



A gestante tardia e os riscos para Síndrome de Down: uma revisão de literatura

Late pregnant women and the risks to Down Syndrome: a literature review

Mujeres embarazadas tardías y los riesgos para el Síndrome de Down: una revisión de la literatura

Débora Furtado Ferreira^{1*}, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Michelly Hellem Alves de Freitas Gonçalves¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar os principais riscos para a ocorrência da Síndrome de Down nas gestantes mais tardias.

Métodos: A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ). Os descritores utilizados foram "Prenatal", "Down syndrome" e "Maternal Age". Os critérios de inclusão foram artigos de journal article, clinical trial, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol, no intervalo de 2017 a 2022 e faixa etária acima de 35 anos. **Resultados:** O principal fator de risco para a ocorrência da Síndrome de Down foi a idade materna avançada acima de 35 anos (80%). O segundo fator de risco identificado foram as alterações citogenéticas da mãe (26,6%). **Considerações finais:** O estudo demonstrou consonância com a literatura existente, onde o principal fator de risco para Síndrome de Down na gestante tardia é a sua idade avançada entre 35-45 anos, aumentando a incidência conforme a idade aumenta.

Palavras-chave: Pré-natal, Síndrome de Down, Idade materna.

ABSTRACT

Objective: To identify the main risks for the occurrence of Down Syndrome in later pregnant women. **Methods:** The methodological approach of this work is proposed to a compiled bibliographic research of qualitative approach and descriptive character through an integrative review of the literature. The databases used were the National Library of Medicine (PubMed), the Virtual Health Library (VHL) and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The descriptors used were "Prenatal", "Down syndrome" and "Maternal Age". Inclusion criteria were journal article, clinical trial, randomized or non-randomized clinical trials, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish, from 2017 to 2022 and over 35 years of age. **Results:** The main risk factor for the occurrence of Down Syndrome was advanced maternal age above 35 years (80%). The second risk factor identified were the cytogenetic alterations of the mother (26.6%). **Final**

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ. *E-mail: ferreirafdebora@gmail.com

considerations: The study demonstrated consonance with the existing literature, where the main risk factor for Down syndrome in late pregnant women is their advanced age between 35-45 years, increasing the incidence as age increases.

Key words: Prenatal care, Down syndrome, Maternal age.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los principales riesgos de aparición del Síndrome de Down en mujeres embarazadas posteriores. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo se propone a una investigación bibliográfica compilada de enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integradora de la literatura. Las bases de datos utilizadas fueron la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y el Directorio de Revistas de Acceso Abierto (DOAJ). Los descriptores utilizados fueron "Prenatal", "Síndrome de Down" y "Maternal age". Los criterios de inclusión fueron artículo de revista, ensayo clínico, ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicado en inglés, portugués, español, de 2017 a 2022 y mayores de 35 años. **Resultados:** El principal factor de riesgo para la aparición del Síndrome de Down fue la edad materna avanzada por encima de los 35 años (80%). El segundo factor de riesgo identificado fueron las alteraciones citogenéticas de la madre (26,6%). **Consideraciones finales:** El estudio demostró consonancia con la literatura existente, donde el principal factor de riesgo para el síndrome de Down en mujeres embarazadas tardías es su edad avanzada entre 35-45 años, aumentando la incidencia a medida que aumenta la edad.

Palabras clave: Atención prenatal, Síndrome de Down, Edad materna.

INTRODUÇÃO

As mulheres estão atrasando cada vez mais o início de suas atividades reprodutivas, por diversos fatores educacionais, sociais e econômicos. No contexto atual as expectativas da maioria das mulheres consistem em aproveitar o máximo sua produtividade, se estabilizar, se destacar profissionalmente e só após isso, organizar a vida para gerar uma criança. No entanto, a gravidez tardia poderá aumentar os riscos de complicações e maior probabilidade de conceber um filho com Síndrome de Down (CHIU NF, et al., 2021).

Logo, é imprescindível uma atenção e assistência adequada a essa gestante no pré-natal, principalmente na faixa de 35, 40 até 45 anos. Compreendendo as possíveis complicações implicadas numa gestação tardia tanto para a mulher, como para o feto e posteriormente para o recém-nascido. Além disso, planejar uma gravidez que foi adiada por diversos fatores, não garante a essas mulheres que os sentimentos de angústia e medo não surgiram quanto aos riscos dessa gestação tardia, sendo necessário o apoio tanto familiar quanto multidisciplinar, envolvendo a assistência psicológica de extrema importância nesse contexto (CAETANO LC, et al., 2011)

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do 21 (T21) destina-se a alteração genética cromossômica, na qual a presença do cromossomo 21 extra determina características físicas específicas e atraso no desenvolvimento intelectual. A mesma pode ocorrer por não disjunção, por mosaïcismo, e por translocação. O diagnóstico clínico é baseado nessas características do bebê, o fenótipo da síndrome se caracteriza principalmente por pregas palpebrais oblíquas para cima, base nasal plana, protusão lingual, orelhas de implantação baixa, pavilhão auricular pequeno, braquidactilia, excesso de tecido adiposo no pescoço, hipotonia, diástase dos músculos retos abdominais e hérnia umbilical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O diagnóstico laboratorial da Síndrome de Down é realizado através da análise genética, ou seja, do cariótipo. Que representa o conjunto de cromossomos presentes no núcleo celular da pessoa. O cariótipo não é obrigatório o diagnóstico da síndrome, mas é extremamente importante para orientar o aconselhamento genético a gestante e sua família (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A triagem pré-natal é a melhor estratégia para diminuir a incidência de distúrbios genéticos e deficiências congênitas que causam prejuízos funcionais após o nascimento. Vários testes pré-natais já estão disponíveis

para a detecção da Síndrome de Down, mas o conhecimento sobre o momento adequado de utilização dos mesmos, assim como o aconselhamento pré e pós teste podem não estar atualizado entre os profissionais da atenção primária (PHADKE SR, et al., 2017).

Ademais, o diagnóstico pré-natal precoce da trissomia, acrescidos de informações atualizadas e um processo de aconselhamento com a condição da doença. Os profissionais de saúde, precisam fornecer todo suporte necessário desde o diagnóstico intraútero, sendo referência durante todo o processo. Ofertando acompanhamento ao recém-nascido e posteriormente no seu crescimento e desenvolvimento e após inserção da criança na sociedade. Entretanto, cabe ao médico e toda equipe respeitarem a autonomia dos pais e sua decisão informada sobre a continuação ou não da gravidez (RUDOLF G, et al., 2017).

Nesse contexto, os serviços de saúde e os profissionais atuantes precisam dispor de conhecimento científico e estarem aptos, apresentarem recursos tecnológicos para desenvolverem uma triagem pré-natal de eficácia as mulheres em idade avançada, dispondo principalmente de teste pré-natais não invasivos (ZHU H, et al., 2021). Desta forma essa pesquisa possui como objetivo identificar os principais riscos para ocorrência da Síndrome de Down nas gestantes em idade mais tardias.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “Prenatal”, “Down syndrome”, “Maternal age”, utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como journal article e clinical trial. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português, espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022.

Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre a eficácia do pré-natal em idade avançada no diagnóstico de Síndrome de Down.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 4238 artigos. Foram encontrados 2013 artigos na base de dados PubMed, 2164 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 61 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados zero artigos na base de dados PubMed, 34 artigos no DOAJ e 132 artigos na BVS, sendo que 4 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas BVS e DOAJ, resultando em 30 artigos dos selecionados no DOAJ. Após análise e leitura aprofundada foram excluídos, 28 artigos do DOAJ e 114 do BVS por fuga ou não enquadramento no tema. O total para análise completa foi de 20 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais conclusões a respeito dos fatores de risco recorrentes para a ocorrência de síndrome de Down.

Autores e ano	N	Fatores de risco para Síndrome de Down
Chen CP, et al. (2017)	1	Alterações citogenéticas maternas e familiares.
Chen CP, et al. (2020a)	1	Idade materna avançada, alterações citogenéticas.
Vičić A, et al. (2017)	6.448	História familiar.
Yamada T, et al. (2018)	21.610	Idade materna avançada.
Vázquez Martinez IE, et al. (2019)	3.439	Idade materna avançada e alterações citogenéticas.
Chen CP, et al. (2022)	1	Idade materna avançada, alterações citogenéticas.
Chen CP, et al. (2020b)	1	Origem paterna
Chen Y, et al. (2020)	209.840	Idade materna avançada.
Lin YH, et al. (2020)	10.377	Presença de alterações citogenéticas como deleções genômicas e duplicações, independentemente da idade materna.
Liu Y, et al. (2020)	42.924	Idade materna avançada.
Okmen F, et al (2020)	2505	Idade materna avançada.
Zhang X, et al (2020)	1.260.684	Idade materna avançada.
Chiu NF, et al (2021)	--	Idade materna avançada, mulheres com ângulo spr > 46,57 m°
Zhu H, et al (2021)	29.343	Idade materna avançada.
Hsiao CH, et al (2022)	2.775.792	Idade materna avançada, criança anterior com anomalia cromossômica, história familiar.
Thompson JA. (2019)	12.000.000	Idade materna avançada e idade paterna.
Pranpanus S, et al. (2021)	5.515	Idade materna avançada.
Rudolf G, et al. (2017)	--	Idade materna avançada.
Fujimoto AB, et al. (2020)	3.855.500	Idade materna avançada.
Laignier MR, et al. (2021)	157	Idade materna avançada.

Fonte: Ferreira DF, et al., 2022.

Os 20 artigos selecionados, 16 artigos (80%) demonstraram que a ocorrência da síndrome de Down está diretamente relacionada à idade materna avançada a partir de 35 anos. Além disso, também aparecem como principais fatores de risco para a síndrome as alterações citogenéticas maternas como deleções genômicas em cinco artigos pesquisados (25%) (**Quadro 1**).

Dois artigos (10%), demonstraram a presença de outra criança com anomalia cromossômica, história familiar e a origem paterna como sendo fator predisponente a nascimentos com a síndrome. Um artigo (5%) destacou a presença do ângulo SPR materno crescendo como fator para o desenvolvimento da SD. E por fim, um artigo (5%) disse que a ocorrência da síndrome independe da idade materna (**Quadro 1**).

DISCUSSÃO

Os artigos pesquisados demonstram concordância entre si e com a diversas literaturas existentes, destacando a idade materna avançada como um fator de risco para a ocorrência da síndrome de Down, destacando-se em 12 dos 15 artigos pesquisados. A trissomia do 21 está diretamente associada a gestantes tardias com idade acima de 35 anos (ZHANG X, et al., 2020; CHEN Y, et al., 2020; HSIAO CH, et al., 2022).

A idade considerada ideal para a gestação e reprodução feminina é dos 18 aos 35 anos e a incidência de Down ocorre principalmente ligada à idade, apontando que as mulheres com mais idade diferente das mais jovens, possuem ovócitos envelhecidos, já que os ovócitos acompanham a idade da mulher. Com isso, a ocorrência da síndrome em fetos acontece atrelada a menor capacidade de aborto espontâneo de zigotos anormais, fator de proteção em gestantes mais jovens (NAKADONARI e SOARES, 2003; ZHANG X, et al., 2020; ZHU H, et al., 2021).

Corroborando isso, Simões VFSF, et al. (2021) destaca que a idade tardia resulta na possível aneuploidia de seus filhos, pois esse zigoto anômalo não é expelido espontaneamente pelo organismo materno como seria esperado, apesar da importância de idade materna ainda não compreende-se muito pouco sobre seus efeitos e mecanismos negativos (SIMOES VFSF, et al., 2021; FUJIMOTO AB, et al., 2020).

A elevada prevalência da trissomia do 21, dos quais o gameta anormal originou-se durante a meiose I materna, relacionada a idade materna tardia, nos mostra uma possibilidade explicada cientificamente pela presença do ovócito mais velho, pois quanto mais antigo o ovócito, maior as chances de os cromossomos não se agregarem corretamente, esses cromossomos homólogos, que normalmente deveriam se agregar durante a meiose I, permanecem unidos, causando a não-disjunção e serão transportados a outros ambientes, gerando células haploides (CHIU NF, et al., 2021).

A explicação exata ainda não está bem definida, mas nos recém-nascidos, esse ainda é o mecanismo mais comum, e tem maior risco de estar envolvido nessa mutação associada a idade materna tardia. Alguns exames solicitados no pré-natal podem detectar um feto com SD, como o teste triplo para medir o nível de marcadores bioquímicos no soro materno; a ultrassonografia que detecta alterações anatômicas, sendo uma técnica não invasiva; a amniocentese que utiliza o líquido amniótico para análise citológica e amostragem de vilosidades coriônicas estudadas no tecido coriônico (ZHU H, et al., 2021).

Em 2012, 46% de todos os fetos diagnosticados com a trissomia 21 foram descobertos por causa da idade materna avançada, depois por testes combinados de triagem e medidas de translucência nucal. Dentre os testes de triagem, o aconselhamento genético é um dos métodos da medicina genética que nos fornece o diagnóstico correto. Todas as discussões da história natural, prognóstico, tratamento, determinação de risco, opções de diagnóstico pré-natal e encaminhamento a grupos de apoio dependem de um diagnóstico preciso. No caso, de uma mulher que tem um filho com retardo mental, o aconselhamento lhe permite identificar os riscos de uma futura gestação, assim como aquelas mulheres em idade avançada que já estão cientes desses riscos podem prevenir a Síndrome utilizando esse método (RUDOLF G, et al., 2017; CHIU NF, et al., 2021; CHEN CP, et al., 2022).

Ademais, aproximadamente 90% dos casos de trissomia livre 21 está relacionado a um erro meiótico materno, sendo apenas uma pequena fração ligada a erros paternos (LAIGNIER MR, et al., 2021).

Embora os anos tenham passado, e apesar de diversas pesquisas, o fator idade tem se mantido como principal risco a síndrome. E, na atualidade, isso requer máxima atenção e um pré-natal adequado de assistência qualificada e humanizada, com um aconselhamento genético se necessário, uma vez que as mulheres têm deixado cada vez mais para depois uma possível gestação (PRANPANUS S, et al., 2021; CHIU NF, et al., 2021; PHADKE SR, et al., 2017).

Em suma, observou-se que a distribuição e número de portadores foi mais elevado ao se ultrapassar a idade materna de 37 anos (OKMEN F, et al., 2020). Teodoro DC, et al. (2010), evidenciou que 40% dos nascimentos com a síndrome são provenientes de mães com idade entre 40 e 44 anos (OKMEN F, et al., 2020; TEODORO DC, et al., 2010).

O segundo fator mais recorrente foram as alterações citogenéticas de origem materna. Deleções cromossômicas podem estar relacionadas ao Down e não necessariamente a idade materna. No entanto os estudos foram realizados como forma de triagem especialmente em gestantes tardias. Chen CP, et al. (2017) identificou alterações citogenéticas moleculares maternas ligadas ao mosaico para um marcador supranumérico que é derivado do cromossomo 21 nessas mulheres, resultando na síndrome (CHEN CP, et al., 2017; CHEN CP, 2020a; VAZQUÉZ MARTÍNEZ IE, et al., 2019; LIU Y, et al., 2020).

Nesse caso, a trissomia gerada pode ser associada a erros em pareamentos de cromossomos na composição de quiasmas e até na disjunção meiótica com a mutação de genes (GUSMÃO FAF, et al., 2003; CHEN CP, et al., 2017; YAMADA T, et al., 2018).

Vazquez Martínez Y, et al. (2019) acrescenta que com a presença de alterações de origem citogenéticas, a triagem e o uso de biomarcadores no pré-natal da mulher com idade avançada é fundamental (VAZQUÉZ MARTÍNEZ IE, et al., 2019; LIN YH, et al., 2020).

Outro fator de risco para ocorrência da síndrome de Down diz respeito a herança genética na família. Hsiao CH, et al. (2022) menciona em sua pesquisa que a existência de uma criança anterior que apresente uma anormalidade seja cromossômica ou congênita pode ser um fator determinante para um próximo nascimento, como também um histórico familiar onde exista a presença de alguma anormalidade no DNA ou desordem metabólica (HSIAO CH, et al., 2022; YAMADA T, et al., 2018).

Vicic A, et al. (2017) diz que a existência de um histórico familiar positivo para anormalidades cromossômicas, indica um alto risco futuras para anormalidades genéticas, assim como para trissomia 21 (VIČIĆ A, et al., 2017).

Um dado importante encontrado, diz respeito ao desenvolvimento de um biossensor de ressonância plasmônica de superfície chamado SPR. Nesse estudo, descobriu-se que as mulheres que possuem um ângulo SPR > 46,57 m°, possuem maior probabilidade de ter fetos com a Síndrome de Down. Evidenciou que SPR que quanto maior o ângulo SPR, maior os riscos de desenvolvimento da trissomia. Logo o biossensor se mostrou eficaz e altamente sensível com respostas bioquimicamente amplificadas, representando uma boa resposta no diagnóstico da síndrome de Down no soro materno, pois possuem boa precisão e recuperação aceitável (CHIU, NF et al., 2021).

Dois artigos identificaram como origem paterna a ocorrência da Síndrome, contrariando as principais literaturas encontradas ligados à idade mais avançada. Achados relacionados a constituição familiar tardia ou a escolha de ter filhos em idades mais avançada o que gera uma importante preocupação com a saúde pública, já que o risco de idade paterna tem sido difícil de estimar e interpretar (THOMPSON JA, 2019; CHEN CP, et al., 2020b).

Chen CP, et al. (2020a) menciona em seu estudo que uma gravidez foi interrompida pois o feto possuía anormalidades estruturais. Foram analisados os marcadores de DNA polimórfico pós-natal do feto, nos DNAs extraídos do sangue do cordão umbilical e sangue parental, usando a reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR) detectou essa origem paterna na doença. Observou-se que o pai tinha um cariótipo de 46, XY em sangue 40/40 linfócitos (CHEN CP, et al., 2020a).

Simões VF, et al. (2016) corroborando Chen CP, et al. (2020b), menciona que cerca de 1/3 das trissomias e não disjunção são provenientes da gametogênese paterna. Podendo estar relacionada a

existência de um acúmulo de mutações no processo de divisão e espermatogênese (SIMÕES, VFSS, et al., 2016; CHEN CP, et al., 2020b).

Os resultados adquiridos nesse estudo revelam que QF-PCR é útil para a confirmação da trissomia 21 fetal detectada no pré-natal, especialmente em gestações com anormalidades estruturais fetais, mas sem idade parental avançada. Apesar da maioria dos estudos nos evidenciarem a importante relação da idade materna avançada e a Síndrome, esse estudo foi diferenciado, pois analisou a relação paterna e idade mais jovem com a síndrome (CHEN CP, et al, 2020a).

Um estudo pesquisado excluiu a idade materna como principal fator de risco para a ocorrência de Down. Lin YH, et al. (2020) aponta que as variantes para a incidência da síndrome de Down independem da idade da gestante, tendo prevalência similar em gestantes jovens (LIN YH, et al., 2020).

Logo, este dado parece se enquadrar nos fatores independentes da mãe, porque os casos de trissomia 21 de origem paterna são de origem pós-zigótica, e independentes da idade (GUSMÃO FAF, et al., 2003; LIN YH, et al., 2020).

Por fim, Cunha KS (2008), mostrou em seu estudo, uma outra variável desvinculada a idade materna, relacionada ao metabolismo do folato. Para ela, sua ausência poderia predispor a ocorrência da síndrome. Sendo assim, a suplementação com o ácido fólico é um fator protetor a incidência desses eventos. Culminando com a redução no risco da Síndrome de Down (CUNHA KS, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As gestantes tardias são uma realidade crescente e global e vem trazendo consigo alguns impactos na saúde de suas proles, destacando-se a ocorrência da Síndrome de Down. O estudo evidenciou em consonância as várias literaturas existentes, que a idade materna avançada é principal fator de risco para a ocorrência da SD na gestante tardia, principalmente entre 40 e 45 anos, seguido pelas alterações citogenéticas maternas. Enfim, é fundamental que os serviços de saúde, assim como os profissionais responsáveis pela realização do pré-natal, acolham essa mulher que deseja a maternidade no seu próprio tempo. Ofertando informação adequada, cuidados preventivos, consultas de qualidade e todo suporte de triagem necessário para detecção e conduta.

REFERÊNCIAS

1. CATEANO LC, et al. Gravidez depois dos 35 anos: uma revisão sistemática da literatura. *Rev. Mineira de Enfermagem*, 2011; 15(4): 579-587.
2. CHEN CP, et al. Diagnóstico pré-natal de disomia uniparental materna 5 por amniocentese associado ao mosaicismos placentário confinado para trissomia 5 e trissomia fetal 21 em uma gravidez. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020a; 59(6): 938-940.
3. CHEN CP, et al. Detecção de origem paterna da trissomia fetal 21 em uma gravidez com ventriculomegaly isolado, mas sem idade parental avançada. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020b; 59(4):610-612.
4. CHEN CP, et al. Diagnóstico pré-natal e caracterização citogenética molecular do mosaico para um pequeno cromossomo marcador supernumerário derivado do cromossomo 21q11.2-q21.1 e uma revisão da literatura. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017; 56(4): 554-557.
5. CHEN CP, et al. Diagnóstico pré-natal de disomia uniparental materna 21 em associação com trissomia de mosaico de baixo nível 21 na amniocentese em uma gravidez associada à restrição de crescimento intrauterino e desfecho favorável. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022; 61(1): 146-149.
6. CHEN Y, et al. Novos valores de corte para triagem de defeitos de trissomia 21, 18 e tubo neural aberto (ONTD) durante o segundo trimestre em gestantes com idade materna avançada. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021; 21(1): 776-776.
7. CHIU NF, et al. Respostas amplificadas por imunoassay usando um Biosensor SPR baseado em M_{6S2} funcionalizado para detectar PAPP-A2 em amostras de soro materno para tela para síndrome de Down fetal. *Int J Nanomedicine*, 2021; 16(1):2715-2733.
8. CUNHA KS. Perfil da idade materna na síndrome de baixo: levantamento de 35 anos (PAP). *Coleciona SUS/SES SP*, 2008;37(1): tab.
9. FUJIMOTO AB, et al. Comparação das estratégias de triagem pré-natal do primeiro trimestre para síndrome de Down com a idade materna e considerações de preferências. *Prenat Diagn*, 2020;40(12):1553-1562.

10. GUSMÃO FAF, et al. Idade materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2003;19(4):973-978.
11. HSIAO CH, et al. O impacto dos exames de triagem pré-natal no diagnóstico pré-natal em Taiwan de 2006 a 2019: estudo de coorte regional. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022;22(1):23.
12. LAIGNIER MR, et al. Síndrome de Down no Brasil: Ocorrência e Fatores Associados. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021; 18(22):11954.
13. LIN YH, et al. Detecção de variantes de número de cópia com microarray cromossômica em 10 377 gestações em um único laboratório. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020; 99(6): 775-782.
14. LIU Y, et al. O desempenho clínico do pré-natal não invasivo serviu como um teste de triagem de primeiro nível para trissomia 21, 18, 13 e aneuploidia de cromossomo em uma cidade piloto na China. *Hum Genomics*, 2020; 14(1):21-21.
15. LOWY, I. Como as doenças se tornam genéticas. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2019; 24(10): 3607-3617.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down, 2013; Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf. Acessado em: 23 de Março de 2022.
17. NAKADONARI EK, SOARES AA. Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. *ArqmuDi UEM*, 2022; 11(1):5.
18. OKMEN F, et al. Comparação de indicações e resultados de testes diagnósticos invasivos pré-natal antes e depois da implementação do uso de DNA fetal livre de células: uma experiência do centro de referência terciário. *J Assist Reprod Genet*, 2020; 37(8): 2019-2024.
19. PHADKE SR, et al. Pré-natal para desordens genéticas: Diretrizes sugeridas para o Cenário Indiano. *Indian Journal of Medical Research*, 2017; 146(6): 689-699.
20. PRANPANUS, S. et al. A faixa de referência específica étnica afeta a eficácia do teste quádruplo como uma triagem universal para síndrome de Down em um país em desenvolvimento. *PLoS One*, 2021; 16(5): e0251381-e0251381.
21. RUDOLF G, et al. Impacto do rastreamento pré-natal na prevalência da síndrome de Down na Eslovênia. *PLoS One*, 2017;12(06): e0180348-e0180348.
22. SIMÕES VFSF, et al. Síndrome de Down: correlação com a idade materna avançada. **Uningá Journal**, 2016; 50(1): 2318-0579.
23. TEODORO DC, et al. Idade Materna X Síndrome de Down em quatro municípios do Centro Oeste mineiro. *Conexão Ciência*, 2010; 5(1): 85-91.
24. THOMPSON JA. Dissentando os papéis da idade materna e paterna na prevalência de nascimento da síndrome de down e outras doenças cromossômicas usando uma abordagem de modelagem bayesiana. *BMC Med Res Methodol*, 2019; 19(01): 82-82.
25. VÁZQUEZ MARTINEZ Y, et al. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Rev. cuba. obstet. ginecol*, 2019; 45(4): e440-440.
26. VIČIĆ A, et al. Diagnóstico pré-natal da síndrome de Down: Estudo retrospectivo de 13 anos. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017; 56 (6): 731-735.
27. YAMADA T, et al. Risco específico da idade materna para trissomia 21 com base no desempenho clínico do NIPT e valores preditivos específicos da idade nipt empiricamente derivados no Japão. *J Hum Genet*, 2018; 63(10): 1035-1040.
28. ZHANG X, et al. Mudanças na idade materna e prevalência de anomalias congênitas durante a promulgação da política universal de dois filhos da China (2013-2017) na província de Zhejiang, China: Um estudo observacional. *PLoS medicina*, 2020; 17(2): 1003047.
29. ZHU H, et al. Eficiência do rastreamento pré-natal não invasivo em gestantes em idade materna avançada. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021; 21(1): 86-86.