

Diagnóstico pré-natal de doenças genéticas

Pré natal diagnostic of genetic disease

DOI:10.34119/bjhrv5n2-004

Recebimento dos originais: 15/02/2022

Aceitação para publicação: 02/03/2022

Henrique Douglas Melo Coutinho

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Instituição: Universidade Regional do Cariri

Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil

E-mail: hdmcoutinho@gmail.com

Pedro Henrique de Sena Coutinho

Graduando em Educação Física

Instituição: Universidade Regional do Cariri

Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil

E-mail: phsen4@gmail.com

Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro

Mestre em Bioprospecção Molecular

Instituição: Universidade Regional do Cariri

Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil

E-mail: karollynasilva@leaosampaio.edu.br

Ana Carolina Justino de Araújo

Mestre em Bioprospecção Molecular

Instituição: Universidade Regional do Cariri

Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil

E-mail: caroljustino@outlook.com

Amanda Karine de Sousa

Mestre em Etnobiologia e Conservação da Natureza

Instituição: Universidade Regional do Cariri

Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil

E-mail: amandakarine@leaosampaio.edu.br

Priscilla Ramos Freitas

Mestre em Bioprospecção Molecular

Instituição: Universidade Regional do Cariri

Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil

E-mail: priscilla.r.freitas@hotmail.com

Janaina Esmeraldo Rocha

Mestre em Bioprospecção Molecular
Instituição: Universidade Regional do Cariri
Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil
E-mail: janainaesmeraldo@gmail.com

Nadghia F. Leite-Sampaio

Mestre em Bioprospecção Molecular
Instituição: Universidade Regional do Cariri
Endereço: Cel. Antônio Luis Pimenta, 1161, 63100-000 - Crato, CE – Brasil
E-mail: nadghia.fl@gmail.com

Celidarque da Silva Dias

Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: Cidade Universitária N/ S-Castelo Branco– Campus I - João Pessoa - PB – Brasil
Caixa postal 5009-CEP: 58051-900
E-mail: celidarquedias@luf.ufpb.br

Micheline de Azevedo Lima

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: Cidade Universitária N/ S-Castelo Branco– Campus I - João Pessoa - PB – Brasil
Caixa postal 5009-CEP: 58051-900
E-mail: micheline.lima@academico.ufpb.br

Davi Antas e Silva

Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Instituição: Universidade Federal da Paraíba
Endereço: Cidade Universitária N/ S-Castelo Branco– Campus I - João Pessoa - PB – Brasil
Caixa postal 5009-CEP: 58051-900
E-mail: daviantas@hotmail.com

RESUMO

O diagnóstico pré-natal de doenças genéticas envolve exames invasivos, testes de rastreamento e métodos de triagem, para acompanhamento da viabilidade fetal durante o período gestacional. Neste artigo de revisão foram enfatizadas as principais indicações, contra-indicações, complicações, diferenças entre cada um dos procedimentos. Idade materna, período gestacional, presença de anomalia genética na família são os principais pré-requisitos para a escolha do método mais adequado a ser utilizado, sendo de caráter obrigatório o prévio conhecimento dos pais a respeito do risco-benefício do mesmo. O aconselhamento genético para este tipo de exame diagnóstico é de fundamental importância uma vez que o resultado pode mudar completamente as perspectivas de uma família. Esse tema é rodeado de questionamentos éticos visto que a vida de um conceito encontra-se em questão.

Palavras-chave: diagnóstico pré-natal, anomalias genéticas, amniocentese, diagnóstico genético pré-implantação.

ABSTRACT

Prenatal diagnosis of genetic diseases include invasive procedures, screenings tests and trials methods for follow up of fetal viability in the course of pregnancy. In this article had been demonstrated the main indications, contraindications, complications and divergences between each procedures. Maternity age, pregnancy cycle, genetic anomalies in the family are the main requirement for choice the method to be used. The genetic counseling to procedures diagnosis is very important, because the results can change completely the perspective of a family. Ethical discussions involve this theme at once concept life has been questioned.

Keywords: prenatal diagnosis, genetic anomalies, amniocentesis, pre-implantation genetic diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico pré-natal de doenças genéticas (DPN) teve início em 1966 com Steele e Breg quando demonstraram que o cariótipo de um feto poderia ser analisado a partir do cultivo de amniócitos (NUSSBAUM *et al.*, 2002). Consiste em uma série de testes diagnósticos e métodos de triagem aplicados durante o período gestacional cujo principal objetivo é avaliar a saúde fetal além de oferecer às famílias em risco, informações a respeito da gestação.

Os métodos diagnósticos podem ser divididos em testes invasivos - amniocentese, punção das vilosidades coriônicas e cordocentese, e de rastreamento que compreendem os exames biofísicos - ultra-sonografia, translucência nugal, dopplervelocimetria e ressonância magnética, e bioquímicos - dosagem de alfa-fetoproteína no soro materno e triagem tripla. Há ainda os testes de perspectiva que incluem o diagnóstico genético pré-implantação e o diagnóstico de células fetais circulantes.

Esses testes têm salvado muitas vidas normais em caso de casais que optariam por interromper a gestação em caso de dúvida. Portanto, é aconselhado para indivíduos em risco que desejam ter seus próprios filhos (ZATZ, 2002). Mas, É importante salientar que o DPN não exclui todas as anomalias fetais possíveis, limitando-se à identificação de condições de risco aumentadas (NUSSBAUM *et al.*, 2002).

Dentro do diagnóstico pré-natal de doenças genéticas, a genética apresenta um papel extremamente preventivo (PINTO JÚNIOR, 2002), uma vez que busca detectar anomalias fetais para possíveis intervenções ainda intra-útero, quer sejam com fins terapêuticos, quando disponível, quer sejam para interrupção da gravidez. No entanto, o prévio esclarecimento aos pais sobre os riscos e benefícios do procedimento é de caráter obrigatório. (D'ERCOLE *et al.*, 2003)

O aconselhamento genético é de fundamental importância para os casais que se submetem a exames de diagnóstico pré-natal, pois, o impacto do resultado pode influenciar o futuro de uma pessoa ou de toda uma família. (ZATZ, 2002)

O DPN envolve ainda, inúmeras questões éticas que devem ser discutidas com toda a sociedade. (ZATZ, 2002).

2 DISCUSSÃO

2.1 INDICAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico pré-natal deve ser realizado em indivíduos que apresentam risco de gerar crianças com alterações genéticas que são variações do patrimônio genético do indivíduo que podem ser transmitidas a gerações futuras. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Segundo Pinto Júnior (2002), as principais situações anamnéticas indicadas para realização de diagnóstico pré-natal compreendem: indivíduo, na família, com anomalias congênitas, retardo mental ou doença origem genética; pelo menos um dos cônjuges portador de doença genética, de gene ou de mutação patogênica que possa causar doença genética; parentes portadores de doenças semelhantes, mas que há dúvidas quanto a herdabilidade; consanguinidade; inclusão em um mesmo grupo racial de risco; esterilidade sem causa aparente; história de abortamento habitual/natimortos; marido com mais de 55 anos e/ou esposa com mais de 35 anos; exposição a radiações e/ou produtos químicos diversos; uso de drogas ou medicamentos para doenças crônicas; alterações detectadas através do exame de ultrassonografia e/ou do teste de triagem bioquímica sugestivo de aberração cromossômica ou de malformações do tubo neural; ansiedade de gerar crianças malformadas, com retardo mental ou com cromossomopatia.

Recomenda-se ainda o diagnóstico pré-natal de gerações futuras em casos onde são encontradas duas linhagens cromossômicas, ou seja, mosaicismo. Pois, pais aparentemente normais que têm uma criança com síndrome de Down provavelmente possuem linhagem de células trissômica ao nível de gônadas que não são detectadas no cariótipo por este ser geralmente realizado a partir de células do sangue periférico. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Os testes de diagnóstico invasivos também deverão ser indicados para mulheres jovens que apresentam uma gravidez gemelar. Pois, a chance de uma mulher de 32 anos de idade apresentar pelo menos um dos conceitos afetado equivale ao risco de uma de 35 anos com gestação simples. (CHODIRKER *et al.*, 2001)

2.2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Os testes de diagnóstico pré-natal são relativamente caros, no entanto vem crescendo bastante devido à estreita relação que apresentam com a técnica da ultra-sonografia e com os métodos laboratoriais básicos da genética. Em virtude do aprimoramento dessas técnicas, a medicina está desenvolvendo métodos de tratamento intra-útero e de correções fetais (PINTO JÚNIOR, 2002). O auxílio da biologia molecular torna os resultados desses testes cada vez mais precisos (ZATZ, 2002).

A estreita associação das técnicas de diagnóstico invasivas com a ultra-sonografia, possibilitou obtenção de material do produto gestacional para realização de diagnósticos com mais segurança. (PINTO JÚNIOR, 2002).

De acordo com Antsaklis *et al.* (2002), a escolha de um procedimento invasivo depende do grau de risco e da probabilidade de ocorrer perda fetal, da apresentação da gravidez e das dificuldades para a realização do procedimento específicas de cada paciente.

2.2.1 Testes de Rastreamento

• Biofísicos

Ultra-sonografia

O exame de ultra-sonografia é realizado através do acoplamento de um transdutor ao abdome da mãe que emite ondas de ultra-som e permite a visualização do feto em tempo real. Portanto, está se tornando cada vez mais, parte da rotina médica para assegurar o bem-estar fetal. Também é utilizada para auxiliar e aumentar a resolução de métodos invasivos como amniocentese, cordocentese, punção das vilosidades coriônicas. (JORDE *et al.*, 2000; PINTO JÚNIOR, 2002).

Ultra-sonografia ideal é aquela que inclui secções sagitais e transversais do abdome materno, procurando avaliar situação e posição fetal, parâmetros de desenvolvimento fetal (diâmetro biparietal e comprimento do fêmur), diâmetro torácico, circunferência abdominal, câmaras cardíacas, pulmões, estômago, rins, bexiga, posição e espessura placentária, líquido amniótico e inserção do feto na placenta. (SILVA *et al.*, 2000).

As maiores aplicações deste método no diagnóstico pré-natal relacionam-se à:

- Avaliação da idade gestacional;
- Avaliação do crescimento fetal;
- Diagnóstico de malformações fetais - melhor observadas por volta da 20ª semana de gestação: *anomalias do SNC* - anencefalia, hidrocefalia, encefalocele,

hidroanencefalia, espinha bífida; *anomalias torácicas* – defeitos nas câmaras cardíacas, ectopia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico e pleural, hipoplasia pulmonar, hérnia diafragmática, sequestração pulmonar; *anomalias da via digestória* – atresias esofágica, pilórica ou duodenal, dilatação de alças jejunais ou ileais, perfuração interstinal, pseudocisto meconial, peritonite meconial calcificada, atresia anorretal; *anomalias do fígado e vias biliares* – hemangioma, hamartoma, cisto de colédoco, colelitíase; *anomalias nas vias urinárias* – agenesia renal, doença cística renal, hidronefrose, tumores renais (nefroma mesoblástico, tumor de Wilms, megaureter, ascite urinária fetal); *anomalias da parede e cavidade abdominal* – onfalocele, ascite; *anomalias do sistema genital* – cisto ovariano, hidrometrocolpo, hidrocele; *anomalias do sistema esquelético* – nanismo, displasia tanatofórica, acondroplasia, osteogênese imperfeita.

- Diagnóstico de gemelaridade, abortamento, moléstica trofoblástica gestacional, gravidez ectópica, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, retardo de crescimento intra-uterino. (SILVA *et al.*, 2000)
- Avaliação da vitalidade fetal a partir de quatro parâmetros ultra-sonográficos: pelo menos um movimento respiratório a cada 30 minutos, movimentos fetais ativos, presença de tônus fetal (movimentos de flexão e extensão dos membros, abertura e fechamento da boca) e volume de líquido amniótico (bolsão amniótico maior ou igual a 2cm);
- Avaliação da maturidade fetal a partir do grau de calcificação placentária; (LAGES *et al.*, 2000)
- Alteração no volume de líquido amniótico onde o poliidrânio pode está relacionado a anomalias gastrintestinais ou do sistema nervoso central e o oligidrânio ao sofrimento fetal e à agenesia renal; (SILVA *et al.*, 2000; LAGES *et al.*, 2000)
- Determinação do sexo fetal, em geral, a partir da 15ª semana de gestação;
- Determinação de algumas aneuploidias, distúrbios monogênicos e multifatoriais; (NUSSBAUM *et al.*, 2002)

Aperfeiçoamentos dos equipamentos do ultrassom melhoraram a avaliação do desenvolvimento fetal, fornecendo informações a respeito do concepto, do líquido amniótico e da placenta; permitindo análise detalhada da anatomia fetal desde o início da gestação,

monitorização da respiração, deglutição, movimentos fetais e atividade cardíaca, além de rastreamento do sistema cardiovascular quando acoplado ao sistema de Doppler colorido. (SILVA *et al.*, 2000)

A presença de alguns sinais anatômicos pode facilitar o diagnóstico de algumas anomalias cromossômicas. Como por exemplo: síndrome de Turner pode ser suspeitada quando é observado higroma cístico em fetos do sexo feminino; síndrome de Patau a partir da detecção de lábio-leporino, diminuição das órbitas e polidactilia; síndrome de Down na não visualização do osso nasal na 12^a semana de gestação ou presença de espessamento da pele na nuca, associada ou não a alterações das medidas do diâmetro biparietal e tamanho do fêmur a partir da 15^a semana (PINTO JÚNIOR, 2002); síndrome de Edwards quando se tem achado isolado de cisto de plexo coroide (CHODIRKER *et al.*³, 2001). Essas síndromes, em geral, são detectadas quando estão presentes várias malformações ao invés de malformações isoladas (NUSSBAUM *et al.*, 2002).

É de fundamental importância que, ao se detectar alteração ultrassonográfica da região fetal, seja feito o encaminhamento da mãe para a realização do cariótipo do feto uma vez que cerca de 15 a 30% desses casos cursam com alteração cromossômica. A indicação para determinados métodos invasivos dependerá da idade gestacional. (PINTO JÚNIOR, 2002)

De acordo com Jorde *et al.* (2000), foi verificado que a especificidade desse método é próximo de 99% enquanto que a sensibilidade para detectar grande parte das malformações congênitas varia de 30 a 50%. No entanto, apresenta uma sensibilidade maior para algumas dessas malformações em especial, como por exemplo, 100% para anencefalia e 85 a 90% para espinha bífida.

A ultrassonografia obstétrica, por diagnosticar grande parcela das doenças genéticas e não-genéticas que acometem o feto, apresentar um baixo custo e ter a vantagem de não ser invasiva, deverá ser incentivada e priorizada no diagnóstico pré-natal. O ideal é que seja realizada com uma determinada periodicidade para permitir a obtenção de diferentes diagnósticos dependendo do período de aparecimento dos primeiros sinais. (PINTO JÚNIOR, 2002)

O exame de ultrassonografia em três dimensões ainda encontra-se em estágio de aperfeiçoamento, mas alguns relatos, segundo Kumar & O'Brien (2004), afirmam que é bastante útil na detecção de anomalias na conformação do feto como lábio leporino, palato fendido, espinha bífida, além de apresenta uma excelente acurácia na mensuração do volume de órgãos fetais.

Translucência Nucal

Mais novo método de rastreamento de anomalias cromossômicas, relaciona-se com a medida ultrassonográfica da translucência subcutânea entre a pele e o tecido mole que recobre a coluna cervical do feto. Em geral realizada entre a 10^a e 14^a semana de gestação, podendo servir como teste de triagem para alterações cromossômicas. (NUSSBAUM *et al.*, 2002; PINTO JÚNIOR, 2002)

Para a translucência nucal, a medida de 2,5mm é o divisor de águas entre aquelas mulheres que apresentam um maior risco daquelas com menor risco de gerar uma criança afetada com cromossomopatia. Medidas inferiores a 2,5mm, não necessariamente significam que a criança está isenta de apresentar anomalia cromossômica. Quanto mais elevado for seu valor, maior será a probabilidade de aborto espontâneo e do feto apresentar cromossomopatia (PINTO JÚNIOR, 2002). Outra grandeza utilizada para detecção de trissomias do 13, 18, 21, trimossomias e síndrome de Turner é a medida da translucência nucal superior ao percentil 95 em relação ao comprimento crânio-caudal do feto. (MURTA, MORON & ÁVILA, 2001)

Esse não é um teste específico para aberrações cromossômicas, podendo detectar síndrome de Noonan, higroma cístico, cerca de 50% das cardiopatias congênitas, 80% das gestações com síndrome de Down. Em média 3-4% das gestantes podem ser triadas como estando sob risco aumentado, mas não implica em feto seguramente anormal; nesses casos deve-se realizar cariótipo fetal para confirmação ou exclusão da hipótese. (NUSSBAUM, *et al.*, 2002; PINTO JÚNIOR, 2002)

Segundo Murta *et al.* (2001), a elevação no valor da translucência nucal tanto indica risco aumentado de anomalia cromossômica, quanto intensifica a suposição de que a cardiopatia é fisiopatologicamente, a causa desta alteração.

Dopplervelocimetria

Técnica mais recente de análise da velocidade do fluxo da circulação arterial (umbílico-placentária) e venosa (ducto-venoso e veia umbilical), no intuito de correlacionar alterações na dinâmica circulatória com anomalias cromossômicas fetais entre a 10^a e 14^a semana de gestação através de ultrassonografia com auxílio doppler. (MURTA *et al.*, 2001)

Alterações na dopplervelocimetria arterial e venosa, mesmo que transitórias, geralmente estão relacionadas a cardiopatias congênitas consequentes de aneuploidias cromossômicas, uma vez que, a maioria destas anomalias, cursa com falhas angiogênicas. (MURTA *et al.*, 2001)

A observação de fluxo reverso na artéria umbilical, veia umbilical e ducto venoso no momento da contração atrial, constitui o principal indicativo de cromossomopatias e/ou cardiopatias, segundo Murta *et al.*(2001).

De acordo com Montenegro *et al.* (1999, *apud* MURTA *et al.*, 2001), o aumento da translucência nucal e a presença de alterações velocimétricas do ducto venoso, são consequências de disfunção cardíaca. E, portanto, a associação entre a dopplervelocimetria e a translucência nucal contribui para uma redução na taxa de falso-positivos no rastreamento de cromossomopatias.

Ressonância Magnética

A obtenção de imagens fetais por meio da ressonância magnética é particularmente útil para avaliação do desenvolvimento do sistema nervoso central. Permitindo assim, a detecção possíveis anomalias, através da observação de alterações de crescimento cerebral, migração neuronal, formação de circunvoluções e mielinização. (KUMAR & O´BRIEN, 2004)

Anomalias detectadas por imagem de ressonância magnética estão mais frequentemente associadas ao sistema nervoso central nos casos de identificação de alterações cerebrais e do tubo neural, holoprosencefalia, hidranencefalia, prosencefalia, esquizencefalia, ventriculomegalia, malformações arterio-venosas, esclerose tuberosa e hemorragia intracraniana. Identifica ainda teratoma cervical, hérnias diafragmáticas congênitas, malformações císticas adenomatosas congênitas, obstrução laringo-traqueal, cistos neuroentéricos, sequestro bronco-pulmonar, neuroblastoma de supra-renal. (CHODIRKER *et al.*, 2001)

A principal contra-indicação dessa técnica é a presença de marca-passos e/ou clips de aneurisma cerebral na mãe. (KUMAR & O´BRIEN, 2004).

• Bioquímicos

Dosagem de alfa-fetoproteína no soro materno

Células fetais podem atravessar a placenta em quantidade variável, dependendo do estágio da gestação, e serem encontradas na circulação materna (KUMAR & O´BRIEN, 2004). Com isso poderão ser concentradas ou separadas por métodos imunológicos, aplicado a técnica do PCR para multiplicar algumas regiões específicas e então possibilitar o diagnóstico bioquímico de alterações de várias doenças genéticas e infectocontagiosas. Além disso, vários marcadores proteicos e enzimáticos podem ser detectados no soro materno por métodos bioquímicos; dentre eles pode-se destacar a alfa-fetoproteína. (PINTO JÚNIOR, 2002)

A alfa-fetoproteína (AFP) é uma glicoproteína semelhante à albumina (JORDE, 2000), que é inicialmente sintetizada pelo saco vitelino e posteriormente pelo trato gastrointestinal e fígado, sendo a urina fetal a principal fonte (CAMPANA *et al.*, 2003). Ela difunde-se através

das membranas fetais para o soro da mãe. Portanto, sua concentração nesse compartimento está intrinsecamente correlacionada à do líquido amniótico (JORDE, 2000).

O período ideal para a dosagem de alfa-fetoproteína no soro materno (AFPSM) é entre a 16^a e 18^a semana de gestação (PINTO JÚNIOR, 2002), sendo a ausência de manipulação uterina por punção ou qualquer outro procedimento invasivo, o critério fundamental para sua realização (CAMPANA *et al.*, 2003).

De acordo com Jorde *et al.* (2000), o nível de AFP no líquido amniótico aumenta até cerca da décima a décima quarta semana de gestação e então diminui bruscamente. Em virtude dessa oscilação, os valores obtidos a partir do teste realizado deverão ser relacionados ao tempo de gestação. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Segundo Campana *et al.* (2003), a alfa-fetoproteína, conquanto possibilite o diagnóstico de diversas patologias, ainda apresenta sua função desconhecida. Portanto, quando seus níveis mostram-se elevados, pode-se suspeitar de defeitos do tubo neural (anencefalia, espinha bífida), cistos sacrococccígeos, hematoma subcoriônico, obstrução esofágica ou intestinal, necrose hepática, defeitos da parede abdominal, obstrução urinária e outras anomalias renais, defeitos de osteogênese, defeitos congênitos de pele, baixo peso fetal, oligodrâmnio, morte fetal, gestação múltipla, pré-eclampsia, infecções maternas (PINTO JÚNIOR, 2002; CHODIRKER *et al.*³, 2001; CAMPANA *et al.*, 2003). Níveis baixos podem indicar trissomias cromossômicas como síndrome de Down, doença trofoblástica gestacional, morte fetal e aumento do peso materno (CAMPANA *et al.*, 2003).

Nos casos de níveis elevados de alfa-fetoproteína, para se ter um diagnóstico ainda mais específico de defeito do tubo neural, pode-se dosar o nível da enzima acetilcolinesterase no líquido amniótico. (CHODIRKER *et al.*³, 2001)

O protocolo para análise da AFP mais utilizado consiste em dosar a alfa-fetoproteína sérica materna com repetição do exame em casos de observação de níveis alterados, realizar ultrassonografia e amniocentese para confirmação (CAMPANA *et al.*, 2003). Portanto, quando se tem uma dosagem de AFPSM alta, é indicada a realização de ultrassonografia fetal vértebra-a-vértebra, bem como todos os resultados devem ser submetidos à dosagem da alfa-fetoproteína do líquido amniótico para confirmação. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Os resultados obtidos deverão ser ajustados de acordo com alguns parâmetros como idade gestacional, peso materno, origem étnica materna, nutrição. (CHODIRKER *et al.*³, 2001; CAMPANA *e al.*, 2003)

Triagem Tripla

A triagem tripla ou triteste é um teste de triagem fetal, não de diagnóstico, disponível para mulheres grávidas entre a 15^a e 20^a semana de gestação. Consiste na dosagem de três componentes do soro materno: estriol livre (uE3), alfa-fetoproteína (AFPSM) e gonadotrofina coriônica (HCG). (NUSSBAUM *et al.*, 2002; PINTO JÚNIOR, 2002)

De acordo com Pinto Júnior (2002) esse teste é utilizado para detectar gestações com trissomia do 21 (síndrome de Down) em aproximadamente 65% dos casos; trissomia do 18 (síndrome de Edwards), 80%; trissomia do 13 (síndrome de Patau), 30%; monossomia do X (síndrome de Turner), 44%; defeitos de fechamento do tubo neural, 98%; e defeitos de fechamento da parede abdominal, 60%.

Nas gestações com síndrome de Down é observado que os níveis séricos da AFPSM e do uE3 apresentam-se diminuídos em relação ao normal enquanto que os da HCG estão elevados. Nos casos em que se observa o nível dos três marcadores abaixo do padrão normal, tem-se risco de síndrome de Edwards, aumentado. E, quando há somente os valores da AFPSM acima do normal, suspeita-se de defeito no fechamento do tubo neural. (NUSSBAUM *et al.*, 2002)

É importante ressaltar que o resultado de um triteste “positivo” não necessariamente significa que foi diagnosticada uma aberração cromossômica, uma vez que a gestante pode estar com uma idade gestacional maior do que imaginava, gestação gemelar ou ainda os níveis observados podem ser apenas uma variação da normalidade. Portanto, é imprescindível que nesses casos, sejam realizados testes adicionais que possam diagnosticar com acuracidade e segurança se a criança é cromossomicamente normal. Dentre eles, tem-se o ultrassom morfológico e teste cromossômico (punção das vilosidades coriônicas ou amniocentese). Caso o resultado seja “negativo”, o risco de o feto estar afetado é reduzido, mas não zero. (NUSSBAUM *et al.*, 2002; PINTO JÚNIOR, 2002)

2.2.3 Testes Invasivos

Os exames invasivos objetivam realizar análise citogenética e do DNA, diagnosticar defeitos de tubo neural, determinar a etiologia de hemorragia intracerebral e identificar a presença de alguns agentes infecciosos como os causadores de toxoplasmose, rubéola, varicela, citomegalovírus. (D'ERCOLE *et al.*, 2003)

Amniocentese

A amniocentese ganhou importância a partir de 1950, com Bevis, quando estudava o teor de bilirrubina em líquido amniótico de gestantes Rh negativo sensibilizadas. (LAGES *et al.*, 2000)

Este procedimento pode ser realizado a partir da 15^a semana até o final da gestação (D'ERCOLE *et al.*, 2003), sendo um dos métodos mais difundidos para a obtenção de material fetal para diagnóstico pré-natal por ser bastante seguro e apresentar baixo índice de complicações. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Antes de ser realizado, deve-se fazer uma ultrassonografia de varredura com o intuito de confirmar a “viabilidade fetal, idade gestacional (diâmetros biparietal, occipitofrontal, torácico e abdominal e o tamanho do fêmur), número de fetos, normalidade estrutural e posição ideal para a inserção da agulha” (NUSSBAUM *et al.*, 2002). Este último parâmetro corresponde aos locais onde houver maior concentração de líquido amniótico, que estejam longe da placenta e dos órgãos vitais do conceito (REZENDE & MONTENEGRO, 2003). No entanto, algumas vezes a placenta encontra-se localizada anteriormente e por isso a entrada deverá ser transplacentária (ANTSAKLIS *et al.*, 2002).

Consiste na introdução de uma agulha longa de raque através da parede abdominal da mãe, após a antissepsia da região, para a retirada de líquido amniótico. A quantidade de líquido a ser retirada depende da idade do feto e do motivo do exame. Todo o procedimento é realizado sob controle ultrassonográfico. (ANTSAKLIS *et al.*, 2002; CAMPANA *et al.*, 2003; REZENDE & MONTENEGRO, 2003)

Após realizar a aspiração do líquido amniótico as seringas deveram ser numeradas em ordem crescente para que possam ser diagnosticadas, mais facilmente, em caso de contaminação com sangue materno. Pois, em geral, isso ocorre nos tubos de cultivo oriundos da primeira seringa. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Os amniócitos coletados e cultivados serão lisados para análise de DNA e cromossômica, além de seu conteúdo enzimático ser analisado para possíveis identificações de defeitos metabólicos. A doença hemolítica do recém-nascido, resultante de incompatibilidade Rh materno-fetal, também pode ser diagnosticada uma vez que os produtos de degradação da hemoglobina, bilirrubina, são encontrados no líquido amniótico e podem fornecer uma medida da severidade da reação. (CAMPANA *et al.*, 2003)

Para análise do DNA a partir dos amniócitos citados, aplica-se a QF-PCR (Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction) para amplificação de marcadores polimórficos presentes nos microssatélites dos cromossomos X, Y, 21, 13 e 18. Esta é uma técnica bastante

sensível, eficiente e segura no diagnóstico de aneuploidias, além de ser bastante rápida. (CIRIGLIANO *et al.*, 2003)

As principais aplicações clínicas para a realização da amniocentese são: detecção de doenças congênitas (erro inato do metabolismo, infecções), defeitos de tubo neural, idade gestacional e maturidade fetal pulmonar, sendo indicada principalmente para mulheres acima de 35 anos devido a maior probabilidade de anormalidades cromossômicas fetais (síndrome de Patau e de Edwards), além de possibilitar análise do DNA. Vale salientar que muitos defeitos do nascimento não podem ser detectados por esse método diagnóstico. (NUSSBAUM *et al.*, 2002; PINTO JÚNIOR, 2002; CAMPANA *et al.*, 2003; D'ERCOLE *et al.*, 2003)

A amniocentese é um procedimento seguro com um risco de perda fetal geralmente inferior a 1%, visto que é oferecido às mulheres previamente selecionadas de acordo com risco-benefício que lhes é apresentado (CAMPANA *et al.*, 2003). Além dessa, outras complicações podem estar associadas a essa técnica como: corioamnionite, perda de líquido amniótico, sangramento vaginal (com 20% de abortamento), parto prematuro, descolamento prematuro da placenta, infecções, aumento na prevalência de dificuldades respiratórias ao nascimento, dano direto ao feto pela agulha, transfusão materno-fetal provocando isoimunização Rh (NUSSBAUM *et al.*, 2002; D'ERCOLE *et al.*, 2003; REZENDE & MONTENEGRO, 2003). Estudos constataram que a maioria dessas complicações é desencadeada durante as primeiras quatro semanas após a realização do procedimento e está correlacionada ao grau de experiência do operador (D'ERCOLE *et al.*, 2003; ANTSAKLIS *et al.*, 2002).

Segundo Pinto Júnior (2002), “do ponto de vista laboratorial, os erros diagnósticos são bem mais raros quando comparados ao exame das vilosidades coriônicas. As raras falhas descritas referem à contaminação com células maternas por laboratórios que não tiveram o cuidado de separar as diferentes seringas, nem de analisar tais células empregando polimorfismos e bandas Q e C. Outra técnica que também deve ser aplicada é a análise *in situ* que discrimina se um mosaicismos encontrado originou-se *in vitro* ou se é um mosaicismos que ocorre no feto.”

Atualmente estão sendo desenvolvidas técnicas para a realização de amniocentese precoce, ou seja, punção do líquido amniótico a partir da 9ª semana de gestação com preferência para a 13ª. Sendo de fundamental importância, uma distância cabeça-nádegas superior a 37mm. (JORDE, 2000; PINTO JÚNIOR, 2002)

Os pontos que a favorecem são a melhoria da técnica e dos aparelhos de ultrassonografia, obtenção de resultado mais precoce, proporção relativamente alta de líquido em relação ao feto nessa fase do desenvolvimento, maior fidedignidade dos resultados quando

comparados à punção das vilosidades coriônicas. No entanto, apresenta riscos consideráveis de comprometimento fetal, dificuldades técnicas de crescimento celular. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Estudos indicam taxa significativamente maior de perda fetal para esse procedimento, e relatam aumento na detecção de algumas anomalias congênitas específicas, em especial o *talipes equinovarus* (pé torto). (NUSSBAUM *et al.*, 2002)

Para evitar imunização de Rh da mãe em casos de incompatibilidade Rh materno-fetal, a administração de imunoglobulina Rh é rotineira após a realização de qualquer procedimento invasivo. (NUSSBAUM *et al.*, 2002; LAGES, 2000)

Punção das vilosidades coriônicas

A punção das vilosidades coriônicas (CVS) consiste na aspiração de córion frondoso por via transcervical ou transabdominal, sendo auxiliada por ultrassonografia. Em geral é realizada durante o primeiro trimestre da gestação entre a 10^a e 12^a semana. (REZENDE & MONTENEGRO, 2003)

Depois de concluída a ultrassonografia para verificação da idade gestacional, vitalidade fetal e localização das vilosidades coriônicas, faz-se anti-sepsia do local onde será efetuado o acesso, aplica-se anestesia local e então é introduzida agulha de raquianestesia no caso de via transabdominal ou a cânula tipo Portex no caso de via transcervical, até que seja atingido o vilo para aspiração. O material colhido é então enviado ao laboratório para análise. (LAGES *et al.*, 2000)

A punção por via transabdominal apresenta algumas vantagens em relação à transcervical uma vez que pode ser realizada em qualquer período após a 10^a semana de gestação, apresenta um risco menor e não necessita de bacterioscopia prévia. (PINTO JÚNIOR, 2002)

As principais indicações para CVS são: detecção de anomalias cromossômicas, doenças ligadas ao X, desordens metabólicas, análise de DNA, determinação de grupo sanguíneo e fator Rh em fetos de mães Rh negativo sensibilizadas. (LAGES *et al.*, 2000; PINTO JÚNIOR, 2002)

No entanto, como esse método é realizado muito cedo, poderia detectar alterações incompatíveis com a vida, o que dispensaria o exame caso fossem aguardadas mais algumas semanas de gestação. (PINTO JÚNIOR, 2002)

As contraindicações e complicações mais significantes para a realização do procedimento incluem: doença inflamatória pélvica aguda, miomas e estenose cervical, para os casos de via transcervical, em especial; sangramento vaginal, isoimunização materna pelo Rh

em virtude de indubitavelmente haver mistura de sangue materno-fetal, gemelaridade, dúvida sobre a vitalidade fetal, amniorrexe, infecções. (LAGES *et al.*, 2000)

Quando as vilosidades são colhidas com êxito, os resultados diagnóstico são obtidos em mais de 99% dos casos. No entanto, cerca de 2% das coletas levam a resultados ambíguos devidos a mosaicismo cromossômico, em especial o mosaicismo confinado à placenta onde há mosaico na placenta, mas não no feto. Nessas situações recomenda-se realização de amniocentese para confirmar se o feto realmente apresenta anomalia cromossômica. (JORDE, 2000; NUSSBAUM *et al.*, 2002)

Segundo Pinto Júnior, situações em que o risco de recorrência ou do aparecimento da alteração genética ultrapassa os 25%, sem dúvida alguma, o custo/benefício mostra-se plenamente justificável frente à diminuição da ansiedade. (PINTO JÚNIOR, 2002)

É um método seguro com uma taxa de perda fetal cerca de 1% superior à taxa básica (NUSSBAUM *et al.*, 2002). Quando é realizado antes da nona semana de gestação geralmente se observa, em cerca de 0,5% dos casos, redução de crescimento dos membros. (PINTO JÚNIOR, 2002)

A CVS mostra-se tão segura quanto a amniocentese quando realizada por pessoas experientes. No entanto, oferece a vantagem de detectar o defeito mais cedo e possibilitar o aborto seletivo ainda no primeiro trimestre da gestação. Portanto, deve ser eleita em detrimento da outra, particularmente nos casos em que houver um alto risco de o feto ser afetado e os pais optarem por terminar a gravidez. (ANTSACLIS *et al.*, 2002)

A gestante deverá ser alertada quanto às limitações do método que, em algumas situações, poderá alterar exames posteriores, como por exemplo, a dosagem de alfa-fetoproteína, bem como a respeito da possibilidade de haver resultados falsos que incluem os falso-positivos e os falso-negativos, sendo este último o mais conflitante uma vez que as células analisadas mostram-se citogeneticamente normais e ao nascimento é constada anomalia cromossômica. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Cordocentese

A cordocentese foi desenvolvida por Daffos na França em 1983 quando estudava o diagnóstico de doenças infectocontagiosas. (PINTO JÚNIOR, 2002)

Realizada entre a 19ª e 21ª semana de gestação, consiste na obtenção de amostra de sangue fetal a partir do cordão umbilical com cooperação ultra-sonográfica para auxiliar na visualização do local de implantação do cordão umbilical na placenta que é a região mais utilizada para o procedimento. A punção geralmente é realizada na veia umbilical, por ser mais

calibrosa e apresentar uma parede mais delgada, podendo acometer suas porções intra-hepática, livre ou de inserção na placenta. (NUSSBAUM *et al.*, 2002; REZENDE & MONTENEGRO, 2003; D'ERCOLE *et al.*, 2003)

Nas placentas que se mostram lateralizadas ou em posição ventral, a agulha seguirá um trajeto transplacentário enquanto que nas que estão dorsalmente localizadas, a via de acesso será transamniótica. (REZENDE & MONTENEGRO, 2003)

Essa técnica é utilizada para esclarecer os casos em que o resultado citogenético da amniocentese não foi suficiente ou quando o diagnóstico por DNA não é acessível à identificação de distúrbios detectados a partir de testes bioquímicos do plasma fetal ou células sanguíneas; análise hematológica; confirmação de mosaico; obtenção, em 72 horas, de diagnóstico citogenético fetal das gestações que apresentam alguma anomalia congênita detectada à ultrassonografia. Neste último caso, antes de se realizar a funiculocentese deve-se coletar 20ml de líquido para garantir a obtenção de cultura de células fetais. (PINTO JÚNIOR, 2002; NUSSBAUM *et al.*, 2002; JORDE, 2000)

Substituiu a fetoscopia, método extremamente arriscado, que consistia na visualização do feto através da introdução transabdominal de um endoscópio, para coleta de sangue e/ou tecido fetal. E, passou a ser o método mais utilizado com a finalidade de análise citogenética, hematológica, confirmação de mosaico, tendo atualmente grande aplicação para realização de transfusão sanguínea intraútero. (PINTO JÚNIOR, 2002; JORDE, 2000; LAGES *et al.*, 2000)

Método ampla utilização, com risco de perda fetal inferior a 2% (PINTO JÚNIOR, 2002; REZENDE & MONTENEGRO, 2003). A obesidade materna, o oligodrâmnio, o poliidrâmnio e a movimentação fetal excessiva são fatores que dificultam a realização da cordocentese (LAGES *et al.*, 2000). E as principais complicações além da perda fetal, são: amniorrexe, trabalho de parto prematuro, trombose da veia umbilical, bradicardia ou assístole, corioamnionite, hemorragias umbilical, placentária e materno-fetal. (D'ERCOLE *et al.*, 2003)

2.3 PERSPECTIVAS NO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-NATAL

Diagnóstico genético pré-implantação

Este tipo de teste diagnóstico permite a detecção de anomalias genéticas em estágios ainda mais precoces do desenvolvimento fetal e, está sendo aperfeiçoado pelo desenvolvimento de algumas técnicas como: fertilização *in vitro*, técnicas de micromanipulação – injeção de espermatozoides intracitoplasmática e biópsia de ovócito e corpúsculo polar; bem como técnicas de biologia molecular - PCR (reação em cadeia de polimerase) e FISH (hibridização de fluorescência *in situ*). Dentre esses testes, tem-se que a biópsia a partir do blastômero ou do

corpúsculo polar, são pré-requisitos para a realização do diagnóstico genético pré-implantação. (HANSON *et al.*, 2001)

Através da utilização de um microscópio e de uma micropipeta, retira-se uma única célula dentre oito que compõem o blastômero originado por fertilização *in vitro*. Posteriormente, são aplicadas as técnicas de PCR e FISH para identificação de possíveis alterações. Caso não seja encontrada qualquer anomalia, a implantação do blastômero é realizada sem que se observe qualquer efeito detrimental no embrião em virtude do procedimento. (MANGE & MANGE, 1999)

O diagnóstico pré-implantação deve ser indicado apenas para casais com elevada predisposição hereditária para algumas doenças que levam à morte precoce do concepto, ainda não apresentam cura ou o tratamento ainda está em estudo (HANSON *et al.*, 2001). Ou ainda, para aquelas mulheres que se submeterem à fertilização *in vitro*. (KUMAR & O'BRIEN, 2004)

Segundo Kumar & O'Brien (2004), esta técnica tem sido difundida como sendo bastante segura para diagnóstico precoce de anomalias cromossômicas oriundas de translocações parentais balaceadas e rearranjos cromossômicos.

As principais doenças genéticas que podem ser detectadas por este método são a distrofia muscular de Duchenne, X-Frágil, fibrose cística, doença de Tay-Sachs, síndrome de Lesch-Nyhan, β -Thalassemia, síndrome de Marfan, distrofia Miotônica, doença de Huntington. (MANGE & MANGE, 1999)

Como se trata de uma técnica ainda em fase de aprimoramento, algumas vezes a PCR pode falhar na detecção de alelos, em especial nos casos de heterozigose, e então, diagnosticar uma normalidade quando na verdade têm-se uma anormalidade. Portanto, estão sendo pesquisados testes mais sensíveis para evitar essas situações. (JORDE, 2000)

Diagnóstico de células fetais circulantes

Esta é outra técnica que ainda encontra-se em fase de desenvolvimento, mas que apresenta a grande vantagem de não ser invasiva e, portanto não acarretar risco para a gestação.

Como dito anteriormente, células fetais podem passar para a circulação materna durante a gestação. Portanto, a partir de uma amostra de sangue materno, isolam-se células fetais para determinação do sexo, análise cromossômica e diagnóstico molecular via FISH, para identificação, principalmente, das trissomias do 21 e 18, e PCR para alguns distúrbios monogênicos. (NUSSBAUM *et al.*, 2002; JORDE, 2000)

Ainda é questionável qual tipo de células que deve ser isolada para realização do teste, uma vez que, os linfócitos fetais, por permanecerem na circulação materna durante um longo

período de tempo, impossibilitam a realização do método em duas gestações consecutivas (MANGE & MANGE, 1999). Por isso, alguns protocolos utilizam as hemáceas nucleadas fetais, que podem ser isoladas das hemáceas maduras maternas, a partir da sexta semana de gestação, por meio de técnicas de distribuição celular e de identificação de receptores específicos de eritroblastos. (JORDE, 2000)

Os principais fatores limitantes deste teste relacionam-se ao pequeno número de células fetais na circulação materna e a disponibilidade de um único e confiável marcador para essas células. (KUMAR & O'BRIEN, 2004)

2.4 A ÉTICA E O DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Há vários dilemas éticos que envolvem o diagnóstico pré-natal de doenças genéticas uma vez que, conquanto seja provado que a grande maioria (98%) dos exames diagnósticos dão resultados satisfatórios (JORDE, 2000), ou seja, que o feto está livre de qualquer anomalia, existe uma boa parcela dos casos em que esses resultados não o são. Portanto, “se for descoberto que o feto é portador de uma mutação responsável por uma doença grave irreversível, incompatível com uma vida normal, é justo condená-la a nascer para uma vida de sofrimento? Devemos nos conformar ou batalhar para que nossa legislação acompanhe os avanços científicos? Isto é, que apoie a interrupção médica da gestação em casos de fetos com doenças genéticas graves e irreversíveis, desde que este seja o desejo dos pais?” (ZATZ, 2002)

Sabendo que o resultado dos testes não mudam com o tempo e que eles podem influenciar o futuro de uma família e/ou indivíduo, surgem aí outras questões éticas que devem ser discutidas. (ZATZ, 2002)

- “Quem deve regular a produção de testes genéticos, a sua qualidade e o acesso à população?”
- Quem deve ser responsável pela interpretação dos resultados e pelo aconselhamento genético?
- Quando oferecer testes?
- Quem vai controlar a confidencialidade dos resultados? Empregados e companhias de seguro-saúde terão acesso às informações?”(ZATZ, 2002)

Um grande problema ético que os geneticistas vêm enfrentando, é o fato de alguns casais estarem querendo se beneficiar da técnica de fertilização *in vitro* e do diagnóstico pré-implantação não para evitar a ocorrência de distúrbios graves que colocam a vida do feto em

risco, mas para a escolha do sexo por motivos não geneticamente justificáveis. Isso é preocupável porque distorce a verdadeira intenção desta prática.

O ponto que mais merece discussão é a análise da decisão dos pais sobre a realização do aborto, pois algumas vezes ela não é eticamente aceitável por não envolver anomalias prejudiciais à vida da criança.

2.5 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético consiste na comunicação entre o profissional e o indivíduo que procurou o serviço de diagnóstico pré-natal e/ou sua família, com o intuito de informá-los a respeito do risco de ocorrência ou recorrência de anomalias genéticas. Por conseguinte, ele busca ampliar a compreensão dos indivíduos a respeito de todas as implicações que estão relacionadas à doença genética em questão; mostrar as opções que a medicina atual oferece para terapêutica ou profilaxia; oferecer apoio psicoterapêutico. (PINTO JÚNIOR, 2002)

As prioridades do aconselhamento genético frente ao diagnóstico pré-natal dizem respeito à defesa dos interesses dos indivíduos e suas famílias uma vez que busca ajudar às famílias sob risco de ocorrência ou recorrência de defeitos genéticos a tomar decisões racionais quanto à procriação; permitir que o casal se prepare psicologicamente para o nascimento de uma criança afetada; apoiar e tentar reduzir a ansiedade desses indivíduos; dar opções para conduta adequada diante o nascimento de uma criança afetada nos períodos da gestação, parto e pós-parto. (PINTO JÚNIOR, 2002; NUSSBAUM *et al.*, 2002; JORDE, 2000)

Em resumo ele busca defender o bem-estar de indivíduos ou famílias, ajudando-os a resolver problemas de natureza genética, tentando esclarecer-lhe dúvidas e diminuindo ou evitando sofrimentos e preocupações.

Nos últimos anos, avanços no campo da biologia molecular têm trazido boas perspectivas para o aconselhamento genético de indivíduos com fetos portadores de anomalias genéticas pelo fato de apresentar cada vez mais, uma maior precisão diagnóstica. Isso permite confirmar o diagnóstico sem haver necessidade da realização de outros exames invasivos e pouco informativos. (ZATZ, 2002)

REFERÊNCIAS

- ANTSACLIS, A. *et al.* Second-trimester amniocentesis vs. Chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. **Ultrasound Obstet Gynecol**, [S.l.], v.20, p.476-481, 2002.
- CAMPANA, S. G.; CHAVEZ, J. H.; HAAS, P. Diagnóstico laboratorial do líquido amniótico. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, [S.l.], v.39, n.3, p.215-218, 2003.
- CHODIRKER, B. N. *et al.* Genetic indications for prenatal diagnosis. **J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.**, [S.l.], v.23, n.6, p.525-531, jun.2001.
- CHODIRKER, B. N. *et al.* Techniques de diagnostic prénatal. **J. Obstet. Gynaecol. Can**, [S.l.], v.23, n.7, p.625-634, jul.2001.
- CIRIGLIANO, V. *et al.* Rapid prenatal diagnosis of aneuploidias and zygosity in multiple pregnancies by amniocentesis with single insertion of the needle and Quantitative Fluorescent PCR. **Prenatal Diagnosis**, [S.l.], v.23, p.629-633, 2003.
- D'ERCOLE, C. *et al.* Prenatal screening: invasive diagnostic approaches. **Childs. Nerv. Syst.**, [S.l.], v.19, p.444-447, 2003.
- HANSON, C. *et al.* Preimplantation genetic diagnosis (PGD): The Gothenburg experience. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, Dinamarca, v.80, p.331-336, 2001.
- JORDE, L. B. *et al.* **Genética médica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p.244-250.
- KUMAR, S.; O'BRIEN, Anna. Recent developments in fetal medicine. **BJM**, [S.l.], v.328, n.24, p.1002-1006, abr.2004.
- LAGES, A. F. *et al.* **Ginecologia & Obstetrícia**. 2.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2000, p.739-742, 745-753.
- MANGE, E. J.; MANGE, A. P. **Basic Human Genetics**. 2.ed. Sunderland: SINAUER, 1999, p.422-429.
- MURTA, C. G. V.; MORON, A. F.; ÁVILA, M. A. P. de. Dopplervelocimetria no Rastreamento de Aneuploidias no Primeiro Trimestre da Gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, [S.l.], v.23, n.5, p.291-298, jun.2001.
- NUSSBAUM, R. L.; McINNES, R. R.; WILARD, H. F. **Thompson e Thompson: genética médica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, cap.18.
- PINTO JÚNIOR, W. Diagnóstico pré-natal. **Ciênc. Saúde coletiva**, [S.l.], v.7, n.1, p.139-157, 2002.
- REZENDE, J. de; MONTENEGRO, C. A. B. **Obstetrícia Fundamental**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.97-111.

SILVA, T. E. da *et al.* Ultra-sonografia obstétrica. **GO Atual**, São Paulo, ano IX, n.3, p.07-13, 2000.

ZATZ, Mayana. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. **Ciênc. Saúde coletiva**, [S.l.], v.7, n.1, p.85-99, 2002