

Andressa Antunes Prado de França  
Luiza Lima Oliveira  
Mauricio Reis Netto  
Marco Túlio Moura Bastos  
Roberto Rodrigues Condé

## RESUMO

**Introdução:** O diagnóstico pré-natal é um conjunto de técnicas e abordagens científicas que proporcionam a melhora da qualidade de vida do genitor e de seu feto, a partir das averiguações de distúrbios congênitos ou cromossômicos. Dessa forma, por meio das evidências, o profissional responsável poderá conduzir o melhor tratamento. **Objetivo:** Investigar os métodos de diagnóstico pré-natal, visando evitar problemas de malformação fetal durante a gravidez, assim como demonstrar as vantagens dos procedimentos de análise, para que profissionais da saúde capacitados possam direcionar os procedimentos preventivos e eventuais tratamentos necessários. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal com as palavras-chave, que serviram para o embasamento da literatura médica presente no texto, sendo selecionados 20 artigos. **Resultado:** Os índices de mortalidade perinatal no Brasil são duas ou três vezes superiores quando comparado com os países desenvolvidos. Além disso, as afecções no período perinatal são as primeiras causas de mortalidade neonatal no país, causando um total de 48,5 % dos óbitos maternos no país. **Conclusão:** O diagnóstico pré-natal permite a adoção de medidas que visam melhorar a evolução desses neonatos com base em terapias intrauterinas, antecipação do parto (em casos mais graves) até o encaminhamento para centros especializados, quando necessário.

**Palavras-chave:** Diagnóstico pré-natal. Malformação fetal. Gestação de risco.

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico pré-natal permite a descoberta de doenças genéticas e eventuais malformações ainda durante a gravidez. O processo informa aos casais a realidade da saúde feto e os procedimentos a serem tomados, sendo que entre 2% e 5% dos recém-nascidos vivos apresentam alguma anomalia congênita identificável ao nascimento, que podem variar desde anomalias discretas até graves defeitos incompatíveis com a vida <sup>(1)</sup>.

Por ser uma etapa muito importante no período da gravidez, existem diversos métodos de diagnósticos pré-natais para a identificação, quando existente, de anormalidades genéticas e cromossômicas, além daqueles relativos a doenças infecciosas. Como exemplos de algumas dessas doenças que podem causar severos danos a futura criança, podem-se evidenciar a mielomeningocele (diagnosticada através de ultrassonografias, e amniocentese) e a toxoplasmose (também identificada pela amniocentese) <sup>(2)</sup>.

Os métodos podem ser subdivididos em:

- Diagnóstico ultrassonográfico;
- Aconselhamento genético;
- Estudos através do sangue materno;
- Translucência Nucal;
- Punção de vilosidades coriônicas;
- Punção amniótica;
- Cordocentese;
- Fetoscopia;
- Diagnóstico pré-implantação.

É importante perceber que, antes mesmo da gestação, existem processos relacionados a um

1 andressaapf@gmail.com

bom planejamento de gravidez, como prevenção. Além disso, há o aconselhamento genético ao casal, quando diagnosticadas anormalidades antes ou durante gravidez <sup>(3)</sup>.

## Objetivos

O objetivo desse artigo de revisão é fundamentar-se em artigos atuais que se referem ao “diagnóstico pré-natal”, a fim de identificar métodos de análise, invasivos e não invasivos, visto que esse processo poderá prevenir uma gravidez com anormalidade fetal. Ademais, o presente artigo irá documentar aspectos variados dos padrões de análise como translucência nuchal, amniocentese, cordocentese, diagnóstico pré-implantação, entre outros, que visam à prevenção de diversas patologias congênitas, além de melhorar a longevidade do feto.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal utilizando as palavras “diagnóstico pré-natal, malformação fetal e gestação de risco”, como base para as buscas nos sites SciELO, BVS (Biblioteca Virtual de saúde) e Google Acadêmico. Foram encontrados cerca de 202 artigos, dos quais escolheram-se 16, de autores diferentes, filtrados com o critério de inclusão: trabalhos que tenham sido publicados no período de 2000 a 2013 e que elucidem, cada um, uma técnica análise. Houve a exclusão de dados obtidos nas pesquisas que não apresentaram relevância.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Brasil é a 5ª potência do mundo, sendo um país subdesenvolvido e classificado na sua 4ª transição demográfica. Tais características elucidam, não raro, os indicadores epidemiológicos do País, os quais, quando contrastados com os de países de primeiro mundo, apresentam índices e taxas bem aquém do padrão ideal. Dessa forma, nota-se, por exemplo, que os índices da taxa de mortalidade perinatal no Brasil são duas ou três vezes superiores quando comparados aos de países desenvolvidos. Além disso, as afecções

no período perinatal são as primeiras causas de mortalidade neonatal no País, chegando a um total de 48,5% dos óbitos maternos no País.<sup>(4)</sup> Assim, ressalta-se a relevância da realização dos exames pré-natais.

## Métodos não invasivos

### Aconselhamento Genético

A consulta médica constitui ato relevante para que seja realizado o aconselhamento genético eficaz, uma vez que, a partir dela, o diagnóstico pode ser estabelecido ou indicado, e, a partir deste, pode-se determinar o prognóstico clínico e reprodutivo em indivíduos doentes devido à etiologia genética ou susceptibilidade geneticamente determinada <sup>(5)</sup>.

O aconselhamento genético é feito com a finalidade de defender o bem-estar de indivíduos ou de famílias, ajudando-os a resolver problemas de natureza genética e diminuindo ou evitando sofrimentos e preocupações <sup>(6)</sup>.

Esse processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência – ou risco de ocorrência – de uma doença genética em uma família envolve grupo de pessoas para ajudar o indivíduo ou sua família a primeiramente compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis e apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos <sup>(3)</sup>.

É preciso entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência; escolher o curso de ação que pareça apropriado em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de cordo com essa decisão; e ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência <sup>(3)</sup>.

### Ultrassonografia

Na década de 80, a ultrassonografia era limitada, pois, infelizmente, só podia permitir a visualização da superfície fetal e de forma

estática. Porém, os avanços obtidos na área da ultrassonografia com relação à obstetrícia têm proporcionado uma melhor detecção de fetos com anomalias em populações de baixo e alto risco. O exame é comumente utilizado como primeiro método de avaliação da gestação e é realizado sobre a pele, deslizando-se um pequeno aparelho, denominado transdutor, o qual emite ondas sonoras de alta frequência, inaudíveis pelo ouvido humano, que são captadas de volta sob a forma de eco. Cada órgão e tecido tem uma densidade específica. Os tempos de retorno dos ecos devolvidos por eles são diferentes e são traduzidos na tela em tons variáveis de cinza, do branco ao preto, formando uma imagem captada por um computador <sup>(7)</sup>.

Por apresentar a característica de possibilitar a detecção de alterações morfológicas em todos os trimestres da gravidez, o uso da ultrassonografia está sendo cada vez mais difundido e popularizado entre os pacientes, tornando-se parte da rotina dos cuidados pré-natais. Pesquisas realizadas atualmente apresentaram um índice de anomalias congênitas de 2,6% na população, o que faz necessária a utilização das ultrassonografias para o diagnóstico, mesmo que essa estimativa seja relativamente pequena. A utilização do ultrassom é também extremamente essencial para avaliar as seguintes condições às quais a gestante e seu feto podem estar propensos: abortamento, gestação ectópica (exige intervenção cirúrgica) e doença trofoblástica gestacional <sup>(8)</sup>.

Por ser de grande relevância, a OMS visa que sejam realizados três exames ultrassonográficos na gestação: no primeiro trimestre (entre 11 e 14 semanas), no segundo trimestre (entre 20 e 24 semanas) e no terceiro trimestre (entre 32 e 36 semanas).

No primeiro trimestre, tem a principal finalidade de determinar a idade gestacional e a viabilidade da gestação, avaliando as seguintes estruturas: saco gestacional, vesícula vitelínica, embrião, atividade cardíaca. É analisado também o útero e anexos embrionários, como, por exemplo, o corpo lúteo <sup>(8)</sup>.

Já a ultrassonografia efetuada no segun-

do trimestre da gravidez proporciona a detecção de anomalias (malformações congênitas), aperfeiçoando a sensibilidade diagnóstica, avaliando principalmente a Translucência Nucal (TN), que é um marcador cromossômico que pode indicar trissomias, como, por exemplo, a síndrome de Down. As estruturas analisadas nessa etapa são: placenta e líquido amniótico. Embora seja extremamente benéfico para o diagnóstico pré-natal, existem algumas limitações, como: qualidade do aparelho, experiência do examinador, posição fetal e gestações múltiplas <sup>(8)</sup>.

#### • *Avaliação do comportamento fetal por meio da ultrassonografia 3D e 4D*

A formação de imagens em terceira (3D) e quarta (4D) dimensões permitem avaliar todas as estruturas internas e externas do feto (as estruturas da placenta e do líquido amniótico também são analisadas nesta etapa); averiguar de forma precisa comportamentos do feto, como as expressões faciais e os movimentos do corpo, que irão indicar um desenvolvimento adequado ou não do feto <sup>(9)</sup>.

#### • *Desenvolvimento do SNC*

A tecnologia de ultrassonografia permite diagnósticos precoces com boa sensibilidade e disponibilidade, a fim de detectar, por exemplo, as malformações fetais do sistema nervoso central. Em estudos, nota-se maior prevalência de distúrbios craniofacial, seguido por más formações congênitas ortopédicas e, por conseguinte, as cardiovasculares. Estima-se uma sensibilidade de 80% para detecção desses distúrbios congênitos em gestações de alto risco <sup>(10)</sup>.

#### ***Translucência Nucal***

A translucência nucal é outro método que é realizado na região da nuca do feto, entre a 11ª e a 14ª semana de gestação, durante um exame de ultrassonografia. Este método serve para calcular o risco de o bebê apresentar uma alteração cromossômica, malformações ou alguma síndrome, como a síndrome de Down <sup>(11)</sup>.

Através dessa técnica, é possível estabelecer o cariótipo fetal por meio de análise citogenética do material obtido através de biópsia de vilos coriais ou da amniocentese. As colet-

as de vilo corial para as pesquisas cariotípicas são realizadas, dessa forma, por meio de biópsia de vilo corial transabdominal e por um único examinador. Para a análise citogenética, utiliza-se a técnica de bandeamento G e estudo molecular por reação de cadeia de polimerase para os cromossomos específicos desejados para a análise <sup>(12; 13)</sup>.

Quando a medida da translucência nugal estiver aumentada, acima de 2,5mm, conclui-se que há um líquido na região da nuca do feto e que este tem o risco de apresentar alguma alteração. Também é necessário ressaltar que quanto maior a translucência, maior a probabilidade de aborto espontâneo, por exemplo, medidas acima de 5,0 mm estão relacionadas a uma taxa de 13% de aborto. Além do mais, se durante a ultrassonografia também se verificar a ausência do osso nasal, o risco aumenta mais, pois o osso nasal geralmente está ausente nos casos de síndromes <sup>(6)</sup>.

Assim, a medida da translucência nugal alterada não indica que o bebê tem uma doença genética ou malformação, apenas indica que tem risco aumentado de o feto apresentar alguma alteração. Nesse caso, a grávida deve fazer outros exames como a amniocentese, por exemplo, para confirmar ou não o diagnóstico <sup>(14)</sup>.

### **Cordocentese**

Com a melhoria dos aparelhos de ultrassonografia e as facilidades terapêuticas de transfusão de fetos imunizados, nos quais era possível controlar rapidamente a volemia e o hematócrito, a cordocentese passou a ser um método invasivo de relativo baixo risco (1% em mãos experientes) e de ampla utilização <sup>(15)</sup>.

A técnica consiste em um minucioso exame ultrassonográfico para a localização da região de implantação do cordão na placenta, a qual, sempre que possível, é a eleita para a cordocentese <sup>(15)</sup>.

A única grande aplicação da cordocentese, atualmente, tem sido para fins de transfusão intrauterina. Nesse procedimento, o feto deve ser curarizado, a agulha deve ser firmemente locada e a injeção de sangue deve ser acompanhada

por um borbulhar dentro do vaso e observado ao ultrassom <sup>(15)</sup>.

### **Diagnóstico pré-implantação**

O DGPI (Diagnóstico Genético Pré-Implantação) é um método muito precoce de diagnóstico pré-natal que pode ser oferecido a casais com um elevado risco de transmissão de uma doença gênica ou cromossômica que visa prevenir a transferência de embriões portadores de graves doenças gênicas. Assim, este estudo vai possibilitar não só a identificação de embriões geneticamente normais no que diz respeito ao número de cromossomos 13, 18 e 21, mas vai permitir determinar o sexo, o que pode ser de elevada importância no caso em que haja um risco elevado de o embrião ser portador de uma doença genética grave ligada ao cromossomo X <sup>(6)</sup>.

São utilizadas duas técnicas de DGPI: a FISH (Fluorescent "In situ" Hybridization), para detecção de patologias cromossômicas; e a PCR (Polimerase Chain Reaction) para detecção de patologias gênicas. Essa biópsia é feita quando o embrião atinge oito células, e tem sido realizada em diferentes diagnósticos <sup>(6)</sup>.

Nas enfermidades monogênicas utiliza-se a PCR dupla. Nota-se que, em uma dessas técnicas, apresenta primers, os quais são externos à mutação. A PCR subsequente, por sua vez, caracteriza-se pelo "nested PCR", que é feito em menos de 24 horas em uma única célula, estabelecendo-se o diagnóstico mais preciso do embrião. Fibrose cística e talassemia, por exemplo, são de uso desse método diagnóstico <sup>(6)</sup>.

### **Métodos invasivos**

#### **Estudo do sangue materno**

De acordo com o estudo de Lucas <sup>(6)</sup>:

As vantagens do desenvolvimento de técnicas para os diagnósticos de alterações fetais a partir do estudo do sangue materno são indiscutíveis, pois propiciam a triagem em massa de muitas doenças genéticas. Isso é devido as células fetais atravessarem a placenta e serem encontradas na circulação sanguínea materna, e elas poderão ser se-

paradas ou concentradas por uso de imunobiológicos.

Com o uso da reação em cadeia polimerase (PCR) para multiplicação de genes, é possível a multiplicação milhões de vezes no intervalo de uma hora. Isso possibilitará, por meio de uma punção venosa, com as células fetais, em um futuro próximo, o diagnóstico bioquímico de alterações de várias doenças genéticas e mesmo doenças infectocontagiosas durante a gravidez <sup>(16)</sup>.

### ***Punção de Vilosidades Coriônicas***

A punção de vilosidades coriônica consiste em um método de diagnóstico precoce que pode ser realizado com segurança durante o primeiro trimestre da gestação. E o procedimento diagnóstico invasivo mais seguro <sup>(17)</sup>.

Esse método consiste na obtenção de uma amostra de tecido trofoblástico para análise genética, considerando-se a mesma origem embriológica de formação fetal e placentária. A via de acesso escolhida para a obtenção do fragmento placentário pode ser transabdominal <sup>(18)</sup>.

Para a realização da punção da vilosidade coriônica, usa-se uma agulha fina com guia obturadora, que é inserida no abdômen materno orientada por ultrassom. A seguir, retira-se a guia e acopla-se uma seringa, na qual é aplicada pressão negativa; realizam-se movimentos repetidos para trás e para frente, coletando o material. Esse material coletado pode ser analisado diretamente ou após cultivo, podendo ser utilizado para estudo citogenético, ensaio enzimático ou análise molecular <sup>(18)</sup>.

### ***Amniocentese***

Essa técnica é efetuada a partir da 14ª semana e consiste em retirar amostra do líquido amniótico do útero da mãe, para determinar problemas de saúde do feto. A amniocentese é um dos métodos mais difundidos para a obtenção de material fetal com finalidade de diagnóstico pré-natal de anomalias como síndrome de Down, trissomia do cromossomo 18 e defeitos congênitos no tubo neural como espinha bífida e anencefalia. Esse exame surgiu na mesma época em que se desenvolveram os primeiros traba-

lhos de coleta de vilosidades coriônicas, em função da baixa resolução dos aparelhos de ultrassonografia da época <sup>(18)</sup>.

#### ***Segundo Lucas <sup>(6)</sup>:***

Previamente à punção, o feto deve ser minuciosamente avaliado em sua proporcionalidade através das medidas dos diâmetros bi-parietal, occipitofrontal, torácico e abdominal, bem como o tamanho do fêmur. Deve-se, também, analisar seus movimentos, os membros, a coluna vertebral, o cérebro, coração, rins, estômago e, eventualmente, bexiga, número de vasos e implantação do cordão umbilical. Esse minucioso exame tem a intenção de detectar qualquer anormalidade fetal prévia à amniocentese, a qual, se presente, deverá ser comunicada ao casal antes do procedimento. Ao lado disso, esse exame prévio poderá determinar o local ou os locais de maior facilidade para punção. Não é raro, após a introdução da agulha, não obtermos líquido. Pode ser pelo fato de a agulha estar empurrando a membrana amniótica sem perfurá-la. Com uma simples retração da agulha e nova introdução mais abrupta ou com um movimento de rotação da mesma obter-se-á o líquido desejado sem necessidade de nova locação.

Do ponto de vista laboratorial, os erros diagnósticos são bem mais raros quando comparados ao exame das vilosidades coriônicas, sendo que as complicações maternas relacionadas à amniocentese ocorrem em menos de 1/1000 procedimentos. As raras falhas relatadas se referem à contaminação com células maternas por laboratórios que não tiveram o cuidado de separar as diferentes seringas, nem de analisar tais células empregando eventuais polimorfismos <sup>(19)</sup>.

### ***Amniocentese precoce***

#### ***Ainda de acordo com Lucas <sup>(6)</sup>:***

A amniocentese precoce, definida como aquela realizada com quatorze semanas ou menos de gestação, passou a ser desenvolvida nestes últimos anos devido a vários fatores. Entre eles pode-se citar a melhoria técnica e dos aparelhos de ultrassonografia, a proporção relativamente alta de líquido em relação ao feto nessa fase de gestação, a obtenção de resultado mais precoce e, principalmente, devido a maior

precisão que seus resultados apresentam quando comparados à punção de vilosidades coriônicas.

As desavenças que apresentam a amniocentese precoce conduzem ao comprometimento fetal, análogo à punção de vilosidades coriônicas. As dificuldades complacentes com o método de crescimento celular, na maioria dos laboratórios, em razão da menor quantidade de líquido retirado, apresentaram menor quantidade de células. A punção amniótica precoce, ademais, pode ser realizada a partir da nona semana. Entretanto, em primeira instância, a partir da 13ª semana, averigua-se que um dos critérios de reverberada relevância para que haja sucesso no cultivo celular é o fato de o feto demonstrar a distância da cabeça-nádegas superior a 37 mm <sup>(6)</sup>.

### **Métodos mistos (invasivo e não invasivo)**

#### **Fetoscopia**

Por meio da fetoscopia, busca-se uma inserção não transplacentária, em que se projeta uma correta visualização das vilosidades coriônicas. Através de um cateter venoso central, insere-se na cavidade amniótica pela técnica de Seldinger. Dessa forma, podem-se observar os vasos circulantes no feto. Uma aplicação desse método é para a síndrome de transfusão feto-fetal, distúrbio que afeta 15% dos gêmeos monocoriônicos. Em decorrência disso, realiza-se a fotocoagulação por laser, realizando a coagulação das anastomoses vasculares, nos pontos em que há as anomalias averiguadas <sup>(20)</sup>.

### **CONCLUSÃO**

O pré-natal é o acompanhamento médico que toda gestante deve ter, a fim de manter a integridade das condições de saúde da mãe e do filho. As técnicas de diagnóstico têm evoluído de forma altamente acentuada e se caracterizam por serem extremamente importantes, pois possibilitam a prevenção, orientação e detecção de anomalias fetais ainda no período gravídico.

Quanto mais depressa for iniciado esse acompanhamento, melhores serão os resultados ob-

tidos; por isso, devem começar, preferencialmente, antes da 12ª semana de gestação.

### **REFERÊNCIAS**

- 1- Machado IN, Heinrich-Muçouçah JKR, Barini R. Testes genéticos em diagnóstico pré-natal: onde estamos, para onde vamos. *Femina*. 2012. Mar/Abr; 40(2):87-96.
- 2- Vettore MV, Dias M, Domingues RMSM, Vettore MV, Leal MC. Cuidados pré-natais e avaliação do manejo da hipertensão arterial em gestantes do SUS no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2011. Mai;27(5): 1021-1034.
- 3- Corrêa, Marilena CDV; Guilam, MCR. O discurso do risco e o aconselhamento genético pré-natal. *Cad. Saúde Pública*. 2006. 22(10): 2141-2149.
- 4- Lansky S.França, E., César, C. C., Monteiro Neto, L. C., & Leal, M. D. C. (2006). Mortes perinatais e avaliação da assistência ao parto em maternidades do Sistema Único de Saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1999. *Cad Saúde Pública*, 22(1), 117-30.
- 5- Brunoni, 2002. Aconselhamento genético. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2002. 7(1): 101-107.
- 6- Junior PW. Diagnóstico pré-natal. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002. 7 (1):139-157.
- 7- Filho HA, Júnior EA, Júnior CFM, Nardozza LMM, Moron AF. Avaliação do comportamento fetal por meio da ultrassonografia de quarta dimensão: conhecimento atual e perspectivas futuras. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013. mai;59(5):507-513.
- 8- Neto CN, Souza, ASR, Filho OBM, Noronha AMB. Validação do diagnóstico ultrassonográfico de anomalias fetais em centro de referência. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009. abr;55(5): 541-6.
- 9- Junior AJ, Rolo LC, Nardozza, LMM, Moron AF. Avaliação cardíaca fetal por meio da ultrassonografia 3D/4D (STIC): qual é sua real aplicabilidade no diagnóstico das doenças cardíacas congênitas? *Rev. Bras Cir Cardiovasc* 2013. 28(1): III-V.
- 10- Barros ML, Fernandes DA, Melo EV, Porto RLS, Maia MCA, Godinho AS, Ferrão TO, Pereira CU. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. *Radiol Bras*. 2012. Nov/Dez;45(6):309-314.
- 11- Murta CGV, França LC. Medida da translucência nuchal no rastreamento de anomalias cromossômicas. *Rev. Bras. Ginec. Obstetr*. 2002. 24(3): 167-173.
- 12- Saldanha FAT, Brizot ML, Lopes LM, Liao AW, Zugaib M. Anomalias e prognóstico fetal associados à translucência nuchal aumentada e cariótipo anormal. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2009. 55(1): 54-59.

- 13- Lopes ACV, Pimentel K, Toralles MBP, Almeida AM, Lopes LV, Junior EA, Nardoza LMM, Moron AF. Estudo da translucência nucal, ducto venoso, osso nasal e idade materna na detecção de cromossomopatia fetal em uma população de alto risco. *Radiol. Bras.* 2008. 41(2):93–97.
- 14- Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, Gonçalves LFA, Zamith MM. O papel da translucência nucal no rastreamento de cardiopatias congênitas. *Arq Bras Cardiologia.* 2006. 87(3): 307-314.
- 15- Paravasini I, Arias FG, Rodrigues E, Morales J. Cordocentesis. *Rev. Obstet. Ginecol. Venez.* 2001. 61(2): 83-88.
- 16- Levi JE, Wendel S, Takaoka DT. Determinação pré-natal do sexo fetal por meio da análise de DNA no plasma materno. *Rev. Bras. Ginec. Obstet.* 2003. 25(9): 687-690.
- 17- Fonseca MM, Magalhães JA, Papich H, Dias RSP, Schmidt A. Ultrassonografia em obstetrícia: explorando um mundo novo. In: Caron NA, org. *A relação pais-bebê: da observação à clínica.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000. p.97-118.
- 18- Batista MP, Costa WL, Gomes AC, Amaral WN. Importância do estudo genético pré-natal. *Femina.* 2012. 40(1): 5-11.
- 19- Pina C, Pinto F, Rodrigues MC, Santos JL. Escherichia coli Sepsis Following Second-trimester Amniocentesis. *Arquivos de Medicina.* 2008. 22(4-5): 121-122.
- 20- Yamamoto M, Astudillo J, Pedraza D, Muñoz H, Insunza Á, Fleiderman J, Riveros, R. Tratamiento por fetoscopia del síndrome de transfusión feto fetal en Clínica Alemana de Santiago. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2009. 74(4): 239-246.