

# ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS NA TRISSOMIA 21

Ana Paula Reis<sup>1</sup>, Sara Azevedo<sup>1</sup>, Andrea Lebre<sup>1</sup>, Eduarda Valente<sup>2</sup>, Lurdes Lima<sup>3</sup>, Ana Cunha<sup>1</sup>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Trissomia 21 (T21) é a aneuploidia mais comum, apresentando uma prevalência de 1/670 nascimentos. É a principal causa de défice intelectual moderado a grave, e está associada a diversas anomalias congénitas, sendo as malformações cardiovasculares as mais frequentes. O objetivo deste trabalho é caracterizar as alterações morfológicas e bioquímicas nos casos de T21.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo prospetivo, realizado no nosso Hospital entre 1998 e 2008, de avaliação dos casos com rastreio bioquímico considerado positivo para T21. Foram também analisados os resultados dos exames invasivos realizados no mesmo período e revistos os processos com diagnóstico de T21 neste exame, assim como os processos das mães cujos recém-nascidos foram codificados com diagnóstico de T21 na alta.

**RESULTADOS:** Neste período foram efetuados 12163 rastreios. Foram identificados 18 casos de T21. Houve 2 resultados falsos-negativos, representando uma taxa de deteção do rastreio de 88,9%. A mediana das MoM's dos marcadores bioquímicos nas grávidas com fetos afetados foi: 0,735 de AFP, 0,685 de  $\mu$ E3 e 2,54 de  $\beta$ HCG.

Quinze dos 18 casais optaram por interromper a gravidez. Nasceram 3 recém-nascidos com T21. As anomalias presentes nos fetos afetados foram essencialmente alterações do hábito externo, nomeadamente a existência de pregas palmares transversais em uma ou ambas as mãos e alterações craniofaciais. Quanto às alterações do hábito interno as mais comuns foram as malformações cardiovasculares, nomeadamente a comunicação interventricular (CIV).

**DISCUSSÃO:** Neste estudo a taxa de deteção do rastreio foi elevada. A maioria dos casais optou por interromper a gravidez. A maioria dos fetos e recém-nascidos afetados apresentou alterações morfológicas subtis, difíceis de detetar ecograficamente, salientando a importância do rastreio bioquímico.

**PALAVRAS-CHAVE:** ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS, RASTREIO BIOQUÍMICO, SEGUNDO TRIMESTRE, TRISSOMIA 21

## MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN TRISOMY 21

### ABSTRACT

**OVERVIEW:** Trisomy 21 (T21) is the most common aneuploidy, with a prevalence of 1/670 births. It is the leading cause of moderate to severe intellectual deficit and is associated with several birth defects, cardiovascular malformations being the most frequent. The objective of this work is to characterize the morphological and biochemical changes in the cases of T21.

**MATERIAL AND METHODS:** Prospective study performed at our Hospital between 1998 and 2008, for evaluation of cases with positive biochemical screening for T21. We also analyzed the results of invasive tests in the same period and reviewed all the clinical files diagnosed with T21 in this exam, as well as the clinical files of mothers whose newborns were diagnosed with T21.

**RESULTS:** In this period 12163 screenings were conducted. We identified 18 cases of T21. There were 2 false-negative results, and the detection rate of screening was 88.9%. The median MoM's of biochemical markers in pregnant with affected fetuses was: 0,735 of AFP, 0,685 of  $\mu$ E3 and 2,54 of  $\beta$ HCG.

Fifteen of 18 couples chose to terminate the pregnancy. Three infants were born with T21. The anomalies in affected fetuses were essentially of the external habit, namely the existence of transverse palm creases of one or both hands and craniofacial abnormalities. The most common internal habit changes were cardiovascular malformations, namely ventricular septal defect (VSD).

**DISCUSSION:** In this study the detection rate of screening was high. The majority of the couples chose to terminate the pregnancy. Most fetuses and newborns affected presented subtle morphological features, difficult to detect by ultrasound, enhancing the importance of biochemical screening.

**KEY-WORDS:** BIOCHEMICAL SCREENING, MORPHOLOGICAL CHANGES, SECOND TRIMESTER, TRISOMY 21

DATA DE RECEÇÃO / RECEPTION DATE: 13-03-2015 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 10-07-2015

1. SERVIÇO DE GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA DO CENTRO HOSPITALAR DO  
PORTO (CHP) - UNIDADE MATERNIDADE  
JÚLIO DINIS

2. CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CHP) -  
UNIDADE MATERNIDADE JÚLIO DINIS

3. SERVIÇO DE IMUNOHEMOTERAPIA DO  
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CHP) -  
UNIDADE MATERNIDADE JÚLIO DINIS

## INTRODUÇÃO

A Trissomia 21 (T21) ou Síndrome de Down é um distúrbio genético causado pela presença extra, total ou parcial, do cromossoma 21. Foi descrita pela primeira vez em 1866 por John Langdon Down, sendo a aneuploidia mais comum, com uma prevalência de 1/670 nascimentos<sup>1</sup>.

A incidência desta patologia aumenta com a idade materna desde 1/1500 nascimentos em mulheres com 25 anos para 1/100 nascimentos em mulheres com 40 anos<sup>2</sup>.

Cerca de 43% das gestações de fetos com T21 terminam em abortamento espontâneo após as 10 semanas, e em 23% dos casos as gestações terminam espontaneamente após as 16 semanas<sup>3,4</sup>.

É a principal causa de défice cognitivo, habitualmente moderado a grave e por esta razão a interrupção eletiva destas gravidezes é opção para muitos casais. Está associada a diversas anomalias

congénitas que conduzem a um aumento de morbilidade e mortalidade neonatais, sendo as malformações cardiovasculares as mais frequentes, ocorrendo em 40-50% dos casos, como os defeitos do canal atrioventricular, defeitos do septo ventricular e a persistência do canal arterial, seguidas das malformações gastrointestinais que ocorrem em 11% dos casos, nomeadamente atresia duodenal, doença de Hirschsprung e fístula traqueoesofágica. Outras anomalias congénitas associadas à T21 incluem as malformações dos membros (9%), do trato urinário (6%) e cataratas congénitas (1%)<sup>2,4</sup>.

Desde os anos 80 que existem diversos testes de rastreio pré-natal de T21. Estes testes baseiam-se na determinação dos níveis de marcadores bioquímicos no soro materno, expressos em múltiplos da mediana (MoM's), associados ou não a dados ecográficos. Independentemente do tipo de teste, a idade materna e a correta idade gestacional, confirmada por ecografia, são parâmetros imprescindíveis

no cálculo do risco de ocorrência desta aneuploidia<sup>1</sup>.

Os resultados dos testes de rastreio pré-natal devem ser interpretados conforme o valor “cutoff” considerado. Nos casos de rastreio “positivo”, deverão ser realizados exames para a determinação do número de cromossomas fetais, nomeadamente por biópsia das vilosidades coriônicas ou amniocentese<sup>5,6</sup>.

O rastreio bioquímico do 2º trimestre deve ser realizado entre as 15 e as 20 semanas de gestação. Na gestação de um feto com T21, os níveis no soro materno de alfa-feto-proteína (AFP) são geralmente mais baixos (mediana de 0,73 MoM) e os de  $\beta$ -subunidade livre da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG) são consideravelmente mais altos (mediana de 2,30 MoM), do que os esperados na gestação de um feto cromossomicamente normal<sup>5</sup>. Em 1988, para aumentar a taxa de deteção do rastreio bioquímico do 2º trimestre, foi adicionado ao teste duplo o estriol não conjugado ( $\mu$ E3), que se encontra diminuído no soro das grávidas de fetos com T21 (mediana de 0,79 MoM), conhecido como teste triplo<sup>7</sup>.

Usando o valor de 1:250 (risco teórico de aneuploidia calculado para mulheres com 35 anos de idade na altura do parto), o teste triplo apresenta uma taxa de deteção de 68,2% para uma taxa de falsos positivos de 5,5%<sup>5</sup>.

Em 1996 foi demonstrado que a adição de Inibina-A ao teste triplo aumentava a taxa de deteção para cerca de 83%, tendo o novo teste sido denominado teste quádruplo<sup>8</sup>.

Nos anos 90, foram descritos marcadores ecográficos associados à T21, nomeadamente a translucência da nuca (TN)<sup>9</sup>. Em 1997, introduziu-se o rastreio combinado do 1º trimestre, realizado entre as 11 e as 13+6 semanas de gestação, que associa marcadores bioquímicos ( $\beta$ -hCG e proteína plasmática A associada à gravidez – PAPP-A, que se encontra diminuída nos fetos afetados com T21) à medida da TN. Este teste tem uma taxa de deteção de aproximadamente 87% para uma taxa de falsos positivos de 5%<sup>10</sup>.

Em 1999 surgiu o teste integrado, baseado em marcadores do 1º trimestre (TN e PAPP-A) e marcadores bioquímicos do 2º trimestre (AFP,  $\beta$ -hCG,  $\mu$ E3 e Inibina-A), com uma taxa de deteção de 85% para uma taxa de falsos positivos de apenas 0,9%<sup>11</sup>.

Existem outras versões do teste integrado: o teste integrado sérico, igual ao integrado mas sem o marcador ecográfico, com uma taxa de deteção de 88% para uma taxa de falsos positivos de 3,4%<sup>12</sup>. Outra versão é o teste contingente no qual após a realização do rastreio combinado do 1º trimestre as grávidas de acordo com o risco são divididas em três grupos. Se o rastreio combinado do 1º trimestre for negativo, com uma probabilidade muito baixa de se tratar de um

falso negativo (1:1000) o rastreio fica concluído. Se o resultado do rastreio combinado do 1º trimestre for positivo, com uma probabilidade elevada de risco de T21 (1:50-1:100) deve ser proposto à grávida um exame de diagnóstico. Se os valores calculados estiverem entre os limites citados é oferecido à grávida o teste quádruplo, após as 15 semanas, sendo o resultado final calculado a partir dos dados obtidos em ambos os trimestres. Este teste permite uma taxa de deteção de 91% para uma taxa de falsos positivos de 2,1%<sup>11,13,14</sup>.

O teste de rastreio mais apropriado deve ser, em teoria, o que apresenta a menor taxa de falsos positivos e maior taxa de deteção, mas se se pretender uma intervenção no primeiro trimestre de gestação, o rastreio combinado do 1º trimestre deve ser a primeira opção. No entanto, se não houver acesso ao exame ecográfico do primeiro trimestre para a correta datação da gestação e avaliação da TN ou nos casos de referenciação tardia da grávida, o rastreio do 2º trimestre tem uma eficácia aceitável<sup>5</sup>.

O objetivo deste trabalho é caracterizar as alterações morfológicas e bioquímicas nos casos de T21, cujas mães efetuaram rastreio bioquímico do 2º trimestre na nossa instituição no período de 10 anos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1998 e 2008, foram prospectivamente avaliados todos os casos de rastreio bioquímico “positivo” realizados no nosso Hospital. Considerou-se o rastreio “positivo” quando o risco foi igual ou superior a 1:250.

Foram analisados os resultados dos exames invasivos realizados no mesmo período e revistos os processos com diagnóstico de T21 neste exame, assim como os processos das mães cujos recém-nascidos foram codificados com diagnóstico de T21 na alta.

Para este trabalho só foram considerados os casos de T21, quer interrompidos quer nascidos, das mães que tivessem realizado o rastreio bioquímico e exame ecográfico no nosso Hospital para assegurar que todos os casos tivessem condições laboratoriais, ecográficas e anátomo-patológicas semelhantes.

## RESULTADOS

Foram efetuados 12163 rastreios triplos do 2º trimestre entre 1998 e 2008. O rastreio bioquímico triplo (AFP,  $\beta$ -hCG e  $\mu$ E3) foi “positivo” para T21 em 691 casos (5,7%). O desfecho das gestações foi conhecido em 92% dos casos de rastreio “positivo” e em 75% dos “negativos”.

**TABELA 1** VALORES DAS MEDIANAS DAS MoM'S DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS E RESULTADO DO RASTREIO BIOQUÍMICO DOS 18 CASOS DE T21.

Caso nº	Idade (anos)	AFP (MoM)	μE3 (MoM)	β-hCG (MoM)	Risco de T21
1	38	0,63	0,82	2,00	1:90
2	36	0,93	1,05	2,95	1:180
3	40	0,57	1,20	0,89	1:130
4	30	0,74	0,74	3,60	1:12
5	43	0,91	0,74	1,27	1:50
6	32	0,66	0,79	1,99	1:110
7	27	0,53	0,55	2,56	1:65
8	29	0,48	0,77	2,86	1:2
9	39	0,73	0,57	5,09	1:3
10	29	0,95	0,57	2,52	1:60
11	32	0,91	0,45	1,76	1:95
12	41	0,85	0,54	4,31	3:4
13	38	0,64	0,58	3,38	1:2
14	20	0,99	0,77	2,75	1:250
15	15	0,59	0,67	5,44	1:8
16	42	0,65	0,64	1,45	1:9
17	17	1,14	0,70	1,10	1:7700
18	27	1,67	0,38	1,34	1:17000
<b>Mediana</b>	<b>32</b>	<b>0,735</b>	<b>0,685</b>	<b>2,54</b>	

MoM's – MÚLTIPLOS DA MEDIANA; AFP – ALFA-FETO-PROTEÍNA; μE3 – ESTRIOL NÃO CONJUGADO; β-hCG – BETA GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA; IVG'S – INTERRUPÇÕES VOLUNTÁRIAS DA GRAVIDEZ.

Foram identificados 18 casos de T21 (16 casos com diagnóstico confirmado por amniocentese e 2 casos de rastreio falso negativo). Dos 18 casos de T21, mais de metade das grávidas foram referenciadas tardiamente, impedindo a realização do rastreio combinado do 1º trimestre.

A percentagem de mulheres com mais de 35 anos foi 14,5% (1700 mulheres), e nesta faixa etária o rastreio foi “positivo” em 18,1%.

As mulheres que tiveram uma gravidez afetada por T21 tinham idades compreendidas entre 15 e 43 anos, com uma mediana correspondente a 32 anos. Em nenhum dos casos havia história de gravidez anterior afetada por T21. Oito mulheres tinham idade superior ou igual a 35 anos (44,4%), verificando-se uma maior percentagem de casos de T21 nas mulheres com menos de 35 anos (10/18; 55%).

Houve 2 resultados falsos negativos (uma grávida com 17 anos e outra com 27 anos) e 16 resultados verdadeiros positivos, sendo a taxa de deteção do rastreio de 88,9% (IC 95% 65,3-98,6) com uma taxa de falsos positivos de 5,5% (IC 95% 5,1-6,0) e uma taxa de falsos negativos de 11,1%. A mediana das MoM's dos marcadores bioquímicos nas grávidas com fetos afetados foi: 0,735 de AFP, 0,685 de μE3 e 2,54 de βHCG (Tabela 1).

Quinze casais optaram por interromper a gravidez e em seis casos a interrupção ocorreu antes das 20 semanas de gestação. Nasceram 3 recém-nascidos, do sexo feminino, com T21. Duas delas (os dois resultados falsos negativos) apresentaram dismorfias sugestivas de T21 (face achatada, fendas palpebrais

oblíquas, pavilhões auriculares pequenos e de inserção baixa, pescoço curto e grosso, membros curtos, pregas palmares únicas e hipotonia muscular). A recém-nascida cujo casal optou por não interromper a gravidez apresentava para além de dismorfias, uma cardiopatia complexa (diagnosticada em ecografia pré-natal).

No nosso estudo, as anomalias encontradas nos exames anátomo-patológicos dos fetos afetados, foram essencialmente alterações do hábito externo, nomeadamente a existência de pregas palmares únicas em uma ou ambas as mãos e alterações craniofaciais. Quanto às alterações do hábito interno as mais comuns foram as malformações cardiovasculares, nomeadamente a comunicação interventricular (CIV) e gastrointestinais (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

A T21 é responsável por metade das aneuploidias registadas na espécie humana, se tivermos em conta os exames de cariótipo fetal, sendo a mais prevalente quando consideramos os nados-vivos. É a principal causa de défice intelectual grave e está associada a diversas anomalias congénitas e por esta razão quando esta aneuploidia é diagnosticada, a interrupção voluntária da gravidez é solicitada pela maioria dos casais.

Através da análise de marcadores bioquímicos juntamente com a idade materna é possível obter um teste de rastreio pré-natal de T21 com uma taxa de deteção elevada em que a principal vantagem é a redução do número de exames invasivos que seriam realizados se fosse tida em conta apenas a idade materna<sup>16</sup>.

O Despacho de 1997 (nº 5411/97) refere que «são consideradas grávidas de risco, quando se verifica uma das seguintes situações: a) idade superior a 35 anos...» e que «as unidades de saúde envolvidas no diagnóstico pré-natal podem transitoriamente adotar um critério próprio relativamente à indicação “idade materna” e “alteração dos valores dos marcadores serológicos maternos”, de acordo com os recursos de que dispõem»<sup>17</sup>.

Existe ainda uma Norma da Direção-Geral da Saúde atualizada a 21/5/2013 onde se afirma que «os resultados da recente investigação científica permitem reconhecer que a idade materna, considerada isoladamente é um mau indicador de risco da T21». Diz ainda esta norma «que a quantificação do risco de T21 deve ser baseada na medida da TN e na idade materna e, sempre que possível, deve ser realizada em combinação com a determinação dos marcadores bioquímicos do 1º trimestre.»<sup>18</sup>.

**TABELA 2** ANOMALIAS PRESENTES NOS FETOS COM T21 APÓS IVG.

Caso nº	Sexo	IVG (sem)	Peso (g)	Hábito Externo		Hábito Interno	
				Crânio/Faciais Pescoço	Membros	Aparelho Digestivo e Urinário	Coração
1	M	20	207	--	--	--	--
2	F	23	642	--	--	--	--
3	M	22	485	Hipertelorismo	--	--	CIV
4	F	22	450	Fendas palpebrais oblíquas Nariz pequeno Occipital achatado	«sandal gap»	--	--
5	M	18	220	Fendas palpebrais oblíquas Macroglossia Occipital achatado	Prega palmar única bilateral	--	CIV
6	M	20	382	Pescoço curto e grosso	Prega palmar única bilateral	--	--
7	F	23	465	--	Encurvamento dos 5 <sup>os</sup> dedos de ambas as mãos Pregas palmares imperceptíveis	--	Persistência do "ostium primum"
8	F	17	187	Edema da nuca	Prega palmar única bilateral	--	--
9	M	21	430	--	Prega palmar única bilateral	Estenose da 2 <sup>a</sup> porção do duodeno Dilatação vesical, dos ureteres e bacinetes	--
10	M	21	314	--	Prega palmar única unilateral	Atresia duodenal	--
11	F	17	169	--	Prega palmar única bilateral	--	--
12	F	21	383	--	Prega palmar única bilateral	--	--
13	M	17	214	--	Prega palmar única unilateral	--	--
14	M	22	503	Inserção baixa dos pavilhões auriculares Hipertelorismo Nariz achatado Macroglossia	Pés com calcanhares proeminentes Prega palmar única bilateral	--	--
15	M	22	523	Inserção baixa dos pavilhões auriculares Hipertelorismo Occipital achatado Macroglossia	Pé boto à direita	--	--

IVG – INTERRUPTÃO VOLUNTÁRIA DA GRAVIDEZ;  
M – MASCULINO;  
F – FEMININO;  
CIV – COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR.

Atualmente as mulheres engravidam cada vez mais tardiamente; mesmo assim a frequência da gravidez depois dos 35 anos ainda é menor do que entre os 20 e os 35 anos, e por isso é mais frequente ocorrer um caso de T21 numa mulher com menos de 35 anos do que numa com idade mais avançada, sendo este mais um dado que põe em causa a indicação da realização de técnicas invasivas apenas com base na idade materna. No nosso estudo a maioria das mulheres com fetos afetados com T21 tinha uma idade inferior aos 35 anos.

Apesar de na nossa instituição estar disponível a ecografia do primeiro trimestre com a medida da TN desde 1997, a maioria das grávidas eram referenciadas tardiamente ou já com a indicação para realização de exames invasivos, impossibilitando desta forma a realização do rastreio combinado do 1<sup>o</sup> trimestre que é o método de rastreio pré-natal preconizado para as grávidas orientadas para o nosso Hospital. Dos casos de T21 apresentados neste trabalho, mais de metade das grávidas não foram referenciadas à nossa instituição a tempo da realiza-

ção do rastreio combinado do primeiro trimestre, e por essa razão realizaram o rastreio bioquímico do segundo trimestre, que apesar de não ser o teste de rastreio pré-natal preferencial, apresentou uma taxa de deteção de 88,9%, superior à descrita na literatura.

Dos 15 casos de interrupção de gravidez no nosso estudo, seis foram realizadas antes das 20 semanas de gestação e destas, metade em mulheres com

menos de 35 anos. A interrupção da gravidez antes das 24 semanas de gestação contribuiu para que os fetos afetados com T21 apresentassem no exame anátomo-patológico alterações morfológicas subtis, difíceis de detetar ecograficamente, que só com um exame detalhado foram possíveis de diagnosticar, salientando uma vez mais a importância dos testes de rastreio pré-natal.

## REFERÊNCIAS

1. Ramy A. Screening for Down syndrome. *ASJOG* 2005; 2: 327-331.
2. Noble J. Natural history of Down's syndrome: a brief review for those involved in antenatal screening. *J Med Screen* 1998; 5: 172-177.
3. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down's syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 142-145.
4. Hayes C, Johnson Z, Thornton L, Fogarty J et al. Ten-year survival of Down syndrome births. *International Journal of Epidemiology* 1997; 26: 822-829.
5. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 97:97-101.
6. Berkowitz RL, Cuckle HS, Wapner R, D'Alton ME. Aneuploidy screening. What test should I use? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 715-8.
7. Canick JA, Knight GJ, Palomak GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1988; 95: 330- 333.
8. Lambert-Messerlian GM, Connick JR, Palomaki GE, Schneyer AL. Second trimester levels of maternal serum inhibin A, total inhibin, alpha inhibin precursor, and activin in Down's syndrome pregnancy. *J Med Screen*. 1996; 3(2):58-62.
9. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992 April 4; 304(6831): 867- 869.
10. Orlandi, F., Damiani, G., Hallaban, T. W., Krantz, D. A. and Macri, J. N. (1997), First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10: 381- 386.
11. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461-467
12. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7:1-77.
13. Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 645-652.
14. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can* 2007 Feb; 29(2):146-79.
15. Benn P. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clinica Chimica Acta* 2002; 1-11.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *ACOG Practice Bulletin*, 2007; 77.
17. Diário da República – II Série, nº 180. Despacho nº 5411/97 de 6 de Agosto – Diagnóstico pré-natal.
18. Norma Da Direção-Geral Da Saúde, nº 023/2011 de 29/09/2011, atualizada a 21/05/2013 – Exames ecográficos na gravidez de baixo risco.

## CORRESPONDÊNCIA:

### ANA PAULA REIS

CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CHP)  
UNIDADE MATERNIDADE JÚLIO DINIS  
LARGO PROF. ABEL SALAZAR, 4099-001 PORTO  
ANAPREIS1982@GMAIL.COM