

Artigo de Revisão

Submetido: 08/05/2026

Aprovado: 18/07/2026

Genética médica na prática pediátrica: conceitos essenciais

Medical genetics in pediatric practice: essential concepts

Genética médica en la práctica pediátrica: conceptos esenciales

Bárbara Carvalho Santos dos Reis^{1,2,3}

1. Instituto Nacional de Saúde Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro – Brasil.

2. Instituto Nacional de Saúde Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), Laboratório de Alta Complexidade (LACIFF) - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro – Brasil.

3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9725-9665>

Autor correspondente

Bárbara Carvalho Santos dos Reis

barbara.reis@fiocruz.br

RESUMO

Introdução: As doenças genéticas representam causa relevante de morbimortalidade na população pediátrica, especialmente no contexto da transição epidemiológica observado mundialmente. O avanço das tecnologias diagnósticas, em especial na área da genômica, tem ampliado o papel da genética médica na prática clínica do pediatra. **Objetivo:** Apresentar, de forma clara e estruturada, os principais conceitos de genética médica aplicáveis à prática pediátrica, incluindo fundamentos biológicos, modelos de herança e métodos diagnósticos. **Fontes de dados:** Revisão narrativa baseada em busca nas bases PubMed, utilizando descritores relacionados à genética médica, testes genéticos, aconselhamento genético e pediatria, com seleção de artigos de revisão relevantes publicados nos últimos 10 anos. **Síntese dos dados:** Foram abordados conceitos fundamentais da estrutura do DNA, tipos de variantes genéticas e padrões de herança, incluindo penetrância e expressividade. Discutiram-se as principais modalidades diagnósticas, como cariótipo, *microarray* cromossômico, sequenciamento de Sanger e sequenciamento de nova geração, incluindo suas indicações, limitações e aplicações clínicas. Destacaram-se as diferenças entre abordagens direcionadas e amplas, como painéis gênicos, exoma e genoma completo, bem como aspectos relacionados ao rendimento diagnóstico, interpretação de resultados e achados secundários. Também foram discutidas questões éticas, especialmente no contexto pediátrico. **Conclusões:** Esta revisão aborda de forma prática os principais padrões de herança, metodologias diagnósticas e critérios de classificação de variantes, com o objetivo de subsidiar a tomada de decisão clínica no contexto pediátrico.

Palavras-chave: Genética médica; Testes genéticos; Aconselhamento genético; Pediatria; Criança.

ABSTRACT

Introduction: Genetic disorders are a significant cause of morbidity and mortality in the pediatric population, particularly in the context of the global epidemiological transition. Advances in diagnostic technologies, especially in genomics, have expanded the role of medical genetics in pediatric clinical practice. **Objective:** To present, in a clear and structured manner, the main concepts of medical genetics applicable to pediatric practice, including biological foundations, inheritance patterns and diagnostic methods. **Data source:** Narrative review based on searches in PubMed, using descriptors related to medical genetics, genetic testing, genetic counseling, and pediatrics, with selection of relevant review articles published in the last 10 years. **Data synthesis:** Fundamental concepts of DNA structure, types of genetic variants and inheritance patterns were addressed, including penetrance and expressivity. The main diagnostic modalities were discussed, including karyotyping, chromosomal microarray, Sanger sequencing and next generation sequencing, along with their indications, limitations, and clinical applications. Differences between targeted and broad approaches,



such as gene panels, whole-exome sequencing and whole-genome sequencing, were highlighted, as well as aspects related to diagnostic yield, result interpretation, and secondary findings. Ethical issues were also discussed, particularly in the pediatric setting. **Conclusions:** This review provides a practical overview of the main inheritance patterns, diagnostic methodologies, and variant classification criteria, aiming to support clinical decision-making in the pediatric setting.

Keywords: Medical genetics; Genetic testing; Genetic counseling; Pediatrics; Child.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades genéticas representan una causa relevante de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica, especialmente en el contexto de la transición epidemiológica observada a nivel mundial. El avance de las tecnologías diagnósticas, en especial en el área de la genómica, ha ampliado el papel de la genética médica en la práctica clínica del pediatra. **Objetivo:** Presentar, de forma clara y estructurada, los principales conceptos de genética médica aplicables a la práctica pediátrica, incluyendo fundamentos biológicos, modelos de herencia y métodos diagnósticos.

Fuentes de datos: Revisión narrativa basada en la búsqueda en las bases PubMed, utilizando descriptores relacionados con genética médica, pruebas genéticas, asesoramiento genético y pediatría, con selección de artículos de revisión relevantes publicados en los últimos 10 años. **Síntesis de los datos:** Se abordaron conceptos fundamentales de la estructura del ADN, tipos de variantes genéticas y patrones de herencia, incluyendo penetrancia y expresividad. Se discutieron las principales modalidades diagnósticas, como cariotipo, microarray cromosómico, secuenciación de Sanger y secuenciación de nueva generación, incluyendo sus indicaciones, limitaciones y aplicaciones clínicas. Se destacaron las diferencias entre enfoques dirigidos y amplios, como paneles génicos, exoma y genoma completo, así como aspectos relacionados con el rendimiento diagnóstico, interpretación de resultados y hallazgos secundarios. También se discutieron cuestiones éticas, especialmente en el contexto pediátrico. **Conclusiones:** Esta revisión aborda de manera práctica los principales patrones de herencia, metodologías diagnósticas y criterios de clasificación de variantes, con el objetivo de apoyar la toma de decisiones clínicas en el contexto pediátrico.

Palabras clave: Genética médica; Pruebas genéticas; Asesoramiento genético; Pediatría; Niño.

Rev Pediatría SOPERJ 2027;27(1): e20270418

Genética médica na prática pediátrica: conceitos essenciais

Reis BCS.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a pediatria vem passando por um importante momento de transição no perfil de morbimortalidade infantil em âmbito mundial.^{1,2} Na maior parte dos países industrializados, tem havido redução progressiva do impacto causado por doenças infecciosas – impulsionada por medidas de saneamento, avanços em imunização e na terapêutica antimicrobiana – com consequente aumento da relevância das doenças crônico-degenerativas.¹ Embora, no Brasil, ainda haja certa sobreposição entre esses grupos – especialmente considerando tratar-se de um país de dimensões continentais e com importantes variações regionais –, as anomalias congênitas e as doenças raras vêm ganhando destaque.¹

Atualmente, está claro o conceito de que, embora as doenças raras sejam infrequentes quando consideradas de forma isolada, em conjunto compreendem mais de 7 mil doenças, das quais pelo menos 70-80% têm etiologia genética.^{3,4} A maior parte dessas doenças tem início da infância e são causa importante de óbito no primeiro ano de vida, assim como causa significativa de admissão hospitalar na infância.³

Essa transição, associada aos avanços tecnológicos recentes na área de genética médica e genômica, bem como à crescente facilidade de acesso a essas tecnologias, torna imperativa a necessidade de expansão do conhecimento do pediatra nessas áreas, outrora restritas quase exclusivamente ao campo de atuação do médico geneticista.^{3,4}



Nesse contexto, o domínio de conhecimentos básicos sobre genética médica – incluindo estrutura do DNA, modelos de herança genética e os principais testes disponíveis e suas indicações –, torna-se fundamental na prática clínica do pediatra contemporâneo. Assim, a presente revisão tem como objetivo apresentar esses conceitos de forma clara e estruturada.

MÉTODO

Esta revisão narrativa teve como objetivo sintetizar conceitos fundamentais de genética médica aplicáveis à prática pediátrica. O desenho narrativo foi adotado por ser o mais adequado à proposta do trabalho, uma síntese didática de conhecimento consolidado.

Estratégia de busca

As buscas foram conduzidas em maio de 2026 na base de dados PubMed, utilizando a seguinte estratégia: ("medical genetics"[Title] OR "genetic testing"[Title] OR "genetic counseling"[Title]) AND ("pediatrics"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract] OR "children"[Title/Abstract]), com filtros para artigos de revisão publicados nos últimos 10 anos, o que resultou em 121 artigos recuperados.

CrITÉRIOS de elegibilidade

Foram considerados elegíveis artigos de revisão publicados nos últimos 10 anos, disponíveis em texto completo, nos idiomas português ou inglês, com conteúdo relacionado a conceitos fundamentais de genética médica aplicáveis à pediatria. Foram excluídos artigos voltados exclusivamente à genética oncológica, aqueles sem aderência aos objetivos da revisão e publicações sem acesso ao texto completo. Não foram aplicados critérios formais de avaliação da qualidade metodológica. Cabe mencionar que os critérios temporais de inclusão se aplicam aos artigos que compõem o corpo conceitual da revisão. Referências utilizadas para contextualização epidemiológica ou histórica na introdução não foram submetidas ao mesmo recorte temporal.

Adicionalmente, documentos normativos e publicações de referência metodológica com impacto direto sobre os conceitos abordados foram incluídos, independentemente dos critérios temporais de busca, por constituírem fontes primárias insubstituíveis para a compreensão dos temas tratados. Nessa categoria se inserem as diretrizes da ACMG/AMP para classificação de variantes genéticas⁷ e o sistema de pontuação bayesiana derivado dessas diretrizes.⁸

Seleção

A seleção foi realizada por um único revisor, de forma manual. Considerando o volume de resultados e a natureza do tema, que é amplo, heterogêneo e com produção científica dispersa, optou-se por uma triagem inicial por leitura de títulos. Os artigos pré-selecionados foram então avaliados por leitura de resumo e, quando pertinente, do texto completo. Ao todo, 12 artigos foram incluídos.

Fontes complementares

Para alguns conceitos fundamentais, cuja melhor sistematização se encontra em obras de referência consolidadas e não necessariamente em artigos primários recentes, foram incorporadas



informações de livro-texto de genética médica ‘Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine’, editado em 2023.

Síntese

O material selecionado foi organizado e sintetizado de forma qualitativa e temática, estruturado em tópicos conforme os objetivos da revisão, sem aplicação de métodos quantitativos de sumarização.

RESULTADOS

Estrutura do DNA

O DNA (ácido desoxirribonucleico) é composto por uma sequência de bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina e timina, representadas pelas letras A, G, C e T, respectivamente) que, em conjunto, formam os genes responsáveis por codificar proteínas necessárias ao funcionamento do corpo humano. Essas sequências de genes se organizam de forma compactada na estrutura conhecida como cromossomos, que se localizam no núcleo de todas as células nucleadas.^{5,6}

Os seres humanos apresentam 23 pares de cromossomos, totalizando 46 cromossomos, sendo 44 considerados autossômicos e 2 sexuais, que definem o sexo biológico de um indivíduo (XX para indivíduos do sexo feminino e XY para aqueles do sexo masculino). Metade desses cromossomos é herdada da mãe e a outra metade, do pai. Dessa forma, o DNA apresenta duas cópias de cada gene localizado em cromossomos autossômicos. Isso também se aplica aos genes localizados no cromossomo X em indivíduos do sexo feminino; já os indivíduos do sexo masculino possuem apenas uma cópia desses genes, herdada da mãe.^{5,6}

As sequências de bases nitrogenadas, que compõem os nucleotídeos (unidades estruturais do DNA), organizam-se em regiões codificantes (éxons) intercaladas por regiões não codificantes (íntrons). Para que a informação genética contida no DNA resulte na produção de proteínas, ocorrem os processos de transcrição, em que é gerado um molde complementar à sequência de DNA de interesse, e os íntrons são separados dos éxons por meio do processo de *splice*, com a formação de um RNA mensageiro composto apenas por éxons. Em seguida, ocorre a tradução, na qual cada sequência de três nucleotídeos gera um códon, que dará origem a um aminoácido que, em conjunto, forma as proteínas. Esse processo é dinâmico, ocorrendo de forma contínua e simultânea em diferentes células ao longo da vida.^{5,6}

Tipo de variantes genéticas

Quando comparado a um genoma de referência, todo indivíduo apresenta pelo menos dezenas de milhares de variações, atualmente denominadas variantes genéticas.^{3,4,6} No entanto, a grande maioria dessas variantes não possui qualquer significado clínico, sendo classificadas como variantes benignas, muitas vezes referidas como polimorfismos.⁴⁻⁶

Essas variantes podem envolver modificações pontuais de um único nucleotídeo (SNV - *single nucleotide variant*), alterações em grandes segmentos de DNA (SV - *structural variant*) e alterações cromossômicas numéricas, como as aneuploidias. Os efeitos das SNVs incluem desde mudanças em apenas um aminoácido da proteína (variantes *missense*), até a criação inadvertida de um códon de parada, que interrompe a formação de uma proteína antes que esta esteja estruturalmente completa (variantes *nonsense*). Como há certa redundância com relação aos aminoácidos gerados a



partir de códons diferentes, por vezes a mudança de um nucleotídeo não leva a qualquer alteração do aminoácido predito (variante sinônima).^{5,6}

Outro tipo de variante particularmente relevante são as inserções e deleções (*indels*), nas quais fragmentos de DNA geralmente com até 50 nucleotídeos são excluídos ou acrescentados à sequência original. Considerando que, como citado, cada três nucleotídeos formam um códon, quando variantes *indel* envolvem um número de nucleotídeos que não é múltiplo de três, ocorre o que chamamos de mudança do quadro de leitura (*frameshift*), com alteração de todos os aminoácidos subsequentes e, frequentemente, a geração de um códon de parada prematura. Variantes localizadas em região de divisa entre éxons e íntrons são conhecidas como variantes de sítio de *splice* e comumente comprometem o processo de separação entre éxons e íntrons, impactando de forma significativa na proteína final.^{5,6} Podem ocorrer ainda deleções ou duplicações envolvendo grandes porções de DNA, incluindo múltiplos éxons e até genes inteiros, recebendo o nome de variações de número de cópias (CNV - *copy number variations*). As CNV podem modificar a expressão do gene, levando ao aumento ou diminuição da dose do mesmo, acarretando diferentes consequências.^{5,6} Além do impacto intrínseco de cada tipo de variante, a localização da alteração e a função do gene envolvido são determinantes para o impacto clínico observado.^{4,6}

Classificação de patogenicidade

Em 2015, o Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) publicou o primeiro documento com o objetivo de padronizar a avaliação de patogenicidade de variantes genéticas, definindo 28 critérios que avaliam diferentes tipos e forças de evidência que suportam benignidade ou patogenicidade. Esses critérios contemplam evidências clínicas, funcionais e de predição bioinformática sobre o provável impacto da variante no funcionamento do gene e da proteína por ele codificada.⁷

A aplicação de diferentes conjuntos de critérios define a probabilidade de uma variante ser causadora de doença, distribuída em cinco categorias: benigna, provavelmente benigna, variante de significado incerto (*variant of uncertain significance*, VUS), provavelmente patogênica e patogênica.^{5,7}

Desde a publicação original, esses critérios passaram por diversas atualizações e refinamentos, culminando em um sistema de pontuação baseado em probabilidade bayesiana, no qual a chance de uma variante ser deletéria é inferior a 0,1% para as classificadas como benignas, inferior a 10% para as provavelmente benignas, entre 10% e 90% para as VUS, superior a 90% para as provavelmente patogênicas e superior a 99% para as patogênicas.⁸

É importante compreender que a classificação de uma variante não é permanente. À medida que novas evidências científicas se acumulam, uma variante pode ser reclassificada para uma categoria de maior patogenicidade ou, mais raramente, de menor patogenicidade.^{5,7,8}

Modelos de herança genética e zigosidade

As variantes genéticas podem ser herdadas ou ocorrer ao acaso (variantes de novo), durante a gametogênese ou nos estágios iniciais da embriogênese. Determinadas características individuais e algumas condições médicas são transmitidas à prole por meio de padrões distintos. Esses conceitos foram elaborados inicialmente pelo cientista naturalista Gregor Mendel, em 1866, a partir de experimentos com ervilhas que apresentavam características distintas, como cor e forma.^{9,10}

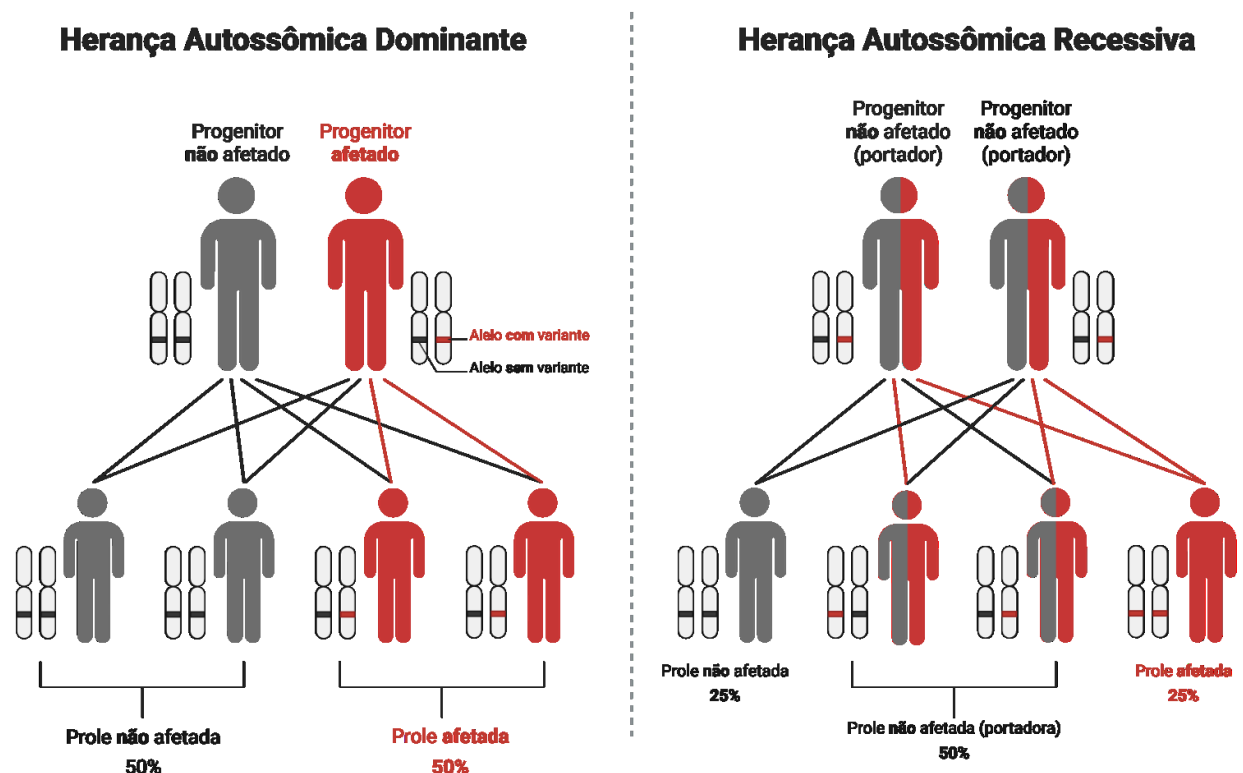
Os padrões identificados são conhecidos atualmente como herança mendeliana e explicam a transmissão previsível de traços clínicos, sobretudo naqueles em situações nas quais variantes em um



único gene são determinantes para a ocorrência do fenótipo (condições monogênicas).^{6,7,10} Embora outras formas de herança genética tenham sido descritas desde então, as descritas por Mendel permanecem entre as mais relevantes, especialmente no contexto das doenças raras.⁵

Variantes envolvendo uma única cópia de um gene (alelo) são definidas como em heterozigose. Quando se observa uma condição clínica causada pela presença de uma variante em heterozigose localizada em cromossomo autossômico, o padrão de herança dessa condição é denominado autossômico dominante (AD).^{5,6} Nesses casos, o risco de transmissão da doença para a prole é de 50%, uma vez que cada progenitor transmite um de seus dois alelos, havendo 50% de chance de transmitir aquele que contém a variante, sem predileção por sexo (Figura 1).^{5,6,10}

Figura 1. Desenho esquemático para padrões de herança genética autossômica.



Fonte: BioRender

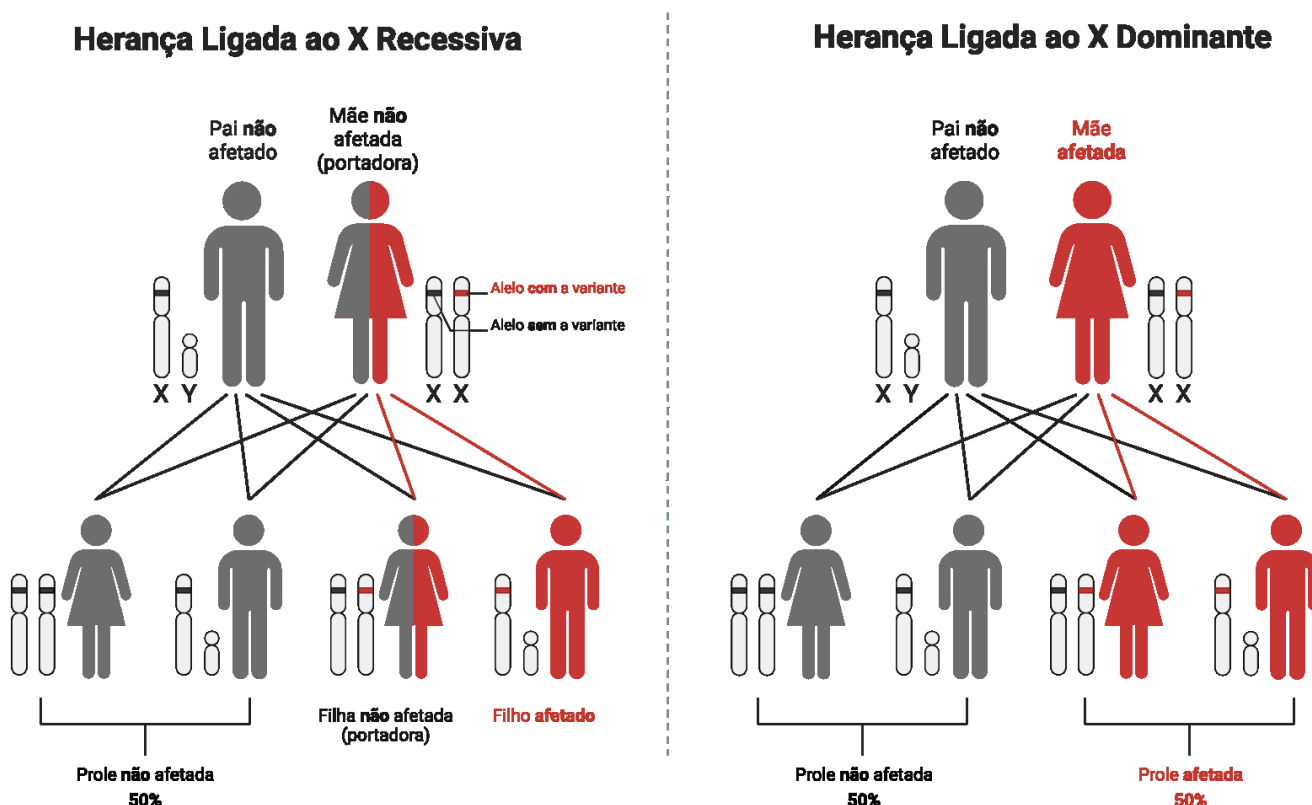
No entanto, alguns genes são capazes de manter função adequada quando há apenas um alelo comprometido, sendo conhecidos como genes haplossuficientes.^{4,6} Quando há sinais e sintomas relacionados à disfunção de um gene autossômico causados por variantes patogênicas envolvendo ambas as cópias do gene (alelo materno e alelo paterno), o padrão de herança é definido como autossômico recessivo (AR).^{5,6,10} Na presença da mesma variante em ambos os alelos, define-se que a variante encontra-se em homozigose.^{5,6} Quando cada alelo carrega uma variante patogênica distinta, o achado é caracterizado como heterozigose composta.⁶ Doenças com esse padrão de herança são mais frequentes na presença de consanguinidade (progenitores com ancestralidade comum), o que aumenta a chance de ambos portarem a mesma variante rara em heterozigose, conferindo um risco de 25% de transmitirem para a prole o alelo afetado de cada um, o que leva à homozigose e, consequentemente, ao fenótipo (manifestações clínicas) (Figura 1).^{5,6,10}

As particularidades dos cromossomos sexuais em indivíduos do sexo feminino e masculino fazem com que condições envolvendo genes localizados nesses cromossomos apresentem padrões de

herança distintos dos anteriormente descritos.^{5,6} O padrão mais relevante nesse grupo é comumente conhecido como herança ligada ao X, geralmente referindo-se ao padrão ligado ao X recessivo (XLR - *X-linked recessive*). Doenças transmitidas por esse padrão frequentemente não causam manifestações clínicas em mulheres, já que estas possuem duas cópias dos genes localizados no cromossomo X, com inativação fisiológica de uma dessas cópias. Na maior parte dos casos, há predomínio funcional da cópia não afetada, o que contribui para a ausência de manifestações clínicas.^{5,6} Já os homens que herdam variantes patogênicas em genes localizados no cromossomo X apresentam o fenótipo completo da doença, por possuírem apenas uma cópia do gene.^{5,6,10} Variantes nesse contexto são descritas como em hemizigose, ou seja, presentes em uma única cópia do gene em um indivíduo que tem apenas uma cópia.⁶ Clinicamente, observa-se tipicamente a presença do fenótipo predominantemente em indivíduos do sexo masculino em diferentes gerações de uma mesma família, enquanto as mulheres são, na maioria dos casos, portadoras assintomáticas da variante. Nesses casos, a chance de transmissão da variante também é de 50%, mas apenas indivíduos do sexo masculino manifestarão o fenótipo da doença (Figura 2).^{5,6,10}

Há ainda a herança ligada ao X dominante (XLD - *X-linked dominant*), que de forma prática em muito se assemelha às doenças com padrão AD, já que o risco de transmissão da variante e consequentemente do fenótipo para a prole é de 50% (Figura 2). No entanto, cabe ressaltar que, levando em consideração que os indivíduos do sexo masculino transmitem seu cromossomo X para suas filhas e seu cromossomo Y para seus filhos, nas doenças de herança XLD em que o pai for afetado, todas as suas filhas terão o fenótipo e nenhum dos seus filhos apresentará manifestações clínicas da doença.^{5,6,10}

Figura 2. Desenho esquemático para padrões de herança genética ligada ao X.



Fonte: BioRender

Heterogeneidade de fenótipos

Existem dois fenômenos capazes de modificar o padrão de transmissão esperado para algumas doenças, mesmo considerando padrões de herança mendeliana, que são os conceitos de penetrância e expressividade.⁴

A penetrância é definida como a probabilidade de um indivíduo que tenha determinada variante genética apresentar o fenótipo esperado. Penetrância de 100% define penetrância completa, ou seja, todos os indivíduos que têm a variante apresentarão o fenótipo em algum momento da vida.^{4,6} A complexidade deste fenômeno é tamanha que a penetrância pode variar a partir de diferentes variantes no mesmo gene, com algumas variantes apresentando penetrância completa e outras penetrância baixa ou incompleta.⁴⁻⁶ Embora ainda não esteja totalmente elucidado o porquê de algumas condições se apresentarem com penetrância incompleta, acredita-se que o desenvolvimento dessas doenças está atrelado à presença de fatores adicionais, como os ambientais, modificadores de doença e comorbidades.^{5,6}

O conceito de expressividade, por outro lado, diz respeito a variações na gravidade de um fenótipo em indivíduos que têm uma mesma variante. Neste caso, a ponto-chave não é apresentar ou não a doença, é sobre haver um espectro de gravidade das manifestações clínicas dentro daqueles afetados, com alguns indivíduos apresentando formas leves ou oligossintomáticas e outros apresentando sinais e sintomas mais graves.⁴⁻⁶

Por vezes, a mesma doença pode ter penetrância incompleta e expressividade variável, o que adiciona uma nova camada à complexidade das doenças genéticas e é parte da razão pela qual há fenótipos tão heterogêneos até dentro de uma mesma família.⁴⁻⁶

Exames genéticos

Desde a realização do primeiro cariótipo na década de 1950, avanços no conhecimento e na tecnologia permitiram a evolução dessa técnica e a criação de outras ainda mais sofisticadas para a investigação de doenças genéticas.¹¹

Dessa forma, um amplo leque de opções encontra-se comercialmente disponível – cada teste com suas respectivas indicações e particularidades. É fundamental o entendimento de que não há um exame genético absolutamente superior, já que existem limitações inerentes a todos os métodos.¹² Na indicação de um teste genético, é imperativo que sejam considerados aspectos clínicos, uma vez que diferentes hipóteses diagnósticas podem direcionar a escolha do exame. Além disso, é necessário atentar para aspectos práticos, como custo, robustez, disponibilidade, acurácia e sensibilidade do teste.^{3,5,12}

Durante a maior parte da história da especialidade, os exames genéticos foram divididos em dois grandes grupos: técnicas de citogenética de baixa resolução, voltadas para a identificação de síndromes genéticas complexas e aneuploidias, e testes direcionados, de alta resolução, para a identificação de variantes em genes específicos, guiados pelo fenótipo do paciente.³

Nos últimos anos, técnicas de sequenciamento genético em paralelo revolucionaram a genética médica e impulsionaram a pesquisa na área, ao permitirem o sequenciamento de exomas ou mesmo genomas completos em tempo significativamente menor do que no passado, recebendo o nome de sequenciamento de nova geração (*next-generation sequencing* - NGS).^{3,6,12} Desde então, essas técnicas têm-se tornado cada vez mais disponíveis e financeiramente acessíveis, frequentemente associadas a maior rendimento diagnóstico em comparação com métodos mais antigos. Ainda assim, esses exames não devem ser considerados como primeira escolha para todas as condições clínicas com suspeita de etiologia genética.³ A Tabela 1 traz um resumo das principais metodologias utilizadas atualmente para investigação de indivíduos com suspeita de doença genética.



Cariótipo

Desde a sua criação, o cariótipo clássico evoluiu e ainda é considerado a primeira escolha em cenários clínicos específicos, com destaque para o cariótipo com banda G, mais sensível, sendo atualmente o mais utilizado.³

O cariótipo é um exame de baixa resolução, voltado para a identificação de variantes estruturais (SV) de grande porte, como deleções, duplicações e translocações maiores que aproximadamente 5 milhões de nucleotídeos (5 Mb), podendo envolver cromossomos inteiros. Por isso, é o exame mais indicado nas suspeitas de aneuploidias (alterações no número de cromossomos), como a trissomia do 21 (síndrome de Down).^{3,6}

Análise cromossômica por microarranjo

Apesar da maior sensibilidade do cariótipo com banda G, sua resolução ainda é limitada, o que impede a identificação de variantes estruturais menores, implicadas na patogênese de um grande número de condições genéticas. Com o avanço das técnicas de cariotipagem molecular e o surgimento da análise cromossômica por microarranjo (CMA - *chromosomal microarray analysis*, ou simplesmente *microarray*), tornou-se possível identificar variantes com tamanho superior a 50-100 mil nucleotídeos (50-100 kb), como na síndrome velocardiofacial (síndrome de DiGeorge), classicamente causada por uma deleção em uma pequena região do cromossomo 22 (deleção 22q11.2).^{3,6}

Uma limitação relevante em comparação ao cariótipo é que o *microarray* é direcionado à identificação de ganhos e perdas de material genético, ou seja, alterações no número de cópias de determinada região do genoma. Assim, variantes balanceadas, como inversões e translocações balanceadas, não são detectadas por esse método.⁶

Sequenciamento de Sanger

Atualmente, sabe-se que uma grande proporção das doenças de etiologia genética decorre de variantes que envolvem poucos ou mesmo um único nucleotídeo, como as SNVs e *indels*, o que gera a necessidade de técnicas de alta resolução para que esses pacientes possam concluir sua odisseia diagnóstica.³

O sequenciamento de Sanger foi desenvolvido em 1977, tornando-se a primeira técnica amplamente disponível para esse tipo de análise. Trata-se de um método confiável e de custo relativamente baixo, ainda amplamente utilizado.^{3,4,6} A técnica é especialmente útil na investigação de familiares de um indivíduo com diagnóstico genético estabelecido, sendo realizado o sequenciamento direcionado da região onde se localiza a variante causal. Além disso, ainda é largamente utilizada em apresentações clínicas com fenótipo altamente específico, associado a um único gene, como a fibrose cística (causada por variantes em *CFTR*), ou a um pequeno número de genes.^{3,5}

No entanto, o sequenciamento de Sanger é capaz de avaliar apenas pequenos fragmentos do DNA por vez, o que demanda tempo e disponibilidade de profissionais qualificados para sua execução. Essas limitações reduzem significativamente a relação custo-benefício do teste, especialmente em quadros clínicos complexos e heterogêneos, associados a dezenas ou mesmo centenas de genes.^{3,4,6}



Sequenciamento de nova geração

A possibilidade de sequenciar muitos fragmentos de DNA de forma automatizada e simultânea foi revolucionária não apenas para a genética, mas para a medicina de forma geral. Entretanto, ao trazer soluções para problemas antigos, também trouxe novos desafios e questões éticas que precisam ser levados em consideração.^{3,5,6,12}

Uma das vantagens de estratégias de investigação genética altamente guiadas pelo fenótipo, com foco em um número restrito de genes, é justamente a alta relevância clínica dos achados identificados. Com o sequenciamento de exomas e genomas completos, há aumento expressivo no número de variantes e genes cujo significado ainda é incerto.^{3,5,6} Além disso, uma abordagem mais ampla permite identificar achados secundários, ou seja, variantes não relacionadas ao quadro que motivou o exame, mas que podem trazer implicações para o indivíduo e sua família. Esse dilema ético se torna ainda mais relevante na investigação de crianças, que não são capazes de consentir sobre o recebimento de informações com esse potencial de impacto.^{3,6}

Também é fundamental compreender que, embora seja uma metodologia de alta resolução, nem todas as variantes estruturais são identificadas por essa abordagem, especialmente aquelas de maior tamanho ou rearranjos complexos, a depender da estratégia analítica utilizada.³

Considerando todos esses aspectos, existem diferentes testes baseados em NGS, cada um com características próprias que podem ser mais pertinentes em determinadas situações clínicas.^{3,5,6}

Os painéis genéticos constituem uma estratégia de interesse quando o objetivo é investigar uma condição clínica que compreenda um grupo bem definido de doenças associadas a um grande número de genes, como nos painéis para encefalopatia epiléptica infantil. Limitar o número de genes analisados tende a reduzir o custo do teste e minimizar o risco de identificação de variantes de significado clínico incerto. Uma desvantagem é a velocidade com que esses painéis podem se tornar obsoletos. Com a rápida evolução do conhecimento genético e a identificação de novos genes relevantes para determinado fenótipo, pode ser necessário realizar um novo painel ou escalonar a investigação para uma abordagem mais abrangente nos casos com resultado inicial negativo.^{3,5}

Alguns autores consideram que o sequenciamento do exoma completo (WES – *whole exome sequencing*) apresenta elevada capacidade diagnóstica, por analisar toda a porção codificadora do DNA, além das regiões intrônicas adjacentes aos éxons, abrangendo aproximadamente 20 mil genes. Essa fração corresponde a cerca de 1-2% do genoma, mas concentra a maior parte das alterações associadas a doenças conhecidas até o momento.^{3,5,13} Outra estratégia, por vezes empregada com o objetivo de direcionar a análise e reduzir o número de achados de significado incerto, é o chamado exoma clínico, no qual são avaliados apenas genes já associados a doenças monogênicas, totalizando cerca de 4 mil genes.³ O WES deve ser considerado principalmente em cenários em que o fenótipo é inespecífico, mas há alta suspeita de etiologia genética, sobretudo diante de heterogeneidade genética ou após investigação inicial inconclusiva.^{3,5}

Durante muito tempo, o sequenciamento de genoma completo (WGS - *whole genome sequencing*) foi utilizado predominantemente em pesquisa, devido ao grande volume de dados gerados, especialmente em regiões não codificantes, cuja relevância clínica ainda é limitada, e ao seu alto custo.³ Com a maior disponibilidade do método, comparações com o rendimento diagnóstico do WES passaram a ser consideradas. Há variabilidade significativa na literatura quanto ao ganho diagnóstico do WGS em relação ao exoma. Enquanto algumas referências descrevem um aumento modesto, de até cerca de 5% nos diagnósticos conclusivos, outras estimam valores que podem chegar a 30%.^{3,14} Além de diferenças entre grupos de doenças e da presença de alterações causais em regiões não avaliadas pelo WES, essas discrepâncias também estão relacionadas às metodologias específicas empregadas em cada estudo. O sequenciamento do exoma envolve etapas adicionais de captura das regiões codificantes, o que pode resultar em cobertura desigual do DNA e, consequentemente, na não



identificação de algumas alterações, inclusive em regiões que deveriam ser analisadas. Já o genoma completo, por não depender dessa etapa, tende a oferecer cobertura mais uniforme e maior confiabilidade na detecção de variantes.¹⁴

Todos estes aspectos atrelados à redução progressiva dos custos e ao aumento da disponibilidade do exame têm ampliado a aplicação clínica do WGS.¹⁴ No entanto, o volume de dados gerado por essa abordagem é substancialmente maior do que em outras técnicas, inclusive em comparação ao exoma, o que aumenta a sensibilidade da análise, mas pode reduzir a especificidade. Paralelamente, também se ampliam os desafios logísticos, relacionados à análise e ao armazenamento dos dados, e as questões éticas envolvidas.^{3,5}

Por fim, cabe destacar que sequenciamentos de exoma e genoma completo são passíveis de reanálise à luz de novas evidências de literatura ou mesmo mediante informações clínicas adicionais a partir dos dados gerados originalmente, sem a necessidade de realizar um novo exame. Dessa forma, casos reportados inicialmente como negativos têm o potencial de definir o diagnóstico mesmo anos após a análise inicial.³

Tabela 1. Resumo das principais metodologias disponíveis para investigação genética

Metodologia	Resolução	Indicações principais	Volume de dados	Chance de achados de significado incerto
Cariótipo	Baixa (5 Mb)	Aneuploidias / Poliploidias	0-1 alteração cromossômica	Baixa
<i>Microarray</i>	Baixa/moderada (50-100 kb)	Síndromes complexas com cariótipo normal (CNV)	~ 10-100 variantes	Baixa/Moderada
Sanger	Alta (1 pb)	Fenótipos altamente específico	1-2 variantes (um único gene)	Baixa
Painel genético	Alta (1 pb)	Fenótipos restrito a pequeno número de genes	~ 100 variantes	Baixa/Moderada
Exoma	Alta (1 pb)	Fenótipos heterogêneo e comum a muitos genes	~ 20 mil variantes	Alta
Genoma	Alta (1 pb)	Exoma inconclusivo ou a nível de pesquisa	~ 4-5 milhões de variantes	Alta

Legenda: Mb, megabase (1 milhão de pares de base); kb: kilobase (mil pares de base); pb: par de base; CNV: *copy number variation*.

Fonte: elaboração própria.

Aspectos práticos e éticos da testagem genética

Além dos aspectos práticos relacionados à indicação e à oferta de testes genéticos na população pediátrica, é fundamental considerar as questões éticas envolvidas. Antes da realização do exame, a família deve ser adequadamente informada, de modo a possibilitar uma decisão consciente sobre a realização do teste. Isso inclui orientações sobre os possíveis resultados (positivos, negativos e inconclusivos), bem como suas implicações para a criança e a família no contexto do aconselhamento genético pré-teste, que deve ser conduzido por profissional capacitado.

Outro ponto relevante é a importância de uma descrição clínica detalhada e completa no momento da solicitação de exames genéticos, particularmente nos casos de sequenciamento de exoma



e genoma completos. Além disso, a investigação clínica complementar deve ocorrer em paralelo à avaliação genética, quando pertinente, uma vez que frequentemente contribui para a adequada interpretação dos achados.

CONCLUSÃO

As doenças genéticas são uma causa relevante de morbimortalidade na população pediátrica. Nas últimas décadas, os avanços nas técnicas diagnósticas e o crescente acesso a essas tecnologias, especialmente ao sequenciamento de nova geração, aproximaram a genética médica da prática clínica cotidiana. Nesse contexto, o pediatra passa a ter papel central na identificação e no manejo dessas condições, ainda que muitas vezes pouco familiarizado com os conceitos fundamentais da área.

Compreender as diferentes metodologias disponíveis para investigação genética, suas indicações, capacidades e limitações, além de conhecer os padrões de herança, penetrância, expressividade e classificação de variantes, constitui um conjunto de ferramentas indispensável para a correta interpretação dos achados e condutas clinicamente embasadas.

Por fim, a seleção adequada dos pacientes a serem encaminhados para investigação genética é etapa fundamental, priorizando pacientes com fenótipo verdadeiramente sugestivos de etiologia genética. O grande volume de dados gerados por esses exames, aliado à complexidade de sua interpretação e às lacunas de conhecimento ainda existentes, impede que esses testes sejam utilizados como estratégia para excluir doenças genéticas.

REFERÊNCIAS

1. Schramm JMA, Oliveira AF de, Leite IC, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9(4):897–908.
2. Wojcik MH, Stadelmaier R, Heinke D, Holm IA, Tan WH, Agrawal PB. The Unrecognized Mortality Burden of Genetic Disorders in Infancy. *American Journal of Public Health*. 2021;111(S2):S156–62. doi: 10.2105/AJPH.2021.306275.
3. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(5):253–68.
4. Kingdom R, Wright CF. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Front Genet*. 2022; 13:920390. doi: 10.3389/fgene.2022.920390.
5. Beelen NJ, Vohra J, Verdonschot JAJ. Basic principles of genetics and genetic counselling. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2025;25(3):177–84. doi: 10.1016/j.ipej.2025.05.002.
6. Cohn R, Scherer S, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine. 9ª ed. Elsevier; 2023. E-book.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Tavtigian SV, Harrison ScounselingM, Biesecker LG. Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines. *Hum Mutat*. 2020;41(10):1734–7. doi: 10.1002/humu.24088.



9. Mackay TFC, Anholt RRH. Gregor Mendel's legacy in quantitative genetics. PLoS Biol. 2022;20(7):e3001692. doi: 10.1371/journal.pbio.3001692.
10. Strome S, Bhalla N, Kamakaka R, Sharma U, Sullivan W. Clarifying Mendelian vs non-Mendelian inheritance. GENETICS. 2024;227(3):iyae078. doi: 10.1093/genetics/iyae078.
11. Stein Q, Loman R, Zuck T. Genetic counseling in pediatrics. Pediatrics in Review. 2018;39(7):323–31.
12. Moore AM, Richer J. Genetic testing and screening in children. Paediatrics & Child Health. 2022;27(4):243–7. doi: 10.1093/pch/pxac028.
13. Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. Genetics in Medicine. 2016;18(7):696–704. doi: 10.1038/gim.2015.148.
14. Brashear AM, Gustafson AG, Quitadamo A, Evangelista E, Quinn D, Strom SP, et al. Improved genomic characterization of a clinically heterogeneous pediatric cohort with WGS vs. WES. Sci Rep. 2025;15(1). doi: 10.1038/s41598-025-21421-8.

Editor científico: Fernanda Pinto Mariz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6981-2352>

Editora: Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro – SOPERJ

E-mail de contato: secretaria@soperj.org.br

Financiamento:

Não há.

Disponibilidade de dados da pesquisa:

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no artigo.

Conflito de interesses:

Não há.

Contribuições da autora

BCS Reis: coleta de dados, conceitualização, redação - preparação do original, redação - revisão e edição.

Rev Pediatria SOPERJ 2027;27(1): e20270418

