



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Centro de Ciências da Saúde

Maternidade Escola

Thalita Amado Mayer

Protocolo para os Procedimentos Invasivos em Medicina Fetal

Rio de Janeiro

Agosto/2024

Thalita Amado Mayer

Protocolo para os Procedimentos Invasivos em Medicina Fetal

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Maternidade Escola
da Universidade Federal do Rio de
Janeiro, para obtenção de título de
especialista em Medicina Fetal.

Orientador: Prof. Dr. Cristos Pritsivelis

Rio de Janeiro

2024

RESUMO

INTRODUÇÃO: O advento da medicina fetal possibilitou o rastreio de diversas anomalias congênitas ainda no período pré-natal. Nos últimos tempos ter uma triagem melhor realizada das categorias com maior risco para doenças cromossômicas ou gênicas fetais, já no primeiro trimestre da gestação, utilizando o rastreamento combinado e/ou o teste não invasivo pré-natal é possível selecionar, com mais certeza, as gestantes que irão precisar da propedêutica invasiva

OBJETIVOS: Confeccionar um protocolo para realização de procedimentos fetais diagnósticos invasivos do serviço de medicina Fetal da maternidade escola da UFRJ e realizar Revisão bibliográfica sobre procedimento invasivo diagnostico fetais.

MATERIAL E MÉTODOS: Revisão da literatura médica e resoluções relacionadas aos procedimentos fetais invasivos para diagnostico e/ou tratamento.

JUSTIFICATIVA: O tema é de grande importância uma vez que os procedimentos fetais invasivos proporcionam a obtenção de material placentário e/ou fetal para análise laboratorial e permite o diagnóstico de alterações cromossômicas, infecções congênitas e anemia fetal, entre outros.

Resultado: Elaboração do protocolo assistencial de procedimentos invasivos em medicina fetal realizado na maternidade escola da UFRJ.

Discussão: Com base no levantamento da literatura e das normativas disponíveis a formulação de um protocolo assistencial é de grande importância por otimizar resultados e minimizar conflitos, uma vez que cada técnica precisa ser bem escolhida de acordo com a idade gestacional e do material que será estudado.

Conclusão: A elaboração deste protocolo teve como desfecho a formulação de uma base científica de qualidade para o apoio da equipe de saúde na tomada de decisões, e na uniformização das condutas. O protocolo será publicado em homepage da Maternidade Escola da UFRJ.

Palavras-chave: “diagnostico pré natal”, “amniocentese”, “biopsia” e “cordocentese”.

Lista de Abreviações

BV - Biópsia de vilo

β -HCG livre - betagonadotrofina coriônica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CMV - citomegalovirus

HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IEC - Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer

IPPMG - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

ME-UFRJ - Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

MEC- Ministério da Educação

MS - Ministério da Saúde

NIPT - teste não invasivo pré-natal

PAPP-A - proteína plasmática A específica da gestação (PAPP-A)

PCR - reação de cadeia da polimerase

STFF - síndrome de transfusão feto-fetal

SISREG - Sistema de regulação do município do Rio de Janeiro

SER - Sistema estadual de regulação

TA - Via transabdominal

TC – Via transcervical

TRAPS - Twin Reversed Arterial Perfusion

TAPS - Anemia – Policitemia

Sumario

1. Introdução	6
1.1 Objetivo	7
1.2 Justificativa	7
1.3 Material e Métodos.....	7
1.4 Local do Estudo	8
1.5 Aspectos Éticos	8
2. Referencial Teórico	8
3. Protocolo.....	12
3.1 Biopsia de Vilo	12
3.2 Amniocentese	14
3.3 Cordocentese.....	17
3.4 Ponderações previas ao procedimento	18
3.5 Aspectos Laboratoriais	19
4. Discussão.....	20
5. Conclusão.....	22
6. Referencia Bibliográfica.....	23
 Anexo 1	25
Anexo2	26
Anexo 3	28
Anexo 4	30
 Apêndice	33

1. Introdução

Este protocolo descreve os principais aspectos dos procedimentos diagnósticos invasivos, sejam eles genético, infeccioso ou etiológico. São tratados os métodos mais utilizados, suas indicações, riscos, complicações, técnicas e períodos que devem ser realizados.

Ultimamente, com uma seleção dos grupos de riscos para doenças cromossômicas ou gênicas fetais melhor realizadas, já no primeiro trimestre da gestação, utilizando o rastreamento combinado e/ou o teste não invasivo pré-natal ([NIPT] _ técnicas diagnósticas em células fetais livres no soro materno), é factível selecionar, de forma mais exata, as gestantes que necessitarão de propedêutica invasiva, observando queda no número de indicações desnecessárias desses procedimentos. (FEBRASGO, 2021)

Os principais procedimentos invasivos em medicina fetal são amniocentese, Biopsia de vilo e Cordocentese. Utilizados com o objetivo tanto diagnóstico quanto de tratamento. O diagnóstico precoce possibilita a seleção de um grupo de fetos candidatos à terapia intra-útero, à interrupção programada da gestação e ao aconselhamento do casal sobre seu futuro reprodutivo. (FEBRASGO, 2021)

A amniocentese consiste na aquisição de uma amostra de líquido amniótico para realização de testes laboratoriais para avaliar a saúde fetal. Este pode ser realizado, uma vez que este líquido é amplamente composto de substâncias fetais: urina, secreções, células esfoliadas e transudato. Este procedimento também pode ser realizado para fins terapêuticos com objetivo de remover o excesso de líquido amniótico e reduzir o volume e a pressão do líquido no útero. O que se denomina amniorredução. (Ghidini A. 2024).

Já a Biopsia de Vilo pode ser realizada mais precocemente o que encurta o tempo de espera por informações sobre o feto. Se os resultados levarem a uma decisão de interrupção da gravidez, a mesma pode ser realizada em uma idade gestacional mais precoce e com menos riscos do que se fosse realizado no meio do segundo trimestre. No entanto, os resultados da biopsia de vilo têm maior taxa de incerteza diagnóstica do que a amniocentese e o procedimento tendem a ser menos seguro do que a amniocentese do segundo trimestre. (Ghidini A. 2024).

E a cordocentese representa uma das maneiras de obtenção de sangue fetal. O sangue é coletado para auxiliar na avaliação diagnóstica de distúrbios fetais e para fins terapêuticos como na administração intravenosa de medicamentos ou hemoderivados. Este possui um grau relativamente alto de risco e pode ter complicações letais, além da dificuldade na interpretação dos resultados por haver uma disponibilidade limitada de valores laboratoriais fetais normativos ao longo da gestação (Ghidini A. 2024).

1.1 Objetivos

- 1) Confeccionar um protocolo para realização de procedimentos fetais diagnósticos invasivos do serviço de medicina Fetal da maternidade Escola da UFRJ
- 2) Realizar Revisão bibliográfica sobre procedimento invasivo diagnóstico fetais

1.2 Justificativa

Há necessidade de padronizar e facilitar o fluxo de atendimento das pacientes que necessitem da realização de procedimentos fetais invasivos tanto para diagnóstico e/ou para tratamento, como a amniocentese a biopsia de vilos ou a cordocentese. Uma vez que, no Serviço de Medicina Fetal da Maternidade Escola da UFRJ há uma grande demanda para execução desses tipos de procedimentos por ser um hospital de referência para malformações fetais.

1.3 Material e Métodos

O protocolo assistencial foi confeccionado utilizando-se de revisão da literatura médica e resoluções relacionadas aos procedimentos invasivos para diagnóstico e ou tratamento em medicina fetal.

A revisão da literatura médica foi realizada nas plataformas PubMed e UptoDate, sem restrição de tempo ou tipo de publicação e com os descritores “diagnóstico pré natal”, “amniocentese”, “biopsia” e “cordocentese”. A seleção foi por avaliação qualitativa dos artigos.

1.4 Local do Estudo

A Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ) é instituição de ensino certificada, pela Portaria interministerial do Ministério da Educação (MEC) e Ministério da Saúde (MS), segundo Portaria interministerial MEC/MS - IM/MEC/MS Nº 2160 de 30/09/2013 e a PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 2.302, DE 30 DE JULHO DE 2018.

Encontra-se localizada na cidade do Rio de Janeiro no sudeste do Brasil. É vinculada à Universidade Federal do Rio de Janeiro e recebe alunos de graduação e pós-graduação das faculdades da área da saúde. É unidade de referência da área programática AP 2.1 do município do Rio de Janeiro (BRASIL, 2013) e atende à demanda de forma espontânea e referenciada. Realiza atendimento de pré-natal de baixo e alto risco que inclui as consultas médicas e da equipe multiprofissional, todos os exames de ultrassonografia e/ou dopplerfluxometria necessários, e os exames laboratoriais.

1.5 Aspectos Éticos

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Foi elaborado consoante a Resolução CNS 466/2012 e obedece a Circular 166/2018-CONEP/SECNS/MS, que determina que todos os estudos sejam previamente submetidos ao CEP, antes de qualquer divulgação. O mesmo foi aprovado mediante número 7.085.788 em 18 de setembro de 2024 (anexo4)

2. Referencial Teórico

O rastreamento para aneuploidia no pré-natal iniciou-se na década de 1970, tendo como a principal indicação a idade materna. A utilização da idade materna maior ou igual a 35 anos, como ponto de corte para indicação de pesquisa do cariótipo fetal, apresenta uma sensibilidade de próxima a 30%. (Mario Kohatsu et al.2012)

Na década de 1990, começou o rastreamento bioquímico de segundo trimestre com a análise da alfafetoproteína, betagonadotrofina coriônica (β -HCG) e

estriol não conjugado do plasma materno, com sensibilidade de 60% para uma taxa de falso positivo de 5% para trissomia do 21. (Mario Kohatsu et al.2012)

Com a evolução dos equipamentos de ultrassonografia, o rastreamento foi adiantado para o primeiro trimestre através da avaliação da translucência nuchal. A combinação da translucência nuchal com a dosagem das proteínas no sangue materno, a fração livre da betagonadotrofina coriônica (β -HCG livre) e proteína plasmática A específica da gestação (PAPP-A) aumentam a sensibilidade para 90% com a mesma taxa de falso positivo. Uma das vantagens do rastreamento combinado é a diminuição de casos com indicação de procedimento invasivo, reduzindo a exposição de gestantes ao risco do procedimento. (Mario Kohatsu et al.2012)

Já o diagnóstico efetivo de anormalidade cromossômica no período antenatal só é viável com a realização de procedimentos invasivos e análise de tecidos fetais ou de seus anexos, como trofoblasto, líquido amniótico e sangue fetal. (Ball.2004)

Os Procedimentos invasivos realizados em medicina fetal são caracterizados como punções feitas pelo abdome materno que objetiva a retirada de algum material placentário e /ou fetal para avaliação laboratorial que permite o diagnóstico de alterações cromossômicas, infecções congênitas, anemia fetal, entre outros. A técnica a ser utilizada para a obtenção deste material depende de algumas condições como idade gestacional e o tipo de análise laboratorial desejada.

A maioria dos procedimentos fetais invasivos são realizados na sala de ultrassom, de forma relativamente simples, segura, com técnica asséptica, anestesia local, e guiados por ultrassonografia em tempo real. (Ghi T,et al 2016)

Os mesmos devem ser realizados por profissionais capacitados, com treinamento e experiência na realização dos procedimentos invasivos. Por serem invasivos, podem trazer riscos para a gestante e para o bebê, sendo importante esclarecer a paciente esses riscos e prepara-la para os resultados, sempre reforçando que nenhum procedimento é terminantemente obrigatório, mas uma escolha e decisão da paciente se quer ou não realizar (Mario Kohatsu et al.2012)

Os pais devem considerar os riscos em relação aos benefícios de fazer um procedimento invasivo e de saber se o bebê tem uma anomalia. Por exemplo, eles devem ponderar se o fato de não saber o resultado do exame lhes causaria ansiedade. Eles devem pensar sobre como utilizariam as informações se descobrissem que o bebê tem uma anomalia. E considerar se fariam um aborto ou não. Se não fariam, é importante julgar se ainda desejam saber sobre uma anomalia antes do nascimento (por exemplo, para preparem-se psicologicamente) ou se esta informação apenas iria provocar sofrimento. Para alguns pais, os riscos superam os benefícios de saber se o bebê tem alguma anomalia cromossômica; então, eles optam por não fazer os exames. (Mario Kohatsu et al.2012)

Contudo às vezes, os futuros pais decidem não realizar os exames não invasivos de rastreamento e prosseguir diretamente para os exames genéticos pré-natais invasivos (tais como a biópsia das vilosidades coriônicas ou a amniocentese), principalmente se o casal tiver um risco elevado de ter um bebê com uma anomalia genética.

A análise Laboratorial para pesquisa genética pode ser realizada por inúmeras técnicas entre elas temos:

- Cariótipo: É método apropriado para a identificação de todas as aneuploidias, incluindo trissomias. Como a técnica depende da análise da metáfase em células cultivadas, o resultado não está disponível antes de 7 a 14 dias após a obtenção da amostra. Mosaicismo pode não ser detectado, caso não esteja presente na linhagem de células obtidas e analisadas pelo teste; contudo, falha de cultura é incomum tanto para Biópsia de vilo como para amniocentese, exceto em caso de tecido advindo de natimorto. (Ghi T,ET al 2016)

- Hibridização in situ por fluorescência: Apesar de método acurado para a detecção de aneuploidias do painel cromossômico comum (13, 18, 21, X e Y), há resultados falso-positivos e falso-negativos, em caso de resultado anormal, não deve ser considerado diagnóstico, e sim teste de rastreio. Em geral, os resultados são fornecidos em dois dias.(Toutain ET al 2010)

- Hibridização genômica comparativa de matriz (aCGH) que é uma técnica citogenética molecular que é capaz de detectar a presença de variantes de número de cópias (CNVs) dentro do genoma (Jansen FA et al 2015)

- Microarray cromossômico: Essa técnica pode detectar anomalias cromossômicas (exceto translocações balanceadas e triploidia), assim como alterações submicroscópicas muito pequenas para a detecção por cariótipo comum, mas que podem causar alterações fenotípicas. Pode ser realizada diretamente (tempo de análise rápido de três a sete dias) ou em células após a cultura, provendo resultados mesmo em caso de células não viáveis como no caso de óbito fetal. A análise de microarray cromossômico identifica anormalidades cromossômicas clinicamente significativas em 6% dos fetos com anomalias na ultrassonografia que apresentaram cariótipo normal. Logo, recomenda-se que esse seja o método de escolha, nos casos de paciente submetida a teste diagnóstico pré-natal por anormalidade estrutural detectada na ultrassonografia. (Jansen et al 2015)

- Sequenciamento do exoma é uma das ferramentas para diagnosticar distúrbios genéticos a sua implementação clínica no período pré natal é factível e pode influenciar a tomada de decisão dos pais e o manejo pré e perinatal. O Exoma consegue sequenciar todos os genes codificadores de proteínas e é capaz de detectar variantes de nucleotídeo único e pequenas duplicações ou deleções (Maayke A et al 2019)

- Reação em cadeia da polimerase (PCR) detecta trissomia 13, 18, 21 e aneuploidia dos cromossomos sexuais (Maayke A et al 2019)

O diagnóstico definitivo de infecção fetal só é possível por meio de testes invasivos, comumente devido a obtenção de líquido amniótico por amniocentese ou, ocasionalmente, por amostragem de sangue do cordão umbilical fetal. A análise em busca de infecções congênitas pode ser realizada a partir da avaliação de reação de cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico em busca do DNA do patógeno investigado, assim como através de cultura do sangue fetal coletado pela cordocentese. (Khalil ET al 2020)

3. Resultado: Protocolo

Os Procedimentos invasivos em medicina fetal são punções feitas através do abdome da mãe que objetivam a retirada de material placentário e/ou fetal para análise laboratorial. Esses procedimentos são ofertados as gestantes, sem cunho obrigatório, uma vez que cabe a paciente a decisão de realizar ou não. Estes são realizados para avaliação genética quando há alguma alteração no rastreamento de aneuploidia e para avaliação de possível infecção congênita. Porém cada procedimento tem suas peculiaridades e indicações

3.1 Biopsia de Vilo

A biópsia de vilo (BV) é a obtenção de uma amostra de tecido trofoblástico placentário guiada por ultrassonografia. A BV possibilita o diagnóstico pré-natal de qualquer condição em que diagnóstico citogenético e bioquímico/molecular ou análise de DNA sejam possíveis. (Ghi T, et al 2016)

A Biopsia de Vilo é oferecida nas seguintes situações:

- Filho anterior afetado por anomalia cromossômica ou desordem genética;
- Pai/Mãe carreador de translocação balanceada ou outra desordem cromossômica estrutural;
- Pai/Mãe carreador de desordem monogênica (p. ex., mendeliana ou gene único);
- Ambos os pais carreadores de doença autossômica recessiva ou de desordem genética específica (p. ex., fibrose cística);
- Mãe carreadora de doença ligada ao X;
- Anomalia congênita diagnosticada em ultrassonografia de primeiro trimestre;
- Resultado anormal em qualquer teste de rastreio de aneuploidia.

Período de Realização:

A BV deve ser realizada com 11^º semanas de gestação até a 15^º semana + 6 dias. A amniocentese é escolhida em idade gestacional ≥ 16 semanas, pois é tecnicamente mais simples e poupa a incerteza diagnóstica vinculada ao mosaicismismo confinado à placenta (Ghi T, et al 2016)

Técnica

O procedimento pode ser feito pela via transabdominal (TA) ou transcervical (TC) sob guia ultrassonográfica contínua, a juízo do operador, não havendo diferenças clínicas expressivas entre as técnicas tanto de perda fetal como de suficiência da amostra. (Ghi T,et al 2016)

Biopsia de Vilo Transabdominal: Inicialmente faz-se a escolha do local de punção de maior extensão placentária. O procedimento é associado à dor discreta, e a anestesia local pode ser aconselhada. A agulha de 20 gauge é a mais utilizada, adentrando o eixo longo placentário, após assepsia local. Após a remoção do mandril, uma seringa com 5 mL de meio de cultura é conectada, sendo realizada pressão negativa para aspirar as vilosidades. (FEBRASGO, 2021.)

Depois do procedimento, a vitalidade fetal deve ser avaliada e a qualidade da amostra deve ser analisada visualmente (Uma quantidade mínima de 5 mg de vilosidades em cada amostra é necessária para atingir um resultado válido). Falha do procedimento é descrita em 2,5% a 4,8% dos casos. Na situação de gestação múltipla, é importante a determinação da corionicidade, pois essa irá apontar o número de amostras precisas. (Ghi T,et al 2016)

Monocoriônicos: somente uma amostra é necessária. Pode-se preferir obter amostras de ambos os fetos se houver uma anomalia presente;
Dicoriônicos: a execução de BV em gêmeos dicoriônicos demanda alta capacitação técnica. Pois é essencial assegurar que amostras separadas serão colhidas e nomeadas corretamente. O procedimento é parecido ao efetuado para a gestação única, porém com duas punções. (Ghidini A. 2024).

Complicações

- Perda fetal: o risco foi considerado em gestações únicas em torno de 1%. Estudos recentes apontam taxas de até 0,22%.
- Sangramento vaginal: é citado em 10% dos casos. Mais corriqueiro após abordagem TC (30%) do que TA.
- Rotura de membranas amnióticas após BV é muito rara, ocorrendo após < 0,5% dos procedimentos.
- O risco de corioamnionite e infecção uterina é muito baixo (1-2/3.000).

Falha de cultura do material ocorre em menos de 0,5% dos casos. Casos de mosaicismo placentário são notados em 1% dos procedimentos e amniocentese deve ser aconselhada para distinção entre mosaicismo verdadeiro e mosaicismo confinado à placenta. (Ghi T, et al 2016)

3.2 Amniocentese

Amniocentese reporta-se à técnica de aspiração de líquido amniótico da cavidade uterina usando uma agulha através da via TA. (FEBRASGO, 2021.)

A amniocentese é oferecida nas seguintes situações:

- Estudos cromossômicos e genéticos pré-natais;
- Diagnóstico de infecção fetal;

Período de realização

Amniocentese com a finalidade de diagnóstico genético é, frequentemente, realizada entre 16 e 24 semanas de gestação, mas pode ser feita em qualquer idade gestacional após esse período. Estudo randomizado evidenciou que a amniocentese precoce (11 + 0 a 12 + 6 semanas) está relacionada a taxas maiores de perda fetal, pé torto e perda de líquido amniótico, se comparada à amniocentese no segundo trimestre. Isso pode ser devido à presença do celoma extraembrionário no primeiro trimestre ou mesmo a quantidade reduzida de líquido amniótico na cavidade amniótica. (Giorlandino C et al, 1994)

A amniocentese realizada para identificação de infecção congênita deve ser feita após 6 a 8 semanas da infecção materna inicial, isto quando for análise por

reação de cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico. Adicionalmente, a diurese fetal não está bem constituída até pelo menos 18 – 20 semanas de gestação, logo a amniocentese possivelmente será negativa antes disso pois o vírus não será eliminado na urina em concentração suficiente. Ou seja, a amniocentese deve ser postergada para depois de 18 – 20 semanas de gestação e, preferencialmente, após 8 semanas do início da infecção materna. (Khalil A,2020)

É importante lembrar a família que a confirmação da infecção fetal não significa que necessariamente o feto será afetado pelo patógeno. Um feto infectado pode não apresentar anomalias estruturais detectadas na ultrassonografia ou na imagem pós-natal, mas os mesmos devem ser acompanhados a longo prazo.

A infecção fetal por citomegalovírus (CMV) é diagnosticada pela detecção do DNA do CMV no líquido amniótico por análise do PCR. A amniocentese deve ser realizada após 8 semanas do tempo estimado do início da infecção materna e após 20 semanas de gestação. Pois, o surgimento do vírus no líquido amniótico depende do tempo que o vírus leva para cruzar a placenta e para sua excreção na urina fetal. (Khalil A,2020)

A infecção fetal por toxoplasmose deve ser diagnosticada pela identificação de DNA de *Toxoplasma* após análise de PCR do líquido amniótico. A amniocentese deve ser realizada pelo menos 4 semanas após a infecção materna e após 18 semanas de gestação. As famílias devem ser salientadas que a sensibilidade dos métodos moleculares atuais na detecção do DNA do *Toxoplasma* no líquido amniótico é $\leq 90\%$ e, portanto, resultados falso negativos podem acontecer se a concentração de DNA for baixa. No entanto, esses casos podem ter um prognóstico melhor, pois títulos baixos de DNA estão relacionados a manifestações menos graves na criança. (Khalil A,2020)

Já a infecção fetal por Rubéola pode ser confirmada por amniocentese com a identificação do DNA viral no líquido amniótico usando PCR. Esta normalmente é postergada após 6 semanas da infecção materna e para depois de 18 – 20 semanas de gestação, quando a micção fetal está bem estabelecida. (Khalil A,2020)

No caso de infecção materna pelo Zikavirus a amniocentese só deve ser realizada após 20 semanas de gestação. (Khalil A,2020)

Técnica

Geralmente, busca-se por um bolsão vertical de líquido amniótico isento de partes fetais e cordão umbilical. Se possível, poupa-se a passagem transplacentária devido a uma maior associação a sangramento, contudo dados recentes indicam que a taxa de perda fetal pós-procedimento não é diferente para abordagens transplacentárias ou não transplacentárias. (Giorlandino C et al, 1994)

Após assepsia, realiza-se a anestesia local e logo após introduz-se uma agulha de 20-22 gauge sob guia ultrassonográfica contínua. Sugere-se a entrada firme para evitar ruptura da membrana amniótica. Ao ser alcançada a cavidade amniótica, são aspirados entre 20 ml de líquido amniótico. Com o fim da aspiração, a agulha é retirada sob visualização contínua e a vitalidade fetal é avaliada imediatamente após. A paciente deve ser orientada sobre a probabilidade de episódios de cólicas e sangramento vaginal discreto ou perda de pequena quantidade de líquido. Caso ocorra sangramento intenso, perda contínua de líquido amniótico, cólicas fortes e persistentes ou febre, é mandatória a reavaliação. (FEBRASGO, 2021)

Nas situações de gestação gemelar dicoriônica, utiliza-se técnica com duas entradas uma para cada gêmeo. Uma única punção é suficiente para gemelares monocoriônicos sem evidência de anomalias e com crescimento concordante. Em gestações monocoriônicas com alterações discordantes entre os fetos, a aquisição de amostras de líquido em ambas as cavidades é indicada. (Simonazzi G et al, 2010)

Complicação

- Perda fetal: o risco de perda fetal após amniocentese varia de 0,1% a 1%, ficando mais próximo ao limite inferior. Esse risco pode ser até 1,8 vez maior no caso de gêmeos.
- Perda de líquido amniótico: o risco aumenta até 24 semanas, variando entre 1% e 2%.
- Dano fetal: extremamente raro. Danos esporádicos já foram relatados, especialmente nos procedimentos não guiados por ultrassonografia,

incluindo trauma ocular, lesões cutâneas e cerebrais, trauma tendíneo ou de vasos fetais

- Infecção: o risco de corioamnionite ou infecção intrauterina é baixo (< 0,1%).
- Complicações maternas: incluem sepse e óbito, relatados em número extremamente pequeno de casos.
- Falha na cultura do material ocorre em 0,1% dos casos

3.3 Cordocentese

Técnica usada para acesso ao sangue fetal:

Punção do cordão umbilical – veia umbilical – guiada por ultrassonografia. A punção da veia umbilical pode ser diagnóstica ou terapêutica. As recomendações mais comuns para amostragem de sangue fetal são mosaicismos cromossômico após amniocentese e avaliação hematológica fetal. A Avaliação do sangue fetal deve ser restrita a condições clínicas em que a realização de procedimentos diagnósticos de baixo risco não forneça informações diagnósticas adequadas e/ou suficientes em tempo hábil. (Ghi T, et al, 2016)

Período de realização

A cordocentese deve ser realizada após 18 semanas completas de gestação, pois o perigo de perda fetal é aumentado antes desse período. (FEBRASGO, 2021.)

Técnica

Técnica deve ser realizada com a paciente em decúbito dorsal, é feita a assepsia do abdome inferior. Uma agulha de 20-22 gauge é inserida na veia umbilical sob visualização ultrassonográfica contínua. Em geral, é preferível a punção venosa na altura da inserção placentária do cordão, por ser a parte mais estável. Em casos de placenta anterior, esse acesso fica mais fácil, apesar de haver maior risco de hemorragia feto-materna. Em casos de placenta posterior, a punção de alça livre de cordão ou da porção intra-abdominal da veia umbilical pode ser efetuada. Uma vez que a agulha tenha atingido o alvo, a lavagem com solução salina pode ser usada para confirmar sua posição correta e então coleta-se em

seringa heparinizada de 1 a 4 mL de sangue, em seguida a agulha é removida sob visualização contínua e o local de punção é vistoriado para sinais de sangramento. (Ghi T,et al, 2016)

Após a viabilidade, é recomendado que o procedimento suceda em local próximo à sala de cirurgia devido à possibilidade de parto cesáreo de urgência. A frequência cardíaca fetal deve ser monitorada 1 a 2 horas após o procedimento com monitor externo. (Ghi T,et al, 2016)

Complicações:

- Perda fetal: o risco de perda fetal após cordocentese é de 1% a 2%.
- Hemorragia: sangramento do local de punção é a complicação mais comum, ocorrendo em 20% a 30% dos casos. Em caso de punção da artéria umbilical, o tempo de sangramento é significativamente maior do que o da punção venosa. Nos casos graves, as alternativas incluem o parto imediato, em fetos viáveis, ou a tentativa de reposição de volume.
- Bradicardia: bradicardia fetal transitória é descrita em 5% a 10% dos fetos. A maioria dos casos resolve-se espontaneamente em cerca de 5 minutos.
- Infecção: o risco de infecção (corioamnionite) é baixo, não estando a antibioticoprofilaxia aconselhada de rotina. Na gestação gemelar, o acesso a um sítio adequado para punção e realização da cordocentese pode ser mais difícil e o risco de complicações, mais significativo.

3.4 Ponderações prévias ao procedimento

1)Aconselhamento: Anteriormente à realização de qualquer procedimento invasivo, esclarecimento minucioso deve ser realizado pelo médico. A paciente ou o casal deve receber informações sobre o oferecimento do procedimento, benefícios e riscos do teste invasivo, diferenças entre os múltiplos testes em termos de momento de realização, técnica utilizada, complicações e a exatidão dos resultados, assim como falha em aquisição de amostras. Além disso, devem ser tratados o tempo e a forma de comunicação/recebimento dos laudos com

resultados, além de indicações para a procura de assistência médica de urgência após o teste, caso seja necessária. (Carvalho PR, Ribeiro CF, 2018)

2) Isoimunização: O status Rh materno e a presença de aloanticorpos séricos devem ser conferidos antes da realização do procedimento. Imunoglobulina anti-D (300 mcg intramuscular) deve ser administrada a mulheres Rh negativa não sensibilizada até 72 horas após o teste (Simonazzi G et al 2010)

3) Infecção Materna: Deve ser realizado rastreio infeccioso para vírus com transmissão sanguínea (hepatites B e C – HBV e HCV – e vírus da imunodeficiência humana – HIV) e aventada a possibilidade de transmissão vertical:

- Hepatite B: estudos mostram maiores taxas de transmissão vertical em mulheres cronicamente infectadas pelo HBV quando há carga viral alta. O risco não se mostrou maior nos casos em que a carga viral era baixa;
- Hepatite C: os dados são escassos, entretanto o risco de transmissão parece ser baixo;
- Imunodeficiência humana: após o ingresso da terapia antirretroviral, o panorama mudou drasticamente, com taxas de transmissão pós-procedimento variando entre 0% e 3% nas pacientes em tratamento. Não há dados suficientes para a avaliação do risco de transmissão após a realização de Biopsia de vilo ou Cordocentese. (Gagnon A et al 2014)

4) Consentimento: É considerada boa prática clínica a aquisição de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de procedimentos invasivos, bem como o fornecimento de laudo detalhado do procedimento ao médico pré-natalista. (Carvalho PR, Ribeiro CF, 2018)

3.5 Aspectos Laboratoriais

As principais técnicas utilizadas são: cariótipo, hibridização in situ por fluorescência e microarray cromossômico. Na Maternidade Escola é realizado:

- Cariótipo: É método apropriado para a identificação de todas as aneuploidias, incluindo trissomias. Como a técnica depende da análise da metáfase em células cultivadas, o resultado não está disponível antes de 7 a 14 dias após a obtenção da amostra. Mosaicismo pode

não ser detectado, caso não esteja presente na linhagem de células obtidas e analisadas pelo teste; contudo, falha de cultura é incomum tanto para Biopsia de vilo como para amniocentese, exceto em caso de tecido advindo de natimorto. (Ghi T,ET al 2016)

4. Discussão:

Com base no levantamento da literatura e das normativas disponíveis foi realizado um protocolo assistencial sobre os procedimentos invasivos em medicina fetal implementados na maternidade escola da UFRJ (ME/UFRJ). Cada procedimento tem suas particularidades e demandas distintas visando uma melhor organização do serviço e um atendimento de qualidade e seguro aos pacientes

A atualização deste protocolo é de total importância uma vez que os protocolos da ME/UFRJ são consultados, através de uma plataforma digital, por diversos serviços de obstetrícia em todo o Brasil atingindo desta maneira milhares de profissionais de saúde e capacitando-os a prestar uma assistência de excelência a inúmeras gestantes com todas as suas particularidades e complicações.

A maternidade escola da UFRJ (ME/UFRJ) tem como publico alvo mulheres com gestação de alto risco como hipertensão gestacional e/ou hipertensão crônica, Diabetes mellitus gestacional e/ou diabetes previa sem lesão de órgão alvo, gemelaridade monocorionica diamniotica, adolescentes, mulheres com história previa de cirurgia bariátrica e história previa de doença trofoblastica gestacional. Essas são acompanhadas por um serviço multidisciplinar, englobando médicos, enfermeiros, psicólogos, terapia ocupacional, nutricionista e isto, ao longo de toda a gestação. Além dessas, a ME/UFRJ também é referencia para o atendimento e assistência ao parto de gestantes acompanhadas algumas unidades Básicas de saúde. As gestantes dispõem de uma assistência ambulatorial e hospitalar, multiprofissional, com linhas de cuidado específicas programa de rastreio de risco do primeiro trimestre, planejamento familiar, genética pré-natal e medicina fetal.

O serviço desempenhado na ME/UFRJ visa proporcionar o ensino, por meio do desenvolvimento de modelos de assistência a saúde da mulher e da criança, pesquisa científica e inovação tecnológica em saúde perinatal, visando à formação e treinamento de profissionais de diversas áreas com compromisso social. Esta

missão é realizada através de um plano pedagógico integral que abrange o ensino da graduação em medicina, enfermagem, nutrição, serviço social, psicologia, fonoaudiologia, fisioterapia, saúde coletiva e pós-graduação, além da residência médica e multiprofissional. Entre elas, está a residência médica em ultrassonografia e medicina fetal disponível para médicos especialistas em ginecologia e obstetrícia que visa também, o treinamento e o ensino das técnicas dos procedimentos invasivos relatados nesse trabalho.

A Maternidade introduziu a ultrassonografia no Brasil (1974), o emprego do Doppler em obstetrícia (1986), a cordocentese e a transfusão intravascular intrauterina (1987), a fetoscopia e a utilização do laser em procedimentos intrauterinos (2004). Além desses, hoje em dia a ME/UFRJ proporciona cada um dos procedimentos invasivos descritos neste protocolo, e também cirurgia a laser para o tratamento de algumas patologias mais características da gemelaridade monocorionica diamniotica, como a síndrome de transfusão feto-fetal (STFF), restrição de crescimento intraútero seletiva, a sequência TRAPS (Twin Reversed Arterial Perfusion) e a sequência TAPS (Anemia - Policitemia) e a cirurgia intraútero para correção da mielomeningocele – procedimento realizado em parceria com neurocirurgiões do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IEC).

Os procedimentos invasivos em medicina fetal são realizados através do abdome da gestante com o intuito de retirada de material fetal para análise laboratorial. E cada técnica será melhor escolhida dependendo da idade gestacional e do material a ser estudado

A maneira de realização de cada procedimento invasivo é bem estabelecida e padronizada na literatura e por isso não foram observadas muitas diferenças na realização de cada um dos mesmos no levantamento bibliográfico e de outros protocolos assistenciais. O que ratifica o fato da ME/UFRJ realizar os procedimentos diagnósticos invasivos seguindo as principais recomendações das sociedades especializadas

Na realização destes procedimentos algumas técnicas podem ser realizadas para o resultado final como o cariótipo a hibridização in situ por Fluorescência e

Mucroarray. Na maternidade escola é disponibilizada apenas o cariótipo que engloba mais de 70% das alterações genéticas que mais acometem os fetos

No caso da avaliação de infecções congênitas, no nosso serviço é realizada a análise de PCR do líquido amniótico no laboratório de virologia do hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). As pacientes são oriundas do ambulatório específico em Toxoplasmose do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) e pacientes referenciadas através do sistema de regulação do município do Rio de Janeiro (SISREG)

A maternidade escola da UFRJ (ME – UFRJ) é referência para o estado do Rio de Janeiro em medicina fetal. As pacientes chegam até o serviço através do SISREG e/ou do sistema estadual de regulação (SER). Na unidade as mesmas são acompanhadas e/ou avaliadas quanto a alterações genéticas e infecções fetais congênitas por meio dos procedimentos invasivos realizados no serviço e contra referenciadas para seu município de origem quando não se faz necessário um seguimento intensivo pela medicina fetal.

5. Conclusão:

A elaboração deste protocolo teve como desfecho a criação de uma base científica de qualidade para o auxílio da equipe de saúde na tomada de decisões, e na uniformização das condutas. Assim, podendo contribuir para a segurança do paciente ao reduzir erros e orientar em condutas mais assertivas e com menos variabilidade.

Por isso este instrumento tem o potencial de guiar e auxiliar médicos na decisão e na realização de procedimentos invasivos com o mínimo de complicações e com maior êxito e qualidade para a paciente.

5. Referências bibliográficas:

- 1) Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al.; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):256-68.
- 2) Ghidini A. (2024). Diagnostic amniocentesis. Up To Date. Retrieved Feb 14, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-amniocentesis?search=amniocentese&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
- 3) Ghidini A. (2024). Chorionic villus sampling. Up To Date. Retrieved Apr 03, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/chorionic-villus-sampling?source=related_link
- 4) Ghidini A. (2024). Fetal blood sampling. Up To Date. Retrieved Mar 19, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/fetal-blood-sampling?search=cordocentese&source=search_result&selectedTitle=1%7E81&usage_type=default&display_rank=1
- 5) Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones CE, Malinge G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 128–151.
- 6) Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Propedêutica Invasiva Fetal . Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia, n. 21 São Paulo: FEBRASGO, 2021.
- 7) Rezende Filho J, Montenegro CA. Rezende Obstetrícia. 15rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2024
- 8) Kohatsu M, carvalho M.H, vieira Francisco R.P, aMoriM Filho A, ZuGaiB M. Análise dos resultados maternos e fetais dos procedimentos invasivos genéticos fetais: um estudo exploratório em Hospital Universitário. *Rev Assoc Med Bras* 2012; São Paulo, n 58, p. 703-708, Jun, 2012

- 9) Ball RH. Invasive fetal testing. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(2):159-62.
- 10) Toutain J, Epiney M, Begorre M, Dessuant H, Vandebossche F, Horovitz J, et al. First-trimester prenatal diagnosis performed on pregnant women with fetal ultrasound abnormalities: the reliability of interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) on mesenchymal core for the main aneuploidies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(2):143-6.
- 11) Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):27-35.
- 12) Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, et al. Transplacental amniocentesis: is it really a higherrisk procedure, *Prenat Diagn*. 1994;14:803-6.
- 13) Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):365.e1-5.
- 14) Carvalho PR, Ribeiro CF. *Propedêutica invasiva fetal*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 75/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).
- 15) Gagnon A, Davies G, Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, et al.; Genetics Committee. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(7):648-53
- 16) Maayke A. de Koning , Monique C. Haak , Phebe N. Adama van Scheltema , Cacha MPCD Peeters-Scho, et al.; From diagnostic yield to clinical impact: a pilot study on the implementation of prenatal exome sequencing in routine care. *GENETICS in MEDICINE*. 2019 21 (10): 2303-2310

ANEXO 1

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA

AMNIOCENTESE

Amniocentese é um exame realizado durante a gravidez, útil para avaliar as condições fetais, estudando o líquido amniótico. O líquido presente na cavidade amniótica contém células provenientes do corpo do feto. Estudando os cromossomos destas células é possível identificar anormalidades cromossômicas do feto. Este exame somente pode identificar certas condições, não pode identificar todas as anormalidades.

Antes de efetuar a amniocentese, será realizado um exame ultrassonográfico para localizar a posição do útero e da placenta, identificando com isso o melhor local para fazer a punção com o objetivo de diminuir os riscos de prejudicar a gravidez. Este exame de ultrassonografia também confirma mais uma vez a idade gestacional. A amniocentese é iniciada com aplicação de anestésico local na parede abdominal materna e então é introduzida uma agulha até o útero, onde é retirada uma quantidade de líquido amniótico (20ml). Para evitar complicações como sangramento, infecções e rotura das membranas amnióticas são tomadas precauções. Entretanto ainda que estes riscos sejam muito pequenos, não podemos garantir que estas complicações não ocorram. O abortamento espontâneo pode ocorrer em raras situações.

Os trabalhos publicados na literatura médica, entre eles o Estudo Colaborativo Canadense (1977) e Americano (1978) concluíram que a amniocentese aumenta o risco de perdas gestacionais em 0,5%, ou seja, 1 caso em cada 200 procedimentos. A maioria das publicações aponta a amniocentese como um procedimento seguro com taxas de perdas gestacionais que variam de 0,2 a 0,5%. Caso seja solicitada pesquisa do cariótipo é necessário obter cromossomos para estudá-los, o líquido é submetido a um processo de incubação especial denominado "cultivo". Este é um processo delicado e que, às vezes, por várias razões, as células não crescem, portanto não se conseguem resultados.

Aproximadamente duas a três semanas são necessárias para que as células cresçam e se obtenha os resultados.

ESTAMOS TOMANDO CONHECIMENTO QUE:

- A) EXISTEM RISCOS DE COMPLICAÇÕES INERENTES AO EXAME.
- B) A REPETIÇÃO DO EXAME PODE SER NECESSÁRIA.
- C) OS CROMOSSOMOS E OU A ANÁLISE BIOQUÍMICA DO LÍQUIDO PODEM NÃO DAR RESULTADOS SATISFATÓRIOS, O QUE REFLETEM O ESTADO ESPECÍFICO DO FETO.

Assinando abaixo, confirmamos que lemos o que está escrito acima e que todas as nossas dúvidas foram respondidas. Também estamos cientes dos riscos e limitações desta técnica. Estamos solicitando e autorizando de livre e espontânea vontade aos médicos do SERVIÇO DE MEDICINA FETAL DA MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ, a realizar uma amniocentese diagnóstica e a processar os exames no Laboratório de Genética deste mesmo hospital.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 2024.

Nome completo da paciente ou representante

Assinatura da paciente ou representante

RG:

REVOGAÇÃO

Revogo o consentimento prestado na data de ____/____/____, e não desejo prosseguir o tratamento, que dou com esta pro finalizado.

Médico

Paciente ou Representante

ANEXO 2

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA

BIOPSIA DE VILO COREAL

PACIENTE

Nome _____

Matrícula _____

ME _____

DN: ____/____/____

Idade ____ anos

Profissão _____

Endereço: _____

Bairro _____ CEP _____

Telefones:

Res _____ Celular _____ Trabalho _____

Identidade: _____ Órgão: _____ Emissão
ão _____

Declaro que o Dr _____ CRM 52 _____, médico da Maternidade-Escola da UFRJ, informou-me que tendo em vista o diagnóstico de:

presente em meu feto, ser conveniente e indicado proceder à BIOPSIA DE VILO COREAL, mediante punção transabdominal, para CARIOTIPAGEM.

Esclareceu-me que:

1. Podem ocorrer riscos potenciais para este procedimento:

Genéricos: morte fetal, punção do feto, punção placentária, trauma de cordão, rotura da bolsa das águas, desencadeamento de aborto, infecções, hemorragia materna, fracasso do procedimento ou na obtenção de resultados; em 0,5% dos procedimentos BIOPSIA DE VILO COREAL realizadas)

Personalizadas para o meu caso _____

2. Igualmente me foi explicada tanto as características do procedimento quanto dos cuidados que devo seguir após a sua realização e que me comprometo a observar.

Desta forma, manifesto que estou satisfeita e entendi as explicações que me foram prestadas em linguagem clara e simples, esclarecendo-me todas as dúvidas que me ocorreram. Também entendi que, a qualquer momento e sem necessidade de dar explicações poderei revogar o consentimento que agora presto.

Assim, declaro agora que estou satisfeita (o) com a informação recebida e que compreendo o alcance e riscos do tratamento.

Por tal razão e nestas condições, **CONSINTO** que se realize a proposta

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20____

Médico

Paciente ou Representante

Testemunha

Testemunha

REVOGAÇÃO

Revogo o consentimento prestado na data de ____/____/____, e não desejo prosseguir o tratamento, que dou com esta pro finalizado.

Médico

Paciente ou Representante

ANEXO 3

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA

CORDOCENTESE

DECLARANTE

Nome _____ Matrícula ME _____

DN: ____/____/____ Idade ____ anos Profissão _____

Endereço: _____

_____ Bairro _____ CEP _____

Telefones: Res _____ Celular _____ Trabalho _____

Identidade: _____ Órgão: _____ Emissão _____

Paciente () Representante família () Representante Legal () Responsável ()

PACIENTE

Nome _____ Matrícula ME _____

DN: ____/____/____ Idade ____ anos Profissão _____

Endereço: _____

_____ Bairro _____ CEP _____

Telefones: Res _____ Celular _____ Trabalho _____

Identidade: _____ Órgão: _____ Emissão _____

Declaro que o Dr _____ CRM 52 _____, médico da
Maternidade-Escola da UFRJ, informou-me que tendo em vista o diagnóstico de:

_____, presente em
meu(s) feto(s), ser conveniente e indicado proceder à CORDOCENTESE, mediante punção transabdominal do
cordão, para obter informação sobre cariótipo, assim como realizar eventuais estudos bioquímicos,
enzimáticos, hormonais, biológicos e microbiológicos.

Esclareceu-me que:

1. Podem ocorrer riscos potenciais para este procedimento:

Genéricos: punção do feto, punção placentária, trauma de cordão, rotura da bolsa das águas,
desencadeamento de aborto, infecções, hemorragia materna, fracasso do procedimento ou na obtenção de
resultados; em 1% dos procedimentos (perda de 1 feto para cada 100 CORDOCENTESE S realizadas)

Personalizadas para o meu caso: _____

2. Igualmente me foi explicada tanto as características do procedimento quanto dos cuidados que devo seguir após a sua realização e que me comprometo a observar.

Desta forma, manifesto que estou satisfeita e entendi as explicações que me foram prestadas em linguagem clara e simples, esclarecendo-me todas as dúvidas que me ocorreram. Também entendi que, a qualquer momento e sem necessidade de dar explicações poderei revogar o consentimento que agora presto.

Assim, declaro agora que estou satisfeita (o) com a informação recebida e que compreendo o alcance e riscos do tratamento.

Por tal razão e nestas condições, **CONSINTO** que se realize a **CORDOCENTESE** proposta.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20__

Médico

Paciente ou Representante

Testemunha

Testemunha

REVOGAÇÃO

Revogo o consentimento prestado na data de ____/____/____, e não desejo prosseguir o tratamento, que dou com esta pro finalizado.

Médico

Paciente ou Representante

ANEXO 4

UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
/ ME-UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo para os Procedimentos Invasivos em Medicina Fetal

Pesquisador: Thalita Amado Mayer

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82971124.1.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.085.788

Apresentação do Projeto:

Trata-se de PROJETO DE TCC REFERENTE À RESIDÊNCIA MÉDICA (R4) DE ULTRASSONOGRAFIA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Com advento da medicina fetal possibilitou o rastreamento de diversas anomalias congênitas ainda no período pré-natal. Nos últimos tempos ter uma triagem melhor realizada das categorias com maior risco para doenças cromossômicas ou gênicas fetais, já no primeiro trimestre da gestação, utilizando o rastreamento combinado e/ou o teste não invasivo pré-natal é possível selecionar, com mais certeza, as gestantes que irão precisar da propedêutica invasiva. OBJETIVOS: Confeccionar um protocolo para realização de procedimentos fetais diagnósticos invasivos do serviço de medicina Fetal da maternidade escola da UFRJ e realizar Revisão bibliográfica sobre procedimento invasivo diagnostico fetais. MATERIAL E MÉTODOS: Revisão da literatura médica e resoluções relacionadas aos procedimentos fetais invasivos para diagnostico e/ou tratamento. O tema é de grande importância uma vez que os procedimentos fetais invasivos proporcionam a obtenção de material placentário e/ou fetal para análise laboratorial e permite o diagnóstico de alterações cromossômicas, infecções congênitas e anemia fetal, entre outros.

Objetivo da Pesquisa:

- 1) Confeccionar um protocolo para realização de procedimentos fetais diagnósticos invasivos do serviço de medicina Fetal da maternidade Escola da UFRJ
- 2) Realizar Revisão bibliográfica sobre procedimento invasivo diagnostico fetais

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-5194

E-mail: cep@me.ufrj.br

**UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
/ ME-UFRJ**



Continuação do Parecer: 7.085.788

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos potenciais, segundo resolução 466/2012 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012). Este estudo, por trata-se de criação de protocolo assistencial, pode gerar riscos visto que as orientações nele descritas têm impacto direto na conduta médica.

Benefícios:

Os benefícios, oriundos desta pesquisa, são a divulgação do protocolo assistencial, visando otimizar e padronizar a assistência médica com condutas assertivas e éticas, pautadas em evidências científicas atuais e resoluções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Submissão da proposta para criação de um protocolo assistencial, vinculado ao TCR.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos presentes

Recomendações:

Recomenda-se que o protocolo apresentado no projeto seja formatado de acordo com os protocolos já existentes na Maternidade Escola, e com o cuidado de não haja divergência de informações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, inciso XI.2., e com a Resolução CNS 510/2016, artigo 28, incisos III, IV e V, cabe ao pesquisador:

- ¿ elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- ¿ apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção
- ¿ apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- ¿ manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- ¿ encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2558-9747

Fax: (21)2205-5194

E-mail: oep@me.ufrj.br

UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 7.085.788

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2415569.pdf	05/09/2024 15:26:03		Aceito
Folha de Rosto	FOLHATHALITA.pdf	05/09/2024 15:23:27	Thalita Amado Mayer	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCTHALITA.docx	05/09/2024 11:37:42	Thalita Amado Mayer	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Setembro de 2024

Assinado por:
Ivo Basílio da Costa Júnior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-5194

E-mail: cep@me.ufrj.br



PROCEDIMENTOS INVASIVOS EM **MEDICINA FETAL**

OBSTETRÍCIA

Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola
da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Os Procedimentos invasivos em medicina fetal são punções feitas através do abdome da mãe que objetivam a retirada de material placentário e/ou fetal para análise laboratorial. Esses procedimentos são ofertados as gestantes, sem cunho obrigatório, e são realizados para avaliação genética quando há alguma alteração no rastreamento de aneuploidia e para avaliação de possível infecção congênita. Porém cada procedimento tem suas peculiaridades e indicações

BIOPSIA DE VILO

A biópsia de vilo (BV) é a obtenção de uma amostra de tecido trofoblástico placentário guiada por ultrassonografia. A BV possibilita o diagnóstico pré-natal de qualquer condição em que diagnóstico citogenético e bioquímico/molecular ou análise de DNA sejam possíveis.

Indicação:

- Filho anterior afetado por anomalia cromossômica ou desordem genética;
- Pai/Mãe carreador de translocação balanceada ou outra desordem cromossômica estrutural;
- Pai/Mãe carreador de desordem monogênica (ex: mendeliana ou gene único);
- Ambos os pais carreadores de doença autossômica recessiva ou de desordem genética específica (ex: fibrose cística);
- Mãe carreadora de doença ligada ao X;
- Anomalia congênita diagnosticada em ultrassonografia de primeiro trimestre;
- Resultado anormal em qualquer teste de rastreio de aneuploidia.

PERÍODO DE REALIZAÇÃO

A BV deve ser realizada com 11º semanas de gestação até a 15º semana + 6 dias. A amniocentese é escolhida em idade gestacional ≥ 16 semanas, pois é tecnicamente mais simples e poupa a incerteza diagnóstica vinculada ao mosaicismismo confinado à placenta

TÉCNICA

O procedimento é feito pela via transabdominal (TA) sob guia ultrassonográfica contínua.

- **Biopsia de Vilo Transabdominal:** Faz-se a escolha do local de punção de maior extensão placentária. A agulha de 20 gauge é a mais utilizada, adentrando o eixo longo placentário, após

asepsia e anestesia local. Após a remoção do mandril, uma seringa com 5 mL de meio de cultura é conectada, sendo realizada pressão negativa para aspirar as vilosidades;

- Depois do procedimento, a vitalidade fetal deve ser avaliada e a qualidade da amostra deve ser analisada visualmente (Uma quantidade mínima de 5 mg de vilosidades em cada amostra é necessária para atingir um resultado válido). Falha do procedimento é descrita em 2,5% a 4,8% dos casos. Na situação de gestação múltipla, é importante a determinação da corionicidade, pois essa irá apontar o número de amostras precisas;
- Monocoriônicos: somente uma amostra é necessária. Pode-se preferir obter amostras de ambos os fetos se houver uma anomalia presente;
- Dicoriônicos: a execução de BV em gêmeos dicoriônicos demanda alta capacitação técnica. Pois é essencial assegurar que amostras separadas serão colhidas e nomeadas corretamente. O procedimento é parecido ao efetuado para a gestação única, porém com duas punções.

COMPLICAÇÕES

- Perda fetal: o risco foi considerado em gestações únicas em torno de 1%. Estudos recentes apontam taxas de até 0,22%.
- Sangramento vaginal: é citado em 10% dos casos. .
- Rotura de membranas amnióticas após BV é muito rara, ocorrendo após < 0,5% dos procedimentos.
- O risco de corioamnionite e infecção uterina é muito baixo (1-2/3.000).

Falha de cultura do material ocorre em menos de 0,5% dos casos. Casos de mosaicismo placentário são notados em 1% dos procedimentos e amniocentese deve ser aconselhada para distinção entre mosaicismo verdadeiro e mosaicismo confinado à placenta.

AMNIOCENTESE

Amniocentese reporta-se à técnica de aspiração de líquido amniótico da cavidade uterina usando uma agulha através da via TA.

INDICAÇÃO

- Estudos cromossômicos e genéticos pré-natais;
- Diagnóstico de infecção fetal;

PERÍODO DE REALIZAÇÃO

- Amniocentese com a finalidade de diagnóstico genético é, realizada entre 16 e 24 semanas de gestação, mas pode ser feita em qualquer idade gestacional após esse período.
- A amniocentese realizada para identificação de infecção congênita deve ser feita após 6 a 8 semanas da infecção materna inicial, isto quando for análise por reação de cadeia da polimerase (PCR) do líquido amniótico. Como, a diurese fetal não está bem constituída até pelo menos 18 – 20 semanas de gestação, a amniocentese poderá ser negativa antes disso pois o vírus não será eliminado na urina em concentração suficiente. Ou seja, a amniocente deve ser realizada depois de 18 – 20 semanas de gestação e, preferencialmente, após 8 semanas do início da infecção materna.
- É importante salientar que a confirmação da infecção fetal não significa que o feto será afetado pelo patógeno. Um feto infectado pode não apresentar anomalias estruturais detectadas na ultrassonografia ou na imagem pós-natal, mas os mesmos devem ser acompanhados a longo prazo.

- A infecção fetal por citomegalovirus (CMV) é diagnosticada pela detecção do DNA do CMV no líquido amniótico por análise do PCR. A amniocentese deve ser realizada após 8 semanas do início da infecção materna e após 20 semanas de gestação. Pois, o surgimento do vírus no líquido amniótico depende do tempo que o vírus leva para cruzar a placenta e para sua excreção na urina fetal.
- A infecção fetal por toxoplasmose deve ser diagnosticada pela identificação de DNA de Toxoplasma após análise de PCR do líquido amniótico. A amniocentese deve ser realizada 4 semanas após a infecção materna e após 18 semanas de gestação. As famílias devem ser salientadas que a sensibilidade dos métodos moleculares atuais na detecção do DNA do Toxoplasma no líquido amniótico é $\leq 90\%$ e, portanto resultados falso negativos podem acontecer se a concentração de DNA for baixa.
- Já a infecção fetal por Rubéola pode ser confirmada por amniocentese com a identificação do DNA viral no líquido amniótico usando PCR. Está é feita após 6 semanas da infecção materna e depois de 18 – 20 semanas de gestação, quando a micção fetal está bem estabelecida
- No caso de infecção materna pelo Zikavirus a amniocentese só deve ser realizada após 20 semanas de gestação

TÉCNICA

- Geralmente, busca-se por um bolsão vertical de líquido amniótico isento de partes fetais e cordão umbilical. Se possível, poupa-se a passagem transplacentária devido a uma maior associação a sangramento, contudo dados recentes indicam que a taxa de perda fetal pós-procedimento não é diferente para abordagens transplacentárias ou não transplacentárias.
- Após assepsia, realiza-se a anestesia local e logo após introduz-se uma agulha de 20-22 gauge sob guia ultrassonográfica contínua. Sugere-se a entrada firme para evitar ruptura da membrana amniótica. Ao atingir a cavidade amniótica, são aspirados 20 mL de líquido amniótico. Com o fim da aspiração, a agulha é retirada sob visualização contínua e a vitalidade fetal é avaliada imediatamente após. A paciente deve ser orientada sobre a probabilidade de episódios de cólicas e sangramento vaginal discreto ou perda de pequena quantidade de líquido. Caso ocorra sangramento intenso, perda contínua de líquido amniótico, cólicas fortes e persistentes ou febre, é mandatória a reavaliação.
- Nas situações de gestação gemelar dicoriônica, utiliza-se técnica com duas entradas para cada gêmeo. Uma única punção é suficiente para gemelares monocoriônicos sem evidência de anomalias e com crescimento concordante. Em gestações monocoriônicas com alterações discordantes entre os fetos, a aquisição de amostras de líquido em ambas as cavidades é indicada.

COMPLICAÇÃO

- Perda fetal: o após amniocentese varia de 0,1% a 1%, ficando mais próximo ao limite inferior. Esse risco pode ser até 1,8 vez maior no caso de gêmeos.
- Perda de líquido amniótico: o risco aumenta até 24 semanas, variando entre 1% e 2%.
- Dano fetal: extremamente raro. Danos esporádicos já foram relatados, nos procedimentos não guiados por ultrassonografia, incluindo trauma ocular, lesões cutâneas e cerebrais, trauma tendíneo ou de vasos fetais
- Infecção: o risco de corioamnionite ou infecção intrauterina é baixo ($< 0,1\%$).
- Complicações maternas: incluem sepse e óbito, relatados em número extremamente pequeno de casos.

- Falha na cultura do material ocorre em 0,1% dos casos

CORDOCENTESE

É usada para acesso ao sangue fetal: Em que uma punção do cordão umbilical é feita – veia umbilical – guiada por ultrassonografia.

- A punção da veia umbilical pode ser diagnóstica ou terapêutica.
- As recomendações para amostragem de sangue fetal são: mosaicismos cromossômicos após amniocentese e avaliação hematológica fetal.
- A Avaliação do sangue fetal deve ser restrita a condições clínicas em que a realização de procedimentos diagnósticos de baixo risco não forneça informações adequadas e/ou suficientes em tempo hábil.

PERÍODO DE REALIZAÇÃO

A cordocentese deve ser realizada após 18 semanas completas de gestação, pois o perigo de perda fetal é aumentado antes desse período.

TECNICA

- Técnica é realizada com a paciente em decúbito dorsal, é feita a assepsia do abdome inferior. Uma agulha de 18 gauge é inserida na veia umbilical sob visualização ultrassonográfica contínua. Em geral, é preferível a punção venosa na altura da inserção placentária do cordão, por ser a parte mais estável. Em casos de placenta anterior, esse acesso fica mais fácil, apesar de haver maior risco de hemorragia feto-materna. Em casos de placenta posterior, a punção de alça livre de cordão ou da porção intra-abdominal da veia umbilical pode ser efetuada. Uma vez que a agulha tenha atingido o alvo, a lavagem com solução salina pode ser usada para confirmar sua posição correta e então coleta-se em seringa heparinizada de 1 a 4 mL de sangue, em seguida a agulha é removida sob visualização contínua e o local de punção é vistosiado para sinais de sangramento.
- Após a viabilidade, é recomendado que o procedimento ocorra em local próximo à sala de cirurgia devido à possibilidade de parto cesáreo de urgência. A frequência cardíaca fetal deve ser monitorada 1 a 2 horas após o procedimento com monitor externo.

COMPLICAÇÕES

- Perda fetal: o risco de perda fetal após cordocentese é de 1% a 2%.
- Hemorragia: sangramento do local de punção é a complicação mais comum, ocorrendo em 20% a 30% dos casos. Em caso de punção da artéria umbilical, o tempo de sangramento é significativamente maior do que o da punção venosa. Nos casos graves, as alternativas incluem o parto imediato, em fetos viáveis, ou a tentativa de reposição de volume.
- Bradicardia: bradicardia fetal transitória é descrita em 5% a 10% dos fetos. A maioria dos casos resolve-se espontaneamente em cerca de 5 minutos.
- Infecção: o risco de infecção (corioamnionite) é baixo, a antibioticoprofilaxia não é aconselhada de rotina.
- Na gestação gemelar, o acesso a um sítio adequado para punção e realização da cordocentese pode ser mais difícil e o risco de complicações, mais significativo.

PONDERAÇÕES PREVIAS AO PROCEDIMENTO

- 1) **Aconselhamento:** Anteriormente à realização de qualquer procedimento invasivo, esclarecimento deve ser realizado pelo médico. A paciente ou o casal deve receber informações sobre o procedimento, benefícios e riscos do teste invasivo, diferenças entre os múltiplos testes em termos de momento de realização, técnica utilizada, complicações e a exatidão dos resultados, assim como falha em aquisição de amostras. Além disso, devem ser tratados o tempo e a forma de comunicação/recebimento dos laudos com resultados, além de indicações para a procura de assistência médica de urgência após o teste, caso seja necessária.
- 2) **Isoimunização:** O status do Rh materno e a presença de aloanticorpos séricos devem ser conferidos antes da realização do procedimento. Imunoglobulina anti-D (300 mcg intramuscular) deve ser administrada a mulheres Rh negativa não sensibilizada até 72 horas após o teste
- 3) **Infecção Materna:** Deve ser realizado rastreio infeccioso para vírus com transmissão sanguínea (hepatites B e C – HBV e HCV – e vírus da imunodeficiência humana – HIV) e aventada a possibilidade de transmissão vertical:
-Hepatite B: estudos mostram maiores taxas de transmissão vertical em mulheres cronicamente infectadas pelo HBV quando há carga viral alta. O risco não se mostrou maior nos casos em que a carga viral era baixa;
-Hepatite C: os dados são escassos, entretanto o risco de transmissão parece ser baixo;
- Imunodeficiência humana: após a terapia antirretroviral, o panorama mudou, com taxas de transmissão pós-procedimento variando entre 0% e 3% nas pacientes em tratamento. Não há dados suficientes para a avaliação do risco de transmissão após a realização de Biopsia de vilo ou Cordocentese.
- 4) **Consentimento:** É considerada boa prática clínica a aquisição de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de procedimentos invasivos, bem como o fornecimento de laudo detalhado

ASPECTOS LABORATORIAIS

As principais técnicas utilizadas são: cariótipo, hibridização in situ por fluorescência e microarray cromossômico. Na Maternidade Escola é realizado:

- Cariótipo: É método apropriado para a identificação de todas as aneuploidias, incluindo trissomias. Como a técnica depende da análise da metáfase em células culturadas, o resultado não está disponível antes de 7 a 14 dias após a obtenção da amostra. Mosaicismo pode não ser detectado, caso não esteja presente na linhagem de células obtidas e analisadas pelo teste; contudo, falha de cultura é incomum tanto para Biopsia de vilo como para amniocentese, exceto em caso de tecido advindo de natimorto.

LEITURA SUGERIDA

- Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al.; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):256-68.
- Ghidini A. (2024). Diagnostic amniocentesis. Up To Date. Retrieved Feb 14, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-amniocentesis?search=amniocentese&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

- Ghidini A. (2024). Chorionic villus sampling. Up To Date. Retrieved Apr 03, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/chorionic-villus-sampling?source=related_link
- Ghidini A. (2024). Fetal blood sampling. Up To Date. Retrieved Mar 19, 2024, from https://www.uptodate.com/contents/fetal-blood-sampling?search=cordocentese&source=search_result&selectedTitle=1%7E81&usage_type=default&display_rank=1
- Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones CE, Maling G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 128–151.
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). *Propedêutica Invasiva Fetal . Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia*, n. 21 São Paulo: FEBRASGO, 2021.
- Rezende Filho J, Montenegro CA. *Rezende Obstetrícia*. 15rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2024
- Kohatsu M, carvalho M.H, vieira Francisco R.P, aMoriM Filho A, ZuGaiB M. Análise dos resultados maternos e fetais dos procedimentos invasivos genéticos fetais: um estudo exploratório em Hospital Universitário. *Rev Assoc Med Bras* 2012; São Paulo, n 58, p. 703-708, Jun, 2012
- Ball RH. Invasive fetal testing. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(2):159-62.
- Toutain J, Epiney M, Begorre M, Dessuant H, Vandenbossche F, Horovitz J, et al. First-trimester prenatal diagnosis performed on pregnant women with fetal ultrasound abnormalities: the reliability of interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) on mesenchymal core for the main aneuploidies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(2):143-6.
- Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):27-35.
- Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppo O, Gentili P, et al. Transplacental amniocentesis: is it really a higherrisk procedure, *Prenat Diagn*. 1994;14:803-6.
- Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):365.e1-5.
- Carvalho PR, Ribeiro CF. *Propedêutica invasiva fetal*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 75/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal).
- Gagnon A, Davies G, Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, et al.; Genetics Committee. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(7):648-53
- Maayke A. de Koning , Monique C. Haak , Phebe N. Adama van Scheltema , Cacha MPCD Peeters-Scho, et al.; From diagnostic yield to clinical impact: a pilot study on the implementation of prenatal exome sequencing in routine care. *GENETICS in MEDICINE*. 2019 21 (10): 2303-2310