

GENÉTICA REPRODUTIVA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO: RASTREAMENTO PRÉ-NATAL E IMPLICAÇÕES ÉTICAS

DOI: 10.5281/zenodo.18309949

Fernanda Cristina Galerani Gualtieri Parpinelli

RESUMO

A medicina genômica reprodutiva experimentou uma mudança de paradigma com a integração de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) e a análise de ácidos nucleicos fetais em circulação materna. Este estudo revisa de forma analítica o espectro da triagem e diagnóstico pré-natal, abrangendo desde a triagem bioquímica e ultrassonográfica convencional até o advento do Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT/cfDNA) e o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGT). Discute-se a acurácia diagnóstica frente a fenômenos de mosaicismos placentários e as indicações para procedimentos invasivos, como a amniocentese e a biópsia de vilos coriais. O objetivo é sintetizar as evidências atuais sobre a utilidade clínica dessas ferramentas, suas limitações técnicas e as complexas implicações éticas, legais e sociais (ELSI) inerentes à seleção embrionária e à autonomia reprodutiva. Conclui-se que o aconselhamento genético robusto e a interpretação criteriosa de variantes de significado incerto (VUS) são imperativos para a implementação ética da genômica na saúde materno-fetal.

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Palavras-chave: Sequenciamento de Nova Geração; Diagnóstico Pré-Natal; NIPT; PGT; Bioética Reprodutiva.

ABSTRACT

Background: Reproductive genomic medicine has undergone a paradigm shift driven by the integration of Next-Generation Sequencing (NGS) technologies and the analysis of cell-free fetal nucleic acids in maternal circulation. **Objective:** This study analytically reviews the spectrum of prenatal screening and diagnosis, ranging from conventional biochemical and ultrasonographic screening to the emergence of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT/cfDNA) and Preimplantation Genetic Testing (PGT). **Methods:** Diagnostic accuracy is discussed in the context of placental mosaicism phenomena and the indications for invasive procedures, such as amniocentesis and chorionic villus sampling (CVS). The aim is to synthesize current evidence regarding the clinical utility of these tools, their technical limitations, and the complex Ethical, Legal, and Social Implications (ELSI) inherent in embryo selection and reproductive autonomy. **Conclusion:** Robust genetic counseling and the judicious interpretation of Variants of Uncertain Significance (VUS) are imperative for the ethical implementation of genomics in maternal-fetal health.

Keywords: Next-Generation Sequencing; Prenatal Diagnosis; NIPT; PGT; Reproductive Bioethics.

1. INTRODUÇÃO

A medicina genômica reprodutiva atravessa uma mudança paradigmática impulsionada pela integração de tecnologias de Sequenciamento de Nova

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Geração (NGS) e pela análise de ácidos nucleicos fetais em circulação materna. O que outrora limitava-se a triagens bioquímicas e ultrassonográficas de baixa resolução, evoluiu para uma análise dinâmica do genoma fetal e embrionário, permitindo uma transição de diagnósticos reativos para uma medicina preditiva e personalizada.

Atualmente, o Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT/cfDNA) representa o ápice do rastreamento de aneuploidias, oferecendo sensibilidades superiores a 99% para a trissomia do 21. Paralelamente, no âmbito da reprodução assistida, o Teste Genético Pré-Implantacional (PGT) consolidou-se como uma ferramenta essencial para evitar a transmissão de doenças monogênicas e rearranjos estruturais, embora o seu uso no rastreio de aneuploidias (PGT-A) ainda enfrente intensos debates quanto à eficácia em pacientes de baixo risco e ao manejo do mosaicismismo embrionário.

No entanto, a implementação dessas tecnologias em larga escala revela lacunas críticas. A acurácia diagnóstica é frequentemente desafiada por fenômenos biológicos complexos, como o mosaicismismo placentário confinado e a redução da fração fetal por fatores maternos. Ademais, a expansão do rastreio de portadores (ECS) traz consigo o desafio da interpretação de Variantes de Significado Incerto (VUS), exigindo um aconselhamento genético robusto e multidisciplinar.

Além dos desafios técnicos, a genômica reprodutiva opera em um terreno bioético e social sensível. A possibilidade de seleção embrionária levanta preocupações sobre a "eugenia liberal", enquanto a disparidade de acesso

entre o setor público e privado no cenário brasileiro evidencia um preocupante "abismo genético".

Este estudo revisa de forma analítica o espectro da triagem e diagnóstico pré-natal, sintetizando evidências sobre a utilidade clínica dessas ferramentas e discutindo as implicações éticas, legais e sociais (ELSI) fundamentais para a prática médica contemporânea.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa constitui uma revisão integrativa da literatura, delineada para analisar de forma crítica o panorama atual da genética reprodutiva e do diagnóstico pré-natal. A estruturação do estudo seguiu seis etapas metodológicas: (1) formulação da questão norteadora; (2) estabelecimento de critérios de elegibilidade; (3) busca sistemática em bases de dados; (4) avaliação crítica dos estudos incluídos; (5) interpretação dos resultados e (6) síntese do conhecimento.

A busca por evidências foi conduzida entre janeiro de 2021 e março de 2025, utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane Library e Google Scholar. Os descritores utilizados, baseados nos termos MeSH/DeCS, incluíram: “*Next-Generation Sequencing*”, “*Non-Invasive Prenatal Testing*” (NIPT), “*Preimplantation Genetic Testing*” (PGT), “*Carrier Screening*” e “*Bioethics*”.

Os critérios de inclusão selecionaram diretrizes clínicas atualizadas de sociedades de referência, como o *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), *American College of Obstetricians and Gynecologists*

(ACOG), *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e FEBRASGO. Foram priorizados ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem a acurácia diagnóstica do cfDNA, o impacto clínico do PGT-A e as implicações éticas dos achados incidentais.

A análise dos dados buscou confrontar a eficácia técnica das novas plataformas de sequenciamento com os dilemas bioéticos da prática clínica, resultando em uma síntese narrativa que integra evidências moleculares, recomendações profissionais e o contexto legal e social contemporâneo (ELSI).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Modalidades de Triagem e Diagnóstico Pré-natal

A transição da triagem convencional para a análise baseada em DNA livre de células (cfDNA) alterou profundamente o manejo obstétrico. Enquanto os métodos tradicionais dependem de marcadores bioquímicos e ultrassonográficos, as tecnologias de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) permitem a detecção direta de aneuploidias fetais com precisão sem precedentes.

Tabela 1. Diferenciação entre Métodos de Rastreamento e Diagnóstico Pré-Natal

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Método	Tipo	Alvo Principal	Vantagens	Limitações Técnicas
Triagem Combinada	Triagem	Risco de Aneuploidias	Baixo custo e alta acessibilidade no sistema de saúde.	Menor sensibilidade diagnóstica (~85%).
NIPT (cfDNA)	Triagem	Trissomias (21, 18 e 13)	Sensibilidade superior a 99% para a Trissomia do 21.	Caráter não diagnóstico; dependência da fração fetal; alto custo.
CMA (Microarray)	Diagnóstico	Microdeleções e Duplicações (CNVs)	Alta resolução genômica para detecção de variantes submicroscópicas.	Exige procedimento invasivo (amniocentese ou biópsia de vilos corial).
PGT-M	Diagnóstico	Doenças Monogênicas	Previne a transmissão hereditária de doenças gênicas graves.	Necessidade de Fertilização <i>In Vitro</i> (FIV) e biópsia embrionária.

3.2. O NIPT e o Desafio da Fração Fetal

O NIPT revolucionou o rastreio pré-natal, mas sua fidedignidade é intrinsecamente ligada à fração fetal, que deve ser superior a 4% para garantir a acurácia do teste. Resultados positivos devem ser interpretados como probabilísticos, exigindo confirmação diagnóstica via amniocentese ou biópsia de vilo corial, devido ao risco de discordâncias biológicas como o mosaicismo placentário confinado.

3.3. Teste Genético Pré-implantacional (PGT): Indicações e Precisão

No âmbito da Reprodução Assistida, o PGT atua como uma ferramenta de seleção genômica precisa. Enquanto o PGT-M e o PGT-SR focam em condições monogênicas e rearranjos estruturais conhecidos, o PGT-A (para aneuploidias) é alvo de debates devido ao fenômeno do mosaicismo embrionário e ao potencial de autorreparação.

Tabela 2. Indicações e Objetivos das Modalidades de PGT

Sigla	Nome Completo	Indicação Principal	Objetivo Clínico
PGT-A	Aneuploidias	Idade materna avançada	Reduzir taxas de abortamento e falhas de implantação embrionária

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

PG T- M	Monog ênicas	Casais portadores de variantes patogênicas específicas (doenças gênicas).	Evitar o nascimento de afetados por condições hereditárias graves, como a Fibrose Cística.
PG T- SR	Rearra njos Estrutu rais	Progenitores portadores de translocações balanceadas ou inversões cromossômicas.	Prevenir desequilíbrios cromossômicos, como deleções ou duplicações segmentares, na prole

3.4. Implicações Éticas, Legais e Sociais (ELSI)

A aplicação da genômica reprodutiva impõe desafios bioéticos severos, incluindo a gestão de achados incidentais (como neoplasias maternas) e o risco de uma "eugenia liberal". A disparidade de acesso a essas tecnologias entre os setores público e privado no Brasil fere o princípio da justiça distributiva, criando um "abismo genético" socioeconômico

4. DISCUSSÃO

A integração da genômica na medicina reprodutiva estabeleceu um novo padrão de cuidado, mas a transição da triagem fenotípica para a genotípica traz desafios que transcendem a capacidade técnica dos sequenciadores. A interpretação dos dados genômicos no contexto pré-natal e pré-

implantacional exige uma compreensão profunda das limitações biológicas e das nuances bioéticas.

4.1. O Dilema do Mosaicismo e os Limites do NIPT

Embora o NIPT apresente valores preditivos positivos (VPP) extremamente elevados para a trissomia do 21, sua acurácia para outras aneuploidias e microdeleções é variável. A discrepância entre o cfDNA e o cariótipo fetal real é frequentemente explicada pelo mosaicismo placentário confinado, onde a linhagem celular alterada está presente apenas no trofoblasto. Como discutido nos resultados, resultados positivos no NIPT devem ser invariavelmente seguidos por aconselhamento genético e, quando indicado, por testes invasivos confirmatórios, para evitar interrupções de gestações saudáveis baseadas em testes de triagem.

4.2. Crise de Evidências e o "overdiagnosis" no PGT-A

O uso do PGT-A em pacientes jovens ou sem histórico de perdas gestacionais permanece um dos temas mais controversos da reprodução assistida. A detecção de mosaicismo embrionário pelo NGS levanta a questão do "sobre-diagnóstico": embriões classificados como anormais ou mosaicos poderiam, teoricamente, resultar em nascimentos saudáveis devido a mecanismos de autorreparação biológica. A discussão atual, apoiada pelas recomendações da ESHRE, sugere que a transparência no reporte de mosaicismo é um dever ético, permitindo que os pacientes exerçam sua autonomia na decisão de transferir embriões com potencial evolutivo.

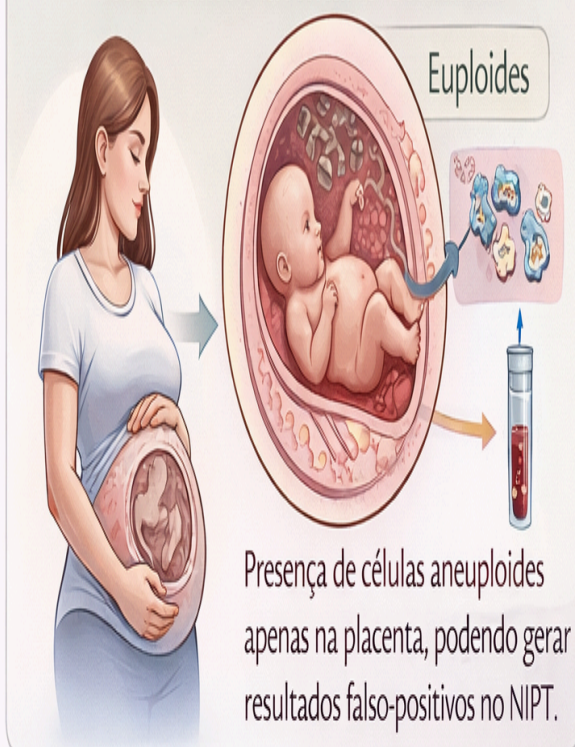
Figura 1 — Dinâmica do Mosaicismo e Discordâncias no NIPT e PGT

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Fenômenos Biológicos Impactantes na Acurácia dos Testes Genômicos Reprodutivos

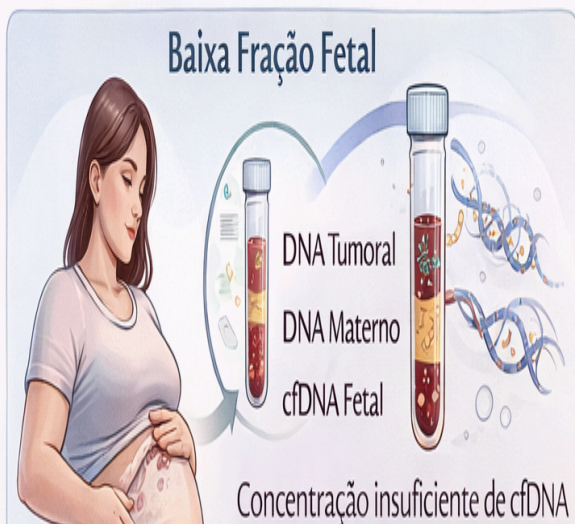
Mosaicismo Placentário Confinado



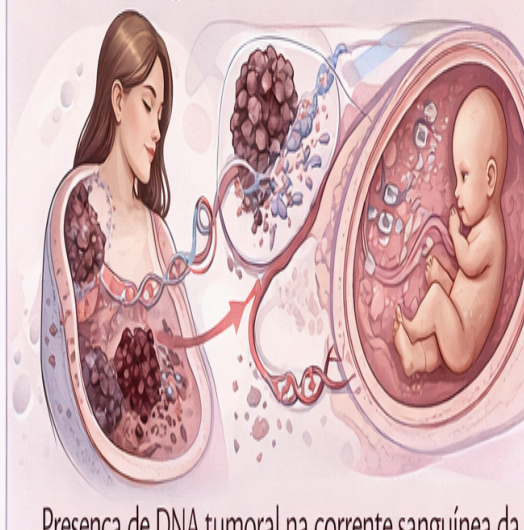
Síndrome do Gêmeo Evanescente

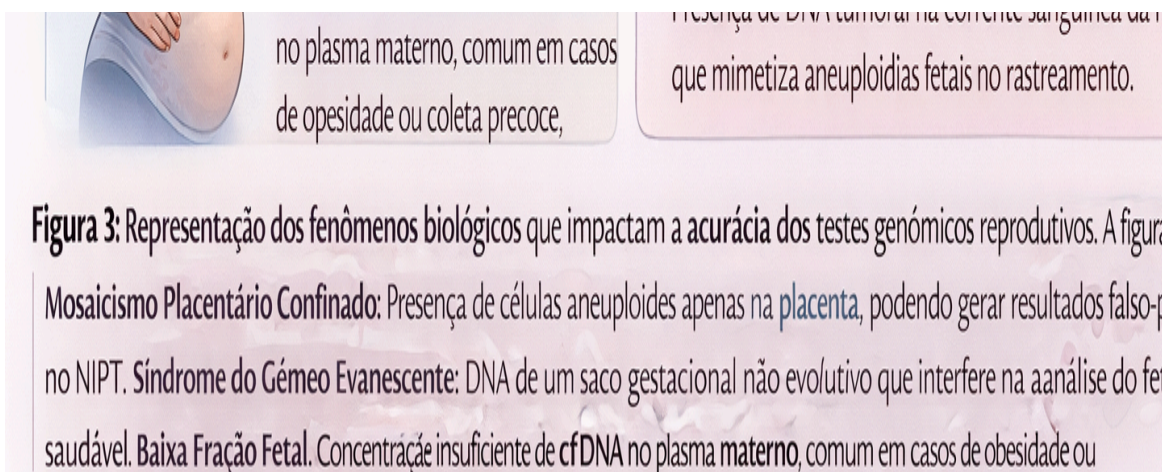


Baixa Fração Fetal



Malignidade Materna Incidental





Fonte: Elaborado pelo autor

4.3. O Gap de Representatividade e a Justiça Distributiva

Um ponto crítico frequentemente negligenciado é o viés eurocêntrico nas bases de dados genômicas. No cenário brasileiro, a miscigenação populacional torna a interpretação de Variantes de Significado Incerto (VUS) ainda mais complexa. A falta de referências genômicas locais pode levar a disparidades no cuidado, onde pacientes de minorias étnicas recebem resultados menos conclusivos. Além disso, o alto custo das tecnologias de NGS no Brasil acentua o abismo entre o setor público e privado, desafiando o princípio bioético da justiça distributiva e o acesso equitativo à saúde genômica.

4.4. Implicações Éticas, Legais e Sociais (ELSI)

A expansão dos painéis de portadores (ECS) e do PGT levanta preocupações legítimas sobre a "eugenia liberal" — a seleção de características não relacionadas a doenças graves. O papel do médico e do conselheiro genético

é atuar como mediadores entre a autonomia reprodutiva e a responsabilidade ética, garantindo que a tecnologia seja utilizada para prevenir o sofrimento humano sem estigmatizar a diversidade genética

5. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

A integração das tecnologias genômicas na medicina reprodutiva representa um avanço disruptivo, permitindo a transição da triagem probabilística convencional para uma análise de alta resolução do genoma fetal e embrionário. Entretanto, a eficácia clínica dessas ferramentas não reside apenas na tecnologia de sequenciamento, mas na interpretação criteriosa dos dados e na robustez do processo de aconselhamento.

Com base nas evidências revisadas, estabelecem-se as seguintes diretrizes:

5.1. Diretrizes para a Prática Assistencial

- **Universalização da Triagem via cfDNA:** O NIPT deve ser oferecido como opção de rastreamento primário para aneuploidias em todas as gestantes, independentemente da idade materna.
- **Limitações e Confirmação:** É imperativo que o aconselhamento enfatize a natureza não diagnóstica do NIPT e a necessidade absoluta de confirmação por métodos invasivos (amniocentese ou CVS) em casos de resultados anormais.
- **Escalonamento da Triagem de Portadores (ECS):** A implementação de painéis expandidos deve seguir critérios de relevância clínica e

gravidade fenotípica. O reporte de Variantes de Significado Incerto (VUS) deve ser manejado com cautela extrema para evitar intervenções desnecessárias.

- **Transparência no PGT:** As equipes de reprodução assistida devem adotar políticas de transparência total sobre o mosaicismo embrionário e o potencial de autorreparação, garantindo que o casal participe da decisão sobre o destino de embriões com resultados limítrofes.
- **Aconselhamento Multidisciplinar:** O processo deve ser contínuo (pré e pós-teste), conduzido por equipes interdisciplinares que foquem na alfabetização genômica do paciente e no suporte emocional diante de achados incidentais.

5.2. Governança e Ética

A equidade genômica é fundamental para evitar que a medicina de precisão se torne um vetor de desigualdade social. É urgente a formulação de políticas públicas que democratizem o acesso a essas tecnologias, reduzindo o hiato entre os sistemas público e privado no Brasil.

Em suma, o futuro da genética reprodutiva não reside apenas no aumento da resolução tecnológica, mas na capacidade de equilibrar o entusiasmo pela inovação com a prudência bioética e o respeito à dignidade humana

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

ACMG Practice Guidelines and Position Statements. American College of Medical Genetics and Genomics. (Posição sobre triagem de portadores e NIPT). Disponível em site ACMG.

ACOG. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) — Current guidance and committee opinions. American College of Obstetricians and Gynecologists.

Marton T, et al. Systematic review/meta-analysis on NIPT performance (cfDNA). PubMed Central. 2025.

ESHRE. Good practice recommendations for Preimplantation Genetic Testing (PGT). European Society of Human Reproduction and Embryology.

Fernandes SLE, et al. Preimplantation genetic testing: A narrative review. Reprod Biomed Online/PMC 2024.

Gregg AR, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions: consensus/position statement (ACMG replacement). 2021.

Horn R. Ethical considerations in prenatal genomic testing. (Review) 2024. ScienceDirect.

Royal College of Pathologists. Ethical issues in prenatal genetic diagnosis (policy paper). 2022–2023.

FEBRASGO. Protocols and position statements on prenatal screening and obstetric care (Brazilian Federation). 2021–2022.

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

News & legal context: post-Roe impacts on prenatal testing timelines — Associated Press (reportagem sobre impacto legal e demanda por testes precoces). 2023–2024.

Time Magazine — report on lawsuits related to PGT-A and preocupações sobre descarte de embriões (2024–2025).