

ORIENTAÇÃO

NÚMERO: 01/2024

DATA: 01/03/2024

ASSUNTO:	Pesquisa do DNA fetal, circulante no sangue materno, no rastreio de aneuploidias do primeiro trimestre (Trissomia 21, 18 e 13)
PALAVRAS-CHAVE:	Aneuploidias, ecografia, bioquímica, rastreio combinado, DNA fetal circulante
PARA:	Profissionais de Saúde do Serviço Nacional de Saúde de Hospitais que realizam Diagnóstico Pré-Natal
CONTACTOS:	Divisão de Saúde Sexual, Reprodutiva, Infantil e Juvenil – secretariado.dsr@dgs.pt

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta da Comissão Técnica Nacional de Diagnóstico Pré-Natal, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte orientação:

ORIENTAÇÃO

A análise de DNA fetal livre circulante no sangue materno, para o rastreio da trissomia 21, 18 e 13, deve ser aplicada de forma contingente mediante os resultados do rastreio combinado de aneuploidias, realizado no primeiro trimestre, que integra idade materna, dados ecográficos, doseamento da fração livre da gonadotrofina coriónica humana (β -hCG) e da proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) (1).

A introdução do teste genético de pesquisa de DNA fetal, de forma contingente(2), tem por objetivo reduzir o número de técnicas invasivas de diagnóstico pré-natal e, conseqüentemente, diminuir o número de perdas fetais decorrentes destes exames.

Assim, a análise de DNA fetal livre circulante no sangue materno constitui uma boa prática para as mulheres grávidas que tenham feito rastreio combinado do primeiro trimestre e, cumulativamente, cujo resultado indique risco intermédio de aneuploidias.

I. CRITÉRIOS:

1. O teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno deve integrar o rastreio de aneuploidias **em situações de risco intermédio detetado em rastreio combinado do primeiro trimestre**(2).
2. Define-se como **risco intermédio de aneuploidias** um risco calculado entre **1:101 e 1:1000**(3,4).
3. Na presença de um resultado de rastreio combinado de primeiro trimestre de **baixo risco** (risco calculado igual ou inferior a 1:1001), deve dar-se continuidade ao programa de vigilância da gravidez.

4. Na presença de um resultado de rastreio combinado com **risco aumentado** (um risco calculado superior ou igual a 1:100) a grávida/casal deve ser referenciada para Consulta de Diagnóstico Pré-Natal.
5. Na presença de um resultado de **risco intermédio** de aneuploidias (risco calculado entre **1:101 e 1:1000**)(3,4), a grávida/casal deve ser referenciada para Consulta de Diagnóstico Pré-Natal, onde deve ser proposta a realização de teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno.
6. A prescrição do teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno é efetuada em contexto de consulta de Diagnóstico Pré-Natal, após informação e esclarecimento da mulher/casal.
7. O teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno é realizado a partir das 11 semanas após realização do rastreio combinado do primeiro trimestre(5).
8. A realização do teste requer uma colheita de sangue periférico materno(5).
9. O resultado do teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno indica se o risco de aneuploidias (trissomia 21, 18 e 13) é baixo ou se existe risco aumentado(5).
10. O resultado do teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno é fornecido e explicado à grávida/casal, devendo a informação do mesmo ser registada no Boletim de Saúde da Grávida (BSG) e no processo clínico.
11. O teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno é disponibilizado no Serviço Nacional de Saúde, pelo Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge, INSA, I.P.
12. A presente Orientação é aplicada a todas as mulheres que, à data da sua publicação iniciem vigilância da gravidez, e se verifique o critério de elegibilidade para a realização do teste genético de análise do DNA fetal circulante no sangue materno, nos termos do Ponto 1 e do Ponto 5 desta Orientação.

III - AVALIAÇÃO

A avaliação da implementação da presente Orientação deve ser contínua e executada a nível nacional, sendo a garantia da sua execução da responsabilidade das Unidades Locais de Saúde.

IV - FUNDAMENTAÇÃO

1. Os resultados da mais recente investigação em diagnóstico pré-natal permitem reconhecer que a idade materna, considerada isoladamente, é um mau indicador de risco de aneuploidia. A conjugação da idade materna com a avaliação bioquímica e o exame ecográfico permite calcular com maior fiabilidade o risco individual das aneuploidias mais frequentes (trissomia 21,18 e 13)(1,4,6-8).
2. O teste genético de pesquisa de DNA fetal avalia o risco de trissomia 21, 18 e 13 através da análise do DNA fetal livre existente na circulação da grávida(9). É o teste com maior sensibilidade e especificidade no rastreio das aneuploidias mais comuns(5).

3. Diversos estudos de rastreio de aneuploidias através de metodologias em DNA fetal circulante no sangue materno, devidamente validados, permitiram verificar um aumento significativo da taxa de deteção das aneuploidias, nomeadamente da trissomia 21, com uma alta taxa de especificidade (2,9,10). A mais recente metanálise sobre a análise de DNA fetal no sangue periférico materno, demonstrou uma taxa de deteção da trissomia 21 superior a 99% e taxas de 98% e de 99% para a trissomia 18 e 13 respetivamente; a taxa de falsos positivos foi de 0,13% (9).
4. Este rastreio, aplicado de uma forma contingente (risco de aneuploidias compreendido entre 1:101 e 1:1000) comparado com os outros métodos convencionais, permite aumentar a taxa de deteção das aneuploidias com uma redução significativa de procedimentos invasivos(4).
5. Pretende-se com este documento, definir critérios para a implementação de um teste genético de rastreio pré-natal de aneuploidias a nível nacional e de acesso voluntário.
6. O cumprimento dos critérios referidos na presente Orientação é considerado como condição necessária para reduzir o número de técnicas invasivas e reduzir o número de perdas fetais associadas ao rastreio pré-natal de aneuploidias.

V - COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Comissão Técnica Nacional de Diagnóstico Pré-Natal: Ana Teresa Martins, Eulália Galhano, Fernando Guerreiro, Hildeberto Correia, Inês Carvalho, Iris Caetano, Maria do Céu Rodrigues, Paula Pinheiro, Rui Carvalho, Susana Santo, Dina Oliveira (Chefe de Divisão Saúde Sexual, Reprodutiva, Infantil e Juvenil).

A presente Orientação foi submetida à audição da Ordem dos Médicos, da Sociedade Portuguesa Obstetrícia e Medicina Materno Fetal, à Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. e ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

Rita Sá Machado
Diretora-Geral da Saúde

VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KH. N. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183-96.
2. Gil MM, Revello R, Poon C, Akolekar R NK. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):45-52.
3. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, Sundberg K, Jaergaard SK, Zingenberg HTA. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):470 - 479.
4. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N NK. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):714-20.
5. Medicine AC of O and GC on PBC on GS for M-F. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-69.
6. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N NK. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008;23(9):968-75.
7. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145 C(1):18-32.
8. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R NK. First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118-26.
9. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN NK. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-14.
10. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, Champion MW, Devary K, Devers P SC. NSGC Practice Guideline: Prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns.* 2013;22(1):4-15.