresponde especificamente ao método AAURA (“Age-adjusted ultrasound risk assessment”). Neste cálculo, com o aumento da idade materna, a sensibilidade para a detecção de Síndrome de Down e a taxa de falsos-positivos aumentam, o que mesmo assim é vantajoso, na medida em que se se avaliar o risco de aneuploidia apenas pela idade materna seria oferecida amniocentese a todas as grávidas com mais de 35 anos. E no caso das grávidas mais jovens, consegue-se reduzir a taxa de falsos positivos decorrentes da baixa especificidade dos marcadores, continuando com uma sensibilidade satisfatória de 61,5%. [24]

A Tabela 1 é adaptada de uma meta-análise, realizada por Agathokleous M, et al, [25] (a que foi desenvolvida mais recentemente) onde foram reunidos vários LR estimados relativamente a marcadores minor associados com a Síndrome de Down.

A Tabela 2 reúne LR de marcadores isolados resultantes de 4 estudos, sendo uma adaptação de Nyberg DA et al. [26]

Tabela 1 Estimativas da taxa de detecção (TD), taxa de falsos positivos (TFP) e dos “likelihood ratios” (LR) positivos e negativos dos marcadores minor para a Síndrome de Down e LR estimado para os marcadores isolados.

Marcador minor	Taxa de detecção (95% IC) (%)	Taxa de falsos-positivos (95% IC) (%)	LR+ (95% IC)	LR- (95% IC)	LR do marcador isolado
Foco hiperecogenico intracardíaco	24.4 (20.9-28.2)	3.9 (3.4-4.5)	5.83 (5.02-6.77)	0.80 (0.75-0.86)	0.95
Espessamento da prega da nuca	26.0 (20.3-32.9)	1.0 (0.5-1.9)	23.30 (14.35-37.83)	0.80 (0.74-0.85)	3.79
Intestino hiperecogenico	16.7 (13.4-20.7)	1.1 (0.8-1.5)	11.4 (9.05-14.47)	0.90 (0.86-0.94)	1.65
Ligeira pielectasia	13.9 (11.2-17.2)	1.7 (1.4-2.0)	7.63 (6.11-9.51)	0.92 (0.89-0.96)	1.08
Encurtamento do fémur	27.7 (19.3-38.1)	6.4 (4.7-8.8)	3.72 (2.79-4.97)	0.80 (0.73-0.88)	0.61
Encurtamento do úmero	30.3 (17.1-47.9)	4.6 (2.8-7.4)	4.81 (3.49-6.62)	0.74 (0.63-0.88)	0.78
Ausência/hipoplasia do osso do nariz	59.8 (48.9-69.9)	2.8 (1.9-4.0)	23.27 (14.23-38.06)	0.46 (0.36-0.58)	6.58

Tabela 2 Likelihood Ratios (LR) para marcadores minor isolados em 4 estudos diferentes

Marcador minor	AAURA [24] LR (N=1042)	Nyberg et al. [26] LR (95% IC) (N=8830)	Smith-Bindman et al. [52] LR (95% IC) (N=meta-análise>131000)	Agathokleous M, et al.[25] LR (N=meta-análise>2526)
Foco hiperecogenico intracardíaco	2	1.8 (1.0-3.0)	2.8(1.5-5.5)	0.95
Espessamento da prega da nuca	18.6	11 (5.5-22)	17 (8-38)	3.79
Intestino hiperecoganico	5.5	6.7 (2.7-16.8)	6.1(3-12.6)	1.65
Pielectasia renal	1.5	1.5 (0.6-3.6)	1.9 (0.7-5.1)	1.08
Encurtamento do fémur	2.2	1.5 (0.8-2.8)	2.7(1.2-6)	0.61
Encurtamento do úmero	2.5	5.1 (1.6-16.5)	7.5(4.7-12)	0.78
Ausência/hipoplasia do osso do nariz	-	-	-	6.58

IC, intervalo de confiança

Segundo Nyberg et al. [26] na presença de pelo menos um marcador, o risco de Síndrome de Down aumenta para o dobro em relação ao risco que tenha sido anteriormente estimado, aumenta em 10 vezes na presença de 2 marcadores e aumenta em mais de 100 vezes na presença de 3 ou mais marcadores. Já Kataguiri MR et al. [14] concluiu quando identificado um marcador o risco aumenta 10,5 vezes e quando identificados 2 ou mais

marcadores o risco aumenta 13,5 vezes. O resultado oposto também é descrito por Agathokleous M, et al. [25], que conclui que segundo estudos de incidência da ausência de marcadores minor em fetos com Síndrome de Down e em fetos euploides o risco desta aneuploidia reduz 2,7 vezes e que segundo a estimativa da combinação dos LR na ausência de marcadores minor o risco reduz entre 7,7 e 8,3 vezes.

Antes da estimativa do LR, outro sistema tinha sido criado. Na tentativa de otimização da gestão dos marcadores ecográficos em 1992, Benacerraf et al [27], desenvolveram uma pontuação em que eram atribuídos 2 pontos a anomalias estruturais major e ao espessamento da prega da nuca e era atribuído 1 ponto na presença de outros marcadores minor. Após a soma dessa pontuação, se maior ou igual a 2, era oferecida a amniocentese. Esta abordagem tentava evitar os elevados falsos positivos decorrentes da detecção de um marcador isolado, com a exceção do espessamento da prega da nuca que é considerado um marcador mais específico e sensível. Com a aplicação deste índice conseguia-se uma sensibilidade de detecção de Síndrome de Down de 81% e uma taxa de falsos positivos de 4,4%.

3.5 - Trissomia 13

A trissomia 13 (T13) tem uma incidência de 1 em 12500 nascimentos e está associada a um défice cognitivo severo e a várias anomalias estruturais. Tendo em conta tais defeitos congénitos um número muito reduzido de crianças sobrevive para além das primeiras semanas de vida. Assim, devido a essa severidade clínica, a detecção ecográfica é muito útil.

Na ecografia do segundo trimestre podem ser identificadas várias anomalias estruturais major que se associam à doença, sendo as malformações do sistema nervoso

central as mais comuns. Estas incluem holoprosencefalia, agenesia do corpo caloso, malformações cerebelares e defeitos no tubo neural. Outros achados comuns estão relacionados com a face, como ciclopia, fenda labial e do palato e displasia renal cística, artéria umbilical única, malformações cardíacas e ósseas. [13, 21]

Os marcadores minor que se associam à trissomia 13 são a ventriculomegalia, quisto do plexo coróide (estudo de Snijders RJM et al [28] em 690 fetos com ventriculomegalia, 10 tinham T13 e em 1806 fetos com quistos do plexo coróide identificados, 11 tinham T13), intestino hiperecogénico (17,9% dos fetos com T13), [29] pielectasia renal ligeira e foco hiperecogénico intracardíaco (39% dos fetos com T13 [30] comparativamente com 14,3% [29] e 33,3% [31]). A combinação deste último com uma aparente hipoplasia do coração esquerdo é uma característica considerada padrão desta doença. [21]

3.6 - Trissomia 18

A trissomia 18 (T18) ou Síndrome de Edwards é uma aneuploidia com incidência de 1 em 5500 nascimentos. Esta doença está associada a várias malformações graves, que devido a sua severidade levam à morte in útero ou nos primeiros meses de vida pós-natal. [32]

Clinicamente a T18 pode afetar qualquer sistema de órgãos. Na ecografia do segundo trimestre são identificadas várias anomalias estruturais major como higroma cístico, defeitos do tubo neural, hérnia diafragmática, onfalocelo, artéria umbilical única, malformações cardíacas, génito-urinárias e ósseas. [13, 21] Segundo Papp C et al, [29] num total de 70 fetos com T18, 87% apresentava anomalias major e 94,3% apresentavam ambos os achados ecográficos (quer anomalias major, quer marcadores minor).

Relativamente aos marcadores minor, 80% dos fetos com T18 têm pelo menos um marcador presente. Os mais frequentes são o quisto do plexo coróide e a pielectasia renal ligeira (incidência de 17,1%). [29] Ambos serão descritos em seguida quando associados à Síndrome de Down. O quisto do plexo coróide está presente em 30 a 40% dos fetos com T18 e isolado apenas em 7,1%. [21, 29] Segundo Watson WJ. et al. [33] numa análise a 98 fetos com T18 no segundo trimestre, foram identificados 39 fetos com quisto do plexo coróide (48%) e não foi detetado nenhum de forma isolada. Este é assim um marcador muito frequente na T18, estando presente em aproximadamente um terço dos fetos com esta aneuploidia. [32] Contudo, como marcador isolado não é indicação para amniocentese (LR <2). No entanto, o quisto do plexo coróide está maioritariamente associado a outros achados ecográficos e quando detetado está indicado uma avaliação ecográfica detalhada com a intenção de os excluir. Para além da pesquisa de alterações anatómicas, o exame ecográfico deve ter em atenção as medidas biométricas fetais, pois durante o segundo trimestre os parâmetros de crescimento fetal estão abaixo do percentil cinco em aproximadamente 50% dos fetos com T18. [33]

3.7 - Trissomia 21 – Síndrome de Down

A Síndrome de Down é a aneuploidia fetal mais frequente, com uma incidência de 1 em 800 nascimentos. A apresentação clínica pode ser muito variável, mas tem formas mais comuns com características fenóticas específicas, nomeadamente faciais e baixa estatura, défice intelectual, malformações cardíacas congénitas (alterações do canal auriculoventricular e no septo ventricular), atresia intestinal, leucemia na infância e doença de Alzheimer precoce. Algumas destas alterações são detetáveis na ecografia do segundo trimestre e constituem as principais malformações major (alterações cardíacas, atresia duodenal e

higroma cístico). [13] Estes marcadores têm uma elevada sensibilidade para a Síndrome de Down e são indicação específica para que seja oferecido o diagnóstico invasivo. Contudo, têm uma baixa sensibilidade, o que os torna pouco úteis no rastreio populacional. Por exemplo, relativamente à atresia duodenal, está presente 40% dos fetos com a doença, mas é detetado em apenas 8%. Segundo um estudo de Papp C et al [29] em 207 fetos com Síndrome de Down, foram identificadas ecograficamente, no segundo trimestre, anomalias estruturais em 28,5% e em 63,8% foram identificadas achados ecográficos incluindo malformações estruturais e marcadores minor. Comparativamente com as aneuploidias anteriores, os fetos com Síndrome de Down têm os marcadores ecográficos presentes mais tardiamente, já no segundo trimestre. [19]

Os marcadores minor estão também muito associados ao rastreio da Síndrome de Down, sendo a aneuploidia com maior número de marcadores descritos e sobre a qual se desenvolvem mais estudos no sentido de se avaliar a efetividade e de se aperfeiçoar a função como adjunta do rastreio pré-natal desta doença. Os marcadores minor mais comuns e mais rotineiramente avaliados são o espessamento da prega da nuca, intestino hiperecogénico, fémur e úmero curtos, pielectasia renal ligeira, foco hiperecogénico intracardíaco, quisto do plexo coróide e hipoplasia do osso do nariz.

3.7.1 - Espessamento da prega da nuca

O espessamento da prega da nuca foi pela primeira vez associado à Síndrome de Down em 1985 por Benacerraff et al [34] e foi responsável pelo desenvolvimento da pesquisa de outros marcadores ecográficos. Este consiste num espessamento da pele na zona posterior do pescoço do feto. Sendo a medição feita desde o bordo externo do osso occipital até ao

bordo exterior da pele, obtida no plano transverso da cabeça habitualmente usado para avaliação da foça posterior. O marcador diz-se positivo quando o valor obtido, numa ecografia entre as 14 e as 22 semanas, é ≥ 6 mm. [5, 35] O espessamento da prega da nuca deve ser distinguido do higroma cístico (estrutura sacular de paredes finas, preenchida com linfa) [d] que ocorre na mesma localização. [6]

O espessamento da prega da nuca é amplamente considerado o marcador minor com melhor associação à Síndrome de Down. Tem atribuído um LK positivo de 11 – 18,6, com uma sensibilidade entre os 40% e 50% e mais de 99% de especificidade para a Síndrome de Down. [26] Estes valores têm sido concordantes de acordo com vários autores. Segundo Katagiri MR et al, [14] que realizaram um estudo cohort retrospectivo com 889 gravidezes, com idade materna igual ou superior a 35 anos, onde avaliaram a presença de vários marcadores minor, concluíram para o espessamento da prega da nuca uma sensibilidade de 39% e uma especificidade de 96%. Num estudo de Papp C et al [29] em que foram avaliados 207 fetos com Síndrome de Down, o marcador minor mais vezes identificado foi o espessamento da prega da nuca, em 28% dos fetos. Noutro estudo cohort retrospectivo de Bromley et al, [36] foram avaliados 9692 fetos, 42 tinham Síndrome de Down e os marcadores minor foram identificados em 2 grupos de fetos: em 14 fetos que apresentavam alterações ecográficas no segundo trimestre e tinham a doença, sendo que destes 14, 5 tinham espessamento da prega da nuca (35,7%); em 1272 que tinham apresentado uma avaliação anatómica normal, sendo que o espessamento da prega da nuca estava presente em 12 fetos, dos quais 5 vieram a confirmar-se que tinham a doença. Estes dados reforçam a importância do espessamento da prega da nuca principalmente em fetos com rastreio prévio normal.

Contudo, existe evidência de que a espessura da prega da nuca varia com a idade gestacional. Assim, para que as taxas de deteção sejam mantidas e sem que se aumentem os falsos positivos, a idade gestacional deverá fazer parte dos pontos de corte utilizados ou

poderá ser utilizada uma comparação entre o espessamento da prega da nuca e outros parâmetros biométricos, como o diâmetro biparietal. Para tal foi desenvolvida uma equação segundo a avaliação de fetos euploides (média do espessamento da nuca = $0.6685 + (0.0516 \times \text{diâmetro biparietal})$). [6, 21] Desta forma, o espessamento da prega da nuca é responsável por um risco elevado de Síndrome de Down e quando detetado isoladamente é indicação para que seja oferecido um teste de diagnóstico pré-natal.

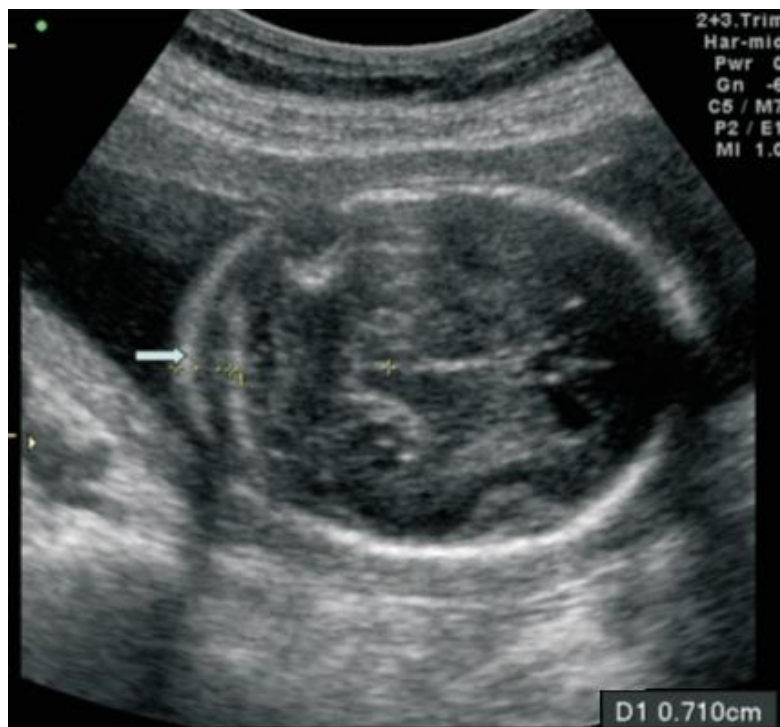


Figura 1. Plano transversal da cabeça fetal mostrando espessamento da prega da nuca. Adaptado de Van den Hof MC et al. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound (2005) [38]

3.7.2 - Intestino hiperecogénico

Intestino hiperecogénico pode ser identificado na avaliação ecográfica do segundo trimestre e é definido como a identificação de uma ecogenicidade homogénea do intestino fetal igual à ecogenicidade do osso envolvente, mesmo após a diminuição do ganho na imagem. [32] Este é um critério de interpretação subjetiva, sendo classificado de levemente,

moderadamente a marcadamente ecogénico, correspondendo respetivamente a um grau 1, 2 e 3. [37] Assim o grau 2 sugere uma ecogenicidade igual à do osso, enquanto o grau 3 sugere uma ecogenicidade superior. [38] Se apenas o grau 3 for considerado como marcador positivo, consegue-se um LR mais elevado, contudo uma sensibilidade mais reduzida.

Este é um dos marcadores minor com menor especificidade, uma vez que é detetado em 0.2 a 1.4% de todas as ecografias do segundo trimestre. Isto deve-se ao facto do intestino hiperecogénico também poder estar associado a malformações congénitas intestinais, ingestão de sangue intra-amniótico pelo feto ou pode estar presente como marcador de outras patologias (fibrose quística, infeção por citomegalovirus e restrição de crescimento fetal). Desta forma, quando identificado, é recomendado uma avaliação concomitante destas condições.

Contudo, este é um dos marcadores minor com melhor associação à Síndrome de Down, com um LR de 5,5 – 6,7. De acordo com a meta-análise realizada por Agathokleous M, et al, [25] o intestino hiperecogénico tem um LR positivo estimado de 11,4. Num estudo de cohort retrospectivo de Souter VL et al, [6] foram analisados 72 fetos com Síndrome de Down, em 72,2% dos fetos foram identificados um ou mais marcadores minor, sendo que o intestino hiperecogénico estava presente em 15,3% (n=11) e como marcador isolado em 1,4% (n=1).

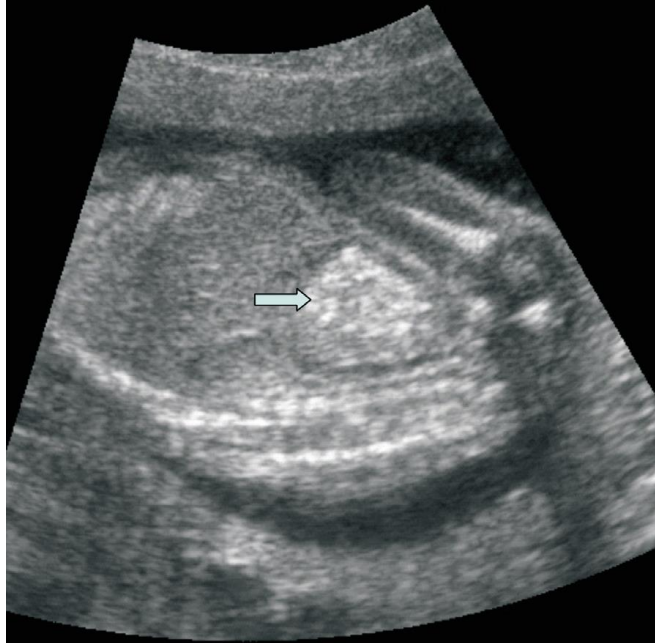


Figura 2. Intestino hiperecogénico num feto com Síndrome de Down.
Adaptado de Van den Hof MC et al. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound (2005) [38]

3.7.3 - Pielectasia renal ligeira

A pielectasia renal é definida como sendo uma dilatação da pélvis renal, correspondendo a um espaço hipoeecogénico e com a dimensão ântero-posterior máxima medida segundo um plano transversal abdominal. Os valores que a definem variam entre alguns autores, sendo que o mais aceite é >3 a 4 mm e menor que 10 mm. [5] Quando a dimensão da pélvis renal é superior a 10 mm deve ser considerado o equivalente a hidronefrose congénita e ser feito o seguimento ecográfico no terceiro trimestre. [38] A pielectasia renal ligeira tem uma prevalência um pouco maior em fetos com Síndrome de Down, mas também está presente em fetos normais, tal como é comum entre os marcadores minor. Sendo até mais frequente no sexo masculino, contudo, esta maior incidência de acordo com o sexo, traduz-se num LR para aneuploidia menor em rapazes. [5] Considerando-se o limite de maior que 3 mm, concluiu-se uma prevalência de pielectasia renal de 3% em fetos normais. [21] E foi identificada como achado isolado em 0,7 % dos fetos. [35]

De acordo com um estudo de Papp C et al [29] onde foram analisados 374 fetos com cariotipo anormal e alterações ecográficas, 207 tinham Síndrome de Down e 42 desses fetos (20.3%) apresentavam pielectasia na ecografia do segundo trimestre. Sendo este o segundo marcador menor com maior incidência neste estudo. Já Bromley B et al [36] num total de 239 pielectasias detetadas, 3 (1,3%) eram em fetos com Síndrome de Down, o que reflete uma baixa sensibilidade deste marcador menor.

A pielectasia renal varia em função da idade gestacional, assim é importante que esta seja um critério a ser avaliado concomitantemente. [21]

Em fetos com Síndrome de Down é identificada isoladamente entre 0,8-2% [39] e quando se apresenta desta forma tem pouca influência no risco de aneuploidia, não sendo recomendado que o diagnóstico invasivo seja oferecido. [35, 38] Desta forma, a pielectasia renal é um marcador com impacto no risco de Síndrome de Down, mas quando associado à presença de outros marcadores, tendo um LR positivo estimado de 7,63. [25]



Figura 3. Plano transversal abdominal mostrando pielectasia renal principalmente esquerda. Adaptado de Institute for Advanced Medical Education. Sonographic diagnosis of fetal uropathy. [53]

3.7.4 - Fémur e úmero curtos

Ao contrário de outros marcadores minor, o encurtamento do fémur e do úmero, são realmente características físicas da Síndrome de Down. O fémur e o úmero curto, assim como outros marcadores, estão muito dependentes da idade gestacional e como tal, as suas dimensões são avaliadas em função do percentil para a idade gestacional e comparativamente com o diâmetro biparietal. Por definição o fémur é considerado curto quando o rácio do seu comprimento comparado com o espectável (comprimento medido/comprimento expectável) é menor ou igual a 0,91 e no caso do úmero, quando este é menor ou igual a 0,89. [6, 35]

Num estudo de cohort retrospectivo de Souter VL et al, [6] foram analisados 72 fetos com Síndrome de Down, em 72,2% dos fetos foram identificados um ou mais marcadores minor, sendo que o encurtamento do fémur e/ou do úmero estava presente em 29,2% (n=21) e como marcador isolado o encurtamento do úmero estava presente em 4,2% (n=3). Noutro estudo cohort retrospectivo de Bromley et al, [36] de 14 fetos com Síndrome de Down e alterações ecográficas no segundo trimestre, 3 tinham encurtamento do fémur ou úmero. Papp C et al [29] descreveu uma prevalência de 10,1% deste marcador minor entre 207 fetos com Síndrome de Down, o que mostra a sua correlação com a doença.

Estes marcadores com um LR positivo estimado de 3,72 no caso do fémur curto e de 4,81 no caso do úmero curto, são marcadores com importância no cálculo do risco de aneuploidia quando associados à presença de outros marcadores. Caso sejam detetados isoladamente o encurtamento do fémur ou do úmero, não tem valor no aumento do risco. O que também reflete a taxa de falsos positivos associada, uma vez que o encurtamento do fémur tem uma incidência de 5,2% em fetos normais. [29]

No entanto, e assim como já foi sendo referido, a influência do comprimento do úmero no risco de aneuploidia é um pouco diferente da do comprimento do fêmur. Sendo o comprimento do úmero mais sensível e específico. Katagiri MR et al [14] conclui que o fêmur curto é um marcador minor com uma baixa correlação positiva com a aneuploidia, sendo que no estudo que desenvolveu estava presente em apenas em 1 feto de 31 casos com Síndrome de Down. Num estudo na população coreana, Cho HJ et al [40] sugere que o comprimento do fêmur tem melhor sensibilidade durante o terceiro trimestre, ou seja, conclui que a sensibilidade deste marcador melhora com o avançar da idade gestacional.

3.7.5 - Foco hiperecogénico intracardíaco

O foco hiperecogénico intracardíaco é definido como uma região intracardíaca de ecogenicidade semelhante à do osso e reflete uma calcificação existente nos músculos papilares cardíacos ou mesmo nas cordas tendinosas. Este achado é mais comum no ventrículo esquerdo (88%), mas também pode estar presente no ventrículo direito (5%) ou mesmo bilateralmente (7%) e é identificado na vista cardíaca de 4-câmaras. [35, 38]

Este marcador está associado a um aumento do risco de aneuploidia fetal e tem um LR isolado de 2, aproximadamente, que é considerado relativamente baixo. [4, 24, 26] Tendo a seguinte incidência entre fetos com Síndrome de Down decorrente de alguns estudos: 10,3%, [14] 15,5%, [29] e 26,4%. [6] Para além disso, é um dos marcadores mais representados na população normal, com valores de incidência de 4 a 7% na população ocidental, [26, 41] pois esta incidência varia entre as diferentes raças. Num estudo de Bromley et al, [36] em 697 fetos com foco hiperecogénico intracardíaco presente, apenas 4 tinham Síndrome de Down. No estudo observacional prospetivo de Åhman A et al [39] de entre todas as ecografias realizadas a grávidas no segundo trimestre (10710), o foco hiperecogénico intracardíaco foi o

marcador minor mais observado (em 270 fetos), sendo que 2,5% desses fetos tinham Síndrome de Down.

Consequentemente, quando identificado de forma isolada é um marcador sem associação significativa com a Síndrome de Down, não altera o risco de aneuploidia prévio e não exige nenhum seguimento especial. Até porque em fetos normais a presença de foco hiperecogênico intracardiaco não está correlacionada com malformações cardíacas estruturais e tipicamente resolve ao terceiro trimestre. [21, 32]



Figura 4. Vista de quatro câmaras do coração mostrando um foco hiperecogênico intracardiaco no ventrículo esquerdo, num feto com Síndrome de Down.

Adaptado de Chauhan BM et al. Agenesis of the Ductus Venosus (2013) [54]

3.7.5 - Quisto do plexo coróide

O quisto do plexo coróide é um marcador com frequente associação a aneuploidias, principalmente à Trissomia 18, mas também à Síndrome de Down. Estes quistos estão localizados no plexo coróide dos ventrículos cerebrais laterais e são achados discretos e de

pequenas dimensões. Essa imagem é conseguida num plano transversal da cabeça do feto a nível dos átrios ventriculares. O número de quistos identificados, a sua distribuição assim como as suas dimensões não modificam o risco de aneuploidia. [5, 35, 38]

Este marcador está presente em aproximadamente 1-3% de todos os fetos na ecografia do segundo trimestre. [5, 38, 42] Num estudo de Bromley B et al [36] em 311 fetos com quisto do plexo coróide na ecografia do segundo trimestre, 1 tinha Síndrome de Down. A sua associação com a Síndrome de Down não esteve tão bem aceite como a de outros marcadores, mas vários autores identificam-na, tal como Nyberg AD; [21] Souter VL, [6] que detetou quisto do plexo coróide em 13,9% dos fetos com Síndrome de Down que avaliou e em 2,8% identificou-o como marcador isolado; e Papp C [29] que identificou este marcador em 4,3% dos 207 fetos com Síndrome de Down que participaram no estudo. Contudo, existem também autores que já não o consideram como um marcador menor da Síndrome de Down. [43]

Numa gravidez de baixo risco de aneuploidia de acordo com o risco calculado previamente, em que é detetado quisto do plexo coróide isoladamente, não estão recomendadas alterações no seguimento normal. [21, 38] Para além disso, existem estudos alargados onde não foi identificada nenhum risco aumentado de atraso do neuro desenvolvimento em fetos morfológicamente normais com quisto do plexo coróide. [44]

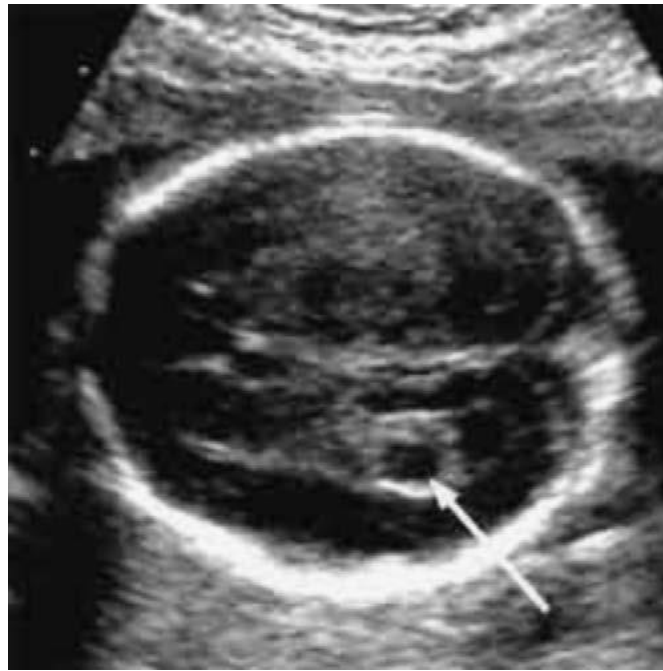


Figura 5. Plano transversal da cabeça fetal mostrando quistos do plexo coróide.
Adaptado de Holmgren C et al. The Use of Prenatal Ultrasound for the Detection of Fetal Aneuploidy. (2008) [32]

3.7.6 - Hipoplasia do osso do nariz

A ausência ou hipoplasia do osso nasal constitui um dos marcadores mais sensíveis associado ao Síndrome de Down. [22] A definição de hipoplasia pode compreender diferentes critérios: um rácio do diâmetro biparietal pelo comprimento do osso nasal maior que 9 ou 11; um comprimento menor que 2,5mm; um comprimento abaixo do percentil 2,5 ou do percentil 5 para a idade gestacional. [22, 38] Este é avaliado num plano sagital da face fetal, com uma ampliação tal que a face preencha toda a imagem. Esta avaliação é diferente da do primeiro trimestre, onde a deteção do osso nasal é melhor realizada com o transdutor paralelo ao eixo longo do nariz. Contudo, como o osso do nariz é muito fino, se for avaliado usando-se um ângulo de incidência de 0 graus (isto é, o transdutor perpendicular ao eixo longo do osso do nariz) pode parecer que está ausente. [5]

A ausência ou hipoplasia do osso do nariz é dos marcadores minor com LR positivo mais elevado, sendo estimado em 23,27. Está ainda associado a uma elevada sensibilidade, estando presente em 36% (ausência) e 60% (hipoplasia) dos fetos com Síndrome de Down. Daí o valor do LR isolado ser também um dos mais elevados dos marcadores minor, com um valor estimado de 6,58. Para além de contribuir para o aumento do risco de aneuploidia como um marcador positivo, quando está ausente contribui também de forma significativa para a diminuição do risco de Síndrome de Down, com um LK negativo estimado de 0,46. [25]

Assim, sempre que uma ausência ou hipoplasia do osso do nariz seja identificada na ecografia do segundo trimestre, deve ser oferecida uma vigilância diferenciada. [38]

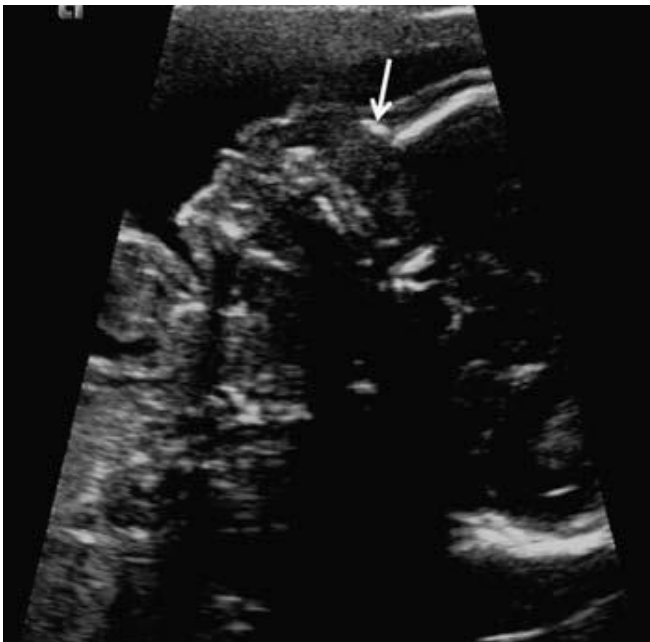


Figura 6. Secção sagital da cabeça fetal mostrando hipoplasia do osso nasal.
Adaptado de Sonek J et al. Second Trimester Ultrasound Markers of Fetal Aneuploidy (2014) [5]



Figura 7. Secção sagital da cabeça fetal mostrando ausência do osso nasal.
Adaptado de Sonek J et al. Second Trimester Ultrasound Markers of Fetal Aneuploidy (2014) [5]

3.8 - Eficácia dos marcadores ecográficos na detecção de aneuploidias na sequência do rastreio combinado do primeiro trimestre

Vários estudos foram desenvolvidos com o objetivo de se comparar a efetividade dos marcadores ecográficos na modificação dos resultados do rastreio de aneuploidias na gravidez. Desta forma, quer-se avaliar o papel atual dos marcadores minor, percebendo se após a realização do rastreio combinado do primeiro trimestre estes marcadores ainda têm a capacidade de gerar modificações significativas no cálculo do risco individual de aneuploidia. E conseqüentemente, se alteram as taxas de detecção de fetos aneuplóides, modificando a taxa de falsos positivos e falsos negativos permitindo um uso ainda mais racional das técnicas invasivas.

Alguns desses estudos mostram que a avaliação ecográfica do segundo trimestre consegue aumentar substancialmente a taxa de detecção de fetos com aneuploidia após o rastreio combinado do primeiro trimestre, contudo existe um aumento mais modesto relativamente ao rastreio integrado. Segundo um estudo de Aagaard-Tillery et al, [45] foi avaliado o risco de aneuploidia pelo rastreio combinado do primeiro trimestre, rastreio bioquímico do segundo trimestre e depois da realização do rastreio ecográfico do segundo trimestre. Neste estudo a taxa de detecção obtida para uma taxa de 5% de falsos-positivos no rastreio combinado do primeiro trimestre foi de 88%, em comparação com 95% depois da ecografia do segundo trimestre; e no rastreio integrado (rastreio combinado do 1ºT + rastreio quadruplo do segundo trimestre) foi de 93% em comparação com 98% após a ecografia do segundo trimestre. Num estudo de Shamshiraz AA et al, [46] que pesquisou a eficácia do rastreio ecográfico do segundo trimestre após o rastreio combinado, os falsos positivos diminuíram de 6,2% para 4,2%, o que representa significado estatístico. Contudo, relativamente à taxa de detecção esta não mostrou diferença estatisticamente significativa. Os

autores concluem que esta grande redução nos falsos positivos tem um efeito de rede e por isso aumenta a probabilidade de que na presença de um feto afetado o rastreio seja positivo. Ou seja, o cálculo do risco modificado após o rastreio ecográfico do segundo trimestre pode ter a capacidade de reduzir o número de testes de diagnóstico invasivo desnecessários.

Khalil et al [2] falam do conceito de rastreio sequencial, referindo-se ao risco obtido pelo rastreio combinado que pode ser modificado no segundo trimestre após avaliação ecográfica de marcadores de aneuploidia. Contudo, são colocadas algumas exceções por não serem considerados por estes autores marcadores independentes no rastreio do risco de Síndrome de Down. É o caso do intestino hiperecogénico (pode estar associado a hemorragia intra-amniótica) e o encurtamento do fémur (pode estar associado a uma insuficiência placentar) que podem ter relação com alterações bioquímicas (hCG e inibina A elevadas e uE3 diminuído podem ser resultado de dano placentar).

Nesta mesma linha de pensamento, Bromley et al [36] com um estudo cohort retrospectivo, avaliou a importância dos marcadores minor para o rastreio de Síndrome de Down depois do rastreio ecográfico do primeiro trimestre. Identificaram-se 28 fetos (67% dos fetos com Síndrome de Down) pelo rastreio ecográfico do primeiro trimestre e 14 fetos (33%) pelo rastreio ecográfico do segundo trimestre. Sendo que destes 14 fetos, 9 foram identificados apenas pela presença de pelo menos um marcador minor, pois não apresentavam nenhuma alteração estrutural.

Quando uma avaliação ecográfica do segundo trimestre revela resultados normais esta é utilizada para recalcular o risco, reduzindo o risco de Síndrome de Down em grávidas que de outra forma poderiam ser possíveis candidatas a técnica invasiva de diagnóstico pré-natal. A redução do risco é então particularmente importante quando a idade é superior a 35 anos e em mulheres que apresentam um risco intermédio de aneuploidia fetal (1:1000). A redução

que efetivamente acontece pode variar entre os centros, condicionada pelo biótipo materno e experiência do ecografista, mas segundo a maioria dos estudos [24, 26, 27] é sugerido um LR de 0,3 a 0,4 para uma avaliação ecográfica completa e considerada adequada com ausência de marcadores minor. Este LR corresponde a uma redução do risco em 60 a 70%. [21] Desta forma, numa grávida com risco superior a 1:114, não é possível convertê-lo para um baixo risco na presença de uma avaliação ecográfica normal, sendo que esta está associada no máximo a um LR de 0,42 [46] Contudo, existem também resultados onde é demonstrado que o rastreio bioquímico do segundo trimestre negativo tem uma maior capacidade de redução do risco de aneuploidia fetal em comparação com a ausência de marcadores ecográficos no segundo trimestre. [21]

Segundo a recomendação de nível A do American College of Obstetricians and Gynecologists [12] os marcadores minor devem ser aplicados em grávidas que já tenham realizado o rastreio combinado.

Contudo, existem também alguns estudos que não apoiam a modificação do risco obtido previamente por protocolos de rastreio com melhor especificidade e sensibilidade como o rastreio combinado do primeiro trimestre. Referem que existem muitas variantes de valores de LR reportados e uma reduzida standardização nas definições dos marcadores minor. [47]

3.9 - Eficácia dos marcadores minor no rastreio em grávidas com obesidade

A obesidade é um problema prevalente na sociedade atual e nas duas últimas décadas apresenta uma incidência crescente, incluindo nas grávidas. Apesar da obesidade

isoladamente não ser um fator de risco para aneuploidia fetal, esta é mais prevalente em mulheres de idade avançada, o que está claramente associado a um maior risco de aneuploidia. Desta forma, o rastreio pré-natal de aneuploidias nestas mulheres representa um desafio adicional. Contudo, assim como estão identificadas várias limitações na avaliação do risco de aneuploidias no primeiro trimestre neste grupo de grávidas, está também descrita a acuidade reduzida do rastreio ecográfico do segundo trimestre por limitações inerentes à própria técnica ecográfica. De acordo com Zozzaro-Smith et al [48] onde tentam perceber as limitações associadas à eficácia do rastreio de aneuploidias em grávidas obesas, conclui que uma avaliação ecográfica que traduza a ausência de marcadores minor não pode ser tranquilizadora, uma vez que a acuidade de visualização está limitada, devendo esta informação ser transmitida e discutida com a grávida.

3.10 - Influência do resultado do rastreio ecográfico do segundo trimestre na grávida

O exame ecográfico é tido como um exame só por si marcante para as grávidas, permite uma maior proximidade da mãe ao feto por ser um exame de imagem mas é também um momento causador de alguma ansiedade pela expectativa de que a avaliação seja normal ou possa revelar alguma anomalia. Assim, é interessante perceber se no rastreio ecográfico do segundo trimestre quando é detetado um ou mais marcadores minor associados a aneuploidia fetal haverá alguma alteração do estado emocional da grávida e que influencia tem esse resultado na decisão da realização da técnica invasiva de diagnóstico pré-natal assim como na atitude da grávida/casal perante esta gravidez e no futuro.

Vários estudos foram desenvolvidos com o intuito de avaliar este efeito sobre as grávidas e realmente conclui-se que a presença de pelo menos um marcador minor causa

maior ansiedade e stress emocional à mulher, principalmente os resultados falsos positivos. [49, 50, 51]

Viaux-Savelon S et al [49] até vão mais longe e no seu estudo concluem que a identificação de marcadores falsos positivos tem repercussões na relação mãe-filho até ao período pós-parto. Uma vez que identificaram maiores taxas de ansiedade e depressão até dois meses após o parto, sendo este período essencial para que se estabeleça uma boa relação mãe/filho.

Quando é identificado um marcador minor de forma isolada numa grávida de baixo risco no rastreio do primeiro trimestre ou mesmo numa grávida que não tenha realizado qualquer rastreio anterior, levantam-se novas questões relativamente à decisão de técnica invasiva. Mesmo que com o cálculo do risco modificado a grávida permaneça de baixo risco, é causada uma insegurança que dizem só ser tranquilizada com um exame de diagnóstico (amniocentese). Åhman A et al [39] num estudo observacional prospetivo relata que a incidência do teste invasivo depois da ecografia do segundo trimestre foi de 26,2% nas grávidas com um marcador minor isolado e de 1,1% nas grávidas sem marcadores identificados. Outro estudo mostra também resultados semelhantes, entre 9 casais e uma mãe onde foi detetado um marcador minor, 8 optaram pela realização da amniocentese. [50]

Um dos principais fatores que contribui para este aumento da ansiedade está relacionado com o medo e a confusão que um resultado positivo do rastreio ecográfico pode causar. A maioria dos pais desconhece a existência dos marcadores minor, e quando se deparam com a presença destes associam a algo grave. [50, 51] Assim, uma forma de combater este problema é fornecer informação adequada aos pais, elucidar sobre qual o papel da avaliação ecográfica, informar acerca dos riscos que esses resultados traduzem e acompanhar no planeamento de estratégias futuras.

Desta forma os profissionais devem estar cientes do impacto que os resultados deste rastreio podem causar. Sendo até aconselhável a referenciação para apoio psicológico principalmente no caso das grávidas de risco elevado.

4 - Conclusão

Durante anos o rastreamento ecográfico do segundo trimestre com a identificação de marcadores minor era um método primário de avaliação do risco de aneuploidia para além da idade materna. Com o desenvolvimento das metodologias de rastreamento pré-natal centradas no primeiro trimestre, o rastreamento combinado do primeiro trimestre mostrou maior robustez, sendo universalmente recomendado. Com isto, algumas questões sobre a utilidade dos marcadores minor foram levantadas. Uma vez que estes são identificados apenas na ecografia do segundo trimestre é importante perceber de que forma devem ser valorizados. Assim, das várias opções de métodos de rastreamento de aneuploidia há a necessidade de se determinar qual será a mais vantajosa. Contudo, nenhum teste de rastreamento mostrou ainda ser superior a outro em todos os aspetos. Sendo que cada teste apresenta os seus prós e contras. Desta forma, talvez uma abordagem combinada seja a mais vantajosa.

Tendo em conta a avaliação dos marcadores minor, conclui-se que a presença destes marcadores na ecografia do segundo trimestre é útil no ajuste do risco de aneuploidia fetal calculado à priori. Está também provado que aumentam a taxa de deteção de aneuploidias e por outro lado a sua ausência é capaz de reduzir o risco obtido pelo rastreamento combinado. Conclui-se ainda, que os marcadores ecográficos do segundo trimestre têm maior eficácia diagnóstica quando há associação de 2 ou mais marcadores, com principal importância para o espessamento da prega da nuca e a ausência ou hipoplasia do osso do nariz. Contudo, quando identificados isoladamente têm um papel limitado na modificação do resultado do rastreamento, principalmente em grávidas de baixo risco à priori.

Quanto à influência do resultado do rastreamento ecográfico na grávida e no seu companheiro é constatado que este provoca habitualmente um estado de ansiedade em ambos e por esse motivo leva muitas vezes à escolha da amniocentese. O médico obstetra tem assim um papel de relevo ao ter a capacidade de informar e expor de forma clara o que advém de

um resultado de rastreio de risco elevado e mais precisamente o significado da presença de marcadores minor, assim como as opções de se prosseguir para o diagnóstico pré-natal e eventual interrupção da gravidez. Desta forma e perante este aconselhamento, o casal está em condições de decidir o curso da vigilância pré-natal e da própria gestação de forma consciente e ponderada.

Num futuro próximo o teste pré-natal não invasivo com recurso à pesquisa e doseamento do DNA fetal livre no sangue materno virá a constituir o principal método de rastreio de aneuploidia fetal, mas os marcadores minor poderão vir a adquirir um papel diferente, podendo contribuir para a avaliação de outras doenças como doenças monogénicas ou anomalias placentárias. Contudo, nos dias de hoje ainda há lugar para o rastreio de marcadores ecográficos do segundo trimestre. Pois este é um método acessível e eficiente (com uma boa relação custo/eficácia) e continuará a ter a sua importância em muitos centros onde os recursos sejam mais reduzidos.

5 – Agradecimentos

À Dra Helena Gonçalves pela orientação, conhecimento e toda a ajuda e tempo disponibilizados ao longo deste trabalho.

Ao Professor Doutor José Joaquim Sousa Barros pela coorientação do Trabalho.

À minha família e amigos por estarem sempre cá, pelo apoio e pelo interesse que demonstraram.

6 - Bibliografia:

- [1] – Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study, *The American Journal of Human Genetics* 1988, vol. 42, no.5; 677-693
- [2] – Khalil A, Pandya P. Screening for Down syndrome, *J Obstet Gynecol India* 2006, vol. 56, no.3, 205-211.
- [3] – Shaw SWS, Chen CP, Cheng PJ, From Down syndrome screening to noninvasive prenatal testing: 20 years' experience in Taiwan, *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 52 (2013), 470-474
- [4] – Devore GR, Genetic sonography: the historical and clinical role of fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 509-521
- [5] – Sonek J, Croom C, Second Trimester Ultrasound Markers of Fetal Aneuploidy, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2014, vol. 57, n. 1, 159-181
- [6] – Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy DA, Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21, *Prenat Diagn* 2002; 22: 175-182
- [7] – Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH, Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;1 (8383):926-9
- [8] – Bogart MH, Pandian MR, Jones OW, Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities, *Prenat Diagn* 1987;7: 623-30
- [9] – Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al, Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95: 330-3
- [10] – Spencer K. Screening for Down syndrome, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74:sup244, 41-47
- [11] – Chitayat D, Langlois S, Wilson RD, et al, Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies, *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(7):736-750
- [12] – Mercer BM, Practice Bulletin No.163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016:1-15
- [13] - Sivanathan J, Thilaganathan B, Chapter: Genetic Markers on Ultrasound Scan, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology* (2017)
- [14] – Katagiri MR, Júnior ED, Bussamra LCS, Nardozza LMM, Moron AF. Influence of Second-Trimester Ultrasound Markers for Down Syndrome in Pregnant Women of Advanced Maternal Age. *Journal of Pregnancy* 2014
- [15] – Norma nº 023/2011 de 29/09/2011, actualizada a 21/05/2013

- [16] – Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E. Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenat Diagn* 2003; 23:252-8
- [17] – Ramalho C. Screening of chromosomal anomalies: new theories and old concepts II, in: *Acta Obstet Gynecol Port* 2007; 1 (3):134-148
- [18] – Salomon LJ, Alfirevic Z, Timor-Tritsch I, Seshadri S, Papageorghiou AT, Tabor A, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102-113
- [19] – Robert K, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Creasy and Resnik's *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice Seventh Edition* Creasy, 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; p. 417-428
- [20] – Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: Large scale validity study. *BMJ* 2011; 342
- [21] – [Nyberg DA, MD, Souter VL, MD, MRCOG. Sonographic Markers of Fetal Trisomies, in: *American Institute of Ultrasound in Medicine, J Ultrasound Med* 2001, 20:655-674]
- [22] – Reddy UM, MD, MPH, Alfred Z. Abuhamad, MD, Deborah Levine, MD, and George R. Saade, MD, for the Fetal Imaging Workshop Invited Participants. *Fetal Imaging. The American College of Obstetricians and Gynecologist* 2014 vol.123, no.5.
- [23] – Hobbins J. C., Lezotte D. C., Persutte W. H. et al., Na 8-center study to evaluate the utility of midterm genetic sonograms among high-risk pregnancies, *Journal of Ultrasound in Medicine* 2003, vol. 22, no. 1, 33-38
- [24] - Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, et al: Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases, *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:8, 1998
- [25] – Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH, Meta-analysis of second-trimester markers of trisomy 21, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 247-261
- [26] – Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy, *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1030-63
- [27] – Benacerraf BR, Nadel AS, Bromley B, Identification, of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-140
- [28] - Snijders RJM, Nicolaides KH: *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*, 1996
- [29] – Papp C, Szigeti Z, Tóth-Pál E, Hajdú J, Joó JG, Papp Z, *Ultrasonographic Findings of Fetal Aneuploidies in the Second Trimester – Our Experiences*, *Fetal Diagn Ther* 2008; 23:105-113
- [30] – Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC III, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology* 1995; 194:217-222.

- [31] – Tongsong T, Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Chanprapaph P, Sonographic features of trisomy 13 at midpregnancy, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 76, 2002, 143-148
- [32] – Holmgren C. MD, Lacoursiere DY MD, MPH, The Use of Prenatal Ultrasound for the Detection of Fetal Aneuploidy, *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008, vol 51, no 1, 48-61
- [33] – Watson WJ, MD, Miller RC, MD, Wax JR, MD, Hansen WF, MD, Yamamura Y, MD, Polzin WJ, MD, Sonographic Findings of Trisomy 18 in the Second Trimester of Pregnancy
- [34] - Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1078–1079.
- [35] – Ali MK, Shazly SA, Ali AH, Abdelbadee AY, Abbas AM, Ultrasonographic soft markers. of aneuploidy in second trimester fetuses, *Middle East Fertility Society Journal*, 2012,17: 145-151
- [36] – Bromley B, Shipp TD, Lyons J, Groszmann Y, Navathe RS, Benacerraf BR, What Is the Importance of Second-Trimester “Soft –markers” for Trisomy 21 After na 11-to 14-Week Aneuploidy Screening Scan, *J Ultrasound Med* 2014; 33:1747-1754
- [37] – Nybeg DA, Resta RG, Manony BS, Hickok DE, Luthy DA, Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*, 1993: 188:527-31
- [38] – Van den Hof MC, Wilson RD; SOGC Diagnostic Imaging Committee; SOGC Genetics Committee. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. SOGC Clinical Practice Guideline No. 162, June 2005. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:592-636
- [39] – Åhman A, Axelsson O, Gordan M, Rubertsson C, Sarkadi , Lindgren P, Ultrasonographic fetal soft markers in a low-risk population: prevalence, association with trisomies and invasive tests. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:367-373
- [40] – Cho HJ, Won HS, Ju DH, Roh HJ, Lee PR, Kim A. Evaluation of the usefulness of the fetal femur length with respect to gestational age to detect Down syndrome in Korean subjects, *Prenat Diagn* 2010; 30: 734-738.
- [41] – Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JP, Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1009-16
- [42] – Bethune M, Time to reconsider our approach to echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48: 137-141
- [43] – Stefanovic V, Soft markers for aneuploidy following reassuring first trimester screening: what should be done? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015, 27:151 – 158
- [44] – Bernier FP, Crawford SG, Dewey D. Developmental outcome of children who had choroid plexus cysts detected prenatally. *Prenat Diagn* 2005; 25: 322-6

- [45] – Aagaard-Tillery KM; Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS et al. Role of Second-Trimester Genetic Sonography After Down Syndrome Screening, *The American College of Obstetricians and Gynecologist* 2009, vol. 114, no.6; 1189-1196
- [46] – Shamshirsaz AA, Ravangard SF, Turner G, Borgida A, Janicki MB, Campbell WA, et al. Efficacy of the Genetic Sonogram in a Stepwise Sequential Protocol for Down Syndrome Screening, *J Ultrasound Med* 2013; 32:1607-1613
- [47] – Norton ME, Follow-up of sonographically detected of markers for fetal aneuploidy, *Seminars in Perinatology* 37 (2013) 365-369
- [48] – Zozzaro-Smith P, Gray LM, Bacak SJ, Thornburg LL, Limitations of aneuploidy and Anomaly Detection in the Obese Patient, *J Clin Med.*2014; 3(3): 795-808
- [49] – Viaux-Savelon S, Dommergues M, Rosenblum O, Bodeau N, Aidane E, Philippon O, et al, Prenatal Ultrasound Screening: False Positive Soft Markers May Alter Maternal Representations and Mother-Infant Interaction, 2012 *PLoS ONE* 7(1): e30935
- [50] – Larsson AK, Crang-Svalenius E, Dykes AK, Information for better or for worse: interviews with parents when their foetus was found to have choroid plexus cysts at a routine second trimester ultrasound, *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 2009; 30(1): 48-57
- [51] – Åhman A, Lindgren P, Sarkadi A, Facts first, then reaction-Expectant father's experiences of an ultrasound screening identifying soft markers, 2012 *Midwifery* 28, e667-e675
- [52] - Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis, *JAMA*, 2001, 285:1044
- [53] - Institute for Advanced Medical Education. Sonographic diagnosis of fetal uropathy. [documento da internet, citado a 2018 Março 17] Disponível em: https://iame.com/online/fetal_uropathy/content.php
- [54] - Chauhan MB, Desai PD, Agenesis of the Ductus Venosus, *Fetal medicine consultant*, Surat, India, 2013