

**MARIO HENRIQUE YUKIO KOHATSU**

**Análise dos resultados dos procedimentos  
invasivos para estudo do cariótipo fetal**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini  
de Carvalho

**São Paulo**

**2012**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kohatsu, Mario Henrique Yukio

Análise dos resultados dos procedimentos invasivos para estudo do cariótipo fetal / Mario Henrique Yukio Kohatsu. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho.

Descritores: 1.Amniocentese 2.Aberrações cromossômias 3.Feto  
4.Amostras coriônicas

USP/FM/DBD-146/12

---

**Dedicatória**

Ao meu filho **Enzo Martins Kohatsu**

## **Agradecimientos**

---

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, pela oportunidade de participar de seu Departamento, aprimorar meus conhecimentos e elaborar esta tese.

Ao Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, meu orientador, pela confiança, apoio e orientação para a elaboração desta dissertação.

Aos Prof. Dr. Victor Bunduki, Prof. Dr. Marco Antônio Borges Lopes e Prof. Dr. Luciano Nardoza, membros da Banca de Qualificação, pelas contribuições a esta dissertação.

Ao Dr. Silvio Martinelli, membro suplente da Banca de Qualificação, pela atenção e contribuição dadas a esta dissertação.

Ao Sr. Amadeu Ferreira dos Santos, que auxiliou na obtenção do seguimento pós natal de grande parte dos casos.

Às Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco e Roseli Mieko Nomura, pelo apoio e incentivo em vários momentos durante minha pós graduação.

Aos Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao, Dra. Maria Okumura, Dra. Lilian M. Lopes, Prof. Dr. Rodrigo Ruano, Dr. Antonio Gomes de Amorim Filho, Dra. Tania Regina Schupp, Dr. Javier Miguez, Dra. Joelma Queiroz de Andrade, Dr. Osvaldo Tsuguyohi Toma, Dr. Venina, Dr. Daniel Rolnik, Dra. Eliana Azeka Hase, Dr. Marcio Pires, médicos assistentes do serviço de Medicina Fetal, que me ensinaram, ensinam e que auxiliaram na realização dos procedimentos invasivos.

Aos colegas da Medicina Fetal, Adriana Fukao, Alexandre Massao Nozaki, Ana Paula Alves Dias, Ana Paula Mosconi, Carla Bicudo, Carolina Hofmeister, Clarissa Oliveira Lamberty, Douglas Bandeira Fernandes, Eduardo Pimenta, Estela Naomi Nishie, Helenice Julio Kang, Isabel Noronha, Juliana Carvalho, Juliana Limeira, Julianny Cavalheiro Nery, Karine Tosta, Lucas Rocha, Luciana de Freitas Garcia, Marcela Stievani, Marcio Jose Rosa Requeijo, Marina Uemori Yamamoto Milena de Almeida Prado

Ninno, Patricia da Rocha Pennachioti, Renata Almeida de Assunção, Rita Alan Machado, Thais da Fonseca Borges, Thiago Martinelli.

Aos funcionários do ambulatório e secretaria da obstetrícia: Daniela Cristina Neves Rosa, Raquel Costa Candido, Adriana Regina Festa, Miriam Regina da Rosa Souto, Claudia Vieira, Soraia Cristina Ferreira da Silva, Maria Otilia Favorecido Rivas Regis (Lia), Marina Martins da Silva, Allan Garcia, Alexandre Emmanoel, William Vieira Santos Torres, Maria do Carmo Neves Santos, Maria das Graças da Silva, Josefa Marino, Evangelina Neta de Freitas Gomes.

Aos meus pais, Mario Iwao Kohatsu e Luisa Kohatsu, que me apoiaram e incentivaram.

A Wilma Leite, Nilza Guimarães e Dagmar Serpa, pelo apoio e palavras amigas.

*Probabilidade nem sempre  
significa verdade*

*Sigmund Freud*



Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referência: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações e teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## **SUMÁRIO**

---

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

*Summary*

1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Objetivos .....	5
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 O Rastreamento para a Síndrome de Down e outras aneuploidias .....	7
2.2 Amniocentese.....	12
2.3 Biópsia de Vilo Corial .....	29
2.4 Cordocentese .....	38
2.5 BVC x Amniocentese.....	45
3 MÉTODO .....	52
3.1 Casuística.....	53
3.2 Ética .....	53
3.3 Método .....	54
3.3.1 Seleção das pacientes.....	54
3.3.1.1 Critérios de Inclusão.....	54
3.3.1.2 Critérios de Exclusão.....	54
3.3.1.3 Termo de Consentimento .....	54
3.3.2 Coleta dos dados do estudo .....	55
3.3.2.1 Variáveis analisadas.....	55
3.3.3 Análise Estatística dos Resultados.....	57
4 RESULTADOS.....	58
5 DISCUSSÃO.....	69
6 CONCLUSÕES.....	78
7 ANEXOS .....	80
8 REFERÊNCIAS .....	86

**LISTAS**

---

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC:	Amniocentese clássica.
AP:	Amniocentese precoce
AFP:	Alfafetoproteína
BCF:	Batimentos cardíacos fetais
BPM:	Batimentos por minutos
BVC:	Biópsia de Vilo Corial.
CCN:	Comprimento cabeça-nádega.
DP:	Desvio Padrão
DPP:	Descolamento Prematuro de Placenta
FMUSP:	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo:
G:	Gauge
HC:	Hospital das Clínicas
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo:
LA:	Líquido Amniótico.
Nº:	Número.
PI:	Procedimento Invasivo
RPMO: r	otura prematura de membranas ovulares.
SD:	Síndrome de Down.
SILOG:	Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia
TA:	Transabdominal
TC:	Transcervical.
TN:	Translucência Nucal
UTI:	Unidade de Tratamento Intensivo
VS:	versus.

## LISTA DE FIGURA

<b>Figura 1 -</b> Organograma mostrando o número de procedimentos invasivos realizados e os que foram incluídos na análise deste estudo .....	60
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Análise de perda fetal após BVC transcervical.....	34
<b>Tabela 2</b> -	Comparação entre BVC e Âmnio (Amniocentese) de todas as pacientes e daquelas que se submeteram ao procedimento quanto ao resultado das gestações, tempo decorrido do procedimento e a perda fetal .....	46
<b>Tabela 3</b> -	Comparação entre BVC Transcervical (BVC TC), BVC Transabdominal (BVC TA) e Âmnio (Amniocentese) e os resultados (abortamento antes e após o procedimento, abortamento eletivo, natimorto e neomorto) .....	47
<b>Tabela 4</b> -	Idade materna (mínima, máxima, média e desvio padrão) das gestantes submetidas à biópsia de vilos coriais, amniocentese e cordocentese) (HCFMUSP, 2005-2009).....	61
<b>Tabela 5</b> -	Número de procedimentos realizados de acordo com calibre das agulhas (HCFMUSP, 2005-2009).....	62
<b>Tabela 6</b> -	Número de punções realizadas (de 1 a 3 tentativas) em cada procedimento invasivo diagnóstico (HCFMUSP, 2005-2009).....	63
<b>Tabela 7</b> -	Idade gestacional (em semanas, descrita em máxima, mínima, média e desvio padrão) em relação aos tipos de procedimentos invasivos (BVC, amniocentese e cordocentese) (HCFMUSP, 2005-2009).....	64
<b>Tabela 8</b> -	Indicações de acordo com o tipo de procedimentos invasivos (HCFMUSP, 2005-2009).....	65
<b>Tabela 9</b> -	Resultados dos cariótipos fetais das gestantes submetidas a procedimentos invasivos (HCFMUSP, 2005-2009) .....	66

<b>Tabela 10</b> - Resultados das gestações submetidas a procedimentos invasivos diagnósticos (HCFMUSP, 2005-2009).....	67
<b>Tabela 11</b> - Tempo da perda fetal (abortamento espontâneo, natimorto) após realização dos procedimentos (HCFMUSP, 2005-2009) .....	68
<b>Tabela 12</b> - Distribuição das agulhas quanto ao calibre utilizadas nos diferentes procedimentos invasivos diagnósticos realizados nas gestantes (HCFMUSP, 2005-2009).....	82
<b>Tabela 13</b> - Descrição das outras anormalidades cromossômicas.....	83
<b>Tabela 14</b> - Descrição das malformações por sistema fetal dos casos que evoluíram com óbito intraútero .....	84
<b>Tabela 15</b> - Descrição das Indicações das realizações dos procedimentos Invasivos diagnósticos no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP .....	85



**RESUMO**

---

Kohatsu MHY. *Análise dos resultados dos procedimentos invasivos para estudo do cariótipo fetal* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 110p.

**Objetivo:** Caracterizar as indicações das gestantes que procuram o serviço de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que realizaram procedimentos invasivos diagnósticos e avaliar os resultados dos cariótipos fetais e destas gestações no período de fevereiro de 2005 a dezembro de 2009. **Método:** Estudo observacional retrospectivo das gestantes que realizaram biópsia de vilos coriais (BVC), amniocentese e cordocentese. Não foram incluídos outros procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. O resultado da gestação foi obtido através de consulta de prontuário eletrônico e/ou físico e/ou contato telefônico. **Resultados:** Foram realizados 113 BVC, 340 amniocenteses e 260 cordocenteses. A principal indicação para a realização dos procedimentos invasivos foi a presença de malformações fetais (69,8%), seguido por translucência nucal aumentada (13,4%) e idade materna avançada (10,2%). A trissomia do cromossomo 18 foi a aneuploidia mais comum (8,1%), seguido pela trissomia do 21 (6,2%), 45,X0 (4,8%) e a trissomia do 13 (3,8%). Ocorreram 4,9% abortamentos, 25,7% natimortos e 13% neomortos. Oito gestantes optaram pela interrupção judicial. 99% das gestantes cujos fetos não apresentavam malformação e que apresentavam cariótipo fetal normal tiveram nativos. **CONCLUSÃO:** A principal indicação para a realização dos procedimentos invasivos foi a presença de malformação fetal em 69,8% das gestantes e presença de anormalidades cromossômicas encontradas nos fetos foi de 26,23%.

**Descritores:** 1.Amniocentese 2.Aberrações cromossômicas 3. Feto 4.Amostras coriônicas

---

***SUMMARY***

Kohatsu MHY. *Fetal maternal results following invasive procedures for fetal Karyotype* [dissertation]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 110p.

**Objective:** The purpose of this study is to characterize the indications of pregnant women who seek the Fetal Medicine Service of Hospital das Clínicas of São Paulo University to perform invasive diagnostic procedures and evaluate the results of fetal karyotypes and their pregnancies from February 2005 to December 2009. **Methods:** Retrospective observational study of pregnant women who underwent CVS, amniocentesis or cordocentesis. Other diagnostic or therapeutic procedures were not included. The outcomes of pregnancies were obtained through consultation of medical records and/or telephone contact. **Results:** 113 CVS, 340 amniocentesis and 260 cordocentesis were performed. The main indication for performing invasive procedure was the presence of fetal anomaly (69.8%), followed by increased nuchal translucency (13.4%) and maternal age (10.2%). The trisomy of chromosome 18 was the most common aneuploidy (8.1%), followed by trisomy 21 (6.2%), 45,X0 (4.8%), and trisomy 13 (3.8%). There were 4.9 % of miscarriage, 25.7% of stillbirth and 13% of neonatal deaths. Eight women opted for legal termination of pregnancies. 99% of pregnant women whose fetus had no structural abnormalities and normal karyotype had a live child. **CONCLUSION:** The main indication for karyotyping was the presence of fetal malformation in 69.8% of pregnancies and chromosomal abnormalities was found in 26.23% of the fetuses.

**Descriptors:** 1.Amniocentesis 2.Chromosome Aberrations 3. Fetus 4.Chorionic Villi Sampling.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

O estudo do cariótipo fetal, atualmente, só é realizado por meio da análise das células dos tecidos fetais. É possível obter o cariótipo de praticamente todas as amostras adquiridas por diversas técnicas. Os principais métodos de aquisição de material fetal são a biópsia de vilos coriais (BVC), a amniocentese e a cordocentese.

A BVC é a coleta de amostras do trofoblasto colhidas, preferencialmente, entre 11 e 14 semanas de gestação. Pode ser realizada pela via transcervical<sup>(1)</sup> (primeira via de acesso) ou pela via transabdominal<sup>(2)</sup> (técnica esta utilizada no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo). Oferece como principal vantagem, quando comparada a outras análises, o diagnóstico precoce das anormalidades cromossômicas ou genéticas estudadas. Apesar de a maioria das revisões concordar que esse procedimento não aumenta o risco de anormalidades de extremidades quando realizada após 10 semanas de gestação<sup>(3-5)</sup> (tais quais, amputações de quirodáctilos ou pododáctilos, micrognatia, microglossia, pés tortos), ela deve ser aventada caso o procedimento seja indicado.

A amniocentese é a obtenção percutânea do líquido da cavidade amniótica. Apresenta a vantagem de ser o procedimento mais simples, portanto, com menores riscos de complicação. Além do desconforto da introdução da agulha, possibilidade de rotura de membranas ovulares,

trabalho de parto prematuro e perdas fetais devem ser considerados como complicação da realização dessa técnica. Referido procedimento pode ser executado tão precocemente quanto a BVC, denominada de amniocentese precoce<sup>(6-8)</sup>, porém há aumento no risco de complicações<sup>(6, 7, 9)</sup>.

A cordocentese é a obtenção percutânea do sangue do cordão umbilical. É um procedimento tecnicamente mais difícil de ser executado e, conseqüentemente, apresenta maiores possibilidades de complicações. Entre as intercorrências desse procedimento estão a bradicardia e a exanguinação fetal. Atualmente é realizada, principalmente, para o estudo de hemoglobinopatias fetais e o estudo do cariótipo é realizada como exame complementar<sup>(10-13)</sup>. A avaliação exclusiva do cariótipo por essa técnica é reservada no caso de suspeita de mosaicismo, tanto na avaliação do trofoblasto quanto do líquido amniótico<sup>(14, 15)</sup>.

Para a obtenção de material fetal podem ser citadas outras técnicas como: punção de líquido de cavidades fetais, como derrame pleural, ascite ou derrame pericárdico; aspiração de urina fetal, tanto da bexiga quanto da pelve renal; punções de cistos fetais e biópsias de tecidos fetais são outros procedimentos que podem ser realizados. Porém, essas técnicas são reservadas para análises específicas, e o cariótipo fetal é realizado para avaliação complementar.

Os artigos que avaliam o estudo do cariótipo fetal citam diversas indicações para a realização dos procedimentos. A idade materna avançada<sup>(16, 17)</sup> (usualmente acima dos trinta e cinco anos), o rastreamento ultrassonográfico de primeiro trimestre através da avaliação da translucência

nucal<sup>(18-20)</sup>, ducto venoso, osso nasal, regurgitação tricúspide e outros marcadores combinados ou não com a análise bioquímica do primeiro trimestre (PAPP-A e  $\beta$  HCG livre)<sup>(21)</sup>. A avaliação no segundo trimestre também pode ser usada para a indicação de procedimentos invasivos ultrassonográficos<sup>(19)</sup> (por meio de marcadores clássicos, como prega nucal aumentada; osso nasal hipoplásico; falange média do 5º quirodáctilo hipoplásico; ossos longos curtos<sup>(22)</sup> que podem ser combinados com a análise bioquímica<sup>(23)</sup> (alfafetoproteína, estriol não conjugado e  $\beta$ -HCG).

O exame ultrassonográfico é realizado, também, para avaliar a morfologia fetal e não somente para registrar a presença de marcadores. As alterações estruturais que podem ser identificadas tanto no primeiro quanto no segundo trimestre, tais como a holoprosencefalia, encefalocele, onfalocele e cardiopatias, podem ser também indicativos de anormalidades cromossômicas. Malformações fetais como a Síndrome de Dandy-Walker, ventriculomegalia, cisto de plexo coroide, hérnia diafragmática, spina bífida são alterações que estão frequentemente associadas a aneuploidias<sup>(24, 25)</sup>.

Tendo em vista a ampliação do acesso ao uso da ultrassonografia pelas pacientes, em nosso País, melhor capacidade dos profissionais responsáveis pelos exames e a existência de um serviço de Medicina Fetal, avaliação do cariótipo fetal fornece informações valiosas para melhor aconselhamento e acompanhamento das gestantes. Também, as informações a que as gestantes têm acesso, atualmente, e inseguranças que apresentam com relação à gravidez associadas a poucos estudos que representem o cotidiano do serviço (a maioria dos estudos avaliam gravidez



de baixo risco), fazem com que a Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) necessite de casuística (uma vez que é um serviço de referência nacional e não possui casuística própria sobre os procedimentos invasivos diagnósticos que realiza), para uma ótima orientação de suas clientes.

## **1.1 Objetivos**

O presente estudo que avaliou os procedimentos invasivos diagnósticos em Medicina Fetal tem como objetivos:

- 1 - Caracterizar as indicações da população submetida a procedimentos invasivos diagnósticos;
- 2 - Avaliar os resultados finais das gestações das pacientes submetidas a procedimentos invasivos diagnósticos.

## 2 **Revisão da Literatura**

## 2.1 O RASTREAMENTO PARA SÍNDROME DE DOWN E OUTRAS ANEUPLOIDIAS

Os primeiros estudos que relacionam a Síndrome de Down (SD) (comumente descrita como “mongolismo” em estudos antigos) ocorrem na década de sessenta. Um estudo populacional canadense que avalia o número de nascidos vivos com e sem a SD observa uma taxa inferior a 0,1% em mulheres com idade inferior a 35 anos. Essa taxa aumenta para 0,19% e 0,78% em mulheres com idades entre 35 a 39 e entre 40 a 45 anos respectivamente. Naquelas com idade superior a 45 anos, a taxa observada é de 1,14%<sup>(26)</sup>.

Outro artigo publicado, em 1967 em Israel, avalia a incidência de malformações congênitas: SD, malformações de extremidades, monstrosidades, spina bífida e meningomielocelo, hidrocefalia, cardiopatia, fenda lábio-palatina, anencefalia e outras. Constata que a incidência de SD é maior de acordo com a idade materna: abaixo dos 20 anos, 0,37 para cada 1.000 nascimentos; entre 30 e 34 anos, 1,07; entre 35 e 39, 2,74 e entre 40 e 45, 7,53<sup>(27)</sup>.

O rastreamento para aneuploidias inicia-se nos anos setenta<sup>(28-30)</sup>, década em que a avaliação do risco para trissomias é baseada principalmente na idade materna e em antecedentes de fetos com

anormalidades cromossômicas<sup>(29, 31-33)</sup>. Após orientação e aconselhamento genéticos, as pacientes que desejam são submetidas à amniocentese para a avaliação do cariótipo.

Em 1973, é publicado um artigo que propunha um programa de rastreamento para a Síndrome de Down, baseado na idade materna, na cidade de Nova Iorque. Tal estudo se baseava em: prevalência de T21, custo econômico e complicações da amniocentese, eficiência dos laboratórios, complicações na manutenção de uma gestação acometida pela aneuploidia e riscos de abortamentos induzidos na época. Entretanto, na época, o programa proposto esbarra na necessidade de leis e nos valores que a sociedade aceita no período do estudo<sup>(28)</sup>.

Outros estudos que avaliam os nascidos vivos ou resultados de cariótipos das gestantes submetidas à amniocentese continuam a corroborar o aumento da incidência da SD com o avanço da idade materna<sup>(34-36)</sup>.

Em 1984, Cuckle et al. publicam um artigo sobre a possibilidade de rastreamento da SD pela análise de alfafetoproteína (AFP) no plasma materno, em gestações compreendidas entre 14 e 16 semanas. São analisados 36.652 valores de AFP em gestações únicas e normais e curvas com média, percentis 25 e 75 são construídas, cujos valores são comparados com resultados de gestações com SD. Dessa forma verifica-se que cerca de 40% dos SD são diagnosticados por meio da análise de AFP com um falso positivo de 8%<sup>(23)</sup>.

Nos anos seguintes, inicia-se o rastreamento bioquímico no plasma materno para a trissomia do cromossomo 21, no segundo trimestre, analisando substâncias como a alfafetoproteína, estriol não conjugado e a gonadotrofina coriônica humana<sup>(37, 38)</sup>. Esse rastreamento permite uma taxa de detecção de cerca de 60%<sup>(39, 40)</sup>.

O rastreamento bioquímico para aneuploidia (especialmente para trissomia do cromossomo 21), no primeiro trimestre, também começa a ser estudado. Substâncias como a proteína plasmática A associada à gestação (PAPP-A) mostram valores de concentração menores e a fração livre da  $\beta$  gonadotrofina coriônica humana, concentrações elevadas, quando comparadas com gestação euploide. O rastreamento bioquímico do primeiro trimestre permite detecção de cerca de 60% dos casos de trissomia do cromossomo 21<sup>(41-43)</sup>.

A avaliação ultrassonográfica, no primeiro trimestre, para o rastreamento de aneuploidias por meio da medida da translucência nucal (TN), é introduzida no início da década de noventa<sup>(18)</sup> e estudos posteriores confirmam a sua eficácia desta avaliação<sup>(44-46)</sup>, permitindo uma taxa de detecção de cerca de 80%, quando associada à idade materna<sup>(47)</sup>.

Referido teste de rastreamento (medida da TN) é aplicado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP permitindo estabelecer valores de sensibilidades de 70% para valores de TN acima do percentil 95<sup>(48)</sup>.

Outros marcadores para o rastreamento de aneuploidias podem ser utilizados no primeiro trimestre. Os principais são: a avaliação do osso nasal<sup>(49, 50)</sup>, a análise da onda do ducto venoso<sup>(51, 52)</sup> e o fluxo (ou regurgitação) tricúspide<sup>(53)</sup>. Esses marcadores são também considerados de segunda linha, pois, isoladamente, são menos eficazes na detecção das anomalias cromossômicas, mas, associados a avaliação da TN, melhoram a sua performance para o rastreamento das anomalias cromossômicas<sup>(53, 54)</sup>.

Outros marcadores no primeiro trimestre, como cisto de plexo coroide, foco ecogênico intracardíaco, intestino hiperecogênico e hidronefrose, ainda estão em estudo, mas parecem melhorar a acurácia do rastreamento para a Síndrome de Down<sup>(55)</sup>.

A avaliação ultrassonográfica da morfologia fetal no segundo trimestre também pode ser usada para o rastreamento de aneuploidias. Estudos na década de 90 mostram que a associação entre malformações e anormalidades cromossômicas pode chegar a 97%<sup>(24, 56)</sup>.

Em 1992, Nicolaidis et al. publicam um artigo no qual relatam ter realizado cariótipo fetal em 2086 pacientes que apresentavam malformações fetais detectáveis à ultrassonografia, restrição de crescimento ou ambas, sendo 20 BVC, 110 amniocenteses e 1956 cordocenteses. Mil e quatrocentos e quarenta e seis fetos (69,3%) apresentam alterações estruturais. Anomalias no cariótipo são encontradas em 301 fetos, sendo a mais comum a trissomia do cromossomo 18. Nesse estudo, observam que as frequências de anormalidades autossômicas aumentam com o número de malformações encontradas nos fetos e com a idade materna, entretanto,

74% das alterações cromossômicas são encontradas em mulheres com idade inferior a 35 anos. Observam, também, que, em anormalidades letais, o risco de morte intrauterina é elevado<sup>(24)</sup>.

Não apenas as alterações estruturais, mas os marcadores clássicos (“soft markers”), no segundo trimestre podem ser usados no rastreamento das anomalias cromossômicas. A prega nugal aumentada, ossos longos curtos, foco ecogênico intracardíaco, intestino hiperecogênico e pielectasia renal estão mais associados a fetos aneuploides que a normais<sup>(57, 58)</sup>.

Estudos que avaliam o osso nasal, ducto venoso e fluxo tricúspide, no segundo trimestre, também demonstram associação entre alterações desses marcadores e anomalias cromossômicas<sup>(59)</sup>.

Em 2005, Avigdou et al. avaliam a eficácia no rastreamento para a trissomia do cromossomo 21, utilizando a idade materna, medida da TN,  $\beta$ -HCG e PAPP-A. O estudo avalia 31904 gestações únicas. A idade materna, nesse estudo, varia de 15 a 49 anos. Anormalidades cromossômicas são identificadas em 330 gestações, sendo 196 trissomia do cromossomo 21. A taxa de detecção verificada para a síndrome de Down é de 90,3% para uma taxa de falso positivo de 5%<sup>(21)</sup>.

Um estudo nacional publicado em 2011 por Drummond et al. avalia a eficácia do rastreamento em 456 pacientes submetidas ao teste combinado no primeiro trimestre (idade materna, medida da TN, análise do  $\beta$ -HCG livre e PAPP-A). A idade gestacional varia de 11 a 14 semanas e a materna entre 22 e 48 anos. Vinte e uma gestantes são consideradas pacientes de alto

risco para anomalias cromossômicas (risco superior a 1:300). São identificados seis casos de trissomia do cromossomo 21, dois de trissomia do cromossomo 18, um de trissomia do 13 e um com síndrome de Klinefelter, cuja incidência é de 2,2%. Desses casos, sete se encontram nas gestantes de alto risco, e nos casos de síndrome de Down, cinco se encontram nesse grupo. O estudo mostra sensibilidade para alterações cromossômicas de 70% e especificidade de 96,9% <sup>(60)</sup>.

Atualmente, a associação da Idade materna, TN, osso nasal, ducto venoso e outros marcadores ultrassonográficos com a avaliação bioquímica torna-se o padrão para o rastreamento para aneuploidias no primeiro trimestre. Essa análise combinada permite uma taxa de detecção de 97% com um falso positivo de apenas 5% <sup>(61-63)</sup>.

## **2.2 AMNIOCENTESE**

A amniocentese é um procedimento que consiste na retirada de líquido da bolsa amniótica.

Esse procedimento pode ser feito a partir da 11<sup>a</sup> semana de gestação <sup>(64-66)</sup> até o termo <sup>(67)</sup>. Realizada, anteriormente, na 15<sup>a</sup> semana de gestação é chamada de amniocentese precoce (AP). Entre a 15<sup>a</sup> semana e a 20<sup>a</sup> semana de gestação é denominada de amniocentese clássica (AC).

As indicações para a realização da amniocentese são diversas. As principais são: a idade materna avançada (usualmente acima de 35 anos),



antecedente de feto com cromossomopatia e/ou malformação fetal, rastreamento ultrassonográfico e/ou bioquímico que demonstrem aumento de risco para aneuploidia, alteração do exame ultrassonográfico, um dos pais portador de alteração cromossômica e ansiedade materna ou do casal.

Entre as principais complicações que podem ocorrer na amniocentese estão a falha técnica (que pode ser caracterizada pela dificuldade de o operador obter a amostra); falha de cultura (que é a não obtenção de amniócitos adequados para o crescimento e posterior análise); hemorragia intra-amniótica e hematomas; isoimunização (que pode ser prevenida administrando imunoglobulina anti-D); rotura prematura de membrana amniótica; infecção amniótica; trabalho de parto prematuro; lesões fetais; deformidades em pé; transmissão vertical de infecções virais (como hepatite B e C e HIV); perda fetal e óbito materno<sup>(9, 68, 69)</sup>.

O líquido amniótico (LA) é utilizado para pesquisa dos antígenos A e B e do fator Rh na década de quarenta<sup>(70)</sup>, entretanto, nessa época, o material é obtido durante o parto.

Estudos para predição e condução da doença hemolítica continuam na década de cinquenta e nas seguintes. Em 1957, Walker relata o manejo de pacientes com alto risco para isoimunização e sugere que a análise do LA deve ser oferecida para todas as pacientes nessa situação e que a conduta no curso da gravidez pode ser modificada dependendo do resultado da análise do líquido<sup>(71)</sup>. Outro estudo retrospectivo, publicado em 1962, que analisa 156 gestantes (com fator Rh negativo e resultado de coombs indireto positivo) mostra que valores de bilirrubinas no LA tem melhor predição de

resultados neonatais (necessidade de transfusão ou não e morte do concepto) do que a análise isolada de títulos de anticorpos maternos<sup>(72)</sup>.

Entretanto, outros autores, como Queenan et al., orientam cautela na realização de amniocentese nas pacientes com isoimunização. Em sua pequena casuística, eles observam que títulos de anticorpos maternos de algumas gestantes aumentam quando comparados no momento do procedimento e duas semanas após a realização destes<sup>(73)</sup>.

Também na década de cinquenta, a amniocentese é usada, em estudos preliminares, para determinação antenatal do sexo fetal, por meio de análise do corpúsculo de Barr (ou cromatina sexual) dos amniócitos<sup>(74-76)</sup>.

A amniocentese é proposta para o diagnóstico antenatal da hiperplasia adrenal congênita pela dosagem de pregnanetriol e da 17-cetosteróide no termo em pacientes que apresentam antecedentes da síndrome adrenogenital. Nessa época, a análise das substâncias é realizada para o manejo precoce dos distúrbios eletrolíticos que essa patologia pode desencadear<sup>(77)</sup>.

Além dessa, outra patologia como a glicogenólise tipo II (ou doença de Pompe) pode ser diagnosticada durante a gestação entre a 14<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas por meio de análise da atividade da  $\alpha$ -1,4 glicosidase<sup>(77)</sup>.

Em 1970, há o relato do diagnóstico da doença de Tay-Sachs, no período antenatal, de uma gestante com um filho anterior com essa patologia. É realizada amniocentese na 15<sup>a</sup> semana de amenorréia para a análise da atividade da hexosaminidase A e B. Duas novas amniocenteses

são realizadas na 18<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> semanas para confirmação da primeira análise. Confirmado o resultado, a paciente opta pela interrupção da gravidez e a análise da enzima foi realizada nos tecidos fetais corroborando, o teste realizado pela amniocentese, e portanto, a doença<sup>(78)</sup>.

Um dos primeiros diagnósticos antenatais de anencefalia é realizado, em 1973, em uma paciente, cujo filho anterior apresenta spina bífida, na 18<sup>a</sup> semana de gravidez. A análise do LA demonstra elevação da alfa-feto proteína (AFP). A paciente opta pela interrupção da gestação e o diagnóstico é confirmado após a expulsão do conceito<sup>(79)</sup>. No mesmo ano, a análise da AFP no LA, na 16<sup>a</sup> semana de gestação, diagnostica dois casos de spina bífida em pacientes que apresentam risco de recorrência para a patologia. Da mesma forma que a paciente da anencefalia, ambas optam pela interrupção da gestação e o diagnóstico é, então, confirmado<sup>(80)</sup>.

Esse procedimento diagnóstico serve também para pesquisa de maturidade fetal<sup>(81, 82)</sup>. Em um estudo de Nomura et al., na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelo teste de Clements e análise de células orangiófilas no LA, observa-se que fetos com maturidade demonstrados por essa avaliação necessitam de menos intubação, após o parto, e também menor necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal<sup>(82)</sup>.

Além do diagnóstico do sexo fetal, é proposta a análise do líquido amniótico para estudo do cariótipo. Steele et al., em 1966, analisam 52 amostras de LA de pacientes com suspeita de eritroblastose fetal. Utilizam vários meios de cultura para tentar o crescimento dos amniócitos. Em

alguns, obtêm êxito e, em outros, não. Nos meios em que há sucesso no crescimento celular, é realizada a análise do cariótipo e nova avaliação é feita no concepto após o nascimento, e os resultados são concordantes. Concluem que, embora difícil, a cultura dos amniócitos é possível e, portanto, também a análise do cariótipo no período antenatal<sup>(83)</sup>.

O uso da ultrassonografia para auxílio na realização da amniocentese inicia-se na década de setenta<sup>(84)</sup>. Outros estudos também mencionam que a ultrassonografia pode ser benéfica para evitar as punções transplacentárias a fim de se evitar sangramento e conseqüente isoimunização das pacientes com fator Rh negativo<sup>(85, 86)</sup>. Com avanço tecnológico e diminuição do custo dos aparelhos, a ultrassonografia passa a ser utilizada de maneira mais frequente, não sendo obrigatória no início, mas recomendada para se evitar lesões placentárias e fetais. Não apenas para a localização das estruturas feto-anexiais, mas também como guia para as realizações das punções<sup>(87, 88)</sup>.

Em 1977, é publicado um estudo que avalia se o efeito do ultrassom prejudicaria o crescimento dos amniócitos. A principal indicação para a realização da amniocentese é a idade materna acima de 34 anos (em 57,9% dos casos). São analisadas 107 pacientes, das quais 80 não se submetem à ultrassonografia em tempo real para a coleta do líquido amniótico e 29 se submetem (duas são também incluídas nesse grupo devido à falha na obtenção de LA “às cegas”). Em nenhum dos dois grupos há falha de cultura dos amniócitos. São citadas ainda vantagens como menores taxas de

sangramento e que não há necessidade de novas punções no grupo que a amniocentese é realizada com a orientação da ultrassonografia<sup>(33)</sup>.

A amniocentese pode ser utilizada, então, no aconselhamento de casais para o diagnóstico e prognóstico de certas patologias, tais quais trissomias, outras cromossomopatias, defeitos no fechamento do tubo neural, doenças genéticas e isoimunização<sup>(71, 72, 89-92)</sup>.

Concomitantemente a utilidade da amniocentese, dúvidas quanto à segurança desse procedimento invasivo começam a surgir.

Em 1966, Freda relata mais de 1.000 amniocenteses, em cerca de 400 pacientes isoimunizadas (cujos títulos são de 1:16 ou menos). Algumas delas são submetidas à amniocentese, semanal ou quinzenalmente, principalmente àquelas cujo risco de morte fetal são de 10% ou maior. Seu estudo se concentra na análise dos resultados da espectrofotometria do LA e, secundariamente, nos resultados perinatais. Cita que não houve morbidade materna ou fetal e também o PI não causou nenhum trabalho de parto inadvertidamente<sup>(93)</sup>.

Semelhantemente à Freda, Gertner e Gerbie realizam amniocenteses para aconselhamento antenatal de patologias gênicas (doenças ligadas ao X e metabólicas) e cromossômicas (por idade materna ou antecedente de aneuploidias). O primeiro realiza 30 PI e o segundo 200 PI, nenhum dos autores constata ocorrência de lesões fetais<sup>(89, 94)</sup>.

Artigos já mencionam o risco hemorragia feto-materna, exanguinação e lesão fetal, hematoma subcoriônico e até mesmo óbito fetal devido ao

procedimento<sup>(95-100)</sup>. Esses artigos, ainda assim, acreditam ser extremamente baixos tais riscos, especulando serem inferiores a 1%. Entretanto, outros artigos já se mostram cautelosos e mencionam a necessidade de se avaliar o real risco materno-fetal para a realização do PI<sup>(101, 102)</sup>. Em 1963, um artigo demonstra a elevação nos títulos de anticorpos anti-D em pacientes Rh negativas que são submetidas à amniocentese mal sucedidas<sup>(103)</sup>.

Artigos também mencionam que falhas na análise do LA podem estar ocorrendo. Contaminação do líquido com material materno, falhas de cultura e limitações no diagnóstico de pequenas translocações são exemplos de problemas que ocorrem na avaliação do fluido amniótico<sup>(101, 104-107)</sup>.

Quanto ao risco de perda fetal, estudos mais bem desenhados surgem a partir da década de setenta.

Um estudo canadense publicado em 1976 avalia 1020 gestações. As principais indicações para a realização da amniocentese diagnóstica (entre 14 e 18 semanas de gestação) são a idade materna, antecedente de filhos com anormalidades cromossômicas e defeitos de fechamento do tubo neural. Há maior sucesso na realização do PI quando a placenta é localizada previamente à realização do procedimento. A falha de cultura ocorre em 3,7% do material obtido e o insucesso na obtenção do LA, em 1,1%. Como resultados da análise do LA são observados 2,3% de alterações cromossômicas, 0,9% de anormalidades bioquímicas e 0,7%, cujos níveis de alfafetoproteína (AFP) são elevados. Os resultados dessas gestações são de 5,4% de abortamentos terapêuticos, 1,0% de abortamentos espontâneos,

2,3% de natimortos e 1,0% de morte neonatal. Como resultado adverso cita, ainda, um caso de morte materna ocorrido, no sétimo dia puerperal, por tromboembolismo pulmonar. O estudo faz ainda uma análise com outros dois grupos controles em cidades (Manitoba e British Columbia), cujas populações têm características semelhantes às da população submetida à PI. Observa que a porcentagem de natimortos da população submetida à amniocetese é significativamente maior quando comparada à de British Columbia. No entanto, não há diferença significativa quando comparada à de Manitoba<sup>(108)</sup>.

Em 1979, foi publicado um estudo no qual são avaliadas 371 pacientes de um único serviço, que são submetidas à amniocentese. Todas realizam avaliações ultrassonográficas para datação, localização da placenta e confirmação do número de fetos. A maioria dos procedimentos é realizada entre 16 e 17 semanas de gestação. Após o procedimento, são avaliados os batimentos cardíacos fetais e as pacientes permanecem em observação de 30 a 60 minutos. Dessas pacientes, oito têm abortamento espontâneo (2,2%) e uma, natimorto com 24 semanas. Nesse trabalho, deve-se observar que dois fetos (que evoluem para o abortamento) não têm os batimentos cardíacos auscultados antes da realização do PI<sup>(109)</sup>.

Um dos primeiros artigos que demonstra os riscos da amniocentese é colaborativo multicêntrico publicado em 1976, que compara 1040 mulheres submetidas à amniocentese com 992. A única variável que demonstra diferença estatística é o total de perdas fetais constatado, 3,5% nas pacientes que submetidas ao procedimento contra 3,2 %. As demais

variáveis analisadas, tais como malformações congênitas (não detectadas pela amniocentese), doenças e patologias neonatais e desenvolvimento a 1 ano de idade, não mostram diferenças significativas. Nesse estudo, há também dois falsos negativos para a Síndrome de Down (dois fetos euploides nasceram com a trissomia do cromossomo 21)<sup>(110)</sup>.

Em novembro de 1980, é publicado um estudo que acompanha 2000 gestantes submetidas à amniocentese e de 2000 gestantes não sujeitas ao procedimento (estas estão em um outro estudo que avalia os níveis de AFP no plasma materno para rastreamento de defeitos de fechamento do tubo neural). A principal indicação para o do PI é a idade materna, em 73,6%; seguida por antecedente de anormalidade cromossômica, em 8,7%; antecedente de filho com defeito de fechamento de tubo neural, em 4,1%, e ansiedade do casal em 4,0%. A exceção das duzentas primeiras todas as pacientes são submetidas à ultrassonografia em tempo real para a realização do procedimento. Das pacientes inicialmente selecionadas, 4,0 % abortam entre 10<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semana, entre o aconselhamento e o PI. A morte fetal é descoberta em 0,7% das pacientes na realização da ultrassonografia, 1,0% é excluído porque a gestação está avançada (superior a 20 semanas). Há 1,3% (25 casos) de abortamentos espontâneos, e, em três, os óbitos fetais ocorrem durante a realização da amniocentese embora a sua avaliação não evidencie lesão do feto ou do cordão umbilical. Natimortos ocorrem em 0,6% (12 casos) e mortes fetais em 0,8% (15 casos, das quais nove possuem uma ou mais malformações sérias). O autor relata também que em nove conceptos são encontrados sinais possivelmente relacionados



a punções acidentais dos fetos. Abortamento espontâneo ocorre em 1,3% das pacientes submetidas à amniocentese e 1,1% no grupo controle. Natimortos e mortes neonatais são observados em 1,4% no grupo submetido à PI e 1,1 no controle. Neonatos abaixo de 2500 gramas ocorrem em 3,6% dos submetidos à amniocentese e 3,7% dos não submetidos. Malformações congênitas, principalmente as cardiopatias são observadas em 1,6% das gestantes submetidas ao PI e 1,2% não submetidas. Nenhuma dessas variáveis analisadas mostra diferenças estatisticamente significativas. A perda fetal total é de 2,7 % e 2,2% do grupo controle (este era composto por pacientes não submetidas à amniocentese). É importante relatar que há 51 (2,6%) abortamentos terapêuticos<sup>(111)</sup>.

Em julho de 1983, Wald et al. publicam um artigo que em avaliam se a frequência de pé torto e luxação de quadril aumenta em pacientes que são submetidas à amniocentese antes da 28ª semana de gestação. São analisadas 1363 gestantes entre 35 a 49 anos e é observado que não há associação entre a realização da amniocentese e a presença das malformações analisadas<sup>(112)</sup>.

Em dezembro de 1984, é publicado um artigo que compara a amniocentese transamniótica com a amniocentese transplacentária, a que se recorre na impossibilidade da aplicação da primeira. São avaliadas 998 pacientes, sendo 347 (35%) submetidas à transplacentária. A taxa de abortamento até uma semana para a amniocentese transamniótica e transplacentaria é nula; de abortamento até 24 semanas, 0,9 % (6) e 0,9%

(3), natimorto de 0,9% (6) e 1,2% (4); parto prematuro abaixo de 37 semanas, de 4,6% (30) e 3,5% (12), respectivamente<sup>(113)</sup>.

Em junho de 1985, é publicada a análise de 2136 amniocenteses realizadas por um único médico, no período de 1979 a 1983. Os resultados obtidos são: 38 (1,9%), perda até 28 semanas; 18 (0,9%), natimortos a partir da 28 semanas, 4 (0,2%), mortes neonatais, 27 (1,4%), partos prematuros até a 35 semanas<sup>(114)</sup>.

Provavelmente o maior e único estudo prospectivo com populações de baixo risco é o publicado por Tabor et al. em junho de 1986. São selecionadas gestantes entre 25 e 34 anos sem o conhecimento prévio de anormalidades fetais, antes de 19 semanas de gravidez. São excluídas as pacientes que acreditam ter risco aumentado para anormalidades cromossômicas, defeitos de tubo neural, doenças metabólicas, maiores riscos de abortamento, parceiros com idade superior a 50 anos, gestações múltiplas e diabetes. As gestantes são alocadas em dois grupos: 2302 sujeitas ao PI (grupo de estudo) e 2304, não (grupo controle). As características maternas quanto à união civil, condição socioeconômica, tabagismo, idade da primeira gravidez, abortamento anterior induzido, natimortos, nativos, recém-nascidos de baixo peso e tratamento para abortamento na gestação são semelhantes nos dois grupos. Anormalidades cromossômicas são encontradas em 23 pacientes, sendo 15 aneuploidias e 8 rearranjo estrutural. A taxa de abortamento espontâneo no grupo de estudo é de 1,7% e no controle é de 0,7%. Complicações como perda de LA e dores abdominais são relatadas mais frequentemente nas pacientes

submetidas ao PI do que no controle. Sangramento vaginal, insuficiência placentária, DPP e rotura prematura de membranas ovulares são semelhantes entre os grupos estudados. Quanto ao resultado da gestação, no grupo de estudo, ocorrem 15 abortamentos induzidos e, no grupo controle, seis. Não há diferenças estatisticamente significantes nas taxas de nativos de termo, prematuros ou natimortos. A taxa de perimortalidade é de 0,45%, no grupo de estudo, e de 0,66%, no grupo controle. As malformações são encontradas em 78 conceptos, no grupo de estudo e em 113 no controle (três deles portadores da SD)<sup>(115)</sup>.

Em estudo publicado em junho de 1992, são avaliadas 879 gestantes submetidas à amniocentese entre 10 semanas e 4 dias e 12 semanas e 4 dias, idade gestacional baseada no diâmetro biparietal. Como resultado adverso, há sete perdas fetais (das quais quatro apresentam perda de líquido amniótico), outras seis também apresentam perda de líquido, mas evoluem para parto a termo<sup>(116)</sup>.

Em 1995, outro estudo retrospectivo verifica se há diferença nos resultados das amniocenteses via transamniótica ou transplacentária. A principal indicação para a realização dos PI é a idade materna avançada, em seguida o rastreamento positivo para aneuploidias no plasma materno. A análise das vias se dá por meio das gravações dos procedimentos. Dos mil procedimentos, 306 são punções transplacentárias. Há 13 perdas (1,3%), dessas, 6 (6/306 – 1,96%) são inserções transplacentárias e 7 (7/694 – 1%), transamnióticas, não havendo diferenças significativas entre os grupos. O

tempo de ocorrências das perdas, nessa avaliação, varia de quatro dias até o termo<sup>(117)</sup>.

Em uma publicação nacional, no ano de 1997, na qual se avaliam amniocenteses realizadas antes de 14 semanas de gestação, em 168 mulheres com idade superior a 38 anos, são verificadas 141 gestações de termo, 9 partos prematuros, 4 perdas fetais, entre a realização do procedimento e a viabilidade, e 14 interrupções<sup>(8)</sup>.

Em 1998, Jörgensen et al. publicam um estudo que avalia amniocentese antes de 15 semanas, com agulha de calibre 22G, entre 11 semanas e 5 dias e 14 semanas e 6 dias de gestação. São realizadas 1646 amniocenteses, cuja principal indicação é a idade materna (1098 gestantes). Vinte e cinco mulheres (1,49%) têm abortamento espontâneo. A perda de líquido amniótico ocorre em 1,37%, a perimortalidade, em 0,83%, e, parto prematuro antes da 36ª semanas, em 3,76%<sup>(118)</sup>.

Em 1998, um estudo canadense multicêntrico compara amniocentese precoce (AP), entre 11 semanas e 12 semanas e 6 dias, com amniocentese clássica (AC), 15 semanas e 16 semanas e 6 dias. Entre os critérios de inclusão estão mulheres com idade superior a 35 anos ou um risco empírico de pelos 5% do feto ou RN apresentar anormalidade cromossômica e feto viável com CCN de 25 a 50 mm. É utilizada agulha de calibre 22G em ambos os tipos de procedimento. As características das populações são semelhantes entre os grupos. No primeiro procedimento, é colhido 11 mL e, no segundo 20 mL. Mil novecentas e dezesseis gestantes são submetidas à AP e 1775, à AC. A perda fetal total antes, e após a realização do

procedimento, incluindo abortamento espontâneo, terapêutico, óbito fetal intraútero e morte neonatal, é de 7,6% para AP e 5,9% para AC, diferença essa estatisticamente significativa. A falha de cultura ocorre em 1,7% das AP e 0,2% das AC, também estatisticamente significativa. As anormalidades cromossômicas ocorrem em 42 casos das gestantes submetidas à AP e em 36 à AC. Há diferença estatisticamente significativa na incidência de pé torto congênito, 1,3% nas AP e 0,1% nas AC, incidência semelhante à encontrada na população geral. Não há diferenças significativas nas taxas de RPMO, após 22 semanas, parto prematuro, óbito fetal, após 20 semanas, morte neonatal, após a 20ª semana de vida ou via de parto<sup>(9)</sup>.

O estudo FASTER (“First and Second Trimester Evaluation of Risk for Aneuploidy”) publicado em 2006, avalia mulheres submetidas à amniocentese, entre os anos de 1999 e 2002, com gestações de 10 semanas e 3 dias a 13 semanas e 6 dias. Referidas gestantes são rastreadas para SD no primeiro ou no segundo trimestre e se o risco fosse superior a 1:150 no primeiro, ou 1:300 no segundo trimestre é oferecido a possibilidade de amniocentese. Às que recusam o PI, a alternativa é a pesquisa do cariótipo no recém-nascido. O grupo formado pelas gestantes submetidas à amniocentese é composto por 3096 gestantes e o grupo controle, por 31907. Características como idade materna superior a 35 anos, anormalidade cromossômica anterior, antecedente de abortamento anterior, rastreamento para SD, ameaça de abortamento na gravidez, uso de medicação anti-hipertensiva, anticoagulante, reposição de hormônio tireoidiano e uso de esteroides mostram diferenças estatisticamente

significativas comparadas com o grupo controle. A perda total até a 24<sup>a</sup> semana observada no grupo submetido ao procedimento é de 1,0% e no grupo não submetido ao PI foi de 0,94%. Então, neste estudo, a taxa de perda relacionada ao procedimento é de 0,06%<sup>(119)</sup>.

Outro estudo publicado em 2009 avalia os resultados de 16 anos do uso de amniocentese em um único centro, em pacientes de gestações únicas entre 15 e 22 semanas. Dois grupos são criados: de gestantes submetidas à amniocentese, 11746, grupo estudo, e das não submetidas ao procedimento, 39811, grupo controle. As pacientes que realizam PI apresentam características como idade superior a 35 anos, rastreamento plasmático anormal, antecedente pessoal e familiar de fetos com anomalias cromossômicas, malformações fetais e desordens cromossômicas, estatisticamente significantes, quando comparadas ao grupo controle. A perda fetal abaixo de 24 semanas de gestação é de 0,97% no grupo de estudo, e de 0,84%, no grupo controle (diferença não significativa). Após análise das variáveis como malformação fetal, história de perdas anteriores e LA de cor castanho-escura, verificam que elas estão associadas à perda fetal, com Odds Ratio de 4,9; 1,8 e 5,9, respectivamente. É levantada a hipótese de que o uso de agulhas de calibre 22G possa ter reduzido as taxas de perdas fetais, o que nessa casuística é de 1:769<sup>(120)</sup>.

Outros estudos tentam demonstrar se o uso de antibióticos antes dos procedimentos invasivos reduziria a taxa de perdas fetais. Em 2007, é publicado um estudo com 1744 pacientes das quais 884 fazem uso de antibióticos antes do procedimento: 570 azitromicina e 314,

amoxicilina/ácido clavulâmico. A incidência de abortamentos espontâneos é de 12/884 (perda total de 1,3% - 11/570 (1,9%) com uso de azitromicina e 1/314 (0,3%) com amoxicilina/ácido clavulâmico) nas pacientes que fazem o uso da medicação e 10/860 (1,2%) nas que não o fazem. O estudo conclui não haver diferenças estatisticamente significantes que demonstrem o benefício das drogas utilizadas<sup>(121)</sup>.

Em 2009, em outro estudo, são avaliadas 34923 pacientes, as quais são divididas em dois grupos: o primeiro com 21219 pacientes que recebem azitromicina e o segundo com 12529 pacientes referente ao grupo controle. A taxa de perda fetal é de 0,03% (7) no grupo tratado e de 0,28% (36), no controle. O número de pacientes que apresentam rotura prematura de membranas ovulares é de 14 (0,06%) no primeiro grupo e de 140 (1,12%) no segundo. De acordo com os autores, a antibioticoprofilaxia reduz a taxa de perdas fetais por diminuir a incidência de RPMO<sup>(122)</sup>.

Outros estudos tentam demonstrar se a existência de diferença na nos procedimentos invasivos em agulhas de diferentes calibres. Em 2010, é publicado um estudo observacional comparando os calibres das agulhas 20G, 21G e 22G, agrupadas em grupo 1, com 127 gestantes (20G); grupo 2, com 542 (21G) e grupo 3, com 124 (22G). As variáveis como volume de líquido amniótico obtido, número de punções e número de aneuploidias não diferem entre os grupos. Ocorrem 15 perdas antes da 20ª semana: (três fetos aneuploides são excluídos da análise), no grupo 1, 2/127 (1,57%) e no grupo 2, 8/542 (1,47%), e no grupo 3, 2/124 (1,61%). Perdas fetais tardias,

trabalho de parto prematuro e peso fetais também não mostram diferenças estatisticamente significantes<sup>(123)</sup>.

Em 2010, Pitukkijronnakorn et al. publicam um estudo que avalia a perda fetal em pacientes submetidas à amniocentese (grupo 1 – 2.990 gestantes) e as não subordinadas ao procedimento (grupo 2 – 1.495 gestantes), entre 16 e 22 semanas de gestação e em mulheres com idade superior a 35 anos. Nesse estudo são utilizadas agulhas de calibre 22G. Os casos que apresentam anormalidades cromossômicas não são incluídos. Variáveis como idade materna, idade gestacional do abortamento e nascimento e paridades das pacientes não apresentam diferenças estatísticas. A perda fetal entre 16 e 24 semanas, entre 16 e 28 semanas, taxas de prematuridade e partos de termos também não apresentam diferenças estatisticamente significativas. A taxa de perda fetal relacionada ao procedimento invasivo foi de 0,17% (até a 24ª semana de gestação) e de 0,5% (até a 28ª semana de gestação)<sup>(124)</sup>.

Em 2011, é publicado um estudo propondo a utilização de agulha de calibre 29 G para a realização de amniocentese. É realizado um experimento *in vitro*, com agulha desse calibre, comparando com a de 22G em 17 testes. É utilizada membrana corioamniótica humana e aspirado fluido amniótico (anteriormente colhido por amniodrenagem). Por meio da microscopia é verificado que a área danificada pela agulha de calibre 29G foi estatisticamente menor. Quanto à perda de líquido, o dano provocado pela agulha de calibre 22G causa um jato de fluido, nos primeiros segundos, seguido por gotejamento e, quando utilizada a de menor calibre, nenhum



jato é observado e o gotejamento acontece em 10 casos. Apesar de não ter sido realizado nenhuma amniocentese com a agulha de calibre 29G, os autores acreditam que seu uso reduzirá consideravelmente o risco de danos e infecções durante o procedimento<sup>(125)</sup>.

### **2.3 BIÓPSIA DE VILO CORIAL**

A Biópsia de Vilo Corial (BVC) é um método diagnóstico pré-natal invasivo que envolve a obtenção de tecido trofoblástico para análises diversas, como diagnóstico de anormalidades cromossômicas e várias doenças genéticas<sup>(126-128)</sup>.

Esse procedimento diagnóstico pode ser realizado tão ou mais precocemente que a amniocentese, a partir da 7<sup>a</sup> semana de gestação<sup>(129, 130)</sup>, estendível até o terceiro trimestre, quando é denominado biópsia de placenta<sup>(131)</sup>. A BVC é habitualmente realizada entre a 11 e 14 semanas da gravidez<sup>(132, 133)</sup>. Entretanto, um estudo publicado em 1990 recomenda que as BVC sejam realizadas a partir de 12 semanas de gravidez, em pacientes cujo risco de perdas relacionadas ao PI não exceda o de anormalidades cromossômicas fetais e quando a relação custo-benefício é melhor, uma vez que, provavelmente, na maioria das gestações acometidas por cromossomopatias já ocorreu abortamento espontâneo<sup>(134)</sup>.

As indicações para a realização da biópsia de vilo corial são semelhantes às da amniocentese, usualmente para: avaliação mais precoce

dos cromossomos; idade materna avançada; antecedente de feto com cromossomopatia e/ou malformação fetal; rastreamento ultrassonográfico e/ou bioquímico que demonstrem aumento de risco para aneuploidia; alteração do exame ultrassonográfico, um dos pais portador de alterações cromossômicas e ansiedade materna ou do casal.

Historicamente, a biópsia de vilo corial começa a ser desenvolvida na década de 60 com Mohr e Hahnemann<sup>(135)</sup>. Em Copenhague, utilizam um endoscópio de 6 mm de diâmetro para a direta visualização do córion. Abandonam seus esforços, em 1974, devido à dificuldade de cultura de células e altas taxas de perdas fetais.

Em 1981, amostras de vilo corial são obtidas de gestações antes de serem encaminhadas para interrupção. Tais coletas são realizadas via transcervical, imediatamente antes da curetagem. Há sucesso na identificação dos genes para hemoglobinopatias no material coletado. Os autores aventam ainda a possibilidade de diagnósticos de outras patologias pela análise do trofoblasto<sup>(136)</sup>.

Em 1982, Gosden et al. relatam sucesso na obtenção de vilo corial, também, via transcervical, para análise do sexo fetal no primeiro trimestre. As pacientes são submetidas à ultrassonografia para a localização da placenta e a identificação dos batimentos cardíacos dos fetos, antes e após os procedimentos. O material é obtido entre 6 e 13 semanas, em gestantes que encaminhadas para interrupção da gravidez. O resultado da análise do material obtido do trofoblasto é idêntico àquele dos tecidos embrionários/fetais<sup>(137)</sup>.

Em 1983, Rodeck et al. descrevem nova técnica, com utilização de uma cânula metálica maleável com calibre de 16G para obtenção de vilo corial pela via transcervical e guiada por ultrassonografia, em gestações entre 7 e 12 semanas. Quarenta pacientes se submetem à nova técnica, das quais 32 interrompem a gravidez após o procedimento. Seis pacientes mantêm a gestação e duas optam pela interrupção pelo fato de os fetos serem do sexo masculino. Apesar do sucesso relatado pela técnica, os autores são cautelosos e sugerem mais estudos para comprovar a segurança do método<sup>(1)</sup>.

Assim como na amniocentese, estudos começam a ser realizados para verificar se há perdas fetais relacionadas ao procedimento diagnóstico.

Em 1985, Brambat et al. publicam os resultados de 250 BVC realizadas entre a 7ª e 12ª semanas gestacionais. A principal indicação é a idade materna superior a 35 anos, sendo as demais: antecedentes de aneuploidias, um dos pais portador de translocação, determinação do sexo fetal devido à doença ligada ao X e para o diagnóstico de doenças metabólicas (como síndrome de Hurler, doença de Niemann-Pick, gangliosidose e leucodistrofia metacromática). A maioria das amostras é obtida via transcervical por meio de cateter e guiado por ultrassonografia. Ocorrem 9 perdas fetais espontâneas, sendo que nenhuma delas na primeira semana após o PI. Anormalidades cromossômicas são encontradas em 21 casos sendo: 16 aneuploidias, três translocações Robertsonianas, uma inversão balanceada e outra inversão do cromossomo X em um feto masculino. Concluem seu estudo, afirmando que a BVC é um procedimento

seguro e possível de ser realizado, com aparente baixo risco para o feto, porém admitem a necessidade de mais estudos<sup>(129)</sup>.

Em 1986, é publicado um artigo em que são relatadas complicações da realização da BVC em 101 pacientes submetidas a coletas via transcervical entre as 202 avaliadas. A coleta do trofoblasto ocorre a partir de 7 semanas de gestação. No primeiro grupo, há 10 perdas (9,9%) e, no segundo 1 (1,0%). Relata, ainda, haver incidência de perdas naquelas pacientes que realizam o PI, antes da 8ª semana de gestação<sup>(138)</sup>. Outro artigo publicado em junho do mesmo ano, avalia 109 pacientes, submetidas à ultrassonografia em tempo real e coleta das amostras, via transcervical (entre a 7 e 12 semanas de gestação). Em seis pacientes, não é obtido material suficiente para análise. Ocorre uma perda fetal após cinco semanas. Ocorrem: quatro abortamentos eletivos por resultado anormal, um com resultado da biópsia normal, dois partos prematuros, 41 partos a termo e 54 pacientes ainda com a gestação em curso, na época da confecção do artigo<sup>(139)</sup>.

Ainda, no ano de 1986, são iniciados os primeiros estudos para se verificar o desempenho da BVC via transabdominal. Um estudo inicial demonstra que em 26 pacientes submetidas a essa nova técnica não ocorrem abortamento, danos placentários ou sinais de infecção<sup>(140)</sup>. Outro estudo publicado por Maxwell et al. mostra seus resultados em pacientes que se submetem à BVC por via transabdominal. O PI é aplicado em 54 pacientes que fariam a interrupção, logo após a coleta do material, e, em outras 7, para diagnóstico pré-natal. O viló corial é obtido em 55/61

pacientes. O cariótipo é realizado com sucesso em 18/19 amostras. Cinco pacientes continuam com a gestação e apenas em uma ocorre a perda espontânea, três dias após o PI, as quatro demais têm filhos saudáveis<sup>(2)</sup>.

Em 1987, um estudo holandês relata os resultados das BVC transcervicais, realizadas entre 8 e 11 semanas, em 500 gestações. A principal indicação para a realização do PI é a idade materna, correspondendo a 82,4%. O resultado do cariótipo é obtido em 96,2% das amostras. Seguimento completo até a redação do artigo é obtido nas primeiras 250 pacientes submetidas ao procedimento. Anormalidades cromossômicas são encontradas em 26/481 amostras, sendo a mais comum (7 casos) a trissomia do cromossomo 21. O abortamento espontâneo, até a 20ª semana, ocorre em nove delas (um dos feto apresenta a síndrome de Edwards)<sup>(141)</sup>.

Ainda, em 1987, é publicado um artigo que avalia o resultado de 100 BVC realizadas via transabdominal. Nesse estudo, é utilizada agulha de calibre 20G para obtenção do vilo corial. A principal indicação para o PI é a idade materna em 34 gestantes e antecedentes de trissomia autossômica em 21 pacientes. A idade gestacional para a coleta das amostras varia de 8 a 23 semanas. Quinze pacientes optam pela interrupção da gestação devido ao resultado encontrado. Não há abortamento entre as pacientes que continuam a gravidez, e estas apresentam gestações normais, pelo menos à avaliação ultrassonográfica<sup>(16)</sup>.

Em setembro de 1989, é publicado um artigo em que se avaliam 719 pacientes submetidas à BVC, via transcervical, com ultrassonografia em

tempo real. Foi obtido o seguimento de 714 pacientes, das quais 29 decidem por interromper a gestação, devido a aneuploidias ou malformações. Restam 685 para a análise. As perdas são classificadas em precoce ( $\leq 4$  semanas), tardia ( $> 4$  e  $\leq 12$  semanas) e remota ( $> 12$  e  $\leq 20$  semanas). Os resultados estão demonstrados na tabela 1, abaixo<sup>(142)</sup>:

**TABELA 1** - Análise de perda fetal após BVC transcervical<sup>(142)</sup>

Tipos de perda	Precoce	Tardia	Remota
Total de BVC: 685	n = 9	n = 19	n = 3
<b>OF em útero</b>	4	13	1
<b>Abortamento espontâneo</b>	4	3	1
<b>Aborto séptico</b>	1	-	-
<b>RPMO</b>	-	3	1

Um estudo publicado por Firth et al., em 1991, relata a presença de graves defeitos de extremidades em fetos cujas gestações são submetidas à BVC, entre 56 e 66 dias de prenhez. Cinco fetos das 289 pacientes que realizam o PI apresentam anomalias tais como: microglossia, micrognatia, ausência de mão ou quirodáctilos, ausência de pé ou pododáctilos, entre outros. Apesar de a ocorrência dessas malformações poder ser ocasional, os autores levantam a hipótese de que alterações estruturais possam estar relacionadas ao procedimento realizado<sup>(3)</sup>.

Em agosto de 1992, são avaliadas mulheres submetidas à BVC: 1.944, via transcervical (TC) e, 1.929, via transabdominal (TA). Os

procedimentos são realizados entre 7 e 13 semanas. A principal indicação para a realização dos PI é a idade materna avançada, 87%, em ambos os grupos. Os resultados obtidos demonstram que há perda de 25 gestações (1,4% pela via transcervical) contra 27 (1,5% pela via transabdominal) da realização do procedimento até a 16<sup>a</sup> semana. Natimortos ou morte neonatal, entre 17-28 semanas, também são semelhantes entre os grupos, 24 óbitos (1,3%) para aquelas submetidas à TC e 20 (1,1%) para as TA. A taxa de nativos também é semelhante com 96% para ambas as vias. Variáveis que mostram diferenças estatisticamente significantes são a perda de líquido, “spotting” e sangramento vaginal, maiores nas pacientes submetidas a procedimento via transcervical. Além disso, a taxa de sucesso de obtenção de material, pela via transabdominal, apesar de pequena, tem estatisticamente significância maior<sup>(143)</sup>.

Em 1994, Brambati et al. avaliam 1819 pacientes, antes da realização da BVC, com gestações entre 8 e 15 semanas, cuja translucência nugal é avaliada, principalmente, pela via abdominal. São encontrados 43 casos de aneuploidias sendo: 26 de síndrome de Down, 6 de síndrome de Edwards, 2 de trissomia do cromossomo 13, dois de síndrome de Turner, 1 de triploidia e 2 de síndrome de Klinefelter. Observam que, para TN acima de 3,0 mm, a sensibilidade do teste é de 30% e a especificidade é de 96%. Observam, também, que para gestações entre 8 e 10 semanas, tanto a sensibilidade quanto a especificidade aumentam para 98,5% e 38,9%, respectivamente<sup>(20)</sup>.

Em 1996, Ursula Froster e Laird Jackson publicam um artigo no qual avaliam a existência de defeitos de extremidades, como ausência total ou

parcial de membro, em 138996 pacientes submetidas à BVC, em um período de 2 anos. São relatados 77 casos nos 63 centros que participam do estudo. A incidência de defeitos observada nos casos submetidos à BVC é de 1 em 1878, menor do que a esperada na população geral, 1 em 1.642<sup>(5)</sup>.

Em 1998, Brambati publica um artigo em que avalia o resultado de 10000 BVC realizadas por um único médico, entre 8 e 32 semanas de gestação. Desses PI, 34,5% ocorrem entre a 11<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> semana, 61,2%, antes da 11<sup>a</sup> semana e 4,3%, acima de 15 semanas. As indicações para a realização dos procedimentos são, principalmente, a idade materna acima de 35 anos, antecedentes de anormalidades cromossômicas e achados suspeitos ao exame ultrassonográfico. São utilizadas agulhas de calibre 22G para gestações entre 8 e 9 semanas e 20G, para as mais avançadas. O sucesso dos resultados citogenéticos é de 99,4%. Ocorrem dois casos de infecção intrauterina, 524 interrupções devido a anormalidades cromossômicas, defeito genético isolado e fetos masculinos com doenças ligadas ao X. A perda total, incluindo mortalidade neonatal, é de 3,3%. A taxa de abortamento espontâneo relacionada ao procedimento não é analisada devido à ausência de um grupo controle<sup>(144)</sup>.

Em julho de 2002, é publicado um artigo em que um centro de Budapeste avalia 15 anos da realização de BVC. São avaliados 1149 casos. Sessenta por cento das pacientes são submetidas à BVC, entre 10 e 13 semanas de gravidez. Antes de 1993, a BVC é realizada pela via transcervical (TC) com auxílio de cânula. A partir de 1994, a via transabdominal (TA) é adotada. Informações de 1044 pacientes são obtidas.



Os resultados obtidos são: 114 (10,9%) abortamentos genéticos voluntários; 11 (1,1%) abortamentos não genéticos; 62 (5,9%) perdas fetais inferiores a 24 semanas; 12 (1,1%) natimortos; 4 (0,4%) partos prematuros induzidos; 67 (6,4%) partos pretermos espontâneos; e 774 (74,1%) partos a termo. Na comparação entre as vias: na TC, do total de 556, as perdas fetais são de 47 (8,3%), sendo 27 (4,8%), entre 0 e 3ª semana após a realização do PI; enquanto na TA, 406 procedimentos são 12 (2,5%) perdas fetais, sendo 8 (1,7%), entre 0 e 3ª semana. Somando as duas vias, 1.044 procedimentos, são 59 (5,7%) casos de perdas fetais, sendo 35 (3,4%) entre 0 e 3ª semana<sup>(145)</sup>.

Em 2009, outro estudo avalia uma nova técnica de realização de BVC, a utilização de um “vacutainer”. Essa técnica é comparada com a obtenção do vilo corial por meio de uma seringa com vácuo. Um total de 99 pacientes são submetidas à técnica tradicional e 101 com “vacutainer”. Excluindo-se as pacientes que optam por interromper a gravidez e cujo segmento é perdido, ocorrem três perdas (de 177), todas da segunda técnica. Entretanto, esse resultado não demonstra diferença estatisticamente significativa<sup>(146)</sup>.

Além da perda fetal, outras dificuldades ou complicações relacionadas à realização do procedimento podem ser citadas. Entre as principais estão a falha técnica (que pode ser caracterizada pela dificuldade de o operador obter a amostra); falha de cultura; mosaicismos confinados à placenta; rotura prematura de membrana ovular; infecção ovular; trabalho de parto prematuro; lesões fetais; isoimunização (que pode ser prevenida

administrando imunoglobulina anti-D); hematomas subcoriônicos; perda fetal, redução de extremidades e óbito materno<sup>(69)</sup>.

## 2.4 CORDOCENTESE

Cordocentese é um procedimento em que a amostra de sangue fetal é retirada através da punção percutânea do cordão umbilical, podendo subsidiar pesquisas de alterações cromossômicas<sup>(11, 147, 148)</sup> e o diagnóstico e tratamento da anemia fetal<sup>(149-151)</sup>. Além do diagnóstico de hemoglobinopatias, serve também para confirmação ou exclusão de mosaicismo (em BVC ou amniocentese) e infecções fetais<sup>(15, 152-157)</sup>.

As primeiras tentativas de obtenção de sangue fetal, não acidental, acontecem na década de setenta. Um estudo publicado em janeiro de 1974 mostra que, por meio de punção de placentas de inserção anterior, é possível obter sangue fetal. São obtidas amostras de sangue fetal (comprovado pelo teste de Kleihauer-Betke) em 11 de 19 pacientes<sup>(158)</sup>.

Em 1981, é realizada cordocentese por meio da visualização do cordão umbilical por fetoscopia. O feto apresenta anemia devido à incompatibilidade Rh, que é comprovada pela análise de seu hematócrito. Realizada a transfusão, nova amostra de sangue fetal mostra elevação nos valores do hematócrito<sup>(159)</sup>.

Em 1983, Rodeck e Nicolaidis publicam um artigo sobre a utilização da ultrassonografia para obtenção de sangue fetal por meio da punção do

cordão umbilical para avaliação de gestações, em relação ao manejo de fetos isoimunizados. Sugerem a possibilidade da avaliação do cariótipo fetal no segundo trimestre de gestação por essa técnica<sup>(160)</sup>. Em 1986, Nicolaides et al. publicam um artigo em que relatam a realização da cordocentese, no terceiro trimestre de gestação, para a avaliação de gravidez com restrição de crescimento simétrico. A análise da cordocentese demonstra grave hipoxemia e acidose. É realizada cesárea e o pH do cordão umbilical confirma os achados antenatais<sup>(10)</sup>.

Em 1990, Nicolini publica um artigo que avalia o bem estar de 58 fetos com restrição de crescimento. São colhidas 66 amostras (sendo 42 na inserção placentária e 24 da porção intra-hepática) utilizando agulhas de calibre 20G. Teste de Kleihauer-Betke é realizado para confirmar a pureza do material obtido e solução salina, introduzida, para certificar-se que a veia umbilical foi corretamente puncionada. O material foi colhido para análise de cariótipo, ácido-base e hemograma. São encontrados dois fetos com a síndrome de Edwards, um com a síndrome de Down e um, com triploidia. A idade gestacional dos fetos varia de 26 a 34 semanas de gestação. Demonstram, nesse estudo, que a acidemia e hipoxemia anteparto estão associadas a resultados adversos da gravidez<sup>(161)</sup>.

Em 1997, Ulm et al. publicam um estudo no qual avaliam 339 cordocenteses em relação a bradicardia e perda fetal. É utilizada agulha de calibre de 20G. A idade gestacional da realização do procedimento varia de 18 a 38 semanas. O volume de sangue coletado varia de 0,5 a 3,0 ml. A monitoragem da frequência cardíaca é de pelo menos dois minutos. A

bradicardia prolongada é definida como BCF inferior a 100 bpm. A principal indicação para sua realização é a presença de malformações estruturais fetais (65%). Insuficiência cardíaca, hidropsia, infecção congênita e restrição de crescimento são outros motivos para a realização da cordocentese. A bradicardia fetal é observada em 13 casos e o óbito, em oito fetos, o que mostra diferença significativa quando comparado com o grupo sem bradicardia (10/326)<sup>(162)</sup>.

Em 1998, Antsaklis et al. publicam um estudo em que é realizado 1981 cordocenteses diagnósticas, em gestações únicas, com agulha de calibre de 22G. O volume de sangue fetal aspirado varia entre 1 a 3 ml. Todas as gestantes são submetidas à tocolise e à antibioticoprofilaxia. As indicações para a realização do procedimento são a detecção de infecção congênita, detecção de hemoglobinopatia, pesquisa de cariótipo fetal (em caso de falha de cultura de amniócitos, achados ultrassonográficos anormais e restrição de crescimento fetal grave). A idade materna varia de 18 a 43 anos, para a realização do procedimento varia de 18 a 37 semanas. A interrupção da gestação ocorre em 343 casos de fetos acometidos, sendo 39 perdas até 2 semanas, após o procedimento e 11, após duas semanas. O número de perda neonatal é de 23. No grupo de pacientes que realizam cariótipo fetal devido a achados ultrassonográficos anormais é encontrada a maior taxa de perda fetal (13,1%), quando comparada a outras indicações como a falha de cultura, idade materna ou rastreamento pelo triplo teste (1%). O autor relata que não há complicações maternas em seu estudo<sup>(163)</sup>.

Entre as principais complicações que podem ocorrer após a cordocentese estão: falha técnica (que pode ser caracterizada pela dificuldade do operador em obter a amostra); rotura prematura de membrana amniótica; infecção intra-amniótica; trabalho de parto prematuro; lesões fetais; isoimunização (que pode ser prevenida administrando imunoglobulina anti-D); hematomas de cordão umbilical; sangramento de cordão; exsanguinação fetal; bradicardia fetal; trombose de artéria umbilical; transmissão vertical de infecções virais; perda fetal; sepse e óbito materno<sup>(68, 157, 162, 164-166)</sup>.

A cordocentese pode ser realizada para confirmação de eventuais anormalidades encontradas no cariótipo pesquisado em vilos coriais ou LA. Em 1988, Gosden, Nicolaides e Rodeck publicam um artigo em que pacientes são encaminhadas de diversos centros da Europa. Elas apresentam mosaicismo no cariótipo avaliado em LA e, ao exame ultrassonográfico, não são identificadas malformações fetais óbvias. Duas amostras de 0,3 ml são obtidas, uma para cariótipo e outra para avaliação de contaminação de sangue materno. Os motivos para o encaminhamento das pacientes são: mosaicismo de trissomias autossômicas, anormalidades dos cromossomos sexuais, rearranjos cromossômicos e marcadores supranumerários. Nenhum caso de mosaicismo de trissomias e anormalidades dos cromossomos sexuais é confirmado<sup>(14)</sup>.

Um estudo demonstra não haver aumento de complicações em punções de fetos com artéria umbilical única, quando comparado a um grupo

de fetos com cordão umbilical possuindo três vasos. Entretanto, seu autor conclui que punção da artéria umbilical deve ser evitada<sup>(167)</sup>.

Outro estudo que compara a punção de alça livre do cordão umbilical com aquela próxima da inserção placentária não demonstra diferença quanto a resultados adversos. Embora a primeira esteja associada a menores taxas de contaminação com sangue materno, apresenta maiores dificuldades técnicas<sup>(68)</sup>.

Modelos de treinamento também são recomendados para aprimorar a técnica de realização de procedimentos, e em especial, a cordocentese<sup>(168)</sup>. Dispositivos são projetados para aprimorar as habilidades dos profissionais. Modelos *in vitro* parecem ter efeitos benéficos<sup>(169, 170)</sup>. Neles também são experimentadas agulhas de calibre menor para tentar diminuir a perda sanguínea<sup>(170)</sup>.

Outro estudo publicado, em 2000, busca estimar as taxas de perdas fetais entre 16 e 24 semanas de gestação. São avaliadas 1320 gestantes, sendo 61,1% para pesquisa de talassemia, 27,1% para cariótipo rápido, 8,7% para ambas e 3,1% para outras avaliações (como infecções e avaliações bioquímicas). Mil e vinte pacientes apresentam seguimento completo. A perda fetal observada é de 33 (3,2%) no grupo submetido ao procedimento e de 18 (1,8%) no grupo controle. Perdas fetais anteriores a 28 semanas são de 18 (1,8%) e 7 (0,7%), respectivamente. Os óbitos fetais após 28 semanas são 15 (1,5%) e 11 (1,1%), respectivamente. A taxa de perda fetal não demonstra diferença estatisticamente significativa. Outras variáveis analisadas como nascidos vivos, idade gestacional do parto, peso

de nascimento, corioamnionite, RPMO e descolamento prematuro de placenta (DPP) também não se mostram estatisticamente significantes. O estudo conclui que a cordocentese aumenta o risco de perda fetal em 1,0%, e que, provavelmente, o fator mais importante para o desempenho na realização do PI seja a experiência do operador<sup>(157)</sup>.

Em 2001, é publicado um estudo que avalia 1430 cordocenteses diagnósticas cuja indicação principal é a pesquisa de talassemia. Noventa e cinco por cento dos procedimentos são realizados em alça livre do cordão umbilical. Entre as complicações observadas estão o sangramento do sítio da punção, bradicardia fetal transitória, corioamnionite e hematoma de cordão umbilical. Dos 1281 casos (após exclusão), 184 são detectados com a síndrome talassêmica e quase todos (exceto 2) têm a gestação interrompida. Das 1097 gestações cujos fetos são normais, 1020 têm os dados disponíveis para avaliação. Ocorrem 33 (3,24%) perdas fetais, 18 (1,76%) antes de 28 semanas e 15 (1,47%) após. Há diferença estatisticamente significativa, acrescentando um risco de 1,4% para perda fetal (mas não para outras complicações) nas pacientes submetidas ao procedimento<sup>(171)</sup>. Tal estudo corrobora uma publicação anterior de 1993 que constata o mesmo percentual para perda fetal<sup>(172)</sup>.

Em publicação de 2011, Tongsheqinsirikul et al. avaliam o efeito do local da punção na cordocentese (a escolha, próximo à inserção placentária ou em alça livre, é baseado na acessibilidade e qualidade da visualização) em 2214 procedimentos. A idade gestacional do procedimento varia de 18 a 22 semanas, sem anormalidades fetais ou punções transplacentárias. Nesse

estudo, é utilizada agulha de calibre 22G. A principal indicação para a realização do procedimento é a pesquisa de hemoglobinopatia em 65,5%. A pesquisa do cariótipo fetal é o motivo para a realização da cordocentese em 17,4%. Variáveis como a perda fetal (53 casos, 2,39%), baixo peso ao nascimento, sangramento e bradicardia não demonstram diferenças estatisticamente significantes. A única variável, nesse estudo, que demonstra diferença é a contaminação com sangue materno (2,6% quando realizado o PI, na inserção placentária, e 0,6% em alça livre)<sup>(12)</sup>.

Em publicação de 2012, Boupaijit et al. avaliam, em 2175 cordocenteses, o efeito de punções transplacentárias (615 procedimentos) ou transamnióticas (1.560 procedimentos). As pacientes que realizam procedimentos invasivos prévios não são incluídas na análise, a fim de se evitar possíveis variáveis de confusão. A idade gestacional do procedimento varia entre 18 e 22 semanas. A principal indicação para a realização do procedimento é pesquisa de hemoglobinopatia em 59,5% e a segunda é a pesquisa de cariótipo fetal em 18,2%. Há diferença estatisticamente significativa na taxa de perda fetal, quando comparadas as duas vias de acesso (transplacentária com 3,6% e transamniótica com 1,3% de perda fetal). Outras variáveis analisadas como baixo peso ao nascimento (14,5% vs 11%) e sangramento do cordão umbilical (32% vs 28,4%) também mostram diferenças significantes. A incidência de prematuridade, a taxa de sucesso para obtenção das amostras e o tempo de bradicardia não diferem entre os grupos. Além disso, em um terço das pacientes submetidas à punção transplacentária ocorre sangramento no local da punção. Nesse



estudo, não é possível quantificar a taxa de perda fetal relacionada ao procedimento devido ao número de pacientes que não permite um poder estatístico para tal análise<sup>(13)</sup>.

## **2.5 BVC x AMNIOCENTESE**

Estudos também começam a comparar diferentes procedimentos diagnósticos quanto à perda fetal. Os primeiros estudos não demonstram diferenças significativas entre uma ou outra técnica<sup>(173, 174)</sup>.

Em 1989, é publicado um estudo multicêntrico canadense, no qual 1391 pacientes são alocadas para BVC e 1396 para amniocentese. A primeira é realizada entre 9 e 12 semanas de gestação e pela via transcervical, a segunda entre 15 e 17 semanas de gravidez e as agulhas são 20G, 21G e 22G. A única indicação para os PI é a idade materna superior a 35 anos. Dentre essas pacientes, 1191 realizam BVC e 1200, amniocentese, cujos resultados estão exibidos na tabela 2<sup>(17)</sup>:

**TABELA 2** - Comparação entre BVC e Âmnio (Amniocentese) de todas as pacientes e daquelas que se submeteram ao procedimento realizar o procedimento quanto ao resultado das gestações, tempo decorrido do procedimento e a perda fetal

Resultados	Elegíveis		Todas as pacientes	
	BVC n (%)	Âmnio n (%)	BVC n (%)	Âmnio n (%)
Abortamentos	89 (7,6%)	82 (7,0%)	230 (16,8%)	206 (15,1%)
Abortamentos induzidos	26 (2,2%)	31 (2,6%)	34 (2,5%)	41 (3,0%)
Perda até 140 dias	48 (4,1%)	44 (3,7%)	178 (13,0%)	157 (11,5%)
Perda entre 141-196 dias	9 (0,8%)	6 (0,5%)	10 (0,7%)	7 (0,1%)
Perda após 196 dias	6 (0,5%)	1 (0,1%)	8 (0,6%)	1 (0,1%)
Parto	1016 (86,9%)	1009 (85,9%)	1066 (77,9%)	1070 (78,2%)

Tais resultados não demonstram diferenças estatisticamente significativas entre os dois procedimentos. Falha de cultura apresenta diferença estatisticamente significante sendo maior na BVC (1,5%) do que na amniocentese (0,1%). Da mesma forma, resultados falsos positivos são maiores, com significância estatística maior, na BVC (2,0%) do que na amniocentese (0,3%)<sup>(17)</sup>.

Em 1992, Smidt-Jensen et al. publicam um artigo comparando BVC transcervical (BVC TC), transabdominal (BVC TA) e amniocentese. São selecionadas pacientes consideradas de baixo risco genético (idade materna inferior a 35 anos, idade paterna inferior a 50 anos, ausência de história de

doenças genéticas e menos de três abortamentos espontâneos). Para a coleta de amostra transcervical são utilizadas cânulas metálicas ou de plástico, para a via transabdominal, agulha de calibre 21G e para amniocentese de calibre 20G. Mil e dez pacientes se submetem à BVC TC, 1027 gestantes, à BVC TA e 1042 pacientes, à amniocentese. A tabela 3 mostra as perdas ocorridas em cada grupo<sup>(175)</sup>.

**TABELA 3** - Comparação entre BVC Transcervical (BVC TC), BVC Transabdominal (BVC TA) e Âmnio (Amniocentese) e os resultados (abortamento antes e após o procedimento, abortamento eletivo, natimorto e neomorto)

<b>Procedimento</b>	<b>BVC TC</b>	<b>BVC TA</b>	<b>Âmnio</b>
<b>Resultado</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Abortamento antes do procedimento</b>	6 (0,59%)	7 (0,68%)	29 (2,78%)
<b>Abortamento após um procedimento</b>	71 (7,02%)	23 (2,23%)	11 (1,16%)
<b>Abortamento eletivo</b>	18 (1,78%)	19 (1,85%)	11 (1,06%)
<b>Natimorto/ Neomorto</b>	3 (0,30%)	7 (0,68%)	6 (0,58%)

Segundo o autor, esse é o primeiro estudo a comparar BVC TA e amniocentese e constata que as chances de se obter nativo como resultado gestacional em ambos os procedimentos são semelhantes. Apesar de as BVC apresentarem maiores taxas de perdas fetais, algumas das pacientes que realizariam amniocentese perdem a gestação antes do procedimento, ou seja, apresentam maiores perdas pré-procedimento<sup>(175)</sup>.

Em 1994, Nicolaidis et al. publicam um artigo no qual comparam 566 BVC e 731 amniocentese precoce (AP), utilizando, em ambos os procedimentos, agulhas de calibre 20G, em gestações entre 10 e 13 semanas. São incluídas gestantes cuja indicação é a idade materna avançada, ansiedade do casal, antecedente de aneuploidia e CCN mínimo de 38 mm. A necessidade de nova coleta de material ocorre em 2,5 % (sendo a principal indicação a ocorrência de mosaicismos nas BVC e falha de cultura na AP). Ocorrem 52 perdas espontâneas e 37 interrupções. As taxas de sobrevivência e perda são similares entre os dois grupos, assim como a frequência de partos prematuros e baixo peso ao nascimento<sup>(6)</sup>.

Em 1995, um estudo australiano avalia, no período de 1988 a 1992, gestantes acima de 37 anos que se submetem ou não a procedimentos invasivos (amniocentese ou BVC), totalizando 7.111 pacientes acompanhadas. Dessas, 3.074 se enquadram no seguimento, enquanto 4.649 se sujeitam à BVC e 2.462, à amniocentese. O objetivo do estudo é avaliar as características das gestantes que realizam ou não os procedimentos. Constatam que as que optam pelo abortamento terapêutico são mais propensas a se submeter ao teste diagnóstico antenatal que aquelas que não realizam, especialmente a BVC. Observam assim que multíparas são menos tendentes a se sujeitar a testes invasivos do que mulheres com baixa paridade. Nesse artigo, os autores especulam as causas dessas diferenças: mulheres com muitos filhos podem aceitar filhos com deficiências; ter um filho saudável não é tão fundamental ou elas simplesmente não têm tempo para realizar um teste diagnóstico. Entretanto,

acreditam que a explicação mais provável se deva à prática e às crenças culturais e religiosas delas que não adotam o uso de métodos contraceptivos e abortamentos terapêuticos<sup>(176)</sup>.

Em 1996, Cederholm e Axelsson comparam o desempenho da BVC e da amniocentese realizadas entre 10 semanas e 5 dias e 13 semanas e 6 dias semanas de gestação em 326 mulheres. Entre as indicações para a realização da pesquisa do cariótipo estão a idade materna acima de 37 anos, história familiar de anormalidade cromossômica e ansiedade do casal. Ambos os procedimentos são realizados com agulha de calibre 20G e sob orientação contínua de ultrassonografia. A amniocentese fornece resultado em 80,3% das amostras e a BVC, em 94,8%. A perda espontânea ocorre em 6,8% das pacientes submetidas à AP e 1,7% das gestantes submetidas à BVC, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Outras variáveis, como peso fetal ao nascimento, idade gestacional do parto, prematuridade ou necessidade de UTI neonatal não mostram diferenças significativas<sup>(7)</sup>.

Em 1997, Sunderberg et al. publicam um estudo no qual comparam 581 gestantes (entre 11 e 13 semanas) submetidas à AP e 579 outras gestantes (entre 10 e 12 semanas) à BVC. As indicações para a realização dos procedimentos são idade materna acima de 35 anos, ansiedade, antecedente de fetos com anormalidade cromossômica e abortamento habitual. Nessas gestantes é realizado exame ultrassonográfico morfológico entre 18 e 20 semanas. Para a BVC, é realizada a coleta com a técnica da dupla agulha (uma de 18G e outra de 21G). Para AP, é usada agulha de calibre 20G. Amostras são obtidas em 97,3% das gestantes submetidas à

BVC e em 99,5% das submetidas à AP. Cariótipo anormal é encontrado em 11 gestantes submetidas à BVC e 4 à AP (provavelmente pelo fato de as gestantes do primeiro procedimento realizarem mais precocemente do que as do segundo). A perda total (incluindo abortamento espontâneo e induzido) observada é de 4,8% no grupo submetido à BVC e 5,8%, à AP, não representando diferença significativa. Duração da gravidez, peso ao nascimento não foram divergentes entre os grupos. A presença de pé torto, em nove das gestantes submetidas à AP e em nenhuma nas pacientes submetidas a BVC é a única diferença merecedora de destaque. Não concluem sobre a segurança da amniocentese precoce devido ao pequeno número de participantes do estudo<sup>(65)</sup>.

Em setembro de 2006, é publicado um estudo que avalia 9886 BVC e 30893 amniocenteses efetuadas entre 1983 e 2003. Os resultados são divididos em períodos de cinco anos. Em ambos os procedimentos, há decréscimo na taxa de perdas fetais com o passar dos períodos. E, nas BVC, a redução é estatisticamente significativa. A partir de 1998, após o uso de regressão logística multivariável para comparar as taxas de perdas fetais, essas se tornam estatística e clinicamente não significativas<sup>(177)</sup>.

Em 2007, numa revisão sistemática comparando amniocenteses e BVC verifica-se que a perda total de fetos é de 1,9% para o primeiro procedimento e 2,0% para o segundo. A perda de fetos até 14 dias, após a realização dos procedimentos, é de 0,9% e 0,7%, respectivamente<sup>(178)</sup>.

Em publicação de 2009, num estudo realizado na Dinamarca, são avaliadas 32.852 pacientes submetidas à amniocentese e 31.355 pacientes

à BVC. A taxa de perda fetal inferior a 24 semanas é de 1,4 % e 1,9%, respectivamente, e a taxa de perda fetal total é de 2,0% e 2,3%, respectivamente. Essa diferença, segundo os autores, pode ser devido a perdas espontâneas que poderiam ocorrer nas diferentes idades gestacionais<sup>(179)</sup>.

---

## **3 Método**



### **3.1 CASUÍSTICA**

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo observacional em mulheres que realizaram procedimento invasivo diagnóstico, durante a gestação, no período compreendido entre fevereiro de 2005 (início da implementação do SILOG) a dezembro de 2009, no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **3.2 ÉTICA**

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 01/07/2009, número 0600/09.

### **3.3 MÉTODO**

#### **3.3.1 Seleção das Pacientes**

##### **3.3.1.1 Critérios de Inclusão**

- Pacientes que se submeteram ao procedimento(s) invasivos diagnósticos (biópsia de vilo corial, amniocentese ou cordocentese) para estudo do cariótipo fetal em qualquer momento da gravidez;
- Gestações únicas;
- Feto vivo no momento do procedimento;

##### **3.3.1.2. Critérios de Exclusão**

- Não obtenção dos resultados da gestação.

##### **3.3.1.3. Termo de consentimento:**

A coleta dos dados foi feita de maneira retrospectiva, tendo sido dispensada a assinatura do termo de consentimento pelas pacientes.

### 3.3.2 Coleta dos dados do estudo

A coleta dos dados dos grupos foi feita por meio de consulta ao Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia (SILOG) para identificação dos casos submetidos aos procedimentos invasivos, e do Sistema de Informática da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, prontuário físico ou contato telefônico para a obtenção dos resultados das gestações. Os resultados dos cariótipos fetais foram obtidos no SILOG ou no sistema informatizado de resultados laboratoriais do Laboratório Central do Instituto Central do Hospital das Clínicas (HCMED).

Os dados referentes ao estudo foram posteriormente transferidos para um banco de dados (Microsoft Excel 2003).

#### 3.3.2.1 Variáveis analisadas:

##### Maternas

- Idade materna em anos

##### Procedimento

- Tipo de procedimento realizado:
  - biópsia de vilo corial;
  - amniocentese;
  - cordocentese.
- Calibre da agulha da punção em Gauge;

- Uso de anestésico;
- Via de realização do procedimento invasivo:
  - transamniótica;
  - transplacentária.
- Número de punções efetuadas no mesmo dia;
- Necessidade de realização de outro procedimento.

### **Fetais**

- Idade gestacional do procedimento em semanas;
- Indicações do procedimento;
- Presença ou ausência de malformações fetais;
- Resultado de cariótipo.

### **Da gestação atual:**

- Abortamento (ocorrência da morte fetal até a 20 semanas de gestação):
  - Abortamento espontâneo (sim e não);
  - Abortamento judicial e não judicial;
- Natimortos (recém-nascido morto em gestações superiores a 20 semanas):
  - Presença ou ausência de natimortos;
- Perda fetal (somatória de abortamentos e natimortos):
  - Presença ou ausência de perda fetal;

- Perda pós-natal (ocorrência de neomorto, do nascimento até o 28º dia):
  - Presença ou ausência de perda pós-natal.
- Tempo de ocorrência do procedimento e o final da gestação (abortamento, natimorto ou nativivo).

### **Pós-natais**

- Feto vivo ou morto;
- Idade gestacional do parto;
- Peso de nascimento;

### **3.3.3 Análise Estatística dos Resultados**

Para responder aos objetivos do estudo, primeiramente foram descritas as características de interesse segundo procedimento com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e realizadas as comparações das medidas entre os procedimentos com uso de ANOVAs seguidas de comparação múltiplas de Bonferroni para comparar os procedimentos dois a dois.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

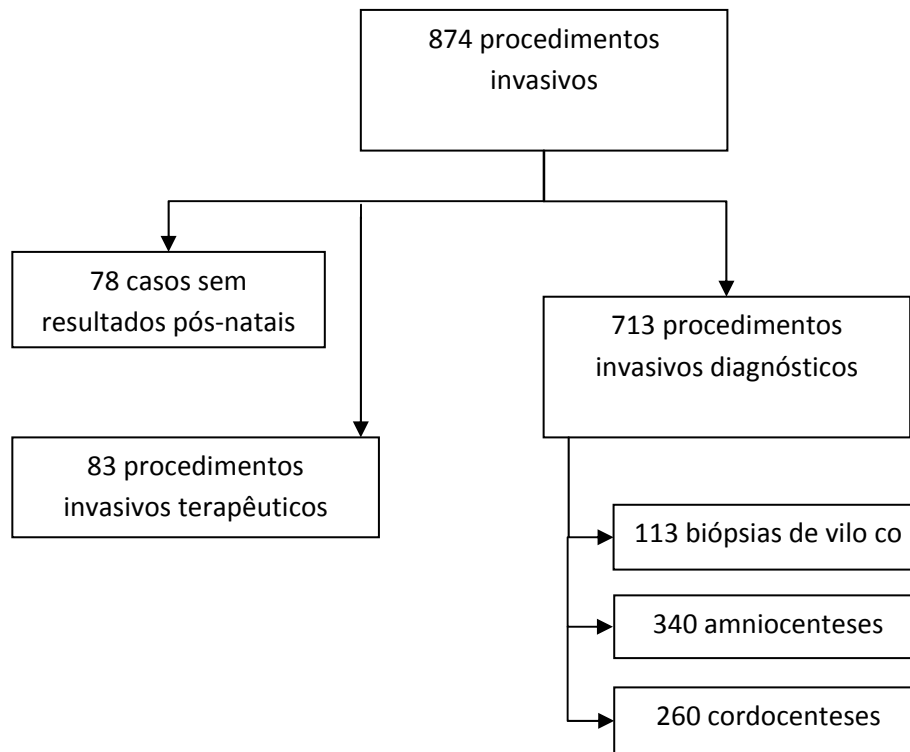
---

## 4 Resultados

No período estudado foram, realizados 874 procedimentos invasivos em Medicina Fetal. De setenta e oito procedimentos não foram obtidos os resultados pós-natais. Oitenta e três não foram incluídos por conterem procedimentos outros como transfusão intrauterina, análise de bioquímica (urinária – de bexiga ou rins, derrame pleural, líquido ascítico), amniotomagem, colocação de drenos, balões, laser, infusão de surfactante em cavidade amniótica, análise de cariótipo por cultura de material obtido de outras serosidades e coleta de material para análise de doenças gênicas.

Setecentos e treze casos foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos para a análise dos procedimentos invasivos.

A figura 1 ilustra o número de procedimentos invasivos realizados no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de estudo (fevereiro de 2005 a dezembro de 2009). Inclui também pacientes que se submeteram a procedimentos terapêuticos, outros procedimentos diagnósticos, tais como punções de outras serosidades (como derrame pleural e ascítico) e punções de cavidades fetais como bexiga urinária.



**Figura 1** - Organograma mostrando o número de procedimentos invasivos realizados e os que foram incluídos na análise deste estudo

## DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

A população avaliada neste estudo compreendeu as gestantes que realizaram procedimentos invasivos diagnósticos no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de fevereiro de 2005 a dezembro de 2009.



A tabela 4 exibe a idade das gestantes, de acordo com o tipo de procedimento invasivo diagnóstico realizado.

**Tabela 4** - Idade materna (mínima, máxima, média e desvio padrão) das gestantes submetidas à biópsia de vilos coriais, amniocentese e cordocentese) (HCFMUSP, 2005-2009)

Idade Materna (anos)	Procedimento (n)	BVC (113)	Amniocentese (340)	Cordocentese (260)
Mínima		15	14	13
Máxima		45	47	48
Média (DP)		32,40 (± 7,68)	30,69 (± 8,21)	27,97 (± 7,48)

( $p < 0,001$ )

A idade gestacional dos nativos em relação ao tipo de procedimento foi de 38,5 (± 1,4) semanas na BVC, de 37,7 (± 2,3) semanas na amniocentese e de 37,3 (± 2,7) semanas na cordocentese.

Em relação ao tipo de parto em cada procedimento, parto vaginal ocorreu em 20,3%, 26,5% e 27% das gestantes submetidas à BVC, à amniocentese e à cordocentese, respectivamente. Quanto ao peso dos nativos, aquelas que foram submetidas à BVC tiveram RN com peso médio de 3040 (± 497) gramas, à amniocentese, de 2909 (± 688) gramas e, à cordocentese, de 2869 (± 689) gramas, sendo que essa diferença mostrou-se estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Com relação ao calibre das agulhas utilizadas para a realização dos procedimentos, foram de 17G, 18G, 19G, 20G e 22G. A tabela 5 mostra a quantidade de cada agulha utilizada nos procedimentos avaliados.

**Tabela 5 -** Número de procedimentos realizados de acordo com calibre das agulhas (HCFMUSP, 2005-2009)

Procedimento (n)	BVC (113)	Amniocentese (340)	Cordocentese (260)
<b>17G</b>	5	-	-
<b>18G</b>	91	11	-
<b>19G</b>	1	8	-
<b>20G</b>	15	164	103
<b>22G</b>	1	157	157

NOTA: BVC = biópsia de vilo corial; G= Gauge

O anestésico lidocaína a 2% sem vasoconstritor foi usado em 67 (59,3%) pacientes submetidas à BVC, 96 (28,2%) pacientes, à amniocentese e 139 (53,5%) pacientes à cordocentese.

Com relação à via de acesso, foram realizadas 59 amniocenteses e 140 cordocenteses por via transplacentária. O número de punções no mesmo dia em cada procedimento variou de 1 a 3 tentativas. As quantidades são demonstradas na tabela 6.

**Tabela 6** - Número de punções realizadas (de 1 a 3 tentativas) em cada procedimento invasivo diagnóstico (HCFMUSP, 2005-2009)

<b>Nº de punções</b>	<b>Procedimento (n)</b>	<b>BVC (113)</b>	<b>Amniocentese (340)</b>	<b>Cordocentese (260)</b>
<b>1</b>		105	309	223
<b>2</b>		7	23	31
<b>3</b>		1	8	6

Sete pacientes concordaram em realizar nova coleta devido à suspeita de mosaicismo e falha de cultura. Foram realizadas duas amniocenteses, quatro cordocenteses devido à falha de cultura e uma cordocentese por mosaicismo em líquido amniótico (o qual foi confirmado).

A idade gestacional da realização dos procedimentos invasivos diagnósticos é mostrada na tabela 7.

**Tabela 7 -** Idade gestacional (em semanas, descrita em máxima, mínima, média e desvio padrão) em relação aos tipos de procedimentos invasivos (BVC, amniocentese e cordocentese) (HCFMUSP, 2005-2009)

Idade Gestacional	Procedimento	BVC	Amniocentese	Cordocentese
	(n)	(113)	(340)	(260)
Mínima		11,1	14,3	16
Máxima		17,3	34	36
Média (DP)		13,41 (1,26)	20,10 (3,55)	27,14 (3,58)

( $p < 0,001$ )

As indicações para a realização dos PI no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da FMUSP são descritas na tabela 8.

**Tabela 8 -** Indicações de acordo com o tipo de procedimentos invasivos (HCFMUSP, 2005-2009)

Indicação	Procedimento (n)	BVC (113)	Amniocentese (340)	Cordocentese (260)	TOTAL 713
Ansiedade		-	1	-	1
Confirmação de mosaicismo		-	-	1	1
Falha de cultura		-	2	4	6
Idade materna		20	49	4	73
Marcador		-	24	3	27
Malformação Fetal		26	227	245	498
Cromossomopatia dos pais		1	2	-	3
Filho anterior com Malformação Fetal		-	1	-	1
Antecedente de aneuploidia		2	5	-	7
TN aumentada		64	29	3	96
<b>TOTAL</b>		<b>113</b>	<b>340</b>	<b>260</b>	<b>713</b>

A morfologia fetal foi avaliada em 697 gestantes e estava alterada em 40 fetos de mães submetidas à BVC, 265 fetos do grupo da amniocentese e em 259 fetos, da cordocentese. Em 133 gestantes, os fetos foram considerados estruturalmente normais.

Do total de 713 procedimentos, foram observados 187 (26,2%) cariótipos alterados. Os resultados dos cariótipos fetais das gestantes submetidas à biópsia de vilo corial, amniocentese e cordocentese estão demonstrados na tabela 9.

**Tabela 9 -** Resultados dos cariótipos fetais das gestantes submetidas a procedimentos invasivos (HCFMUSP, 2005-2009)

Cariótipo	Procedimento	BVC	Amniocentese	Cordocentese	TOTAL
	(n)	(113)	(340)	(260)	(713)
<b>Normal</b>		77	214	187	478
<b>T13</b>		3	12	12	27
<b>T18</b>		9	30	19	58
<b>T21</b>		10	20	14	44
<b>Monossomia do X</b>		6	24	4	34
<b>Triploidia</b>		-	4	1	5
<b>Outras aneuploidias<sup>1</sup></b>		1	8	10	19
<b>Falha de cultura</b>		7	28	13	48

<sup>1</sup> vide anexo C

Os resultados da gestação das pacientes que se submeteram à PI são demonstrados na tabela 10. Entre os 713 casos de procedimentos invasivos, 372 casos (52,2%) evoluíram com nascidos vivos.

**Tabela 10** - Resultados das gestações submetidas a procedimentos invasivos diagnósticos (HCFMUSP, 2005- 2009)

<b>Procedimento</b>	<b>BVC</b>	<b>Amniocentese</b>	<b>Cordocentese</b>	<b>TOTAL</b>
	<b>113</b>	<b>340</b>	<b>260</b>	<b>713</b>
<b>Resultado</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Óbito intrauterino total</b>	39 (34,5%)	125 (36,8%)	67 (25,8%)	231 (32,4%)
<b>Óbito intrauterino total associado a malformação fetal ou cariótipo anormal</b>	39 (34,5%)	124 (36,4%)	67 (25,8%)	230 (32,2%)
<b>Interrupção judicial</b>	1 (0,9%)	4 (1,2%)	3 (1,2%)	8 (1,1%)
<b>Óbito neonatal</b>	03 (2,6%)	36 (10,6%)	52 (20%)	91 (12,8%)
<b>Vivo</b>	71 (62,9%)	179 (52,6%)	141 (54,2%)	391 (54,8%)

Nota: Óbito intrauterino total: soma de óbitos intrauterinos associados a malformação fetal ou cariótipo anormal e interrupção judicial. Óbito intrauterino total associado à malformação fetal ou cariótipo anormal: total de óbito intrauterino com malformação ou cariótipo fetal anormal, incluindo as interrupções judiciais de fetos alterados.

O tempo de ocorrência para o resultado final da gestação, perdas fetais ou recém-nascidos vivos, das pacientes que se submeteram à PI é demonstrado em dias, após a sua realização (tabela 11). Das 113 biópsias de vilo corial realizadas, 09 (7,9%) evoluíram com perda gestacional na primeira semana após o procedimento; 4,4% das amniocenteses (15/340) e 21 (8,01%) das cordocenteses.

**Tabela 11** - Tempo da perda fetal (abortamento espontâneo, natimorto) após a realização dos procedimentos (HCFMUSP, 2005-2009)

<b>Final da Gestação</b>	<b>Procedimento (n)</b>	<b>BVC (113)</b>	<b>Amniocentese (340)</b>	<b>Cordocentese (260)</b>	<b>TOTAL (713)</b>
<b>≤ 3 dias</b>		4	5	1	10
<b>De 4 a 7 dias</b>		3	9	7	19
<b>De 8 a 30 dias</b>		12	32	18	62
<b>&gt; 30 dias</b>		15	74	38	127
<b>TOTAL</b>		34	120	64	218





O número total de procedimentos invasivos diagnósticos realizados no serviço, no período estudado, de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da FMUSP foi pequeno quando comparado a outros serviços do exterior. Como por exemplo, num centro holandês, num período de quatro anos, são realizadas 1.958 BVC<sup>(180)</sup> ou, em 2 anos, 2.302 amniocentese em pacientes de baixo risco<sup>(115)</sup> ou, ainda, um outro estudo em que são realizadas mais de 1.500 BVC e 1.500 amniocentese em 6 anos<sup>(181)</sup>.

A pequena quantidade se deveu, talvez, à inexistência de uma política pública de rastreamento para aneuploidia antenatal no Brasil, dificuldade de acesso a serviços que ofereçam exames diagnósticos, receio das pacientes de resultados adversos, após a realização dos procedimentos, impossibilidade ou limitação a tratamentos após alguns diagnósticos, ou mesmo por características socioculturais das gestantes do país.

Uma diferença observada em relação a outros estudos foi que a malformação fetal constituiu a principal indicação para a realização da pesquisa de cariótipo fetal, que no estudo foi de 69,8% (498/713), agrupando todos os procedimentos. Analisando, isoladamente, cada tipo de procedimento, verificou-se que a malformação fetal foi indicação em 23,0% (26/113) nas BVC, em 66,8% (227/340) nas amniocentese e em 94,2% (245/260) nas cordocentese. Na literatura, as malformações não estão entre as principais indicações para a realização de PI. A proporção dessa

indicação para a realização chega a até 12% na maioria dos estudos<sup>(120, 144, 180, 182)</sup>, provavelmente devido à política de rastreamento ultrassonográfica, ou bioquímica, empregada em outros países, com diagnóstico precoce das anormalidades cromossômicas por vezes, antes da visualização ultrassonográfica das malformações fetais. No Brasil, a política de rastreamento de cromossomopatias não é universal, no sistema público de saúde, o que levou a maioria dos casos submetidos a procedimento invasivo e diagnosticados como fetos aneuplóides, terem como indicação a malformação fetal.

Os estudos em que é avaliada a eficácia do rastreamento são realizados em países em que a interrupção da gestação não é judicialmente punida. A maioria deles não discute a legalidade ou não do abortamento, apenas relata o fato. Por exemplo, em 1973, uma publicação inglesa mostra que uma paciente opta pela interrupção após amniocentese revelar altos valores de AFP no líquido amniótico e o exame ultrassonográfico não detectar a cabeça fetal<sup>(79)</sup>. No mesmo ano, uma publicação escocesa também relata as interrupções de gestação devido à espinha bífida<sup>(80)</sup>. Em 1976, um estudo canadense relata também a interrupção de 17/18 fetos acometidos por patologias (cromossômicas ou metabólicas) nas gestantes que se submetem à amniocentese diagnóstica<sup>(108)</sup>. Em 1998, um estudo sueco também cita a opção das gestantes em interromperem a gestação por resultado anormal do cariótipo<sup>(118)</sup>. Em 1990, uma publicação holandesa cita os casos de interrupções da gestação por resultado anormal, assim como relata as perdas espontâneas<sup>(134)</sup>.

Outra característica do estudo foi a grande variação da idade gestacional para a realização da amniocentese (entre 14 semanas e 2 dias a 34 semanas) e cordocentese (entre 16 a 36 semanas). Na literatura, a idade gestacional é mais restrita, variando usualmente de 14 a 18 semanas na amniocentese e de 16 a 24 semanas na cordocentese<sup>(157, 171, 183, 184)</sup>. Essa grande variação provavelmente esteve relacionada à demora das pacientes em serem encaminhadas para serviços especializados, ou mesmo na demora da realização de exames ultrassonográficos, durante a gestação (talvez pelo fato de o exame ultrassonográfico ainda não ser procedimento obrigatório pelo Ministério da Saúde<sup>(185)</sup>). Novamente, a falta de uma política pública de rastreamento antenatal para aneuploidias pode explicar, em parte, essa variação encontrada.

As principais indicações observadas na literatura para a realização de procedimentos invasivos são a idade materna avançada, o risco aumentado no rastreamento para aneuploidia e a ansiedade materna<sup>(65, 141, 157, 177, 179, 180, 182)</sup>. Na população estudada, a idade materna (igual ou superior a 35 anos) representou 25,7% (29/113) dos casos submetidos à BVC, 14,4% (49/340) à amniocentese e 1,5% (04/260) à cordocentese, totalizando 11,5% (82/713) das indicações de estudo do cariótipo fetal. A TN aumentada foi indicação em 55,7% (63/113) das BVC, em 8,5% (29/340) das amniocentese e em 1,1% (03/260) das cordocentese, num total de 13,3% (95/713) das indicações para a realização de procedimentos invasivos para diagnóstico de cariótipo fetal.

Em relação ao número de punções, observamos grande variação na literatura quanto ao número de inserções extras para a obtenção de material para o cariótipo fetal, de 1,0% a 50%<sup>(115, 186)</sup>.

Neste estudo, também se observou diferença em relação a outros estudos quanto às anormalidades cromossômicas encontradas (26,2%), ou seja, muitas se comparadas às demais publicações que constata a presença de até 14% delas<sup>(24, 65, 141, 144, 157, 180, 182)</sup>. A taxa das citadas anormalidades encontradas na BVC foi de 25,7% (29/113), na amniocentese, de 28,8% (98/340) e na cordocentese, de 23,1% (60/260). Esse resultado demonstrou a gravidade com que os casos foram encaminhados ao serviço. Uma alta taxa de anormalidades cromossômicas encontradas refletiu que os procedimentos apresentaram uma indicação adequada na sua realização e, portanto, necessária, pois otimizaram a orientação materna. Seria possível ainda que o número de anormalidades cromossômicas fosse maior que o encontrado se outra técnica de análise fosse empregada, como por exemplo, a Banda G de alta resolução<sup>(187)</sup>.

Outra diferença observada em relação à literatura foi a taxa de falha de cultura (de 6,7% (48/713)). O índice de 6,2% (06/113) para BVC, 8,2% (28/340) para amniocentese e 5,0% (13/260) para cordocentese (que pode ser devido à contaminação por sangue materno) também foi superior ao encontrado na literatura, que mostra índices inferiores a 1,0%<sup>(65, 144, 157, 180, 188)</sup>. Valores semelhantes de sucesso na avaliação de cariótipo na amniocentese ocorriam na década de setenta, quando não é utilizada a ultrassonografia para a coleta do material<sup>(31, 189)</sup>. Essa taxa pode estar

relacionada a problemas técnicos da coleta, por ser um hospital de ensino, mas também indica a necessidade de melhoria laboratorial.

Resultados adversos como abortamento espontâneo, natimortos e neomortos também apresentaram altas taxas 4,9%, 25,7%, e 12,8%, respectivamente quando comparadas a outros estudos. Isso provavelmente devido à presença de muitos fetos com malformações e anormalidades cromossômicas. Em relação à cada procedimento, a BVC apresentou 19,5% (22/113) de abortamentos espontâneos, 10,6% de natimortos (12/113). Após a amniocentese, foram observados 3,8% (13/340) abortamentos espontâneos e 31,5% (107/340) de natimortos. Em relação ao resultado observado, após a cordocentese foi constatado 24,6% (64/260) de natimortos e 20% (52/260) de neomortos. Na literatura, são descritas taxas de até 3,6% para abortamento, 0,35% para natimortos e 0,34% para neomortos de resultados adversos<sup>(65, 120, 141, 144, 157, 184)</sup>. É mais provável que os resultados adversos (encontrados no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP) estiveram mais relacionados à gravidade dos fetos avaliados do que aos procedimentos realizados, principalmente, pelo grande número de malformações encontradas nos conceptos.

Quanto à idade gestacional média de ocorrência do parto, entre os nascidos vivos, os resultados obtidos foram semelhantes aos da literatura, ou seja, superior a 37ª semana<sup>(65, 120, 124, 143, 144, 171)</sup>.

O peso dos recém-nascidos vivos foi próximo a 3.000 gramas, semelhante à população avaliada por Tongsong<sup>(171)</sup>, entretanto inferior a

outros estudos cujos pesos são de cerca de 3.400 gramas<sup>(65, 143, 144, 181)</sup>. Essa diferença pode estar relacionada ao tipo de população avaliada.

Quanto ao tempo de perda, estudos relatam até 1,8% em até 15 dias após a realização do procedimento<sup>(183, 186)</sup>. Não há uma padronização nos estudos quanto à definição de perda fetal. Cada estudo determina o que definirá como abortamento, óbito fetal e natimorto, seja 20<sup>(108)</sup>, 24<sup>(118, 184)</sup> ou 28 semanas<sup>(118, 190)</sup>, ou mesmo não definem claramente o tempo em que ocorreu a perda<sup>(111, 117, 191)</sup>. Da mesma forma, cada estudo determina o que caracterizará como complicação materna (seja a modalidade, seja o tempo), por exemplo, perda de líquido em 72 horas<sup>(108)</sup> ou em uma semana<sup>(118)</sup>, perda espontânea 1 semana após o procedimento<sup>(111)</sup> ou complicações até quatro semanas da realização do procedimento<sup>(190)</sup>, ou cinco semanas<sup>(191)</sup>.

Outro resultado adverso foi um óbito materno observado no estudo. A paciente realizou BVC devido à presença de malformação fetal e amniocentese por causa da falha de cultura das vilosidades coriônicas. Esse óbito ocorreu após 30 dias da realização do último procedimento. Provavelmente não devia estar relacionado à realização dos procedimentos, pois se tratava de uma paciente com outra comorbidade (a saber, anemia folciforme forma SS) e pelas informações obtidas, ela foi encontrada morta, diferentemente dos casos relacionados ao procedimento invasivo em que as pacientes evoluem com quadro de infecção e septicemia, horas após o procedimento<sup>(192, 193)</sup>.

Gestantes com o resultado normal do cariótipo fetal também fizeram parte da população estudada. Seus conceptos, sem alterações estruturais,

apresentaram os seguintes resultados: 96,29% (52/54) de recém-nascidos vivos nas BVC, 97,18% (69/71) nas amniocenteses e 100% (1/1) nas cordocenteses.

Provavelmente, o estudo que pode ser comparado a este é o publicado por Nicolaidis em 1992<sup>(24)</sup>. Nele é realizado cariótipo em fetos que apresentam malformações, restrição de crescimento intrauterino ou ambas. São realizados 2086 procedimentos invasivos diagnósticos e 70,3% das gestantes se submetem à pesquisa de cariótipo por malformação fetal, percentagem próxima ao presente estudo, no qual a malformação citada foi a indicação de 69,8% dos procedimentos. Entretanto, a taxa de anormalidades cromossômicas encontrada no estudo de Nicolaidis é de 14% e este estudo encontrou 26,2% de alterações cromossômicas, apesar da elevada taxa de falha de cultura (6,7%).

Apesar das diferenças deste estudo com o relatado na maioria da literatura, o cariótipo fetal é um importante exame diagnóstico que deve ser oferecido a todas as gestantes, após aconselhamento genético e o teste de rastreamento (que pode detectar até 96% das SD com falso positivo de 2,6%<sup>(62)</sup>), que deveria fazer parte dos exames solicitados durante o pré-natal. A explicação das indicações, a possibilidade de resultado dos cariótipos, as complicações resultantes da realização dos procedimentos e condutas a serem tomadas após o resultado também fazem parte das orientações a serem dadas às gestantes. Independentemente da impossibilidade de tratamento para as anormalidades cromossômicas que possam ser diagnosticadas, as gestantes poderiam se preparar



adequadamente para a recepção de seu conceito e possível resultado adverso na qual a gravidez culminaria.

Os procedimentos invasivos em Medicina Fetal fazem parte da propedêutica. O serviço da Clínica Obstétrica do HCFMUSP oferece equipe multidisciplinar que conta com obstetra especializado em Medicina Fetal, geneticista, citogeneticista, psicóloga e maternidade de alto risco, permitindo o atendimento adequado aos casos que necessitam de atendimento especializado em Medicina Fetal.

---

## 6 Conclusões

- 1 – A principal indicação para a realização de procedimentos invasivos é a malformação fetal: 69,8%.
  
- 2 – Grande presença de anormalidades cromossômicas: 26,2%.
  
- 3 – A via de parto preferencial foi cesárea: 74,3%.
  
- 4 – Pequena proporção de fetos estruturalmente normais se submeteram a procedimentos invasivos diagnósticos: 18,5%.
  
- 5 – Idade gestacional média dos partos dos nativos é superior a 37 semanas.



**ANEXO A**

Aprovação do Comitê de Ética – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP.



**FACULDADE DE MEDICINA  
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

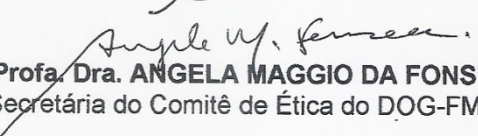
**APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 159ª reunião no dia 28 de abril de 2009, **ANALISOU e APROVOU** o protocolo de pesquisa intitulado: **“ANÁLISE DOS RESULTADOS MATERNOS E FETAIS DOS PROCEDIMENTOS INVASIVOS GENÉTICOS CROMOSSÔMICOS FETAIS: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO”**, dos seguintes pesquisadores: Mario Henrique Yukio Kohatsu, Mario Henrique Burlacchini de Carvalho e Marcelo Zugaib, devendo ser encaminhado ao presidente da Comissão de Ética CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

São Paulo, 28 de abril de 2009.

  
**Prof. Dr. SEIZO MIYADAHIRA**

Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

  
**Profa. Dra. ANGELA MAGGIO DA FONSECA**  
Secretária do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

**APROVADO PELO CONSELHO  
DO DOG EM 13/05/2009**

  
**PROF. DR. EDMUND CHADA BARACAT**

Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**ANEXO B****Tabela 12** - Distribuição das agulhas quanto ao calibre utilizadas nos diferentes procedimentos invasivos diagnósticos realizados nas gestantes entre fevereiro de 2005 e dezembro de 2009

<b>Agulhas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>17 G</b>	13	1,9%
<b>18 G</b>	109	15,8%
<b>19 G</b>	3	0,4%
<b>20 G</b>	259	37,5%
<b>22 G</b>	306	44,3%
<b>Total</b>	690	100%

## ANEXO C

Tabela 13 - Descrição das outras anormalidades cromossômicas

<b>Caso</b>	<b>Descrição do Cariótipo Fetal (excetuando as citada na tabela 9)</b>
<b>Caso 1</b>	46 XY der(9)
<b>Caso 2</b>	46 XX der (13;13)(q10;q10)
<b>Caso 3</b>	47 XX + 1, del (1)(q31), del (1)(q12)
<b>Caso 4</b>	46 XX, del (13)(q32)
<b>Caso 5</b>	47 XXX (2)/ 46 XX (30)/ 46 XY (8)
<b>Caso 6</b>	46 XX + 1qh
<b>Caso 7</b>	46 XX (13;13)(q10;q10)
<b>Caso 8</b>	47 XX + mar (22) / 46 XX (18)
<b>Caso 9</b>	46 XX 9 ph add (15) (p11)
<b>Caso 10</b>	47 XX + mar (3) / 46 XX (37)
<b>Caso 11</b>	47 XX + 9
<b>Caso 12</b>	68 XX
<b>Caso 13</b>	46 XX add (22) (p11)
<b>Caso 14</b>	48 XY + 21 + 18
<b>Caso 15</b>	46 XY t(1;20) (p34?; q-13?)
<b>Caso 16</b>	46 XY, der (7)t(2;7)(q33;q35)mat
<b>Caso 17</b>	47 XX + mar (28)/ 47 XX + 14 (10) 46 XY (2)
<b>Caso 18</b>	46 XX del (5) (p13?)
<b>Caso 19</b>	46,XY + 9ph,add(15)(p11)

## ANEXO D

**Tabela 14** - Descrição das malformações por sistema fetal dos casos que evoluíram com óbito intraútero

Procedimento Malformação fetal	BVC	Amniocentese	Cordocentese	Total
	Hidropsia	10	23	9
Sistema Nervoso	3	17	15	35
Pulmonar	-	2	2	4
Coração	3	5	4	12
Sistema Digestivo	-	1	1	2
Defeito de parede abdominal	1	4	3	8
Sistema Urinário	2	3	4	9
Displasia esquelética	1	7	3	11
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>62</b>	<b>41</b>	<b>123</b>



**ANEXO E****Tabela 15** - Descrição das Indicações das Realizações dos Procedimentos Invasivos Diagnósticos no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP

<b>Indicação</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Antecedente de aneuploidia</b>	6	0,9 %
<b>Filho anterior com malformação</b>	1	0,1%
<b>Idade Materna</b>	72	10,4%
<b>Malformação na gestação atual</b>	479	69,4%
<b>TN aumentada</b>	94	13,6%
<b>Ansiedade</b>	1	0,1%
<b>Confirmação de mosaicismo</b>	1	0,1%
<b>Anormalidade cromossômica dos pais</b>	3	0,4%
<b>Ducto venoso reverso</b>	1	0,1%
<b>Falha de cultura</b>	5	0,7%
<b>Marcador ultrassonográfico para aneuploidia</b>	27	3,9%

---

## 8 Referências

1. Rodeck CH, Morsman JM, Nicolaides KH, McKenzie C, Gosden CM, Gosden JR. A single-operator technique for first-trimester chorion biopsy. *Lancet*. 1983;2(8363):1340-1.
2. Maxwell D, Lilford R, Czepulkowski B, Heaton D, Coleman D. Transabdominal chorionic villus sampling. *Lancet*. 1986;1(8473):123-6.
3. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet*. 1991;337(8744):762-3.
4. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(3):807-11.
5. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet*. 1996;347(9000):489-94.
6. Nicolaides K, Brizot MeL, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet*. 1994;344(8920):435-9.
7. Cederholm M, Axelsson O. A prospective comparative study on transabdominal chorionic villus sampling and amniocentesis performed at 10-13 week's gestation. *Prenat Diagn*. 1997;17(4):311-7.

8. Bunduki V, Martinelli S, Miyadahira S, Oury JF, Zugaib M. Amniocentese ultraprecoce para citogenética fetal, análise de 168 casos. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia*. 1997;8(3):133-8.
9. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet*. 1998;351(9098):242-7.
10. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S. Ultrasound-guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal wellbeing. *Lancet*. 1986;1(8489):1065-7.
11. Murotsuki J, Tanigawara S, Uehara S, Okamura K, Yajima A. Sonographic findings and fetal chromosomal studies undertaken prenatally by fetal blood sampling using cordocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993;3(5):334-7.
12. Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Effect of cord puncture site in cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcomes. *Prenat Diagn*. 2011;(31)861-4.
13. Boupajit K, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Effect of placenta penetration during cordocentesis at mid-pregnancy on fetal outcomes. *Prenat Diagn*. 2012;32(1):83-7.
14. Gosden C, Nicolaides KH, Rodeck CH. Fetal blood sampling in investigation of chromosome mosaicism in amniotic fluid cell culture. *Lancet*. 1988;1(8586):613-7.
15. Shalev E, Zalel Y, Weiner E, Cohen H, Shneur Y. The role of cordocentesis in assessment of mosaicism found in amniotic fluid cell culture. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73(2):119-22.

16. Lilford RJ, Linton G, Irving HC, Mason MK. Transabdominal chorion villus biopsy: 100 consecutive cases. *Lancet*. 1987;1(8547):1415-7.
17. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. *Lancet*. 1989;1(8628):1-6.
18. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304(6831):867-9.
19. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson S, Nicolaides KH. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(6):381-3.
20. Brambati B, Cislighi C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, et al. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(1):9-14.
21. Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1761-7.
22. Bunduki V, Ruano R, Liao AW, Chiba C, Miyadahira S, Zugaib M. Rastreamento da Síndrome de Down com Uso de Escore de Múltiplos Parâmetros Ultra-sonográficos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 1998;20(9):525-31.
23. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet*. 1984;1(8383):926-9.

24. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*. 1992;340(8821):704-7.
25. Jauniaux E, Brown R, Rodeck C, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88(6):983-9.
26. Renwick DH, Miller JR, Paterson D. Estimates of incidence and prevalence of mongolism and of congenital heart disease in British Columbia. *Can Med Assoc J*. 1964;91:365-71.
27. Halevi HS. Congenital malformations in Israel. *Br J Prev Soc Med*. 1967;21(2):66-77.
28. Stein Z, Susser M, Guterman AV. Screening programme for prevention of Down's syndrome. *Lancet*. 1973;1(7798):305-10.
29. Nelson MM, Emery AE. Amniotic fluid cells; prenatal sex prediction and culture. *Br Med J*. 1970;1(5695):523-6.
30. Carter C. Antenatal paediatrics by amniocentesis. *Arch Dis Child*. 1970;45(240):157-8.
31. Ferguson-Smith MA, Ferguson-Smith ME. Screening for fetal chromosome aberrations in early pregnancy. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1976;10:165-76.
32. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med*. 1979;300(4):157-63.

33. Nelson LH, Goodman HO, Brown SH. Ultrasonography preceding diagnostic amniocentesis and its effect on amniotic fluid cell growth. *Obstet Gynecol.* 1977;50(1):65-7.
34. Griffiths AJ, Lowry RB, Renwick DH. Down's syndrome and maternal age in British Columbia, 1972--75. *Environ Health Perspect.* 1979;31:9-11.
35. Crandall BF, Lebherz TB, Rubinstein L, Robertson RD, Sample WF, Sarti D, et al. Chromosome findings in 2,500 second trimester amniocenteses. *Am J Med Genet.* 1980;5(4):345-56.
36. Young ID, Williams EM, Newcombe RG. Down syndrome and maternal age in South Glamorgan. *J Med Genet.* 1980;17(6):433-6.
37. 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.
38. Benn PA, Horne D, Briganti S, Greenstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):496-501.
39. Phillips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 1):353-8.
40. Mooney RA, Peterson CJ, French CA, Saller DN, Arvan DA. Effectiveness of combining maternal serum alpha-fetoprotein and hCG in a second-trimester screening program for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):298-303.

41. Casals E, Fortuny A, Grudzinskas JG, Suzuki Y, Teisner B, Comas C, et al. First-trimester biochemical screening for Down syndrome with the use of PAPP-A, AFP, and beta-hCG. *Prenat Diagn.* 1996;16(5):405-10.
42. Wald N, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ.* 1992;305(6844):28.
43. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1994;14(11):1043-7.
44. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol.* 1994;84(3):420-3.
45. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(1):15-9.
46. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(12):957-62.
47. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998;352(9125):343-6.



48. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652-5.
49. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001;358(9294):1665-7.
50. Otaño L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(10):930-2.
51. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(6):380-4.
52. Antolín E, Comas C, Torrents M, Muñoz A, Figueras F, Echevarría M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):295-300.
53. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):18-22.
54. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(4):341-5.

55. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaidis KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):132-5.
56. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):133-41.
57. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2002;21(10):1087-96.
58. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):948-52.
59. Geipel A, Willruth A, Vieten J, Gembruch U, Berg C. Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(5):535-9.
60. Drummond CL, Oliveira ReC, Bussamra LC, Manguiera CL, Cordioli E, Aoki T. [Analysis of the combined first trimester screening for chromosomal abnormalities]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(6):288-94.
61. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, et al. First trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation, ductus venosus flow combined with maternal serum free  $\beta$ -HCG and PAPP-A: A 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):528-34.

62. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(5):542-7.
63. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):219-25.
64. Kennerknecht I, Baur-Aubele S, Grab D, Terinde R. First trimester amniocentesis between the seventh and 13th weeks: evaluation of the earliest possible genetic diagnosis. *Prenat Diagn.* 1992;12(7):595-601.
65. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet.* 1997;350(9079):697-703.
66. Brumfield CG, Lin S, Conner W, Cospers P, Davis RO, Owen J. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):114-8.
67. Lewis DF, McCann J, Wang Y, Cormier C, Groome L. Hospitalized late preterm mild preeclamptic patients with mature lung testing: what are the risks of delivery? *J Perinatol.* 2009;29(6):413-5.
68. López M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(1):1-8.
69. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002;16(5):611-27.
70. Witebsky E, Mohn JF. Investigations on the occurrence of Rh substances in amniotic fluid. *J Exp Med.* 1945;82(2):143-56.

71. Walker AH. Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn. *Br Med J.* 1957;2(5041):376-8.
72. Walker AH, Jennison RF. Antenatal prediction of haemolytic disease of newborn. Comparison of liquor amnii and serological studies. *Br Med J.* 1962;2(5313):1152-6.
73. Queenan JT, Adams DW. Amniocentesis: A possible immunizing hazard. *Obstet Gynecol.* 1964;24:530-2.
74. Siliquini PN, Ricca C. Content of androgenic substance in amniotic fluid in relation to the sex of the fetus; method for prenatal diagnosis of sex. *Minerva Ginecol.* 1951;3(4):157-61.
75. Serr DM, Sachs L, Danon M. The diagnosis of sex before birth using cells from the amniotic fluid (a preliminary report). *Bull Res Counc Isr.* 1955;5B(2):137-8.
76. Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. *Nature.* 1956;177(4503):330.
77. Jeffcoate TN, Fliegner JR, Russell SH, Davis JC, Wade AP. Diagnosis of the adrenogenital syndrome before birth. *Lancet.* 1965;2(7412):553-5.
78. Schneck L, Valenti C, Amsterdam D, Friedland J, Adachi M, Volk BW. Prenatal diagnosis of Tay-Sachs disease. *Lancet.* 1970;1(7647):582-4.
79. Seller MJ, Campbell S, Coltart TM, Singer JD. Early termination of anencephalic pregnancy after detection by raised alpha-fetoprotein levels. *Lancet.* 1973;2(7820):73.

80. Allan LD, Ferguson-Smith MA, Donald I, Sweet EM, Gibson AA. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet*. 1973;2(7828):522-5.
81. Morrison JC, Morrison DL, Lovett FA, Whybrew WD, Bucovaz ET, Wiser WL, et al. Nile blue staining of cells in amniotic fluid for fetal maturity. I. A reappraisal. *Obstet Gynecol*. 1974;44(3):355-61.
82. Nomura RM, Miyadahira S, Francisco RP, Okatani D, Zugaib M. [Assessment of fetal maturity in high risk pregnancies: analysis according to gestational age]. *Rev Assoc Med Bras*. 2001;47(4):346-51.
83. Steele MW, Breg WR, Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*. 1966;1(7434):383-5.
84. Curtis JD, Cohen WN, Richerson HB, White CA. The importance of placental localization preceding amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1972;40(2):194-8.
85. Canadian guidelines for antenatal diagnosis of genetic disease: a joint statement. *Can Med Assoc J*. 1974;111(2):180-3.
86. Rampone JF, Sanders RC, Niebyl JR. Ultrasonic aspiration transducer for management of Rh incompatibility. *Obstet Gynecol*. 1974;43(5):780-3.
87. Gerbie AB, Shkolnik AA. Ultrasound prior to amniocentesis for genetic counseling. *Obstet Gynecol*. 1975;46(6):716-9.
88. Levine SC, Filly RA, Golbus MS. Ultrasonography for guidance of amniocentesis in genetic counseling. *Clin Genet*. 1978;14(3):133-8.
89. Gertner M, Hsu LY, Martin J, Hirshhorn K. The use of amniocentesis for prenatal genetic counseling. *Bull N Y Acad Med*. 1970;46(11):916-21.

90. Brock DJ. Prenatal diagnosis and genetic counselling. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1974;8:150-5.
91. Laurence KM, Gregory PJ, Sharp F. Prenatal detection of D trisomy. *J Med Genet*. 1974;11(4):398-400.
92. Niermeijer MF, Sachs ES, Jahodova M, Tichelaar-Klepper C, Kleijer WJ, Galjaard H. Prenatal diagnosis of genetic disorders. *J Med Genet*. 1976;13(3):182-94.
93. Freda VJ. Recent obstetrical advances in the Rh problem: antepartum management, amniocentesis, and experience with hysterotomy and surgery in utero. *Bull N Y Acad Med*. 1966;42(6):474-503.
94. Gerbie AB, Nadler HL, Gerbie MV. Amniocentesis in genetic counseling. Safety and reliability in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;109(5):765-70.
95. Liley AW. The technique and complications of amniocentesis. *N Z Med J*. 1960;59:581-6.
96. Zipursky A, Pollock J, Neelands P, Chown B, Israel LG. The transplacental passage of foetal red blood-cells and the pathogenesis of Rh immunisation during pregnancy. *Lancet*. 1963;2(7306):489-93.
97. Kirshen EJ, Benirschke K. Fetal exsanguination after amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1973;42(4):615-6.
98. Ryan GT, Faco G, Ivy R, Pearson JW. Fetal bleeding as a major hazard of amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1972;40(5):702-7.
99. Goodlin RC, Clewell WH. Sudden fetal death following diagnostic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118(2):285-8.

100. Leake RD, Hobel CJ, Lachman RS. Neonatal pneumothorax and subcutaneous emphysema secondary to diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1974;43(6):884-6.
101. Pernoll ML, Prescott GH, Hecht F, Olson CL. Prenatal diagnosis: practice, pitfalls, and progress. *Obstet Gynecol.* 1974;44(5):773-83.
102. Editorial: Risks of amniocentesis. *Br Med J.* 1975;4(5995):485-6.
103. Zipursky A, Pollock J, Chown B, Israel LG. Transplacental foetal haemorrhage after placental injury during delivery or amniocentesis. *Lancet.* 1963;2(7306):493-4.
104. László J, Gaál M, Bösze P. Source of error in prenatal sex determination. *Lancet.* 1972;2(7791):1367.
105. Hsu LY, Dubin EC, Kerényi T, Hirschhorn K. Results and pitfalls in prenatal cytogenetic diagnosis. *J Med Genet.* 1973;10(2):112-9.
106. Globus MS, Conte FA, Schneider EL, Epstein CJ. Intrauterine diagnosis of genetic defects: results, problems, and follow-up of one hundred cases in a prenatal genetic detection center. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118(7):897-905.
107. Brock DJ, Gosden C. Are second-trimester amniotic fluids being properly examined? *Lancet.* 1977;2(8049):1168-9.
108. Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J, et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *Can Med Assoc J.* 1976;115(8):739-48.
109. Park IJ, Heller RH, Kaiser RM, Jones HW. Spontaneous abortion after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1979;53(2):190-4.

110. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA*. 1976;236(13):1471-6.
111. Crandall BF, Howard J, Lebherz TB, Rubinstein L, Sample WF, Sarti D. Follow-up of 2000 second-trimester amniocenteses. *Obstet Gynecol*. 1980;56(5):625-8.
112. Wald NJ, Terzian E, Vickers PA, Weatherall JA. Congenital talipes and hip malformation in relation to amniocentesis: a case-control study. *Lancet*. 1983;2(8344):246-9.
113. Crane JP, Kopta MM. Genetic amniocentesis: impact of placental position upon the risk of pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(7):813-6.
114. Hanson FW, Tennant FR, Zorn EM, Samuels S. Analysis of 2136 genetic amniocenteses: experience of a single physician. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(4):436-43.
115. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1(8493):1287-93.
116. Hanson FW, Tennant F, Hune S, Brookhyser K. Early amniocentesis: outcome, risks, and technical problems at less than or equal to 12.8 weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6 Pt 1):1707-11.
117. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):868-72.



118. Jörgensen C, Andolf E. Amniocentesis before the 15th gestational week in single and twin gestations-complications and quality of genetic analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(2):151-4.
119. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1067-72.
120. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):589-95.
121. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn.* 2007;27(10):956-9.
122. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):606-12.
123. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med.* 2010;38(6):597-600.
124. Pitukkijronnakorn S, Promsonthi P, Panburana P, Udomsubpayakul U, Chittachoen A. Fetal loss associated with second trimester amniocentesis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(4):793-7.
125. Tchirikov M, Gatopoulos G, Steetskamp J, Heinrich UR, Brieger J, Heidner K, et al. A 29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med.* 2011;39(4):431-5.

126. Cheng PJ, Chu DC, Lee CH, Chiueh HY, Lin YT, Soong YK. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia of Southeast Asian deletion with non-radioactive southern hybridization. *Chang Gung Med J.* 2003;26(1):20-5.
127. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):284-8.
128. Monni G, Ibba RM, Lai R, Cau G, Mura S, Olla G, et al. Early transabdominal chorionic villus sampling in couples at high genetic risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):170-3.
129. Brambati B, Simoni G, Danesino C, Oldrini A, Ferrazzi E, Romitti L, et al. First trimester fetal diagnosis of genetic disorders: clinical evaluation of 250 cases. *J Med Genet.* 1985;22(2):92-9.
130. Wapner RJ, Evans MI, Davis G, Weinblatt V, Moyer S, Krivchenia EL, et al. Procedural risks versus theology: chorionic villus sampling for Orthodox Jews at less than 8 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(6):1133-6.
131. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Warren RC, Gosden CM. Why confine chorionic villus (placental) biopsy to the first trimester? *Lancet.* 1986;1(8480):543-4.
132. Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Rolnik DL. Procedimentos Invasivos. In: Zugaib M. *Zugaib Obstetricia.* 2ª Edição. São Paulo: Editora Manole; 2012. p.1183-99.
133. Toma OT, Bernardes LS. Biopsia de Vilo Corial in: Zugaib M, Bittar RE. *Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica FMUSP.* 4ª Edição. São Paulo: Atheneu Editora; 2011. p.127-30.

134. Cohen-Overbeek TE, Hop WC, den Ouden M, Pijpers L, Jahoda MG, Wladimiroff JW. Spontaneous abortion rate and advanced maternal age: consequences for prenatal diagnosis. *Lancet*. 1990;336(8706):27-9.
135. Mohr J. Foetal genetic diagnosis: development of techniques for early sampling of foetal cells. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1968;73(1):73-7.
136. Williamson R, Eskdale J, Coleman DV, Niazi M, Loeffler FE, Modell BM. Direct gene analysis of chorionic villi: A possible technique for first-trimester antenatal diagnosis of haemoglobinopathies. *Lancet*. 1981;2(8256):1125-7.
137. Gosden JR, Mitchell AR, Gosden CM, Rodeck CH, Morsman JM. Direct vision chorion biopsy and chromosome-specific DNA probes for determination of fetal sex in first-trimester prenatal diagnosis. *Lancet*. 1982;2(8313):1416-9.
138. Hunter AG, Muggah H, Ivey B, Cox DM. Assessment of the early risks of chorionic villus sampling. *CMAJ*. 1986;134(7):753-6.
139. Elias S, Simpson JL, Martin AO, Sabbagha R, Bombard A, Rosinsky BJ, et al. Chorionic villus sampling in continuing pregnancies. I. Low fetal loss rates in initial 109 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(6):1349-52.
140. Smidt-Jensen S, Hahnemann N, Hariri J, Jensen PK, Therkelsen AJ. Transabdominal chorionic villi sampling for first trimester fetal diagnosis. First 26 pregnancies followed to term. *Prenat Diagn*. 1986;6(2):125-32.
141. Leschot NJ, Wolf H, Verjaal M, van Prooijen-Knegt LC, de Boer EG, Kanhai HH, et al. Chorionic villi sampling: cytogenetic and clinical findings in 500 pregnancies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6595):407-10.

142. Wade RV, Young SR. Analysis of fetal loss after transcervical chorionic villus sampling--a review of 719 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):513-8; discussion 8-9.
143. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327(9):594-8.
144. Brambati B, Tului L, Cislighi C, Alberti E. First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn.* 1998;18(3):255-66.
145. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(4):218-27.
146. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(2):169-72.
147. Chen CP, Su YN, Lin SY, Chang CL, Wang YL, Huang JP, et al. Rapid aneuploidy diagnosis by multiplex ligation-dependent probe amplification and array comparative genomic hybridization in pregnancy with major congenital malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):85-94.
148. Shah DM, Jeanty P, Dev VG, Ulm JE, Phillips J. Diagnosis of trisomy 18 in monozygotic twins by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):214-5.

149. Chen I, Chandra S, Singh A, Kumar M, Jain V, Turnell R. Successful outcome with intrauterine transfusion in non-immune hydrops fetalis secondary to congenital syphilis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(9):861-5.
150. Parer JT. Severe Rh isoimmunization--current methods of in utero diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(6 Pt 1):1323-9.
151. Ulm B, Ulm MR, Deutinger J, Bernaschek G. Twenty-four cordocenteses in one woman. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(5):283-5.
152. Peters MT, Nicolaidis KH. Cordocentesis for the diagnosis and treatment of human fetal parvovirus infection. *Obstet Gynecol.* 1990;75(3 Pt 2):501-4.
153. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Lauricella S, Bertolino O, Maggio A. The risks of early cordocentesis (12-21 weeks): analysis of 500 procedures. *Prenat Diagn.* 1990;10(7):425-8.
154. Lamy ME, Mulongo KN, Gadisseux JF, Lyon G, Gaudy V, Van Lierde M. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(1 Pt 1):91-4.
155. Post JG, Nijhuis JG. Trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn.* 1992;12(12):1001-7.
156. Lam YH, Tang MH. Prenatal diagnosis of haemoglobin Bart's disease by cordocentesis at 12-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 1997;17(6):501-4.
157. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1,320 cases. *Prenat Diagn.* 2000;20(3):224-8.

158. Kan YW, Valenti C, Carnazza V, Guidotti R, Rieder RF. Fetal blood-sampling in utero. *Lancet*. 1974;1(7847):79-80.
159. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Whitmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet*. 1981;1(8221):625-7.
160. Rodeck CH, Nicolaides KH. Ultrasound guided invasive procedures in obstetrics. *Clin Obstet Gynaecol*. 1983;10(3):515-39.
161. Nicolini U, Nicolaidis P, Fisk NM, Vaughan JI, Fusi L, Gleeson R, et al. Limited role of fetal blood sampling in prediction of outcome in intrauterine growth retardation. *Lancet*. 1990;336(8718):768-72.
162. Ulm MR, Bettelheim D, Ulm B, Frigo P, Bernaschek G. Fetal bradycardia following cordocentesis. *Prenat Diagn*. 1997;17(10):919-23.
163. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn*. 1998;18(9):934-40.
164. Bernaschek G, Yildiz A, Kolankaya A, Stuempflen I, Deutinger J. Complications of cordocentesis in high-risk pregnancies: effects on fetal loss or preterm delivery. *Prenat Diagn*. 1995;15(11):995-1000.
165. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1244-7.
166. Smith JF, Warner KD, Bergmann M, Pushchak MJ. Umbilical artery regression: a rare complication of intravascular fetal transfusion. *Obstet Gynecol*. 1999;93(5 Pt 2):828-9.

167. Abdel-Fattah SA, Bartha JL, Kyle PM, Denbow ML, Soothill PW. Safety of fetal blood sampling by cordocentesis in fetuses with single umbilical arteries. *Prenat Diagn.* 2004;24(8):605-8.
168. Ludomirski A. Training in invasive fetal procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(3):150.
169. Nizard J, Duyme M, Ville Y. Teaching ultrasound-guided invasive procedures in fetal medicine: learning curves with and without an electronic guidance system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):274-7.
170. Kawakami Y, Matsuda H, Shibasaki T, Yoshida M, Furuya K. Safer cordocentesis by new 25-gauge needles. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(3):211-7.
171. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(4):719-23.
172. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1339-44.
173. Crane JP, Beaver HA, Cheung SW. First trimester chorionic villus sampling versus mid-trimester genetic amniocentesis - preliminary results of a controlled prospective trial. *Prenat Diagn.* 1988;8(5):355-66.
174. Young SR, Shipley CF, Wade RV, Edwards JG, Waters MB, Cantu ML, et al. Single-center comparison of results of 1000 prenatal diagnoses with chorionic villus sampling and 1000 diagnoses with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(2):255-61;

175. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet*. 1992;340(8830):1237-44.
176. Halliday J, Lumley J, Watson L. Comparison of women who do and do not have amniocentesis or chorionic villus sampling. *Lancet*. 1995;345(8951):704-9.
177. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt 1):612-6.
178. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):687-94.
179. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):19-24.
180. Sikkema-Raddatz B, Bouman K, Verschuuren-Bemelmans CC, Stoepker M, Mantingh A, Beekhuis JR, et al. Four years' cytogenetic experience with the culture of chorionic villi. *Prenat Diagn*. 2000;20(12):950-5.
181. Schaap AH, van der Pol HG, Boer K, Leschot NJ, Wolf H. Long-term follow-up of infants after transcervical chorionic villus sampling and after amniocentesis to compare congenital abnormalities and health status. *Prenat Diagn*. 2002;22(7):598-604.



182. Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):156-60.
183. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG.* 2001;108(10):1053-6.
184. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau MC, Bernard M, Brochet C, et al. Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2002;22(11):1036-9.
185. Soares Filho AM, Serra ASdL, Cruz DRN, Pires HMB, Schirmer J, Drezett J. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada. Brasília: Ministério da saúde; [citado em 2005]. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/05\\_0151\\_m.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/05_0151_m.pdf).
186. Borrell A, Costa D, Delgado RD, Fuster JJ, Soler A, Cararach J, et al. Transcervical chorionic villus sampling beyond 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(6):416-20.
187. Kirchhoff M, Rose H, Lundsteen C. High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics. *J Med Genet.* 2001;38(11):740-4.
188. Nagel HT, Vandebussche FP, Keirse MJ, Oepkes D, Oosterwijk JC, Beverstock G, et al. Amniocentesis before 14 completed weeks as an alternative to transabdominal chorionic villus sampling: a controlled trial with infant follow-up. *Prenat Diagn.* 1998;18(5):465-75.

189. Hsu LY, Kaffe S, Yahr F, Serotkin A, Giordano F, Godmilow L, et al. Prenatal cytogenetic diagnosis: first 1,000 successful cases. *Am J Med Genet.* 1978;2(4):365-83.
190. Nassar AH, Martin D, González-Quintero VH, Gómez-Marín O, Salman F, Gutierrez A, et al. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(2):100-4.
191. Cavallotti D, Casilla G, Piantelli G, Verrotti C, Fieni S, Gramellini D. Early complications of prenatal invasive diagnostics: perspective analysis. *Acta Biomed.* 2004;75 Suppl 1:23-6.
192. Thorp JA, Helfgott AW, King EA, King AA, Minyard AN. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 2):1213-5.
193. Ayadi S, Carbillon L, Varlet C, Uzan M, Pourriat JL. Fatal sepsis due to *Escherichia coli* after second-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther.* 1998;13(2):98-9.