

Diagnóstico pré-natal: história, impacto e perspetivas futuras

Prenatal diagnosis: history, impact, and future prospects

Bárbara Marques; Hildeberto Correia

hildeberto.correia@insa.min-saude.pt

Unidade de Citogenética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

_Resumo

O diagnóstico pré-natal (DPN) engloba procedimentos destinados a avaliar a integridade estrutural e genética do feto, utilizando diferentes métodos complementares de diagnóstico. Este trabalho apresenta a evolução histórica e a implementação do DPN genético em Portugal, com ênfase nos avanços tecnológicos e nos resultados obtidos na Unidade de Citogenética do Departamento de Genética Humana (UCI-DGH), do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), entre 1979 e junho de 2025.

Nesse período, foram analisadas 27464 amostras de líquido amniótico e vilosidades coriônicas, com 1974 casos de anomalias cromossômicas: 1421 numéricas e 553 estruturais. Foram ainda realizados, desde 2017, 5563 testes de rastreio pré-natal não invasivo (NIPS), tendo sido identificados 78 casos com risco aumentado para trissomia.

A progressiva implementação de metodologias de citogenética e citogenética molecular aumentou significativamente a precisão e rapidez do DPN genético. A transição de técnicas convencionais para abordagens moleculares de alta resolução - incluindo rastreios não invasivos - melhorou a taxa de deteção e reduziu a necessidade de procedimentos invasivos. Desde 1979, a UCI-DGH tem desempenhado um papel fundamental nesta área, contribuindo para a diminuição da mortalidade e morbidade perinatal através de decisões clínicas mais informadas e aconselhamento genético eficaz.

_Abstract

Prenatal diagnosis (PND) encompasses procedures designed to assess the structural and genetic integrity of the foetus, using different complementary diagnostic methods. This paper presents the historical evolution and implementation of genetic PND in Portugal, with an emphasis on technological advances and the results obtained at the National Institute of Health Doutor Ricardo Jorge (INSA), Cytogenetics Unit of the Department of Human Genetics, between 1979 and June 2025.

During this period, 27464 samples of amniotic fluid and chorionic villi were analyzed, with 1974 cases of chromosomal abnormalities: 1421 numerical and 553 structural. Since 2017, 5563 non-invasive prenatal screening (NIPS) tests have been performed, identifying 78 cases with an increased risk of trisomy.

The progressive implementation of cytogenetic and molecular cytogenetic methodologies has significantly increased the accuracy and speed of genetic PND. The transition from conventional techniques to high-resolution molecular approaches - including non-invasive screening - has improved the detection rate and reduced the need for invasive procedures. Since 1979,

INSA has played a key role in this area, contributing to the reduction of perinatal mortality and morbidity through more informed clinical decisions and effective genetic counselling.

_Introdução

O diagnóstico pré-natal (DPN) engloba um conjunto de procedimentos destinados a avaliar a integridade morfológica e genética de um embrião ou feto, recorrendo a meios complementares de diagnóstico. A aplicação das técnicas de imagiologia, iniciada em 1958, e o seu aperfeiçoamento ao longo dos anos permitem a deteção, não invasiva, de anomalias congénitas (AC) (1).

O diagnóstico pré-natal genético surgiu em 1966 e tem evoluído significativamente desde então. Paralelamente aos avanços nas técnicas invasivas de colheita de amostras fetais, os progressos nas áreas da citogenética e biologia molecular ampliaram a capacidade de diagnosticar doenças cromossômicas e monogénicas, permitindo a deteção de um maior número de alterações genéticas patogénicas. Atualmente, procedimentos como amniocentese e biópsia das vilosidades coriônicas (BVC) permitem o diagnóstico de quase todas as doenças genéticas conhecidas. Em casos com múltiplas anomalias, é possível realizar estudos por *microarray* cromossômico ou sequenciação do genoma ou do exoma, de forma a investigar a etiologia subjacente (2-4). Por sua vez, os métodos não invasivos de rastreio de DNA fetal livre (cfDNA) no sangue materno (NIPS), têm ganho destaque na deteção das aneuploidias mais comuns - trissomias 21, 18 e 13 (5) (figura 1).

artigos breves_ n. 1

As AC afetam cerca de 3 a 6% das gravidezes, sendo muitas identificadas ainda durante a gestação, nos exames ecográficos ou de rastreio (6). Nesse contexto, o DPN genético é fundamental, pois permite confirmar suspeitas ecográficas /clínicas, planejar intervenções pré e pós-natais, oferecer orientação reprodutiva e apoiar o aconselhamento genético ao casal, contribuindo para a redução da mortalidade e morbilidade perinatais, assim como para a tomada de decisões devidamente fundamentada.

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), foi pioneiro em Portugal ao realizar, em 1979, o primeiro cariótipo fetal, no então Laboratório de Genética Humana (LGH). Este foi um marco relevante no campo do DPN, consolidando o INSA como referência nacional no DPN citogenético (figura 2).

Figura 1: Evolução das técnicas de citogenética e biologia molecular (abaixo da linha) e sua aplicação ao DPN (acima da linha).

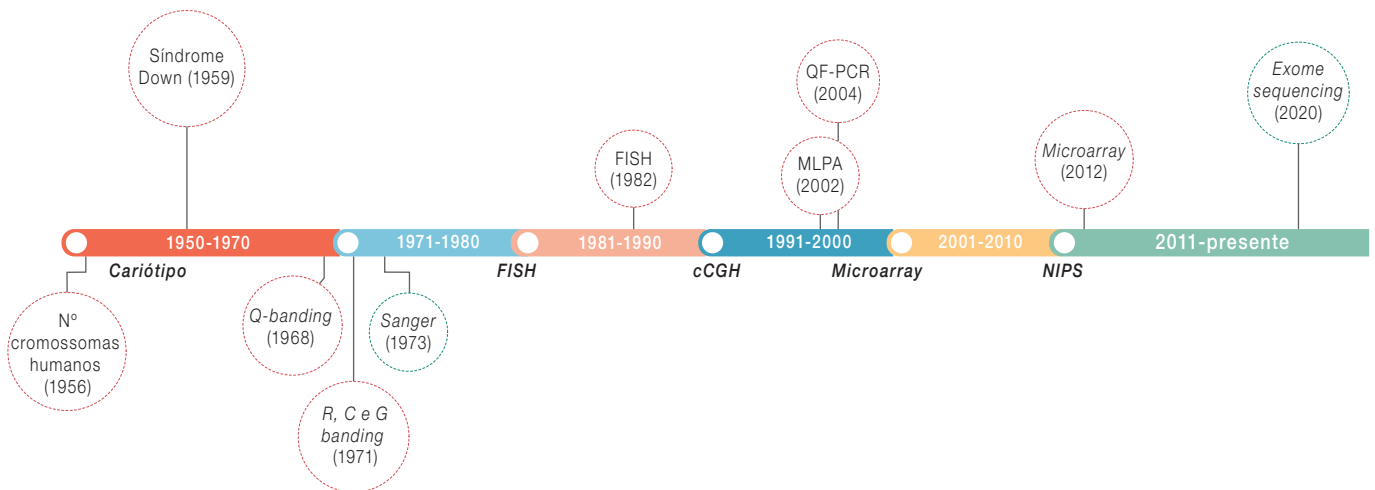
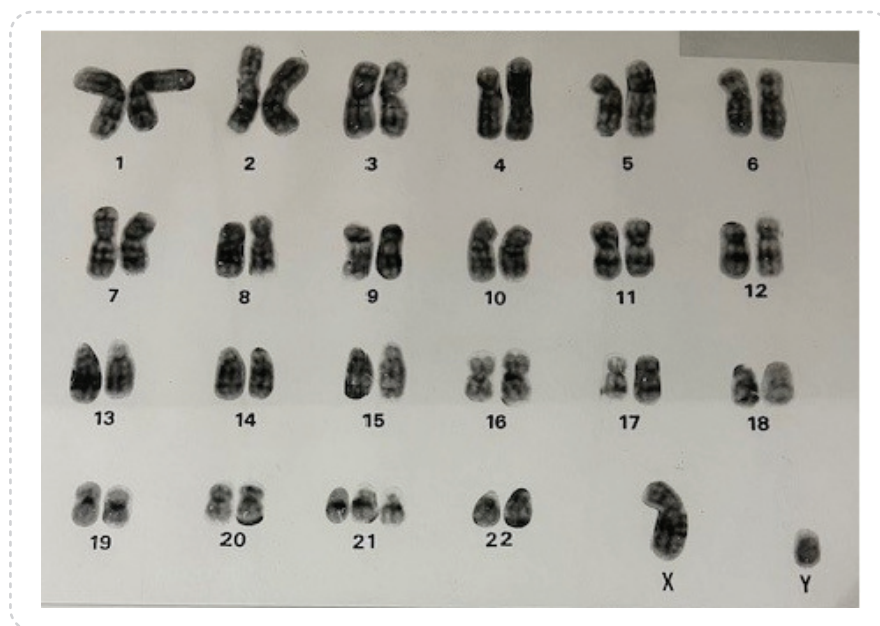


Figura 2: Primeiro cariótipo fetal, realizado na UCI, onde foi detetada a presença de três cromossomas 21, possibilitando assim o diagnóstico da primeira trissomia 21 em DPN.



Durante as décadas de 1980 e 1990, o LGH evoluiu significativamente, dando origem ao atual Departamento de Genética Humana (DGH), que inclui a Unidade de Citogenética (UCI). Este período foi caracterizado por importantes avanços técnico-científicos, nomeadamente a implementação de novos métodos de coloração cromossómica, como o bandamento G, que permitiu uma análise mais detalhada dos cromossomas e facilitou a deteção de alterações estruturais. Em 1989, foi implementada a metodologia de Hibridação *in situ* Fluorescente (FISH), permitindo a visualização ao microscópio de sequências específicas de ácidos nucleicos nos cromossomas. Com esta inovação, a UCI-DGH tornou-se o primeiro laboratório nacional a realizar o diagnóstico rápido de aneuploidias (DRA), com resultados em 24 a 48 horas. Com o aumento da procura deste teste, foi necessário implementar metodologias com maior *output*, mantendo os tempos de resposta. Nesse sentido, em 2006 foi introduzida a metodologia de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), substituída em 2012 pela *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction* (QF-PCR), que colmatou algumas limitações da metodologia anterior.

Este avanço técnico-científico ocorreu simultaneamente com o aumento significativo da procura destes testes pelos Centros de Diagnóstico Pré-Natal (CDPN), refletindo uma maior sensibilização, tanto dos profissionais de saúde como da população em geral, para a importância do rastreio pré-natal e do diagnóstico genético durante a gestação.

Como resultado da contínua evolução na área da genética, novas metodologias foram sendo implementadas, destacando-se o *microarray* híbrido de polimorfismos de nucleotídeo único (SNParray), introduzido na UCI-DGH em 2013, e o NIPS (*Non-Invasive Prenatal Screening Test*), em 2017. O SNParray possibilita uma análise de alta resolução de variações genéticas de número de cópia (CNV) e alterações de heterozigotia, aumentando significativamente a frequência de deteção. Por se tratar de uma metodologia não invasiva, o NIPS revolucionou o DPN ao permitir o rastreio das aneuploidias mais comuns através da análise do DNA fetal livre circulante no sangue materno, a partir da 10.ª semana de gestação. Este apresenta uma sensibilidade e especificidade próximas de 100%, reduzindo a necessidade

de procedimentos invasivos e melhorando significativamente a taxa de deteção destas aneuploidias.

A introdução destas metodologias no DPN permitiu diagnósticos cada vez mais rápidos e precisos, além da deteção precoce de condições genéticas no feto, contribuindo para um melhor acompanhamento das gestantes e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes.

_Objetivo

Este trabalho apresenta a evolução histórica e a implementação do diagnóstico pré-natal genético em Portugal, com ênfase nos avanços tecnológicos e nos resultados obtidos na Unidade de Citogenética do Departamento de Genética Humana, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, entre 1979 e junho de 2025.

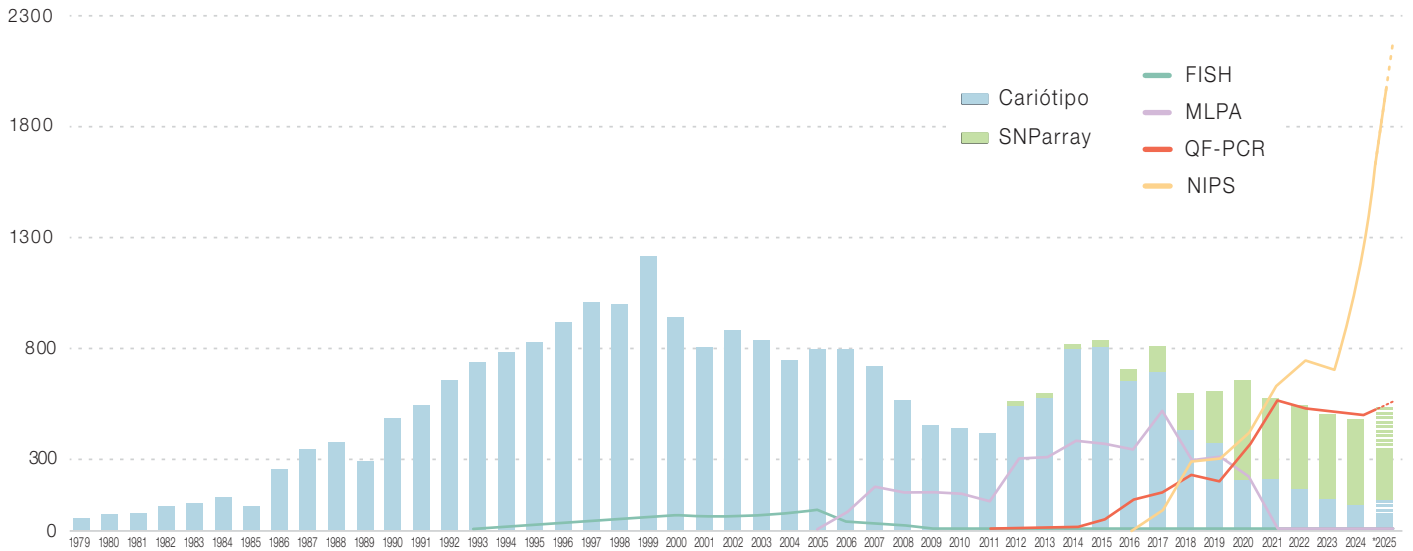
_Resultados

Entre 1979 e junho de 2025, foram rececionadas 27464 amostras de LA e BVC, provenientes de diversos CDPN de referência, para a realização de testes genéticos de diagnóstico, os quais, inicialmente, consistiam exclusivamente em cariótipo fetal. Com o tempo, foram sendo gradualmente implementados testes de citogenética molecular/citogenómica, os quais representam atualmente cerca de 95% das solicitações.

Em 25490 das amostras (92,8%), foi observado um resultado normal, sem alterações numéricas, estruturais ou CNVs. Entre as 1974 amostras com anomalia, 1421 apresentavam anomalias numéricas (72%) e 553 anomalias estruturais (28%). Relativamente ao NIPS, entre 2017 e junho de 2025, foram analisadas 5563 amostras, tendo sido detetado risco aumentado em 78 (1,40%) (**gráficos 1 e 2**).

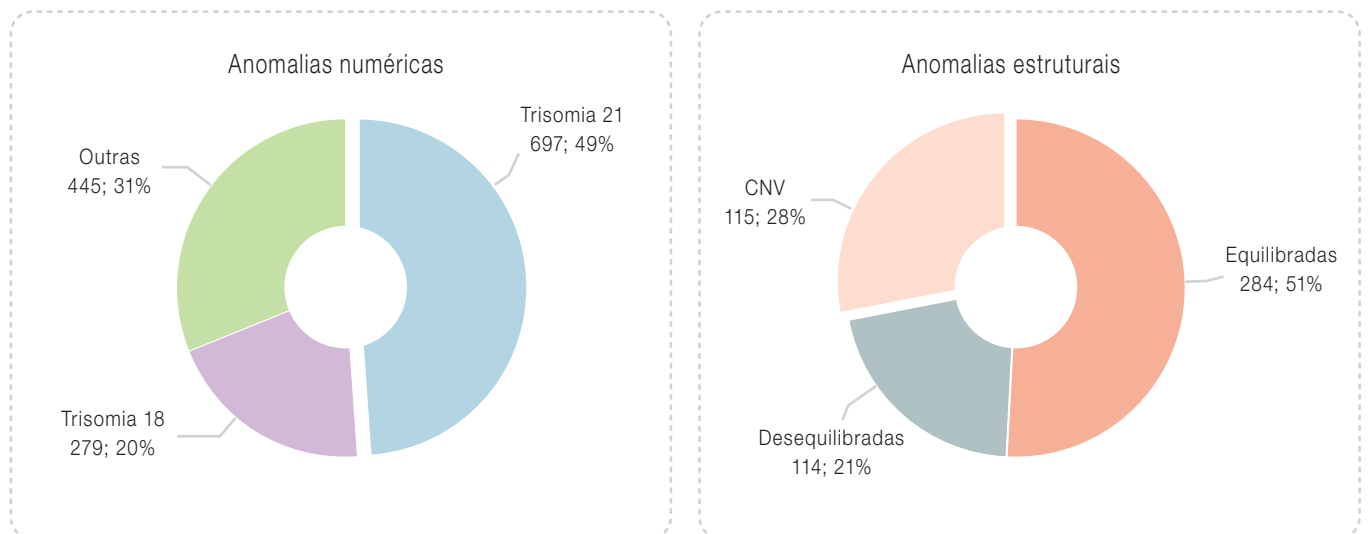
De forma a garantir o cumprimento dos padrões de qualidade exigidos, todos os testes realizados na UCI são submetidos, desde 1994, a programas de Avaliação Externa da Qualidade, tendo a UCI-DGH, demonstrado sempre um desempenho com classificações entre Bom e Excelente.

Gráfico 1: Número de testes de DPN genético e NIPS realizados na UCI ao longo do tempo.



O número de testes referentes a 2025 foi extrapolado a partir dos dados de janeiro a junho, inclusive (linha tracejada). Os testes de Híbridação *in situ* Fluorescente (FISH), *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) e *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction* (QF-PCR) foram realizados no âmbito do Diagnóstico Rápido de Aneuploidias (DRA), ao qual se seguiu teste de cariótipo ou SNParrray. O NIPS, como teste de rastreio, não se encontra contabilizado no número total de amostras para DPN genético.

Gráfico 2: Anomalias cromossómicas detetadas na UCI através das várias abordagens metodológicas implementadas.



CVN - variação do número de cópias

_Discussão

Atualmente, a UCI-DGH realiza um conjunto de testes citogenéticos/citogenómicos, que incluem: cariótipo fetal, testes de diagnóstico das aneuploidias mais comuns, SNParray e NIPS, entre outros.

A análise do nosso universo de amostras revela um aumento substancial dos testes pré-natais invasivos entre 1979 e 2006, refletindo não só os avanços tecnológicos significativos no diagnóstico genético ao longo desse período, como também uma maior acessibilidade das gestantes aos serviços de saúde. Para além disso, a recomendação clínica crescente, impulsionada pela consciencialização dos benefícios do rastreio e diagnóstico precoce e pela evolução das práticas clínicas, contribuiu para o aumento da procura. Este aumento reforça a importância do DPN genético como uma ferramenta essencial para a deteção precoce de AC, contribuindo de forma significativa para a redução da mortalidade e morbidade associadas. As AC representam atualmente a segunda causa de morte perinatal e infantil em Portugal, tendo ainda um impacto profundo na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias.

A partir de 2006 observa-se uma tendência para um decréscimo deste tipo de testes, resultante de vários fatores, de entre os quais se destaca, a normalização do rastreio ecográfico em gravidez de baixo risco (7), bem como o reconhecimento de que a idade materna, considerada isoladamente, não constitui um bom indicador de risco de trissomia 21. Podem ainda ter contribuído para esta tendência a implementação generalizada do rastreio combinado (8) e o aumento da disponibilização deste tipo de testes.

Os resultados obtidos na UCI-DGH mostram que as alterações cromossómicas mais frequentes são numéricas (72%), em concordância com a literatura. A trissomia 21 foi a aneuploidia mais comum (35,3%), seguida da trissomia 18 (14,1%). As aneuploidias de outros autossomas e dos cromossomas sexuais representaram 22,5% dos casos. As aneuploidias de outros autossomas estão frequentemente associadas a aborto espontâneo, morte fetal ou sobrevivência limitada

devido a malformações, enquanto as dos cromossomas sexuais originam síndromes com variabilidade fenotípica e desenvolvimento geralmente normal. As alterações estruturais desequilibradas e as CNVs corresponderam a 13,6% dos casos, podendo afetar gravemente o desenvolvimento do feto e estar na origem de síndromes genéticas raras, com impacto e risco de recorrência que variam conforme a natureza e localização da alteração.

O trabalho desenvolvido pela UCI-DGH, tanto ao nível do diagnóstico como do rastreio, tem contribuído para os bons resultados reportados ao longo dos anos relativamente à prevalência das AC na população portuguesa, conforme Relatório Nacional de Anomalias Congénitas, instrumento estratégico na vigilância epidemiológica a nível nacional.

Por outro lado, a recente publicação da Orientação Técnica 01/2024, de 1 de março de 2024 da Direção-Geral da Saúde, determina que o NIPS seja disponibilizado pelo INSA a todos os CDPN do Serviço Nacional de Saúde. O teste é acessível a grávidas com risco intermédio de aneuploidias no rastreio combinado do primeiro trimestre, com o objetivo de aumentar a acuidade do rastreio e reduzir o número de atos invasivos. Os dados disponíveis à data indicam que o NIPS contribuiu de forma significativa para uma redução de cerca de 70% dos procedimentos invasivos realizados (9), o que está em concordância com a evolução do número e tipo de amostras rececionadas na UCI-DGH.

Perspetivas para a próxima década

Na próxima década, o NIPS evoluirá do rastreio de aneuploidias para incluir o rastreio/diagnóstico de alterações cromossómicas estruturais e variantes genéticas de doenças monogénicas, tornando-se uma ferramenta mais abrangente. A integração da sequenciação genómica completa (NGS/WGS) permitirá diagnósticos mais precisos e rápidos, ampliando a deteção de doenças raras e complexas. A redução significativa nos custos dos testes genéticos complexos democratizará o acesso ao diagnóstico, promovendo equidade nos cuidados materno-infantis. Neste âmbito, as parcerias internacionais serão essenciais para ampliar a

capacidade de diagnóstico e o acesso a tecnologias inovadoras. A inteligência artificial e o *big data* melhorarão a análise dos dados genéticos, aumentando a precisão e personalização dos diagnósticos. O desenvolvimento de terapias *in utero* representa uma abordagem promissora para tratar doenças genéticas durante a gestação. Por fim, é de salientar a necessidade crucial de ampliar o quadro de especialistas em genética humana, na UCI-DGH, recrutando profissionais de diversas áreas, integrados numa carreira comum, para enfrentar os novos desafios emergentes na saúde materno-infantil.

Considerações éticas e desafios

Com o avanço da capacidade do diagnóstico genético, surgem desafios éticos importantes, como a identificação de características genéticas não associadas a doenças, o que levanta questões sobre os limites da intervenção genética e a seleção de características fenotípicas. É fundamental garantir que os casais, ao receber o resultado do teste genético relativo ao feto, tenham acesso a aconselhamento genético e apoio psicológico adequados, assegurando a compreensão dos resultados, das opções disponíveis e das implicações para a saúde e o desenvolvimento futuros da criança.

_Conclusão

O progresso do DPN genético na UCI, ao longo de 46 anos, reflete uma trajetória marcada pela inovação e excelência. Desde a realização do primeiro cariótipo fetal, esta Unidade tem tido a capacidade de evoluir e adaptar-se aos avanços científicos e tecnológicos incorporando novas metodologias, contribuindo de forma significativa para a melhoria da saúde materno-fetal em Portugal. Com os avanços previstos para a próxima década, a UCI-DGH encontra-se bem posicionada para continuar a liderar esta área, mantendo um compromisso sólido com a ética, a equidade no acesso aos cuidados de saúde e a inovação científica.

Agradecimentos:

Agradece-se a todos os colaboradores da UCI-DGH pela sua dedicação, sem a qual não teria sido possível a evolução técnico-científica e os êxitos alcançados.

Referências bibliográficas:

- (1) Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):213-29. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3987368/>
- (2) Boavida MG, et al. Diagnóstico pré-natal de anomalias cromossómicas: estudo de 488 casos. *Separata de O Médico*. 1985;1762(113):533-37.
- (3) Wojcik MH, Reimers R, Poorvu T, et al. Genetic diagnosis in the fetus. *J Perinatol*. 2020 Jul;40(7):997-1006. Epub 2020 Feb 24. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0627-z>
- (4) Martins MC, Olim G, Melo J, et al. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control. *J Med Genet*. 1993 Mar;30(3):235-9. <https://doi.org/10.1136/jmg.30.3.235>
- (5) Hui L, Ellis K, Mayen D, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenat Diagn*. 2023 Jun;43(7):814-28. Epub 2023 May 16. <https://doi.org/10.1002/pd.6357>
- (6) Xie X, Pei J, Zhang L, et al. Global birth prevalence of major congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2025 Feb 4;25(1):449. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21642-6>
- (7) Portugal. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa n° 10/DSMIA de 07/05/2001. Modelos de relatórios de ecografia obstétrica. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/-normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-10dsmia-de-07052001-pdf.aspx>
- (8) Portugal. Direção-Geral da Saúde. Norma n° 023/2011 de 29/09/2011 (atualizada a 21/05/2013). Exames Ecográficos na Gravidez de baixo risco. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0232011-de-29092011-atualizada-a-21052013-jpg.aspx>
- (9) Grace MR, Hardisty E, Dotters-Katz SK, et al. Cell-Free DNA Screening: Complexities and Challenges of Clinical Implementation. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Aug;71(8):477-87. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000342>