

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Trissomia 21: Estudo Epidemiológico Hospitalar

Natália Romano Neiva

M

2021



Trissomia 21: Estudo Epidemiológico Hospitalar

Natália Romano Neiva

nataliaromanonmod@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientadora

Professora Doutora Carolina Luísa Cardoso Lemos

Professora Auxiliar Efetiva no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Investigadora Principal no i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto.

Coorientadora

Professora Doutora Daniela Reis Gonçalves

Professora Assistente no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

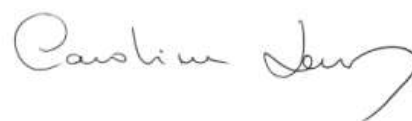
Assistente Hospitalar no Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Julho de 2021

Porto, 30 de julho de 2021

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Natália Romano'.

Natália Romano Neiva

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Carolina Luísa'.

Carolina Luísa Cardoso Lemos

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Daniela Reis Gonçalves'.

Daniela Reis Gonçalves

Agradecimentos

Ao amor, que me move sempre que nele me acolho. Sem ele não teria chegado aqui.

À minha mãe, minha guardiã e suporte à quem sou eternamente grata por cuidar e lutar por mim. Sem ela não teria chegado aqui.

À Professora Carolina que me orientou de forma maestral, dedicou-me muito do seu tempo, conhecimentos e motivação. Obrigada por ter se importado tanto. Sem ela não teria chegado aqui.

À Dra. Daniela, que me abriu as portas para a realização deste trabalho, que sempre esclarecia a minha mente confusa. Sem ela não estaria aqui.

À Jurandir e João Baptista, os musos inspiradores deste trabalho. Sem eles eu não estaria aqui.

Aos minhas querides amigas Rastinha e Deusa Inteligente por terem me apoiado como me apoiaram. Sem eles eu não estaria aqui.

Resumo

Introdução: Nas últimas 2 décadas assistiu-se um aumento da prevalência de Síndrome de Down (SD) relacionado com o avanço da idade materna e maior taxa de detecção dos métodos atuais utilizados no rastreio dos fetos afetados. No entanto, a incidência de SD em populações onde a interrupção médica da gravidez é permitida não tem acompanhado este aumento.

Objetivos: Avaliar os desfechos das gestações vigiadas no Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN) com elevada probabilidade de trissomia 21 no rastreio combinado do 1º trimestre (cut-off de 1/250). Avaliar a evolução ao longo de 5 anos da taxa de interrupções médicas da gravidez por trissomia 21 após o seu diagnóstico pré-natal. Avaliar a variação da incidência de T21 nos recém-nascidos do CMIN nos 5 anos.

Metodologia: Realizou-se um estudo epidemiológico retrospectivo de 604 gestações com rastreio combinado do 1º trimestre com risco elevado para Trissomia 21 (T21), que ocorreram entre 2016 e 2020 no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN). Adicionalmente foram analisadas todas as gestações das quais resultaram recém-nascidos com trissomia 21, independentemente do resultado do rastreio pré-natal, durante o mesmo período de estudo. Os dados foram colhidos por consulta do processo clínico das grávidas incluídas e dos recém-nascidos afetado. Estes dados foram tratados em termos de estatística descritiva e inferencial recorrendo ao SPSS, versão 27.

Resultados: Das 604 grávidas com rastreio combinado do 1º trimestre positivo, 333 realizou exame diagnóstico invasivo que detetou 33 fetos com T21. Neste grupo ocorreram 25 IMG, 4 mortes fetais e apenas 4 recém-nascidos vieram a nascer. Foi realizado o diagnóstico pré-natal de T21 em 84 grávidas entre 2016 e 2020, sendo que 93,7% das que tiveram gestações sem morte fetal (N=79) realizaram interrupção médica da gravidez. Durante o período do estudo nasceram 12 crianças com T21, sendo 7 diagnosticadas após o nascimento. A incidência de T21 por 10000 nascimentos na população DO CMIN foi de 3,1 em 2016; 11,9 em 2017; 6,0 em 2018; 8,5 em 2019 e 6,1 em 2020.

Conclusões: A elevada percentagem de IMG por T21 é responsável pela baixa incidência de T21 em países onde este procedimento é legalmente realizado. No nosso estudo não foi possível identificar uma tendência de variação tanto do número de IMG por T21 quanto da incidência de T21 entre 2016 e 2020, sendo por isso necessário estudos mais longos e que abranjam uma população maior que a estudada.

Palavras-chave: Gravidez, Trissomia 21, síndrome de Down, rastreio pré-natal, diagnóstico pré-natal, interrupção médica da gravidez.

Abstract

Introduction: In the last 2 decades there has been an increase in the prevalence of Down's Syndrome (DS) related to the advancement of maternal age and a higher detection rate of the current methods used to screen affected fetuses. However, the number of DS in populations where medical termination of pregnancy is allowed has not followed this increase.

Objectives: To evaluate the outcomes of pregnancies monitored at Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) with a high probability of trisomy 21 in the combined screening in the 1st trimester (cut-off of 1/250). To evaluate the 5-year evolution of the rate of medical interruptions in pregnancy due to trisomy 21 after its prenatal diagnosis. To evaluate the incidence of T21 in CMIN during 5 years.

Methodology: A retrospective epidemiological study of 604 pregnancies with combined screening of the 1st trimester with high risk for Trisomy 21 (T21), which occurred between 2016 and 2020 at the Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) was carried out. Additionally, all pregnancies that resulted in newborns with trisomy 21 were analyzed, regardless of the result of prenatal screening, during the same study period. Data were collected by consulting the clinical records of the included pregnant women and affected newborns. These data were treated in terms of descriptive and inferential statistics using SPSS, version 27.

Results: Of the 604 pregnant women with positive combined 1st trimester screening, 333 invasive diagnostic tests detected 33 fetuses with T21. In this group there were 25 IMG, 4 fetal deaths and only 4 newborns was born. Prenatal diagnosis of T21 was performed in 84 pregnant women between 2016 and 2020, and 93.7% of those who had pregnancies without fetal death (N = 79) underwent medical termination. During the study period, 12 children were born with T21, 7 of which were diagnosed after birth. The incidence of T21 per 10,000 births in the CMIN population was 3.1 in 2016; 11.9 in 2017; 6.0 in 2018; 8.5 in 2019 and 6.1 in 2020.

Conclusions: The high percentage of IMG by T21 is responsible for the low incidence of T21 in countries where this procedure is legally performed. In our study, it was not possible to identify a trend of variation both in the number of IMG per T21 and in the incidence of T21 between 2016 and 2020, which is why longer studies that cover a larger population than the one studied are needed.

Keywords: Pregnancy, Trisomy 21, Down Syndrome, prenatal screening, prenatal diagnosis, medical termination of pregnancy.

Lista de abreviaturas

AC	Amniocentese
AFP	Alfafetoproteína
AE	Número de abortos espontâneos
BVC	Biópsia das vilosidades coriônicas
CMIN	Centro Materno Infantil do Norte
FPR	Taxa de Falsos positivos
Gesta	Número de gestações
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
IG	Idade gestacional
IG1	Idade gestacional da ecografia do 1º trimestre
IG2	Idade gestacional que realizou exame invasivo ou NIPT
IGO	Interrupções opcionais da gravidez
IM	Idade materna
IMG	Interrupção médica da gravidez
NIPT	Teste pré-natal não invasivo
PAPP-A	Proteína-A plasmática associada a gravidez
Para	Número de partos prévios
PPV	Valor preditivo positivo
RC1TER	Rastreio combinado do 1º trimestre de elevado risco
SD	Síndrome de Down
T21	Trissomia 21
TD	Taxa de detecção
TN	Translucência da nuca
uE3	Estriol não conjugado
1/RB	Inverso do risco basal
1/RC	Inverso do risco corrigido

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de tabelas	vi
Lista de Figuras	vii
Introdução	1
Métodos.....	8
Resultados	9
Discussão	12
Conclusão	15
Apêndice	16
.....	18
Bibliografia	19

Lista de tabelas

Tabela I - Caracterização das grávidas com rastreio combinado do 1º trimestre de elevado risco para trissomia 21 do CMIN entre 2016 e 2020

Tabela II - Variação anual do número de fetos com T21, gestações continuadas, mortes fetais e interrupções médicas da Gravidez (IMG) por T21 entre 2016 e 2020 no grupo de grávidas com RC1TER do CMIN.

Tabela III - Variação anual do número de fetos com T21, gestações continuadas, mortes fetais e interrupções médicas da Gravidez (IMG) por T21 entre 2016 e 2020 no CMIN.

Tabela IV - Incidência de T21 no CMIN entre 2016 e 2020.

Tabela V - Dados epidemiológicos T21 EUROCAT entre 2015 e 2019 e incidência T21 no CMIN DE 2016 A 2019.

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação dos exames realizados após RC1TER no CMIN entre 2016 e 2020.

Gráfico 1 - Representação gráfica da distribuição das idades das mães de casos de trissomia 21 entre 2016 e 2020 no CMIN

Introdução

Síndrome de Down - Características clínicas

A Síndrome de Down (SD) é a causa genética mais comum de incapacidades físicas e intelectuais e um grande número de doentes apresentam também problemas acrescidos que incluem patologia cardíaca congénita, distúrbios hematopoiéticos, anomalias gastrointestinais, tónus neuromuscular diminuído, dismorfias da cabeça, pescoço, membros e vias aéreas, disfunção vestibulococlear, problemas de visão, para além de uma fâcies característica e aparecimento precoce de doença de Alzheimer.¹ É causada por trissomia de todo ou parte do cromossoma 21, em todo ou em algumas células do corpo, e consequentemente é responsável pelo aumento de expressão dos genes do cromossoma 21 extranumérico, mais especificamente da região 21q22.²

A não disjunção do cromossoma 21 durante a oogénese representa mais de 90% dos casos (sendo a maioria na meiose I). Erros na espermatogénese estão presentes em aproximadamente 4% dos casos e apenas 3% são por erros mitóticos do zigoto.³ A idade materna avançada está relacionada com a não disjunção meiótica, não sendo comum em casos em que a trissomia é causada por não disjunção da espermatogénese, erro mitótico do zigoto ou translocações.⁴

Fatores de risco

Atualmente apenas a idade materna é considerada um fator de risco.⁵ No entanto, Penrose, em 1954, já havia sugerido que poderiam existir diferentes causas de SD, uma vez que 1/3 dos casos de SD estudados por ele não estavam associados à idade materna avançada. Uma das suas observações foi que em famílias com 2 irmãos afetados, a média da idade materna era menor que a média da idade materna geral. Assim, sugeriu que a SD estaria associada a suscetibilidade genética, flutuações endócrinas e desequilíbrios cromossomais causados por translocações.⁶

Apesar das muitas investigações realizadas para identificar fatores de risco para a SD, até à atualidade nenhum outro parâmetro para além da idade materna avançada foi amplamente aceite pela comunidade científica.⁵ Assim, estima-se que aos 20, 30, 40 e 45 anos a probabilidade de uma mulher ter um filho com T21 é de 1:2000, 1:900, 1:100 e 1:30, respetivamente.⁴

Prognóstico (evolução)

A mortalidade infantil é 24.3 vezes maior em crianças com SD comparativamente à população em geral. Contudo, na última década a mortalidade infantil desceu de 14,2% para 2,3%, sendo a patologia cardíaca a causa de morte mais frequente após o período neonatal. A esperança de vida de crianças com SD depende principalmente do risco de mortalidade no primeiro ano de vida.^{7,8}

Nos Estados Unidos a esperança média de vida passou de 4 anos em 1950 para 58 anos em 2010.⁹ Atualmente, a esperança média de vida de pessoas com SD pode ultrapassar os 60 anos, dependendo do país e rede de apoio do doente.

As causas de morte mais frequentes nesta população são infeções (pneumonia principalmente), complicações associadas a malformações cardíacas e demência.⁶

Rastreio pré-natal de trissomia 21

O rastreio para aneuploidia fetal na gravidez começou na década de 1960-1970, sendo nesta altura a idade materna o único marcador disponível. O rastreio baseado apenas na idade materna (cut-off > 35 anos), pode detetar cerca de 30% das trissomias. O primeiro avanço no rastreio de fetos com anomalias cromossómicas foi feito em 1988 com a introdução do teste triplo, realizado no segundo trimestre da gravidez.¹⁰ O risco de ter um feto afetado era calculado a partir da idade materna e da concentração sérica de 3 marcadores bioquímicos: Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), Alfafetoproteína (AFP) e Estriol não Conjugado (uE3).

Em 1992 a translucência da nuca (TN), avaliada ecograficamente, foi fortemente associada à trissomia 21 (T21) e, atualmente, é o melhor marcador individual para rastreio desta patologia.¹¹ Um espessamento da nuca superior a 3 mm já é considerado anormal e a taxa de aneuploidias é diretamente proporcional ao valor da medição.²

Em 1997 surgiu o rastreio combinado do primeiro trimestre, que utiliza a TN, Fb-hCG e Proteína plasmática A associada a gravidez (PAPP-A). Fetos com T21 geralmente apresentam elevação da β -hCG e redução do PAPP-A.¹¹

Nos anos seguintes, vários protocolos de rastreio que utilizavam marcadores do 1º e 2º trimestre foram elaborados, sendo que o rastreio quádruplo do 2º trimestre e o contingente

dos 2 trimestres foram os mais popularizados entre estes novos que surgiram. O rastreio quádruplo do 2º trimestre é baseado no estriol livre e AFP, diminuídos nos fetos com T21, e na inibina A e β -hCG, aumentados nos fetos com T21

O rastreio combinado do 1º trimestre tem uma taxa de deteção de 72%; valor preditivo positivo (PPV) de 1/12, se a taxa de falsos positivos (FPR) for 1%, e taxa de deteção (TD) de 85%; PPV de 1/54 se FPR 5%. O rastreio quádruplo do segundo trimestre (realizado entre as 15 e 18 semanas) tem uma taxa de deteção de 50%; PPV de 1/16 se FPR de 1% e TD de 71%, mas se FPR for 5% o PPV passa para 1/46. O rastreio contingente dos 2 trimestres tem uma taxa de deteção de 83%; PPV de 1/10 se FPR de 1% e TD de 91, mas se FPR for 5%, o PPV passa para 1/42.¹²

Protocolos combinando marcadores do 1º e 2º trimestre, onde são utilizados mais marcadores bioquímicos e ecográficos, apresentaram melhores taxas de deteção, mas tornam o rastreio mais complicado, caro e demorado.¹²

Comparando os protocolos do primeiro e segundo trimestre de gravidez, o rastreio combinado do primeiro trimestre tem maior taxa de deteção do que o rastreio triplo ou quádruplo do 2º trimestre. Atualmente, o rastreio combinado do 1º trimestre é o rastreio de eleição na maioria dos países, sendo realizado entre as 11 e as 13 semanas e 6 dias.

Desde 2012 que o teste pré-natal não invasivo (NIPT), também conhecido como teste de DNA fetal, pode ser realizado como método de rastreio de T21 e outras aneuploidias, apresentando uma taxa de deteção de 99% para T21. Deve ser realizado a partir das 10 semanas de gestação para garantir uma fração fetal adequada. Contudo, até 5% das amostras podem falhar em produzir resultados interpretáveis, mesmo após repetição. Dada a sua elevada taxa de deteção, este teste pode ser usado como teste de rastreio secundário, após um rastreio combinado do 1º trimestre ou rastreio bioquímico do 2º trimestre positivos, mas não como teste diagnóstico. O diagnóstico de T21 deve ser feito com exame invasivo ou após o nascimento.¹³

Este exame consiste em extrair fragmentos de DNA livre fetal (cell-free DNA) em circulação no sangue materno oriundos da placenta. Deste modo, apenas é necessária uma amostra de sangue periférico materno.¹³

A implementação deste teste permite diminuir a taxa de falsos positivos (< 0,1%) e o número de testes invasivos.¹³ A grande desvantagem deste teste é o custo associado, que ronda os 380 euros desde 2015. Antes desta data o preço era aproximadamente 700 euros, segundo algumas clínicas.

Em Portugal o rastreio de aneuploidias integra a vigilância habitual de todas as grávidas, apesar da grávida poder recusá-lo.^{12,14} Contudo, há países onde o rastreio de aneuploidias não é realizado por rotina, principalmente naqueles em que a interrupção médica da gravidez por este motivo é ilegal. Há, ainda, países onde o rastreio é realizado apenas em grávidas que apresentem maior risco de T21, como grávidas com mais que 35 anos, grávidas com gestação prévia com trissomia 21 ou achados ecográficos sugestivos de aneuploidias na gestação atual.

Os achados ecográficos mais comuns em casos de T21, para além da TN aumentada, são a presença de braquicefalia, atresia duodenal, defeitos cardíacos, ventriculomegalia leve, hipoplasia nasal, intestino hiperecogénico, hidronefroze leve, fémur curto, e clinodactilia ou hipoplasia de falange do quinto dedo.¹⁵

A implementação dos diferentes tipos de rastreio descritos varia de acordo com as políticas de rastreio pré-natal de cada país, o custo associado aos mesmos, os recursos económicos do país e as políticas acerca da interrupção médica da gravidez.¹⁶

Diagnóstico pré-natal de Trissomia 21

Após um rastreio com risco elevado para T21, a confirmação do diagnóstico é realizada com recurso a um exame invasivo. Constituem indicações para realizar exame invasivo de diagnóstico pré-natal: rastreio do 1º ou 2º trimestre positivo, TN>P95, anomalia fetal detetada em ecografia, cromossomopatia detetada em gestação prévia (risco de recorrência ou ansiedade materna), cromossomopatia ou alteração monogénica em um dos progenitores, ambos os progenitores portadores de uma doença autossómica recessiva, suspeita de infeção fetal, risco de hemoglobinopatia fetal grave e diagnóstico de anemia fetal.^{14,15}

Assim, após um rastreio do 1º ou 2º trimestre com risco elevado de T21 as grávidas ou o casal devem ser esclarecidos sobre o significado do resultado e deve ser disponibilizado um exame invasivo de diagnóstico pré-natal para diagnóstico ou exclusão desta patologia. Assim, a realização do exame invasivo é opcional, contudo, caso a grávida pretenda pedir a interrupção médica da gravidez, possível de realizar até às 24 semanas de gestação, é obrigatória a realização do exame invasivo previamente, para confirmação do diagnóstico.^{12,13,14}

Os exames invasivos de diagnóstico pré-natal são a amniocentese (AC), a biópsia das vilosidades coriónicas (BVC) e a cordocentese.

A AC é uma técnica de recolha de líquido amniótico por via transabdominal materna. Vários estudos podem ser efetuados a partir do líquido amniótico uma vez que este é composto por várias substâncias fetais: urina, secreções, células e transudados. Na maioria dos casos tem como objetivo a determinação do cariótipo fetal, sendo realizada a partir das 16 semanas. Procedimentos realizados mais precocemente estão associados a taxas de abortamento mais elevadas, complicações mais frequentes e a menor probabilidade de proliferação celular em meio de cultura.^{12,14}

A BVC é um procedimento através do qual se obtêm pequenas amostras de placenta por via transabdominal materna. É, habitualmente, efetuada a partir das 12 semanas de gestação uma vez que mais precocemente existe risco aumentado de amputação transversa dos membros. Tem a vantagem de permitir obter resultados mais cedo comparativamente à AC. A taxa de abortamento da BVC é semelhante à da AC efetuada a partir das 16 semanas, contudo a BVC tem maior risco do resultado do estudo ser inconclusivo.^{14,17}

A cordocentese consiste na colheita de sangue fetal do cordão umbilical por via transabdominal materna, sendo utilizada apenas em situações em que os procedimentos de diagnóstico com menor risco (AC, BVC e sangue materno) não forneçam informação adequada ou atempada.^{12,15}

A amniocentese tem um risco de perda fetal entre 0,1% e 0,3%, mas se for realizada antes das 15 semanas o risco passa a ser maior. Já a BVC tem um risco de perda fetal de 0,22%. Para além do risco de perda fetal, existe risco de corioamnionite e sensibilização Rh, risco ultrapassado com a administração profilática de imunoglobulina anti D.¹²

Desde 1960 a amniocentese pode ser realizada como exames de diagnóstico pré-natal de anomalias cromossómicas, mas nessa altura a sua realização era restrita à comunidade científica em contexto de investigações.¹⁴

Epidemiologia

Estima-se que existam no mundo cerca de 6-8 milhões de pessoas com T21. A incidência estimada, sem grandes variações mundiais, é de 1 em cada 700-800 gestações. No entanto, a prevalência de SD depende de fatores socioculturais. Em países onde o aborto é ilegal, como a Irlanda e Emirados árabes Unidos a prevalência é elevada, variando de 17 a 31 por 10000 nascimentos. Contrariamente, a prevalência na França é menor (7,5 por 10000) e está

diretamente relacionada com a elevada percentagem de interrupção médica da gravidez (IMG) (77%).⁷

Em Portugal, de acordo com dados informais, não oficialmente confirmados, cerca de 95% dos fetos com T21 são detetados in útero e cerca de 95% das mães optam pela interrupção médica da gravidez, que é permitida desde 1995 nestes casos.¹⁴

Relativamente à IMG, os estudos têm reportado um aumento deste procedimento, tanto em mulheres mais jovens como mais velhas, sugerindo não haver associação entre a idade materna e a decisão de interromper uma gravidez por T21.¹⁷

Apesar da probabilidade de ter um filho afetado por T21 aumentar com a idade materna, 80% das crianças com T21 são filhos de mulheres com menos de 35 anos. Este facto é explicado pela maior taxa de fertilidade das mulheres mais jovens.²

A prevalência de crianças nascidas de mães com mais de 35 anos aumentou entre 1990-1999 para 2000-2009 na Europa⁸. Do mesmo modo, o número de gestações com T21 também aumentou⁸. Por outro lado, a maior taxa de diagnóstico também explica o aumento da prevalência de T21 que se tem verificado nas últimas décadas.¹⁷

Contudo, apesar do aumento da prevalência, o número de crianças nascidas com SD não tem aumentado, uma vez que a disponibilidade da IMG contraria essa tendência. Países onde a IMG é ilegal têm uma prevalência 3 vezes maior de nascimentos até 2009 (Malta e Irlanda)⁸. Já nos EUA o número de pessoas que vivem com SD aumentou, de forma constante, de 1950 a 2010.⁹ No entanto, a prevalência da população poderia ter sido ainda maior sem as interrupções eletivas.¹⁷

Em países em desenvolvimento onde a IMG não é permitida, como o Brasil, o número de crianças com trissomia 21 mantêm-se relativamente estável, com apenas ligeiro aumento associado ao avanço da idade materna e aos melhores cuidados de saúde prestados às grávidas.¹⁸

EUROCAT

O EUROCAT¹⁶ é uma rede europeia de registos populacionais e de vigilância epidemiológica de anomalias congénitas. Mais de 1,4 milhões de nascimentos são vigiados por ano na Europa, o que equivale a uma cobertura de 26% de todos os nascimentos da UE-28. O EUROCAT produz estatística anual sobre os desfechos e a prevalência da maioria das anomalias congénitas conhecidas. Os dados recolhidos abrangem os nascimentos, nados mortos, mortes fetais a partir de 20 semanas de gestação e interrupções médicas da gravidez por anomalias fetais.¹⁶

Em Portugal os dados são retirados apenas do Sul do país e a população/região do país coberta pelo estudo em 2015 foi de 24,8%. Países como Noruega, Suécia, Finlândia, Polónia, República Checa e Hungria têm 100% do país coberto pelo estudo. Já os restantes têm uma cobertura menor (Irlanda 24,3%; Reino Unido 22,4%, Bélgica 24,3%, França 11,8%, Espanha 31,2%, Itália 18,9% e Alemanha 3%).¹⁶

De acordo com as informações disponibilizadas, embora a prevalência total de SD tenha aumentado nas últimas 2 décadas, a prevalência de crianças nascidas mantém-se estável, e observa-se um aumento da prevalência de IMG por SD. A variação entre os diferentes países da Europa depende das políticas nacionais acerca da interrupção em casos de anomalias fetais, assim como da disponibilidade e acesso ao rastreio pré-natal.¹⁶

Assim, os objetivos deste estudo são avaliar dados epidemiológicos de T21 no Centro Materno Infantil do Norte entre 2016 e 2020

Métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo que incluiu 2 populações.

A primeira é constituída por grávidas com resultado do rastreio combinado do 1º trimestre com risco elevado de T21 ($>1/250$) que realizaram ecografia do 1º trimestre no Centro Materno-Infantil do Norte entre 2016 e 2020, inclusive

A segunda população inclui os fetos com diagnóstico pré-natal de T21 (IMG ou mortes fetais intrauterinas durante a gestação) e recém-nascidos com diagnóstico neonatal de T21, entre 2016 e 2020, no Centro Materno-Infantil do Norte. Os dados estudados foram recolhidos por consulta dos programas: SCLinico, ASTRAIA e Processo Clínico Electronico, programas utilizados na vigilância de grávidas nessa instituição.

As variáveis estudadas foram idade materna (IM), número de gestações (Gesta), número de partos prévios (Para), número de abortos espontâneos (AE), número de interrupções da gravidez por opção (IGO), número de IMG anteriores, idade gestacional (IG) da ecografia do 1º trimestre, valor do rastreio basal para T21, valor do rastreio combinado corrigido para T21, ano de realização do rastreio do 1º trimestre, realização de NIPT, realização de exames invasivos de diagnóstico pré natal, idade gestacional em que realizou esses exames, resultado dos mesmos, realização de IMG na gravidez afetada, morte fetal, sexo do recém-nascido e ano de nascimento.

Foi obtido dispensa de consentimento informado pela comissão de ética do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Análise Estatística

Para a análise descritiva das variáveis categóricas, estimou-se as respetivas percentagens e para as variáveis contínuas calculou-se a média e desvio padrão ou a mediana e intervalo interquartil.

As comparações entre variáveis categóricas foram realizadas através do teste do Qui-quadrado, enquanto para variáveis quantitativas se utilizou o teste de Mann-Whitney (para variáveis nominais) e o teste de t-student (para variáveis contínuas). Utilizou-se também a correlação de Pearson para a correlação entre variáveis contínuas.

Considerou-se um nível de significância de 0,05 e a análise estatística foi realizada no SPSS versão 27.

Resultados

Grávidas com rastreio combinado do 1º trimestre de elevado risco para T21

O Grupo de grávidas com rastreio combinado do 1º trimestre de elevado risco (RC1TER) para trissomia 21 era constituído por 642 mulheres. Após consulta dos processos, foram excluídas 38 grávidas que ou não apresentavam os valores do risco basal e corrigido nos processos, ou apenas o risco basal era superior a 1/250. Das 604 gestações estudadas foi calculada as médias da idade materna (IM), da idade gestacional da ecografia do 1º trimestre (IG1), da idade gestacional que realizou exame invasivo ou NIPT (IG2) e do inverso do risco basal (1/RB) e do corrigido (1/RC). Para avaliar o número de vezes que esteve grávida (GESTA), o número de filhos (PARA), de abortos espontâneos (AE), de interrupções opcionais da gravidez (IGO) e IMGs anteriores, foi utilizado a mediana. Os valores desses dados estão expressos na Tabela I.

Das 604 grávidas com RC1TER, 333 realizou exame invasivo e 33 destas teve resultado positivo para T21. A distribuição dos 33 casos por ano de estudo está apresentado na Tabela II, assim como o número de IMGs, mortes fetais e gestações continuadas no grupo com RC1TER.

Para além disso, 193 grávidas realizaram NIPT, sendo que 95,3% não realizaram invasivo para confirmar o diagnóstico. Apenas 10,1% das grávidas não realizaram NIPT nem invasivo após um RC1TER. No entanto, este valor pode ser subestimado, uma vez que nem sempre constava a informação da realização do NIPT nos processos das grávidas e quando essa informação não estava disponível, foi considerado erroneamente como não realizado, uma vez que ela pode ter realizado e não ter informado o obstetra aquando da avaliação pré-natal. Estas informações estão ilustradas na Figura 1.

Não foi encontrada relação entre o número de gestações prévias com resultado de T21 na gestação atual ($p=0,091$, $N=568$), nem com a realização de IMG na gestação atual ($p=0,076$, $N=576$). A relação entre o nº de filhos com resultado T21 na gestação atual ($p=0,240$, $N=565$), e com a IMG na gestação atual ($p=0,703$, $N=573$) não é estatisticamente significativa.

No nosso estudo não há relação significativa entre o nº de AE com T21 ($p=0,811$, $N=100$), nem com escolher fazer exame invasivo ($p=0,311$, $N=102$), nem com IMG ($p=0,052$, $N=102$).

A relação entre o nº de IGO prévias com IMG não foi avaliada, uma vez que o número total de casos válidos era muito baixo e pouco informativo (9 casos).

Relativamente ao tipo de concepção, as mulheres com concepção espontânea optam mais por realizar um exame diagnóstico invasivo quando comparadas com o grupo de mulheres que tiveram concepção medicamente assistida ($p < 0,001$ e $N=576$), mas em relação à IMG não foi encontrada diferença entre os dois grupos ($p = 0,308$; $N= 576$).

O risco basal foi diretamente proporcional à idade materna ($p < 0,001$, $n=604$) e a idade materna não apresentou relação significativa com o risco corrigido ($p = 0,204$, $N= 604$). Já a diferença entre o risco corrigido e o basal está relacionada com a idade materna, isto é, mulheres mais jovens tinham maior diferença entre riscos ($p=0,000$, $N=604$). O rastreio corrigido apresentou uma relação estatisticamente significativa com o resultado T21 ($p < 0,001$; $N= 568$)

Casos de Síndrome de Down Totais

O número total de casos de T21 foi de 91, de 2016 a 2020. Destes casos, 6% resultaram em mortes fetais ($N=5$). Dos restantes, 4 nasceram e tiveram RC1TEL previamente, 1 recém-nascido teve diagnóstico pré-natal após as 24 semanas, 7 casos tiveram o diagnóstico após o nascimento e 74 casos foram de interrupções médicas por T21.

Dos 91 casos de T21, 84 foram identificados no período pré-natal, o que corresponde a uma taxa de deteção pré-natal de 92,3%.

Como descrito na literatura, mulheres acima de 35 anos têm maior probabilidade de ter um filho com T21 que mulheres com menos de 35 anos ($p = 0,038$), assim como existe relação entre a idade materna e a presença de T21.

A média da idade materna das mulheres que tiveram uma gravidez com T21 ($36,8 \pm 4,5$) foi superior à média da idade materna das mulheres que não tiveram uma gravidez com T21 ($35,4 \pm 5,3$) ($p=0,009$ e $N=625$), sendo essa diferença estatisticamente significativa. A distribuição das idades maternas pelos 2 grupos está representada no Gráfico 1.

Casos com diagnóstico de T21 no período pré-natal

Existiram 84 casos diagnosticados com Síndrome de Down no período pré-natal. Destes, 33 correspondiam aos identificados pelo rastreio combinado do 1º trimestre e 51 casos foram diagnosticados por outras indicações que não um RC1TER, como por exemplo: rastreio do 2º trimestre positivo, TN>P95, anomalia fetal detetada em ecografia, cromossomopatia detetada em gestação prévia ou risco elevado para T21 em NIPT.

A distribuição dos 84 casos por ano de estudo está apresentado na Tabela III, assim como o número de IMGs, mortes fetais e gestações continuadas. Os números a verde correspondem às mulheres que não tiveram RC1TRE. No período do estudo, 93,7% das mulheres que tiveram um feto viável com Síndrome de Down optaram por interromper a gravidez.

Neste grupo de grávidas não foi encontrada relação estatística entre a idade materna e a decisão de realizar IMG após o diagnóstico de T21. Mesmo quando separadas entre menores e maiores que 35 anos não existiu relação.

Avaliação dos recém-nascidos com T21 nascidos entre 2016 e 2020

Nasceram 12 crianças, sendo 4 raparigas e 8 rapazes. 4 crianças eram filhos de grávidas com o rastreio positivo; 5 crianças tiveram um rastreio combinado do 1º trimestre com risco reduzido e o diagnóstico foi neonatal; a 1 criança não foi realizado o rastreio pré-natal do 1º trimestre mas realizou diagnóstico tardio e 2 crianças não realizaram o rastreio e diagnóstico também foi neonatal.

33,33% das crianças nascidas no período do estudo tiveram um rastreio positivo e 41,67% tiveram rastreio negativo

A incidência de T21 no CMIN por ano de estudo está descrita na tabela IV.

Discussão

Dos objetivos desse estudo acerca dos desfechos das gestações com RC1TER, verificou-se que a maioria das grávidas optam por realizar um exame invasivo confirmatório e quando o resultado é positivo para T21 mais de 90% optam pela IMG. Deste modo, e uma vez que a mortalidade fetal por T21 não apresenta grandes flutuações, a IMG reduz o número de recém-nascidos afetados e é responsável pela diminuição da incidência de T21 que se tem verificado nos últimos anos e que foi identificada no estudo.

No nosso estudo, assim como verificado por Jacobs em 2016 e por Collins em 2008, a decisão de interromper uma gravidez com T21 não é influenciada pelo número de vezes que ficou grávida, nem pelo número de abortos (AE, IGOs e IMGs).^{17,19}

Contudo, no estudo realizado por Collins em 2008 constatou-se que as mulheres mais velhas realizavam mais IMG que as mais jovens e o mesmo não se verificou no nosso estudo, mesmo quando separadas por 2 classes de idade (com 35 anos ou mais e com menos de 35 anos).¹⁹

Uma provável justificativa para as mulheres que engravidaram por concepção medicamente assistida terem optado menos por realizar exame invasivo diagnóstico, quando comparadas com as que tiveram concepção espontânea, é o facto de que muitas dessas técnicas envolvem uma avaliação prévia dos gâmetas ou embriões, onde geralmente é possível identificar alguns tipos de trissomias.

A elevada proporção de mulheres que não realizaram um exame invasivo após realizarem o NIPT (95,3%) mostra que as mulheres confiam no poder de deteção do teste de rastreio não invasivo e que se este fosse oferecido como despiste de T21 no lugar da amniocentese, ele poderia ser a primeira opção das grávidas (deixando a confirmação por exame invasivo apenas para os casos de elevado risco do não invasivo). Para além disso, no nosso estudo não existiram discordâncias entre os resultados do invasivo e do NIPT e 3 das 9 mulheres que realizaram os 2 exames tiveram elevado risco no NIPT e só realizaram o invasivo por ser um requisito para a realização de IMG (pretendida nos 3 casos). No entanto, são necessários estudos com uma população maior para se confirmar esses achados.

A taxa de deteção pré-natal identificada no estudo de 92,3% e a proporção das IMG por T21 nas gestações viáveis de 93,7% estão em concordância com as informações não formais presentes nas Guidelines Portuguesas de que cerca de 95% dos fetos com T21 são detetados in útero e cerca de 95% das mães optam pela interrupção médica da gravidez.

Nos 5 anos avaliados não foi encontrada diferenças significativas ao longo dos anos na prevalência de Síndrome de Down, que pode ser justificado por pouca variação da idade materna entre 2016 e 2020.

Vários estudos apontam que a proporção de IMG por T21 tem aumentado nas últimas 2 décadas. No entanto, no nosso estudo essa tendência não se verificou, uma vez que o valor já é muito elevado em todos os anos (em 2018 chegou a 100%) e o período de estudo é relativamente curto.^{5, 8, 19}

A mortalidade fetal por T21 correspondeu a 6,2% de todas as mortes fetais registadas no CMIN no período do estudo (81 mortes fetais). Corresponde a uma mortalidade fetal 10,6 vezes superior na população com T21 que na população geral, no entanto este valor é subestimado, uma vez que não é possível saber se existiriam mais mortes fetais caso não tivessem ocorrido IMGs.

Como limitações deste estudo está o facto de não terem sido acompanhados os desfechos de todas as gestações não afetadas por T21, nomeadamente as mortes fetais. Para além disso, muitas mulheres não voltavam à consulta de DPN com os resultados dos NIPTs realizados fora e nem sempre havia informação sobre o estado civil, escolaridade, profissão e outras variáveis que poderiam ter sido estudadas a relação com a presença de T21 e opção por realizar IMG.

Comparando os resultados no nosso estudo com os dados presentes no EUROCAT referentes à epidemiologia de T21 em Portugal, podemos encontrar algumas semelhanças e discrepâncias, sendo por isso importante referi-las.

No website do EUROCAT tem informações bem acuradas sobre a epidemiologia de Síndrome de Down em Portugal apenas entre 2015 e 2018. Nos anos de 2019 e 2020 as estatísticas ainda não foram completadas.

O levantamento feito pelo EUROCAT mostra que entre 2015 e 2019 no sul de Portugal (24,8% da população total) foram registados 120 casos de SD e destes 97 foram diagnosticados no período pré-natal, o que corresponde a uma taxa de deteção de 80,8%. Para além disso, dos 32 recém-nascidos, apenas 28,1% foram diagnosticadas no período pré-natal. Já no nosso estudo, no período de 5 anos compreendido entre 2016 e 2020 a taxa de deteção foi de 92,3% ($84/91 \times 100$) e de 12 recém-nascidos, 41,7% foram diagnosticados no período pré-natal. Dos casos diagnosticados com T21 no período pré-natal nos 5 anos (2015-2019), 90,7% interromperam a gravidez e no nosso estudo (2016-2020) este valor foi de 88,1%.

Na tabela V encontra-se resumido os dados epidemiológicos e desfechos das gestações afetadas por T21 no Sul de Portugal.

Relativamente às 12 crianças nascidas, podemos afirmar que apenas 4 resultaram de uma escolha por continuar a gravidez independentemente do diagnóstico de T21, dado que nos restantes casos o diagnóstico foi neonatal e em 1 caso o diagnóstico foi feito após o período permitido de IMG.

Assim, os dados deste estudo vão de encontro com a tendência que se tem verificado no aumento da prevalência de T21, causado pelo avanço da idade materna e pelas maiores taxas de deteção diagnóstica pré-natais, e com a contraditória diminuição da incidência de T21, que se deve às elevadas percentagens de IMG dos casos diagnosticados no período pré-natal.

A consequência expectável, e que foi verificada em um dos anos do nosso estudo, é que deixem de nascer crianças com trissomia 21.²⁰ A consequência da diminuição de pessoas com Síndrome de Down é o aumento da discriminação dessa população e menos investimentos direcionados aos mesmos.

Autores defendem que o elevado nº de IMGs por T21 está relacionado com pouca informação acerca da doença, o que leva a sua estigmatização.²¹ Por este motivo, no aconselhamento genético é importante que os pais sejam informados médica e geneticamente de maneira neutra e não diretiva, assim como devem sempre ser fornecidos contactos com associações de pais com T21 para que a informação acerca da criança que poderá vir a nascer não se limite à morfofisiologia patológica, mas que também abranja todos os contextos de vida e convivência, inerentes à uma criança com T21.

Conclusão

Deste estudo podemos concluir que em regiões onde a IMG por T21 é permitida, a percentagem de grávidas que optam pela IMG é muito elevada. Deste modo, a incidência por T21 é tão menor quanto maior for o número de IMG dos casos afetados.

Contudo, no nosso estudo não foi verificado variação significativa do número de IMG nos 5 anos, mas sofreu ligeiras flutuações e manteve-se sempre em valores elevados (acima dos 75%). Por este motivo, e uma vez que a prevalência de T21 na população em geral não sofre grandes alterações (exceto se a idade materna variar), não é possível fazer uma previsão da variação da incidência de T21 nos países onde a IMG é legalizada, porque esta decisão é subjetiva e dependerá das grávidas.

Para além disso, enquanto for utilizado um rastreio com taxa de deteção inferior a 100%, mesmo que todas as grávidas optem por IMG, sempre haverá a possibilidade de nascer crianças com trissomia 21 resultantes de um falso negativo.

Para se apurar a atual e futuras tendências na variação do número de IMG e da incidência de T21 é necessário um estudo mais longo e de preferência que abranja mais casos.

Apêndice

Tabela I - Caracterização das grávidas com rastreio combinado do 1º trimestre de elevado risco para trissomia 21 do CMIN entre 2016 e 2020

Variável	Valor	N=604
IM	35,5± 5,3	604
IG1	12,9± 0,7	598
IG2	16,9 ±1,9	338
1/RB	296,3 ± 274,2	603
1/RC	110,5±76,6	603
GESTA	2,00 (2)	604
PARA	1 (1)	601
AE	1 (1)	107
IGO	1 (0)	9
IMG	1(0)	13

Tabela II - Variação anual do número de fetos com T21, gestações continuadas, mortes fetais e interrupções médicas da Gravidez (IMG) por T21 entre 2016 e 2020 no grupo de grávidas com RC1TER do CMIN.

Ano	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Casos confirmados de T21	7	10	7	4	5	33
Nascimentos	1	0	0	2	1	4
Mortes fetais	0	2	0	1	1	4
IMG T21	6	8	7	1	3	25

Tabela III - Variação anual do número de fetos com T21, gestações continuadas, mortes fetais e interrupções médicas da Gravidez (IMG) por T21 entre 2016 e 2020 no CMIN.

Ano	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Casos confirmados de T21	7+13	10+9	7+8	4+8	5+13	84
Nascimentos	1	1	0	2	1	5
Mortes fetais	0	2	0	1	1+1	5
IMG T21	6+13	8+8	7+8	1+8	3+12	74
IMG T21(%)	95	84,2	100	75	83,3	88,1

Tabela IV - Incidência de T21 no CMIN entre 2016 e 2020.

ANO	Nº RECÉM-NASCIDOS COM T21 POR Nº TOTAL DE NASCIMENTOS NO CMIN	INCIDÊNCIA POR 10000 NASCIMENTOS
2016	1/3234	3,1
2017	4/3372	11,9
2018	2/3330	6,0
2019	3/3519	8,5
2020	2/2204	6,1

Tabela V - Dados epidemiológicos T21 EUROCAT entre 2015 e 2019 e incidência T21 no CMIN DE 2016 A 2019.

Ano		2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
N=		21320	21477	15879	16172		
Casos confirmados de T21		30	28	23	20	19	120
Nascimentos		6	8	5	10	3	32
Mortes fetais		0	0	0	0	0	0
IMG T21		24	20	18	10	16	88
IMG T21 %							90,7
Incidência /100000 nascimentos	EUROCAT	2,1	3.72	3.15	6.18		
	CMIN		3,1	11,9	6,0	8,5	

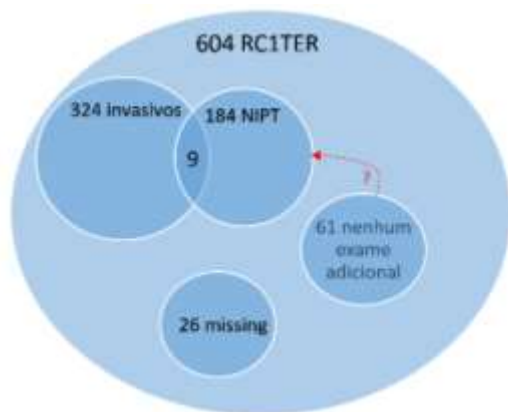


Figura 1 - Representação dos exames realizados após RC1TER no CMIN entre 2016 e 2020.

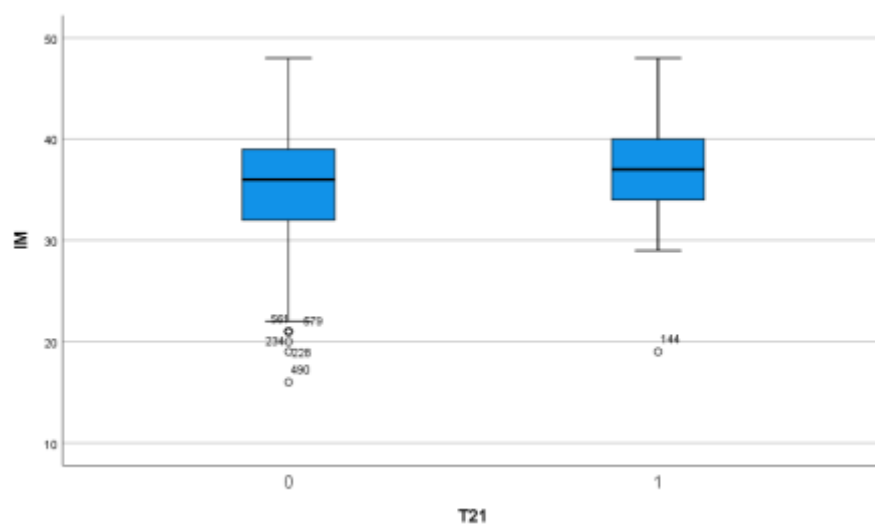


Gráfico 1 - Representação gráfica da distribuição das idades das mães de casos de trissomia 21 entre 2016 e 2020 no CMIN

Bibliografia

1. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VL, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(9):564-74. Epub 2015/08/06. doi: 10.1038/nrn3983. PubMed PMID: 26243569; PubMed Central PMCID: PMC4678594.
2. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Cell Med*. 2016;5(3):125-33. Epub 2016/12/13. PubMed PMID: 27942498; PubMed Central PMCID: PMC45125364.
3. Freeman SB, Allen EG, Oxford-Wright CL, Tinker SW, Druschel C, Hobbs CA, et al. The National Down Syndrome Project: design and implementation. *Public Health Rep*. 2007;122(1):62-72. Epub 2007/01/24. doi: 10.1177/003335490712200109. PubMed PMID: 17236610; PubMed Central PMCID: PMC1802119.
4. Lamb NE, Sherman SL, Hassold TJ. Effect of meiotic recombination on the production of aneuploid gametes in humans. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3-4):250-5. Epub 2005/09/30. doi: 10.1159/000086896. PubMed PMID: 16192701.
5. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):221-7. Epub 2007/10/03. doi: 10.1002/mrdd.20157. PubMed PMID: 17910090.
6. Penrose LS. MONGOLIAN IDIOCY (MONGOLISM) AND MATERNAL AGE. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1954;57(5):494-502. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1954.tb36424.x>.
7. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr*. 2008;152(1):15-9. Epub 2007/12/25. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.045. PubMed PMID: 18154890.
8. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):27-33. Epub 2012/06/21. doi: 10.1038/ejhg.2012.94. PubMed PMID: 22713804; PubMed Central PMCID: PMC3522199.
9. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med*. 2017;19(4):439-47. Epub 2016/09/09. doi: 10.1038/gim.2016.127. PubMed PMID: 27608174.
10. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(4):334-41. Epub 1988/04/01. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06602.x. PubMed PMID: 2454652.

11. Wald NJ, Hackshaw AK, Huttly W. Screening for Down's syndrome. Serum screening programmes are effective and safe. *BMJ*. 2000;321(7263):763-4; author reply 4-5. Epub 2000/09/22. PubMed PMID: 10999927.
12. Rizos D. Prenatal Screening for Chromosomal Abnormalities: Where do We Stand Today in Mediterranean Countries? *EJIFCC*. 2018;29(4):274-9. Epub 2018/12/24. PubMed PMID: 30574037; PubMed Central PMCID: PMC6295594.
13. Goldwasser T, Klugman S. Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. *Fertil Steril*. 2018;109(2):195-200. Epub 2018/02/16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.019. PubMed PMID: 29447662.
14. Palha, M. (coord.), De Andrade, D. C., Cotrim, L., Martins, S., Fritz, A., Medeira, A., Palha, F. C., Mano, L., Palha, M. J. & Silva, E. (2017) Recomendações de base empírica para a prática clínica relacionada com o acompanhamento de pessoas com trissomia 21 [Internet] Disponível em <http://diferencas.net/wp-dif/docs/Guidelines_t21_21-03-2017.pdf> [Consult. 5 de maio 2021]
15. Radhakrishnan R, Towbin AJ. Imaging findings in Down syndrome. *Pediatr Radiol*. 2014;44(5):506-21. Epub 2014/04/17. doi: 10.1007/s00247-013-2859-y. PubMed PMID: 24737033.
16. Lanzoni, M., Kinsner-Ovaskainen, A., Morris, J. and Martin, S., EUROCAT - Surveillance of congenital anomalies in Europe: epidemiology of Down syndrome 1990 - 2014, La Placa, G. and Spirito, L. editor(s), Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2019, ISBN 978-92-76-00575-9, doi:10.2760/331810, JRC115824
17. Jacobs M, Cooper S-A, McGowan R, Nelson SM, Pell JP. Pregnancy Outcome following Prenatal Diagnosis of Chromosomal Anomaly: A Record Linkage Study of 26,261 Pregnancies. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0166909. doi: 10.1371/journal.pone.0166909.
18. Reis LC, Kaizer WL, Boquett JA. Geographic distribution of live births and infant mortality from congenital anomalies in Brazil, 2012–2017. *Journal of Community Genetics*. 2021;12(3):377-86. doi: 10.1007/s12687-021-00509-4.
19. Steinbach RJ, Allyse M, Michie M, Liu EY, Cho MK. "This lifetime commitment": Public conceptions of disability and noninvasive prenatal genetic screening. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(2):363-74. Epub 2015/11/15. doi: 10.1002/ajmg.a.37459. PubMed PMID: 26566970; PubMed Central PMCID: PMC4948186.
20. Al-Jader LN, Parry-Langdon N, Smith RJ. Survey of attitudes of pregnant women towards Down syndrome screening. *Prenat Diagn*. 2000;20(1):23-9. Epub 2000/03/04. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(200001)20:1<23::aid-pd746>3.0.co;2-t. PubMed PMID: 10701846.
21. Dixon DP. Informed consent or institutionalized eugenics? How the medical profession encourages abortion of fetuses with Down syndrome. *Issues Law Med*. 2008;24(1):3-59. Epub 2008/09/06. PubMed PMID: 18771038.
22. Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, Halliday JL. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr*. 2008;152(1):20-4, 4 e1. Epub 2007/12/25. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.045. PubMed PMID: 18154892.