

**SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO**

Nº 8 • 2018



**RASTREAMENTO DE
ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS
FETAIS ATRAVÉS DO DNA FETAL
LIVRE NO SANGUE MATERNO**

Rastreamento de alterações cromossômicas fetais através do DNA fetal livre no sangue materno / Eduardo Borges da Fonseca ... [et al]. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.8/Comissão Nacional Especializada em Perinatologia; Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).
iv, 18p.

1. Testes para triagem do soro materno 2. Programas de rastreamento 3. Ácidos nucleicos livres 4. Aneuploidia 5. Primeiro trimestre da gravidez I. Fonseca, Eduardo Borges da II. Sá, Renato Augusto Moreira de.

ISBN 978-85-94091-09-3

NLM – QS677



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob
uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Corintio Mariani Neto

Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

*Diretor de Defesa e Valorização
Profissional*

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM PERINATOLOGIA

Presidente

Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca

Vice-Presidente

Paulo Roberto Nassar de Carvalho

Secretário

Eduardo de Souza

Membros

Evaldo Trajano de Souza Silva Filho

Inessa Beraldo de Andrade Bonomi

João Félix Dias

Jose Maria de Andrade Lopes

Maria Amélia de Rolim Rangel

Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Narcizo Leopoldo Eduardo Cunha Sobieray

Rejane Maria Ferlin

Rita de Cássia Sanchez

Silvio Martinelli

Vardeli Alves de Moraes



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM MEDICINA FETAL

Presidente

Renato Augusto Moreira de Sá

Vice-Presidente

Denise Araújo Lapa Pedreira

Secretário

Rafael Frederico Bruns

Membros

Alberto Borges Peixoto
Ana Elisa Rodrigues Baião
Celso Francisco Hernandez Granato
Jair Roberto da Silva Braga
Jorge Alberto Bianchi Telles
Jorge Fonte de Rezende Filho
Lisandra Stein Bernardes
Luciano Marcondes Machado Nardozza
Luiz Eduardo Machado
Marcello Braga Viggiano
Marcos José Burle de Aguiar
Maria Elisabeth Lopes Moreira

SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

RASTREAMENTO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS FETAIS ATRAVÉS DO DNA FETAL LIVRE NO SANGUE MATERNO

Apresentação

As alterações cromossômicas são uma das principais causas de morte perinatal e seu diagnóstico precoce permite uma assistência pré-natal especializada, com um acompanhamento em serviços terciários e uma avaliação psicológica com objetivo de nortear o casal frente à gravidade dos achados e ao futuro da gestação.

Ao longo das últimas décadas, as estratégias na identificação de grupos de alto risco para alterações cromossômicas foram baseadas em fatores maternos (idade materna e história de alteração genética em gestações anteriores), marcadores ultrassonográficos do primeiro trimestre e/ou no segundo trimestre da gestação e testes bioquímicos realizados no segundo trimestre (estriol, hCG e alfafetoproteína) ou no primeiro trimestre (fração livre do β -hCG e proteína plasmática A associada à gestação – PAPP-A) em combinação com a ultrassonografia realizada entre 11 e 14 semanas.

Novos métodos têm surgido nos últimos anos e que visam melhorar o rastreamento e o diagnóstico das alterações cromossômicas. Incluem-se aí as técnicas de rastreamento através da pesquisa de DNA livre fetal no sangue materno. Embora nem todas estejam ao alcance da população no sistema público de saúde, é importante que os obstetras tenham conhecimento destas técnicas e de sua aplicabilidade clínica, pois todos os esforços devem ser envidados para melhorar o rastreamento, diagnóstico e a assistência às gestantes no Brasil.

Sob esta óptica, as Comissões Nacionais Especializadas de Perinatologia e de Medicina Fetal apresentam neste texto, as recomendações para o rastreamento das alterações cromossômicas no primeiro trimestre da gestação, em especial, as aneuploidias e descrevem as estratégias para a sua implementação, com base na literatura internacional.



Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



César Eduardo Fernandes
Presidente

Como citar:

Fonseca EB, Sá RA. Rastreamento de alterações cromossômicas fetais através do DNA fetal livre no sangue materno. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.8/Comissão Nacional Especializada em Perinatologia; Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).

RASTREAMENTO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS FETAIS ATRAVÉS DO DNA FETAL LIVRE NO SANGUE MATERNO

Eduardo Borges da Fonseca¹

Renato Augusto Moreira de Sá²

¹Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Descritores

Testes para triagem do soro materno; Programas de rastreamento; Ácidos nucleicos livres; Aneuploidia; Primeiro trimestre da gravidez.

RESUMO

O rastreamento fetal de alterações cromossômicas apresentou uma evolução fantástica a partir da avaliação individual da idade materna até os dias atuais, em que evidências sugerem que o teste de avaliação do DNA fetal livre no sangue materno detecta mais de 99% dos casos de trissomia do cromossomo 21, aproximadamente, 98% dos casos de trissomia do 18 e 92% do 13, com taxas de falso-positivo de 0,1%, 0,1% e 0,3%, respectivamente. Recentemente, o grupo de trabalho em boas práticas médicas da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia recomendou que todas as gestantes, independentemente da idade, deveriam realizar uma avaliação de risco para alterações cromossômicas por meio da translucência nuchal, teste combinado ou teste de DNA fetal livre no sangue materno. O teste invasivo para diagnóstico dessas alterações não deveria ser realizado considerando apenas a idade materna como fator de risco. O objetivo é realizar revisão sobre os métodos de rastreamento de alterações cromossômicas utilizados na maioria dos centros, bem como definir uma estratégia factível para implementação desse rastreamento no primeiro trimestre da gestação.

INTRODUÇÃO

Visto que as alterações cromossômicas são as principais causas de morte perinatal e de deficiência na infância,⁽¹⁾ sua detecção é matéria importante no âmbito da Perinatologia e da Medicina Fetal, além disso, constituem a principal indicação para o diagnóstico pré-natal invasivo. O diagnóstico pré-natal dessas alterações cromossômicas é realizado obrigatoriamente por um teste invasivo, seja a biópsia de vilos coriais, realizada entre 11-14 semanas, ou amniocentese, realizada após 15 semanas de gestação. Apesar de estudos atuais atestarem a segurança na realização desses procedimentos,⁽²⁾ ambos os testes requerem mãos especializadas tanto na realização do procedimento como no processamento e na análise do material genético. Por isso, são testes reservados às situações de alto risco, identificadas por um teste de rastreamento prévio.^(1,2)

A diferença entre métodos de diagnóstico e rastreamento (rastreo), muitas vezes, gera erro na interpretação dos seus resultados. Não é incomum que pacientes, ou até mesmo médicos, considerem o resultado de um teste de rastreamento como o diagnóstico final de uma doença. O objetivo de um teste de rastreio é selecionar, em uma população, indivíduos que possuem maior risco de acometimento para uma determinada condição ou doença. Já o teste de diagnóstico determina a presença ou não de determinada alteração e/ou doença em um indivíduo específico.^(3,4) Em países desenvolvidos, os testes de rastreamento utilizados na identificação de alterações cromossômicas são aplicados universalmente (para toda a população), e devem possuir taxas de detecção (TD) superiores a 75% e taxas de falso-positivo (FP) inferiores a 5-3%.

Ao longo das últimas décadas, as estratégias na identificação de grupos de alto risco para alterações cromossômicas foram baseadas em fatores maternos (idade materna e história de alteração genética em gestações anteriores), marcadores ultrassonográficos do primeiro trimestre e/ou no segundo trimestre da gestação e testes bioquímicos realizados no segundo trimestre (estriol, hCG e alfafetoproteína) ou no primeiro trimestre (fração livre do β -hCG e proteína plasmática A associada à gestação – *PAPP-A*) em combinação com a ultrassonografia realizada entre 11 e 14 semanas.^(3,5)

O objetivo dessa recomendação é revisar os principais métodos de rastreio para alterações cromossômicas, em especial, as aneuploidias, utilizados universalmente na rotina pré-natal e descrever as estratégias para implementação de um modelo de rastreamento simples e factível, que possua boa acurácia e que seja cientificamente balizado.

MÉTODO ATUAL DE RASTREAMENTO DE TRISSOMIA 21

Nos últimos 40 anos, as condutas adotadas para rastreamento das alterações cromossômicas evoluíram a partir da simples avaliação da idade materna, como fator principal de risco na década de 1970, cuja TD para trissomia 21, considerando uma taxa de FP de 5%, é de apenas 30% para uma combinação de testes que avaliam o risco individual da gestante, considerando em conjunto fatores maternos (idade e história de alterações cromossômicas em gestações anteriores) e marcadores bioquímicos no segundo trimestre (estriol, hCG e alfafetoproteína) entre 1980 e 1990, com uma TD de 60%-70%, também, para uma taxa de FP de 5%, e, mais recentemente, uma avaliação considerando, em conjunto a idade materna, a translucência nugal (TN) e os marcadores bioquímicos no primeiro trimestre (fração livre do β -hCG e PAPP-A) cuja TD é de 90% e para taxa de FP de 5%.^(1,3-5) Em mãos especializadas em medicina fetal, a simples adição de outros marcadores ultrassonográficos no primeiro trimestre, tais como a presença ou ausência do osso nasal fetal, medição do índice de pulsatilidade no ducto venoso (IP_DV), e a presença ou a ausência da regurgitação da valva tricúspide (TR), pode melhorar a taxa de detecção de aneuploidias para mais do que 95% e, dessa forma, reduzir a taxa de indicação de testes invasivos para 3% (Tabela 1).⁽⁵⁻⁸⁾

Tabela 1. Comparação da taxa de detecção (sensibilidade) e da taxa de falso-positivo dos diferentes métodos de rastreamento da trissomia do cromossomo 21

MÉTODO DE RASTREIO	TAXA DE DETECÇÃO (%)	TAXA DE FALSO-POSITIVO (%)
Idade materna (IM)	30	5
IM + TN	75	5
IM + TN + ON	90	5
IM + TN + DV	85	2,7
IM + TN + RT	85	2,7
IM + β -hCG + PAPP-A	60-70	5
IM + TN + β -hCG + PAPP-A (teste combinado)	90	5
Teste combinado + ON ou RT ou DV	97	5
Teste combinado + ON ou RT ou DV	93-96	2,5

Fonte: Traduzido e adaptado de Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):618-24.⁽⁵⁾; Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Neksova K, Nicolaides KH. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2008;28(13):1209–13.⁽⁶⁾; Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118–26.⁽⁷⁾; Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):42–7.⁽⁸⁾
TN - translucência nugal; β -hCG - fração β -livre da gonadotrofina coriônica humana; PAPP-A - proteína plasmática A específica da gestação; ON - osso nasal; RT - regurgitação da valva tricúspide; DV - ducto venoso

Todas essas estratégias foram idealizadas especificamente para o rastreamento de trissomia 21 (Síndrome de Down), pois esta é a alteração cromossômica mais comum

na raça humana, ocorrendo, atualmente, em 1 a cada 500 nascidos vivos (0,2%) e podendo atingir a prevalência de 1 em 308 (0,32%) em grupos socioeconômicos mais elevados. Todavia duas consequências benéficas desse rastreamento para trissomia 21 podem ser apontadas: **(a)** o diagnóstico precoce alterações anatômicas fetais, sobretudo, aquelas consideradas letais e **(b)** a identificação das trissomias 18 e 13, que são a segunda e a terceira alteração cromossômica mais comuns na raça humana. Com o uso de algoritmos específicos para o cálculo de risco individualizado de cada uma dessas trissomias, como aqueles fornecidos pela Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.org) e adquiridos sem custos na Apple e Google Store, é possível aumentar a TD das trissomias 18 e 13 para 95%, mantendo a taxa de FP em cerca de 4-5%.⁽³⁻⁸⁾

A realização de procedimentos invasivos, em gestantes consideradas de alto risco para tais trissomias pelo teste combinado (fatores maternos, TN e bioquímico do primeiro trimestre), permite diagnosticar muitas outras alterações cromossômicas numéricas e estruturais.⁽⁹⁾ No entanto o perfil de biomarcadores para muitas alterações cromossômicas raras (p.ex.: microdeleção e síndrome de duplicação) não está claramente definido e é incerto se a incidência dessas é maior no grupo considerado de alto risco para trissomia 21 do que no grupo de baixo risco. A exceção faz-se para a monossomia X, que apresenta TN espessada, e a triploidia, que apresenta além da TN espessada, altas concentrações da fração livre do β -hCG (triploidias diândricas) ou baixas concentrações deste marcador bioquímico (triploidias digínicas).

Em países desenvolvidos, que possuem um programa nacional de rastreamento para trissomia 21 baseado no teste combinado (idade materna, TN e marcadores bioquímicos do primeiro trimestre), o teste invasivo é indicado quando o risco materno é maior que 1 em 100, que representa aproximadamente 3% da população de gestantes.^(9,10) Na maioria dos países, não há protocolos nacionais definidos sobre como proceder com o rastreamento e médicos oferecem uma variedade de métodos de primeiro e/ou segundo trimestres. Ainda pior ocorre em algumas partes da Europa, a taxa de testes invasivos é extremamente elevada, atingindo 20%-30% da população de gestantes, pois sua indicação se baseia exclusivamente na idade materna.

Com o objetivo de minimizar as consequências da falta de um programa nacional definido por agências públicas, sociedades médicas especializadas como a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (www.figo.org) têm sugerido uma estratégia de rastreamento populacional para as nações e encorajado que as sociedades nacionais criem recomendações baseadas em boas práticas médicas e que se adapte melhor à população local.

DNA FETAL LIVRE NO SANGUE MATERNO

A análise direta de células fetais na circulação materna tem sido um grande desafio há algumas décadas. Todavia, dada a escassez de células fetais no sangue materno (1:10.000-1:1.000.000), as pesquisas concentraram-se em técnicas que possibilitaram identificar e analisar o DNA fetal livre cuja concentração é quase 25 vezes maior do que a encontrada em células nucleadas extraídas do mesmo volume de sangue materno.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ O plasma de mulheres grávidas contém DNA livre (fragmentos de DNA), incluindo uma pequena porção de DNA livre de origem fetal, provavelmente, proveniente da placenta após apoptose de trofoblastos. O DNA livre de origem fetal está presente na circulação materna a partir de 4 semanas e após 10 semanas de gestação representa mais que 4% de todo o DNA livre. É indetectável dentro de 2 horas após o parto, portanto teste pré-natal pesquisando DNA fetal livre não é influenciado por resquício de DNA fetal de gestações anteriores.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ No momento, há três métodos utilizados na identificação de DNA fetal no sangue materno desenvolvido após avanços em biologia molecular e sequenciamento alcançados nos últimos anos: (a) sequenciamento *shotgun* (*massively parallel shotgun sequencing – MPSS*), (b) análise da sequência do cromossomo seletivo (*chromosome selective sequence analysis – CSS*) e, (c) análise de uma única base de polimorfismo de nucleotídeos que possibilita quantificar e identificar a origem do fragmento livre de DNA que circula no sangue materno (*single nucleotide polymorphism-based analysis – SNP*).⁽¹¹⁻¹⁶⁾

RASTREIO DE ANEUPLOIDIA ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO DNA FETAL LIVRE NO SANGUE MATERNO

RASTREAMENTO DE TRISSOMIA 21, 18 E 13

A taxa de detecção (sensibilidade) da análise DNA fetal livre no sangue materno para as trissomias 21, 18 e 13 é superior a todos os outros métodos até aqui utilizados, tanto no primeiro como no segundo trimestres. Além disso, a utilização deste método de rastreamento está associada a uma redução substancial na taxa de falso-positivo e, portanto, na necessidade de testes invasivos.⁽¹¹⁻¹⁶⁾ Em gestações únicas, dados combinados de estudos envolvendo um número considerável de gestações afetadas e não afetadas por alterações cromossômicas indicam que, com a análise DNA fetal livre do no sangue materno, a taxa de detecção para trissomias 21, 18 e 13 é de 99%, 98% e 99%, respectivamente, para uma taxa de falso-positivo de, aproximadamente, 0,04% (Tabela 2).⁽¹¹⁾

Tabela 2. Taxa de detecção, falso-positivo e intervalo de confiança de 95% para rastreamento de trissomia 21, 18 e 13 usando DNA fetal livre no sangue materno

	DETECÇÃO	IC 95%	FALSO-POSITIVO	IC 95%
Trissomia 21	99,7%	99,1 – 99,9	0,04%	0,02 – 0,07
Trissomia 18	97,9%	94,9 – 99,1	0,04%	0,03 – 0,07
Trissomia 13	99,0%	65,8 – 100,0	0,04%	0,02 – 0,07

Fonte: Traduzido e adaptado de Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50: 302-314.⁽¹¹⁾

RASTREAMENTO DE ANEUPLODIA DOS CROMOSSOMOS SEXUAIS

Estudos que avaliaram a *performance* do teste que detecta DNA fetal livre no sangue materno para rastreamento da monossomia X (Síndrome de Turner) e outras aneuploidias dos cromossomos sexuais indicam taxa de detecção de 96% e 100%, respectivamente, para taxa de falso-positivo de 0,14%. Algo que deverá ser considerado no rastreamento para aneuploidias dos cromossomos sexuais é a possibilidade de mosaïcismo placentário e fetal para essas aneuploidias.⁽¹⁶⁾

RASTREAMENTO DE TRIPLOIDIA

A triploidia pode ocorrer, em virtude da fertilização de um óvulo por dois espermatozoides, em dois terços dos casos, e o terço restante ser consequente a defeitos da divisão meiótica, resultando de um complemento cromossômico diploide no óvulo, ou mais frequentemente no espermatozoide. A origem do conjunto extra de cromossomos determina o fenótipo. Se os cromossomos extras forem paternos (diândrica), o resultado geralmente será mola hidatiforme parcial. Sendo o conjunto de cromossomos extras maternos (digênica), desenvolver-se-ão feto e placenta, mas o feto apresentará restrição de crescimento grave. Os fetos em ambas as situações apresentarão malformações estruturais importantes.⁽¹¹⁻¹⁶⁾ A partir da análise de uma única base de polimorfismo de nucleotídeos (*single nucleotide polymorphism-based analysis* – SNP), pode-se identificar triploidia diândrica e suspeitar de triploidia digênica por causa de uma fração fetal anormalmente baixa. Essas condições também apresentam níveis extremamente altos de β -hCG (diândrica) e baixos de PAPP-A, e as características ultrassonográficas revelam placenta molar ou restrição de crescimento fetal precoce assimétrica.⁽¹¹⁻¹⁶⁾

DETECÇÃO DE OUTRAS ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Estudos relatam que, com sequenciamento específico (20 a 100 milhões sequências por amostra), é possível identificar outras trissomias e alterações estruturais (deleção e duplicação). Todavia a utilidade clínica desta abordagem ainda não foi determinada.

RASTREAMENTO DE ANEUPLOIDIAS EM GESTAÇÕES GEMELARES POR MEIO DA PESQUISA DE DNA FETAL LIVRE NO SANGUE MATERNO

Em gestações gemelares, há evidência de que a análise de DNA fetal livre no sangue materno pode ser eficaz na identificação de trissomia 21. No entanto, em gêmeos, tal avaliação é mais complexa do que em gestações únicas e requer uma metodologia mais específica.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Nestes casos, há maior falha em obter quantidade suficiente de DNA fetal, pois em gestações dizigóticas a quantidade de DNA fetal livre no sangue materno não é proporcional, podendo apresentar variação de cerca de duas vezes entre os fetos. Assim, é possível que, em uma gravidez dizigótica com um dos fetos apresentando alteração cromossômica, a fração do DNA fetal livre do feto afetado seja inferior ao limiar de 4% necessário para a análise de DNA fetal livre no sangue materno. Isso poderia levar a um resultado de baixo risco erroneamente para aneuploidia em virtude de maior concentração de DNA fetal livre no sangue materno do feto geneticamente normal.. Nos testes que utilizam metodologia sequenciamento *shotgun* (MPSS), ou análise da sequência do cromossomo seletivo (CSS) não é possível identificar a zigozidade. Nas gestações gemelares, à luz das evidências atuais, uma metodologia útil na determinação da zigozidade seria a identificação de DNA fetal livre no sangue materno pela análise de uma única base de polimorfismo de nucleotídeos com identificação da origem do fragmento livre de DNA que circula no sangue materno (SNP).

LIMITAÇÕES DO TESTE DE DNA NO SANGUE MATERNO

A utilização do teste que analisa DNA fetal livre no sangue materno com estratégia de rastreamento para aneuploidia é extremamente promissora, porém as limitações devem ser consideradas:

(a) Taxa de falha de análise de 1% a 6%. A principal causa de falha deste teste ocorre em virtude da pouca quantidade de DNA fetal livre no sangue materno,

o que, muitas vezes, é consequência da obesidade materna, de falha na coleta e/ou no transporte do material para o laboratório, de uma concentração realmente baixa de DNA fetal livre ou de falha técnica na realização do teste. Nestas situações, será necessária uma segunda coleta. Após a segunda amostra de sangue materno, o resultado é obtido satisfatoriamente em cerca de 100% dos casos em que se identificou coleta inadequada ou falha no transporte na primeira amostra; em 50% nos casos em que o problema foi baixa concentração de DNA fetal livre; e em 75% dos casos em que o problema foi falha técnica do ensaio. Já a obesidade pode ser problema difícil de superar.⁽¹¹⁻¹⁹⁾

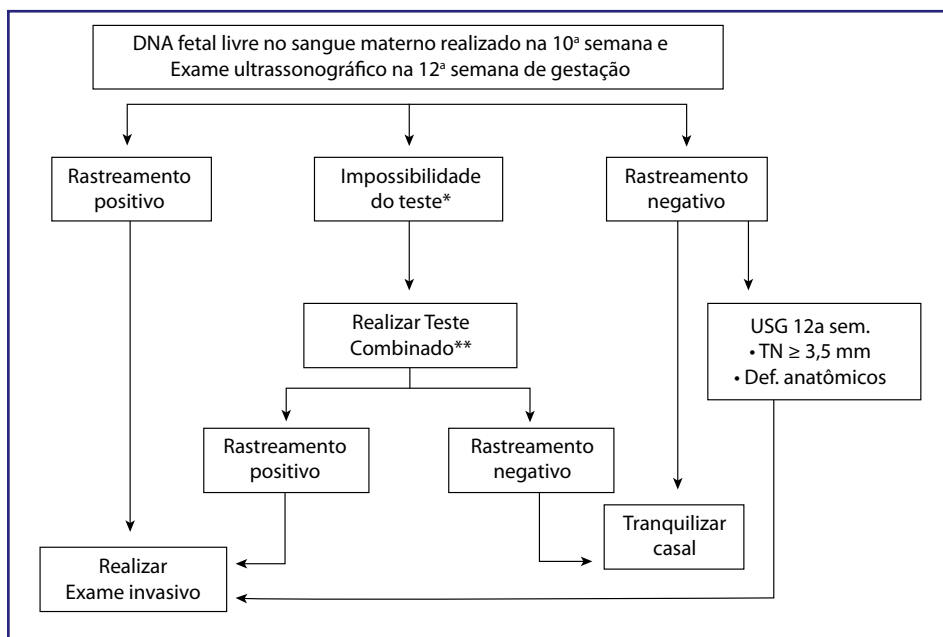
(b) No momento, o custo do teste é semelhante ou maior do que o dos testes invasivos para determinar o cariótipo fetal e consideravelmente maior do que o dos métodos de rastreamento atualmente disponíveis. Todavia a utilização universal deste teste, inevitavelmente, conduzirá a uma redução de custo. Por sua vez, a velocidade e a extensão de tal redução são atualmente incertas.

(c) Intervalo de 1 a 2 semanas entre a coleta do sangue materno e o resultado do teste. Este atraso pode postergar o diagnóstico de alterações cromossômicas para o segundo trimestre. O intervalo médio entre a coleta da amostra e o resultado é cerca de 10-14 dias. O resultado estará disponível dentro de 14 dias em 95% a 98% dos casos, e, em 2% dos casos, o resultado pode não estar disponível em menos de 3 a 4 semanas, especialmente, naqueles que necessitam amostras repetidas.⁽¹¹⁻²⁰⁾

IMPLEMENTAÇÃO DO RASTREAMENTO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NO PRIMEIRO TRIMESTRE UTILIZANDO A AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO LIVRE DO DNA FETAL NO SANGUE MATERNO

O rastreamento para aneuploidia pode ser realizado seguramente por meio da utilização de algoritmos que consideram a idade materna, a translucência nucal e as concentrações no soro materno de β -hCG e PAPP-A. A utilização desses algoritmos distribuídos gratuitamente pela Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.org) apresenta taxa de detecção (sensibilidade) de 90% para uma taxa de falso-positivo de 5%.^(20,21) Em alguns centros especializados em Medicina Fetal, essa acurácia pode ser melhorada a partir da avaliação de novos marcadores ultrassonográficos, como o osso nasal, a avaliação dopplervelocimétrica do ducto venoso, do fluxo da valva tricúspide e de outros marcadores bioquímicos como PIGF e alfafetoproteína (AFP). Se todos esses marcadores forem inclusos, a taxa de detecção aumenta para mais de 95% e a

taxa de falsos-positivos é reduzida para menos de 3%.⁽³⁾ Assim, a implementação da avaliação do DNA fetal livre no sangue materno poderá ser executada de duas maneiras: utilizada por todas as gestantes como **rastreamento universal** (como atualmente é preconizada com a translucência nual e os marcadores bioquímicos na maioria dos países desenvolvidos) ou ser um teste de **rastreamento de contingente** (com base nos resultados do rastreamento de primeira linha realizado pelo teste combinado do primeiro trimestre - TN associado com PAPP-A e b-hCG).⁽²⁾ Na segunda opção, o teste DNA fetal livre no sangue materno poderia ser oferecido ao grupo de alto risco como uma alternativa ao teste invasivo ou, para o grupo de risco intermediário, como um método de selecionar, de forma mais acurada, aquele subgrupo que poder-se-ia beneficiar com a realização de testes invasivos.⁽²¹⁾ Teste de DNA fetal livre como um método de rastreamento universal (primeira linha de triagem) (Figura 1).

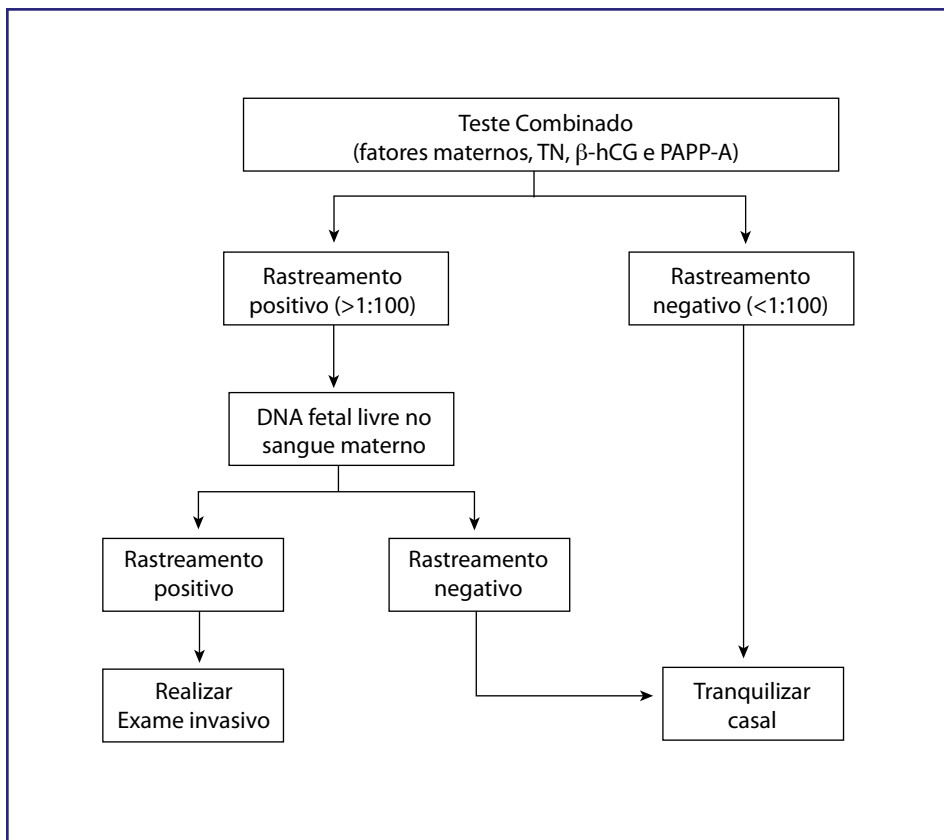


*a impossibilidade de realizar o teste ocorre por falha na identificação de DNA fetal livre em sangue materno. **O teste combinado é definido como a realização da translucência nual em combinação com marcadores bioquímicos (concentração no soro materno da fração livre do b-hCG e do PAPP-A), na impossibilidade desse último, realiza-se a translucência nual em combinação com a avaliação do osso nasal (presente/ausente). A avaliação final do risco deve ser realizada por algoritmos específicos encontrados na literatura gratuitamente.

Figura 1. Modelo para a implementação clínica usando teste de DNA fetal livre no sangue materno como rastreamento universal (realizar com 10 semanas de gestação, seguido por exame ultrassonográfico com 12 semanas)

Caso a opção seja oferecer o teste DNA fetal livre no sangue materno como um método de rastreamento universal (primeira linha de triagem), aproximadamente 99% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e 95% com trissomias 13 e 18 poderão ser detectados com uma taxa de teste invasivo global inferior a 1%.⁽²¹⁾ Dessa forma, a melhor estratégia seria coletar sangue materno com 10 semanas de gestação. O resultado do teste estaria disponível no momento do exame ultrassonográfico do primeiro trimestre, que é idealmente realizado com 12 semanas de gestação. Tal abordagem mantém as vantagens de, em primeiro lugar, o diagnóstico das principais trissomias dentro do primeiro trimestre e, em segundo lugar, o diagnóstico precoce de grandes defeitos fetais e de avaliação do risco de complicações na gravidez, como pré-eclâmpsia.^(1,21) Se o teste demonstrar que a gestante é de alto risco para trissomias 21, 18 ou 13, o teste invasivo é mandatório para confirmar ou refutar este resultado. Em contraste, se o teste identifica baixo risco para trissomia 21 ou 18, será altamente improvável que o feto apresente uma dessas aneuploidias. No caso de trissomia 13, o número de casos examinados por esta metodologia ainda é muito pequeno para a avaliação precisa do desempenho deste teste. Os estudos publicados descrevem uma taxa de detecção (sensibilidade) de 92,1% e um falso-positivo de 0,20%, com razão de verossimilhança positiva e negativa do ensaio de 461 (92.1/0.20) e 0,08 (7.9/99.80), respectivamente. Consequentemente, se o teste DNA fetal livre no sangue materno é positivo para trissomia 13, há um aumento 461 vezes no risco para esta trissomia e, portanto, essas pacientes devem ter a opção de teste de diagnóstico invasivo. Se o resultado for negativo para trissomia 13, há uma diminuição de 12,5 vezes o risco. No entanto se o exame ultrassonográfico de primeiro trimestre demonstre holoprosencefalia, onfalocele ou megabexiga, casos em que o risco para aneuploidias é muito alto, o teste invasivo deve ser oferecido. Testes invasivos também deveriam ser considerados quando a translucência nuchal for $\geq 3,5$ milímetros,^(10,21) independente do resultado do teste de DNA fetal livre no sangue materno, pois, além do risco das trissomias 21, 18 e 13, há outras aneuploidias raras que poderiam ser diagnosticadas.⁽¹¹⁻¹⁹⁾ Nos casos em que o teste de DNA fetal livre não fornece um resultado, os pais ainda teriam a opção de rastreamento para alterações cromossômicas no primeiro trimestre por meio da combinação entre idade materna, translucência nuchal e marcadores bioquímicos nos locais que oferecem tal metodologia (β -hCG e PAPP-A).⁽²¹⁾

Teste de DNA fetal livre no grupo de alto risco identificado a partir de rastreamento combinado do primeiro trimestre (Figura 2). Esta estratégia pode ser utilizada em locais com difícil acesso para testes diagnósticos (biópsia de vilocorial ou amniocentese).



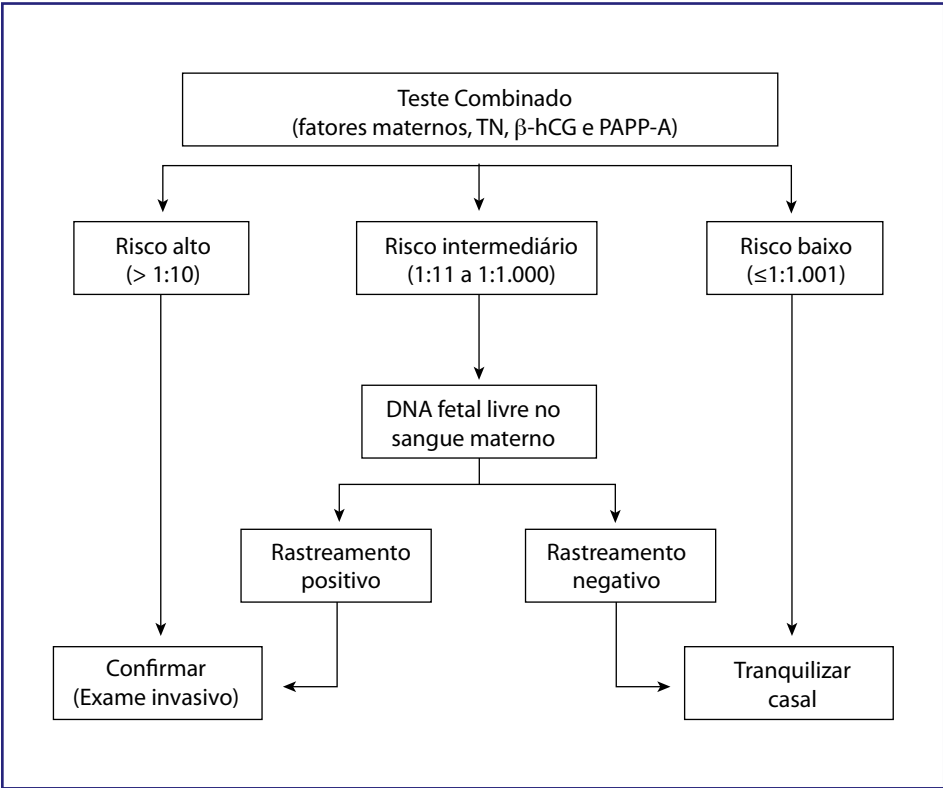
*Na impossibilidade do teste combinado realiza-se a translucência nuchal em combinação com a avaliação do osso nasal (presente/ausente).

Figura 2. Modelo para a implementação clínica usando teste de DNA fetal livre no sangue materno em gestantes de alto risco após rastreamento ultrassonográfico clássico em associação com teste bioquímico (teste de contingência).

Neste modelo, o rastreamento é realizado por meio do teste combinado, e, no grupo de alto risco (maior que 1:100), indicar-se-ia o teste DNA fetal livre no sangue materno. Se os testes invasivos forem realizados em todos os casos do grupo de alto risco, 87% dos fetos com trissomia 21 e 92% com trissomias 13 e 18 poderiam ser detectados com uma taxa global de testes invasivos de 2,6%. Considerando a estratégia da realização do teste DNA fetal livre no sangue materno, apenas no grupo de alto risco, sendo o teste invasivo realizado nos casos com rastreamento positivo, a taxa global de testes invasivos seria reduzida para 0,4% com detecção de 86% dos fetos com trissomia do cromossomo 21 e 89% com trissomias 13 e

18. Tal estratégia seria economicamente viável se o custo do teste DNA fetal livre no sangue materno fosse o mesmo dos testes invasivos. Isso reduziria a necessidade de testes invasivos. Porém as principais desvantagens referem-se à redução na taxa de detecção de trissomias 21, 18 e 13, à falha de resultado do teste DNA fetal livre no sangue materno quando comparado aos testes invasivos e à postergação do resultado de aneuploidia para o segundo trimestre da gestação.⁽²¹⁾

Teste de DNA fetal livre no grupo de risco intermediário após realização do teste combinado no primeiro trimestre (Figura 3).



*O teste combinado é definido como a realização da translucência nuchal em combinação com marcadores bioquímicos (concentração no soro materno da fração livre do b-hCG e do PAPP-A), na impossibilidade desse último, realiza-se a translucência nuchal em combinação com a avaliação do osso nasal (presente/ausente). A avaliação final do risco deve ser realizada por algoritmos específicos encontrados na literatura gratuitamente.

Figura 3. Modelo para a implementação clínica usando teste de DNA fetal livre no sangue materno em gestantes com risco intermediário (teste de contingência) após rastreamento ultrassonográfico clássico em associação com teste bioquímico (teste combinado*)

Neste modelo, o teste combinando de primeiro trimestre é usado para dividir a população em risco alto ($\geq 1:10$), risco intermediário ($1:11-1:1000$) e baixo risco ($<1:1.000$). No grupo de alto risco, testes invasivos seriam realizados em todos os casos. No grupo de risco intermediário, seria realizado o teste DNA fetal livre no sangue materno, e o teste invasivo seria indicado apenas para os casos positivos. Tal estratégia identificaria 98% dos fetos com trissomias 21, 18 e 13, com taxa global de teste invasivo de 0,8%. O grupo de risco intermediário constitui 24% da população. Caso a opção seja realizar uma avaliação ultrassonográfica completa (translucência nuchal, frequência cardíaca fetal e avaliação do ducto venoso) associada com teste bioquímico (β -hCG e PAPP-A), o grupo intermediário, para quem o teste DNA fetal livre no sangue materno estaria indicado, corresponderia a 10% da população, sem afetar o desempenho global do rastreamento. A realização de pesquisa do DNA fetal livre no sangue materno como teste de contingência após a avaliação ultrassonográfica em associação com o teste bioquímico mantém as principais vantagens da análise de DNA fetal livre, ou seja, aumento considerável da taxa de detecção com diminuição do falso-positivo, além de apresentar um custo significativamente menor.⁽²¹⁾ Finalmente, é importante ratificar qualquer que seja a estratégia utilizada para indicar o teste de DNA fetal livre no sangue materno (rastreamento universal ou teste de contingência) diante de um resultado positivo deste, o teste invasivo deve ser realizado para confirmar o diagnóstico.^(22,23)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações cromossômicas são uma das principais causas de morte perinatal e seu diagnóstico precoce permite uma assistência pré-natal especializada, com um acompanhamento em serviços terciários e uma avaliação psicológica com objetivo de nortear o casal frente à gravidade dos achados e ao futuro da gestação. Considerando a importância de uma avaliação adequada e precisa, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), representada pelas Comissões Nacionais Especializadas em Perinatologia e Medicina Fetal, indica as seguintes recomendações com base em boas práticas médicas sobre o rastreamento de alterações cromossômicas no primeiro trimestre:

1. A idade materna apresenta baixa taxa de detecção no rastreamento de alterações cromossômicas (30%-50%) com alto falso-positivo (5-20%). Dessa forma, exames invasivos NÃO DEVERIAM ser indicados levando em consideração apenas a idade materna.

2. A primeira linha de rastreamento para alterações cromossômicas deveria ser realizada utilizando algoritmos específicos distribuídos gratuitamente na Internet que usam a combinação de fatores maternos (idade e história prévia de alterações cromossômicas), marcadores ultrassonográficos (translucência nuchal e frequência cardíaca fetal) e marcadores bioquímicos, caso seja factível (fração livre do β -hCG e proteína plasmática A associada à gestação – *PAPP-A*). A realização destes testes combinados apresenta uma TD de 90% para um FP de 5%. A utilização da translucência nuchal isolada tem TD de 75% para um FP de 5%.

3. Em mãos especializadas, **teste combinado** (fatores maternos + TN + marcadores bioquímicos) pode ter sua acurácia melhorada pela incorporação ao exame da avaliação de outros marcadores ultrassonográficos (osso nasal, índice de pulsatilidade do ducto venoso e a avaliação da presença de regurgitação no fluxo da valva tricúspide). A utilização de todos estes marcadores aumenta a TD para 95% para um FP inferior a 3%. A medida da TN em combinação com a avaliação do osso nasal (presente ou ausente) aumenta a TD para 90% para um FP de 5%.

4. Rastreamento pela avaliação do DNA fetal livre no sangue materno possui TD de 99% para trissomia do cromossomo 21, 97% para 18 e 92% para 13, para um FP de 0.4%.

5. A implementação clínica deverá ser preferencialmente por um teste de contingência considerando o risco do rastreamento inicial pelo teste combinado ou pela avaliação da translucência nuchal com a avaliação do osso nasal realizado no primeiro trimestre. Neste caso, recomendamos a seguinte estratégia:

- Risco após teste combinado menor que **1 em 10**: teste invasivo.
- Risco após teste combinado entre **1 em 11 e 1 em 1.000**: oferecer avaliação do teste de DNA fetal livre no sangue materno.
- Risco após teste combinado maior que **1 em 1.000**: não há necessidade de testes adicionais. Tranquilizar o casal.

6. O teste de DNA fetal livre no sangue materno é um teste de rastreamento. Teste positivo não revela alteração cromossômica comprovada. O resultado deveria ser expresso em números, a exemplo do teste combinado, e não apenas baixo ou

alto risco. A confirmação de um teste positivo (alto risco) deve ser feita por exame invasivo (biópsia do viló corial ou amniocentese).

7. O DNA fetal livre no sangue materno pode ser utilizado como teste de rastreamento universal.

8. Neste caso, a coleta do sangue materno deverá ser realizada com 10 semanas de gestação.

- A avaliação ultrassonográfica deve ser realizada incluindo avaliação da translucência nuchal e da morfologia fetal, com 12 semanas de gestação.
- DNA fetal livre é uma opção de rastreamento que deve ser discutida com todas as gestantes.

9. A fração fetal livre deveria sempre ser informada no resultado do exame, demonstrando o padrão de qualidade do teste.

REFERÊNCIAS

1. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):3–6.
2. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):38–44.
3. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7–15.
4. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ.* 2001;323(7311):487.
5. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):618-24.

- 6.** Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Neksasova K, Nicolaides KH. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn.* 2008;28(13):1209–13.
- 7.** Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118–26.
- 8.** Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):42–7.
- 9.** National Institute for Health Care Excellence (NICE) guidance. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Screening for fetal anomalies 2017 [Internet]. London: NICE; 2017.[cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance#screening-for-fetal-anomalies>.
- 10.** Greenough A, Naik S, Yuksel B, Thompson PJ, Nicolaides KH. First-trimester invasive procedures and congenital abnormalities. *Acta Paediatr.* 1997;86(11):1220–3.
- 11.** Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50: 302-314.
- 12.** Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Clouser C, Lee C, McKernan K, et al. Maternal plasma DNA analysis with massively parallel sequencing by ligation for noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Clin Chem.* 2010;56(3):459–63.
- 13.** Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One.* 2011;6(7):e21791.
- 14.** Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):205.e1-11.
- 15.** Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al.; Obstetrix Collaborative Research Network. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):365.e1–12.

- 16.** Mazloom AR, Džakula Ž, Oeth P, Wang H, Jensen T, Tynan J, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):591–7.
- 17.** Leung TY, Qu JZ, Liao GJ, Jiang P, Cheng YK, Chan KC, et al. Noninvasive twin zygosity assessment and aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):675–81.
- 18.** Qu JZ, Leung TY, Jiang P, Liao GJ, Cheng YK, Sun H, et al. Noninvasive prenatal determination of twin zygosity by maternal plasma DNA analysis. *Clin Chem.* 2013;59(2):427–35.
- 19.** Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, Song K, Nicolaides KH. Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):199–203.
- 20.** Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302–14.
- 21.** Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):204–11.
- 22.** Reimers RM, Mason-Suares H, Little SE, Bromley B, Reiff ES, Dobson LJ, et al. When ultrasound anomalies are present: an estimation of the frequency of chromosome abnormalities not detected by cell-free DNA aneuploidy screens. *Prenat Diagn.* 2018;38(4):250–7.
- 23.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Summary No. 640: Cell-Free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):691–2.
- 24.** American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1532–4.
- 25.** Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):45–52.

26. United kingdom. National Health Service (NHS). Your preganancy and baby guide. Screening for Down's, Edward's and Patau's syndrome [Internet]. United Kingdom: NHS; 2018. [cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/screening-amniocentesis-downs-syndrome/#what-does-the-screening-involve>

Líder em teste genético

A Natera™ é líder global no teste de DNA livre de células e está mudando o modo pelo qual os médicos e pacientes lidam com a doença genética.

- Tecnologia SNP pioneira para teste pré-natal não invasivo (NIPT), produtos de concepção e rastreamento (PGS) e diagnóstico (PGD) genético pré-implantacional
- Se tornou uma empresa de capital aberto nos EUA em 2015
- Introduziu recentemente a Signatera™, uma tecnologia de detecção precoce do câncer (RUO) somente para uso em pesquisa
- Opera um laboratório acreditado por CAP sob a Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

Natera, uma empresa preparada para o crescimento futuro.

Triagem genética de portador, teste genético pré-implantacional (PGD/PGS), teste pré-natal não invasivo (NIPT), banco de células-tronco de recém-nascidos e teste de aborto espontâneo.

Saiba mais em natera.com

>1,8 milhões
de casos de DNA livre de células processados⁵

Posicionada para melhorar a saúde de **> 15 milhões** sobreviventes de câncer nos EUA⁴

>40 conselheiros genéticos

~900
funcionários

USD \$211M
receita em 2017

~24%
de receita em P&D

www.natera.com

Referências:

1. Statistics. (n.d.). Retrieved January 09, 2018, from <https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/statistics.html>
2. Curnow et al. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jan; 212(1):79.e1-9.
3. Internal data, Natera, 2017.
4. Internal data, Natera, 2014.
5. Internal data, Natera, August 2018



201 Industrial Road, Suite 410 | San Carlos, CA 94070 | 1.650.249.9090
CAP accredited and CLIA certified, ISO 13485. © 2018 Natera, Inc. All Rights Reserved.

NIPT de última geração

Apenas o Panorama distingue entre DNA materno e fetal (placentário) para rastrear as anomalias nos cromossomos 13, 18, 21, X, Y



A tecnologia exclusiva baseada em SNP do Panorama permite uma triagem mais abrangente com maior precisão em sua validação^{1-3, 10-21}



O Panorama pode identificar exclusivamente a gestação com gêmeo desaparecido, gestação molar e triploidia.



Somente o Panorama determina as informações de zigosidade para gêmeos.



O Panorama pode ser realizado com nove semanas de gestações de feto único e gêmeos.

O Panorama alcança altos índices de sensibilidade nas variedades de condições rastreadas:

Sensibilidade	(95% de IC)
Trissomia 21 ^{1,2,3,4}	>99% (IC de 97,8 - 99,9)
Trissomia 18 ^{1,2,3,4}	98,2% (IC de 90,4 - 99,9)
Trissomia 13 ^{1,2,3,4}	>99% (IC de 87,2 - 100)
Monossomia ^{1,2,3,4}	94,7% (IC de 74,0 - 99,9)
Triploidia ^{5,6}	99% (IC de 66,4 - 99,9)
XXX, XXY, XYY ⁴	N/A relatado quando identificado
Síndrome de deleção 22q11.2, ^{7,8,9}	90,0% (IC de 55,5-99,7)
Sexo feminino	>99,9% (IC de 99,4-100)
Sexo masculino	>99,9% (IC de 99,5-100)

Referências:

- Nicolaides KH et al. Prenat Diagn. 2013 June;33(6):575-9.
- Pergament E et al. Obstet Gynecol. 2014 Aug;124(2 Pt 1):210-8.
- Ryan A et al. Fetal Diagn Ther. 2016;40(3):219-223.
- Dar P et al. Am J Obstet Gynecol. 2014 Nov;211(5):527.e1-527.e17.
- Nicolaides KH et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):212-7.
- Curnow KJ et al. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jan;212(1):79.e1-9.
- Wapner RJ et al. Am J Obstet Gynecol. 2015 Mar;212(3):332.e1-9.
- Martin et al. Clin Genetics. 2017 Jul 11.
- Norvez A et al. The European Human Genetics Conference, ESHG. Copenhagen, Denmark. May 27-30, 2017.
- Stokowski et al. Prenat Diagn. 2015 Dec; 35(12):1243-6.
- Jones et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 51:274-277
- Palomaki et al. Genet Med. 2011 Nov; 13(11):913-20.
- Palomaki et al. Genet Med. 2012 Mar; 14(3):296-305.
- Porreco et al. Am J Obstet Gynecol. 2014;211:365.e1-12.
- Mazloom et al. Prenat Diagn. 2013 Jun; 33(6):591-7.
- Sehnert et al. Clinical Chemistry 2011 Jun;57(7):1042-1049.
- Bianchi et al. Obstet Gynecol. 2012 May; 119(5):890-901.
- Bianchi et al. N Engl J Med 2014;370:799-808.
- Curnow et al. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jan; 212(1):79.e1-9.
- Ravi H et al. PLoS ONE 13(2): e0193476
- Natera validation data for twin pregnancies. Manuscript in preparation.

Acesse www.natera.com/panorama-test para saber



O Panorama™ agora oferece triagem para gestações gemelares

Somente o Panorama determina:

- **Informações de zigosidade**
- **Frações fetais individuais para gêmeos dizigóticos**
- **Sexo fetal individual**
- **Risco de monossomia X para gêmeos monozigóticos**

O Panorama fez a triagem de trissomias do 21, 18 e 13 em gestações gemelares com uma sensibilidade combinada de > 99% e especificidade de > 99% em um estudo de validação.¹

O Panorama pode ajudar os clínicos na triagem de gestações gemelares.

Referências: 1. Dados de validação da Natera, 2017. (NAT-801804)

www.natera.com/panorama-twins

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR

