

Comitê GENÔMICA - SBGM

INDICAÇÕES PRIORITÁRIAS PARA SEQUENCIAMENTO DO EXOMA

Elaborado pelo Departamento Científico de Genômica e Testes Genéticos da Sociedade Brasileira de Genética em Genômica, em Dezembro/2024.

Aprovado pela Diretoria Científica e Presidência da SBGM, em Dezembro/2024.

INTRODUÇÃO

Apesar de individualmente pouco frequentes, as doenças raras coletivamente afetam uma parcela expressiva da população mundial. Estas condições acometem principalmente crianças, resultam em elevadas taxas de morbidade e mortalidade infantil e estudos sugerem que aproximadamente 80% delas têm causa genética. As estimativas para o Brasil indicam que cerca de 7,0 a 16,2 milhões de brasileiros são afetados por doenças raras. O sequenciamento do exoma (ES) tem se mostrado uma estratégia de diagnóstico essencial para condições genéticas monogênicas, oferecendo resultados rápidos e precisos que podem impactar diretamente as decisões terapêuticas, definição de prognóstico e planejamento reprodutivo das famílias. Em geral, o ES é solicitado quando um entre diversos genes potenciais podem estar implicados no quadro clínico do paciente, devido a alta heterogeneidade genética da condição, ou quando mesmo havendo um ou poucos genes possivelmente implicados, a análise do ES for de menor custo e maior eficiência em relação a um painel ou sequenciamento de genes de forma escalonada. Com base na literatura atual, o ES foi demonstrado como custo-efetivo quando realizado como teste de primeira linha em diferentes cenários clínicos e diversos sistemas de saúde (público e privado), com ampla gama de publicações de qualidade disponível. Um exemplo é o um estudo recentemente publicado Lavelle et al (2022) que descreve o uso de ES no sistema estadunidense para lactentes gravemente doentes e crianças com suspeita de condições genéticas diversas quando comparada com testes padrão (painéis de genes e microarranjo cromossômico/ Array) ou com estratégias escalonadas de investigação, demonstrando que o diagnóstico preciso dos pacientes é fundamental e custo-efetivo mesmo na ausência de terapia modificadora de doença específica, pois evita gastos e riscos com exames e tratamentos desnecessários na chamada “odisseia diagnóstica”. Dessa forma, sumarizam a seguir as principais indicações do uso de ES e suas evidências.

INDICAÇÕES PRIORITÁRIAS PARA SEQUENCIAMENTO DO EXOMA

As indicações para o uso de ES como ferramenta de diagnóstico com evidência consolidada na literatura de custo-efetividade são:

1. *Doenças multissistêmicas e anomalias congênitas múltiplas em crianças*

Stark et al (2016) estudaram o rendimento diagnóstico do ES em uma população australiana, em lactentes com suspeita de distúrbios monogênicos em geral. De 80 lactentes, o ES forneceu um diagnóstico molecular para 46, resultando em uma taxa de diagnóstico de 57,5%, enquanto o uso de métodos tradicionais de teste (sequenciamento de gene-único por Sanger, painel de genes, entre outros) alcançou um rendimento diagnóstico significativamente menor, com apenas 13,75% recebendo diagnóstico. As indicações foram diversas (anomalias congênitas, distúrbios neurometabólicos, displasia esquelética, oculares, entre outros), sendo que o rendimento foi similar dentre as indicações. Após o diagnóstico via ES, o manejo clínico foi alterado para 15 dos 46 participantes diagnosticados (32,6%). Além disso, o estudo revelou que 12 familiares receberam diagnósticos genéticos por meio de testes em cascata, e 28 casais foram identificados como de alto risco de recorrência em futuras gestações. Soma-se a isso, que desde de 2021 o Pediatric Exome/Genome Sequencing Evidence-Based Guideline Work Group, do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) usou a estrutura de evidência para decisão (EtD) de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações de Classificação (GRADE) com base em revisão sistemática e Avaliação de Tecnologia em Saúde de Ontário para recomendar a utilidade clínica do ES em pacientes com anomalias congênitas múltiplas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual, onde esse exame demonstrou ter rendimento diagnóstico mais alto e ser mais econômico quando solicitado no início da avaliação diagnóstica. Sendo fortemente recomendado como teste de primeiro nível para pacientes nesse contexto clínico (Manickam et al, 2021).

2. *Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor*

O atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor é caracterizado por um atraso na aquisição de marcos do desenvolvimento em duas ou mais áreas dentre as seguintes: cognição, linguagem, habilidades motoras grossas/finas, habilidades sociais/interpessoais e atividades da vida diária. Esse termo é geralmente utilizado para crianças menores de cinco anos, pois acima desta faixa etária é possível uma avaliação cognitiva mais precisa, que permita a utilização do termo “deficiência intelectual”. A caracterização da deficiência intelectual leva em consideração limitações nas habilidades cognitivas e nas habilidades adaptativas em áreas como socialização, comunicação e vida diária. A avaliação das habilidades cognitivas tem sido historicamente baseada nos testes de quociente intelectual (QI), sendo considerada deficiência intelectual leve (QI 50-70), moderada (QI 35-50), grave (QI 20-35) e profunda (QI abaixo de 20). Diretrizes recentes do DSM-5 recomendam a maior valorização dos aspectos adaptativos e funcionais em detrimento do valor numérico do QI. - Siegel et al, 2020). O impacto do atraso global no desenvolvimento e da deficiência intelectual na qualidade de vida é profundo. Crianças com essas

condições necessitam de medidas de suporte substanciais, incluindo educação especial e terapias de reabilitação precoces e duradouras (Olusunya et al 2019). A prevalência destas condições é estimada em aproximadamente 1% a 3%. No entanto, estudos indicam que a prevalência pode ser significativamente mais alta em países de baixa e média renda. Portanto, do ponto de vista da saúde pública, as desordens de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor são críticas devido à sua alta prevalência e ao impacto substancial em indivíduos e na sociedade. (Wondmagegn et al, 2024). O diagnóstico etiológico destas condições apresenta desafios devido ao seu caráter altamente heterogêneo, que inclui causas genéticas, ambientais e multifatoriais. Métodos diagnósticos tradicionais estão frequentemente associados a uma longa odisseia diagnóstica e o emprego precoce de testes genéticos tem se mostrado uma ferramenta importante ao promover maior eficácia e custo-efetividade. Neste contexto, se destaca o sequenciamento do exoma, que fornece um diagnóstico definitivo em 41-57% dos casos de desordens do neurodesenvolvimento, conforme casuísticas publicadas recentemente (Wright et al, 2023). Estudos como o de Vissers et al (2017) já demonstravam a superioridade do exoma como teste de primeira linha em comparação com as abordagens tradicionais de testes genéticos escalonados neste cenário. Uma revisão sistemática publicada no ano de 2020 pelo grupo da American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) reiterou a utilidade do exoma neste cenário e levou à publicação de diretrizes que recomendam o uso de exoma como teste de primeira linha para casos de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com base em evidências de impacto estatisticamente significativo no manejo clínico e em decisões reprodutivas ($p < 0,01$). O documento também esclarece que o sequenciamento de exoma após os testes tradicionais, como a testagem de gene único ou painel de genes, aumentou o rendimento diagnóstico a um custo adicional em comparação com os testes tradicionais isoladamente, entretanto a utilização do exoma como um teste de primeira linha resultou em aumento do rendimento diagnóstico a um custo menor do que o uso do exoma após testes escalonados ou o uso apenas de testes tradicionais escalonados. (Malinowski et al, 2020).

3. *Epilepsia de início precoce, encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento e malformações neurológicas*

Os testes genéticos têm importância crescente no diagnóstico e avaliação da epilepsia, tendo utilidade tanto em crianças quanto em adultos. Um diagnóstico genético pode encerrar a “odisseia diagnóstica”, limita a busca de investigações diagnósticas adicionais, facilita o aconselhamento reprodutivo e pode fornecer informações sobre mecanismos fisiopatológicos, potencialmente orientando uma abordagem personalizada, seja orientando o tratamento medicamentoso, seja embasando a tomada de decisão cirúrgica. Considerando que o diagnóstico genético pode levar a um manejo mais eficaz e a uma melhor conduta clínica, os testes devem ocorrer no início da avaliação diagnóstica (Lado et al., 2024). Diversas opções de testes genéticos para investigação de epilepsia surgiram na última década, como microarranjo cromossômico, painéis NGS de epilepsia e Sequenciamento Completo de Exoma, sem diretrizes claras sobre estratégias ideais de testes – (Boonsimma et al., 2023; Scheffer et al., 2023; Sheidley et al., 2022; Vetri et al., 2024). Revisões sistemáticas e meta-análises sobre o rendimento do sequenciamento completo do exoma (WES) na epilepsia destacam sua utilidade clínica, principalmente para epilepsia refratária, epilepsia de início precoce e associada a transtornos de neurodesenvolvimento. Na meta-análise de Stefanski et al., (2021) foi relatado um rendimento diagnóstico do WES em pacientes com epilepsia de 24% para epilepsia isolada, e esse rendimento aumentou nos subgrupos de convulsões de

início precoce (36,8%) e epilepsia associada a deficiência intelectual (27,9%). Foi observado ainda um rendimento diagnóstico maior do WES com relação ao painel NGS de epilepsia, embora não estatisticamente significativo (27,2% versus 22,6%, $P = 0,071$). Ressalta-se que os estudos incluídos nessa meta-análise foram realizados predominantemente países com um elevado IDH. Na revisão sistemática de Sheidley et al. (2022) foram avaliadas várias modalidades de teste genético para epilepsia, sendo evidenciado maior rendimento para sequenciamento de Genoma (48%), seguido por WES (24%), painel NGS de Epilepsia (19%) e microarranjo cromossômico (9%). O estudo enfatizou ainda que houve uma associação de maior rendimento com os fenótipos de encefalopatia epilética do desenvolvimento e transtorno de neurodesenvolvimento associado. Fernández et al. (2019) realizaram uma meta-análise e estudo de custo-efetividade para testes genéticos de epilepsia e concluíram que o WES e os Painéis NGS para Epilepsia são os testes genéticos mais custo-efetivos e apoiam, a indicação ampla dos testes pacientes com epilepsia inexplicável. Nesse estudo o rendimento do WES foi de 45% e do painel NGS de epilepsia de 23%. Em um estudo de Boonsimma et al. (2023) com pacientes com epilepsia farmacoresistente, 62% (64/103) dos casos foram resolvidos após WES como teste genético de primeira linha – 8% (8/103) dos pacientes foram diagnosticados com doenças tratáveis e tratamentos específicos foram iniciados resultando em controle completo de crises. A epilepsia dependente de piridoxina foi a epilepsia tratável mais comum (6%). Além disso, 35% (36/103) tinham condições genéticas que orientaram tratamentos específicos. Portanto o diagnóstico molecular alterou o manejo em 43% dos casos. Esses estudos em conjunto, apoiam a integração de testes genéticos, em especial o WES, na prática clínica de modo a fornecer um diagnóstico preciso e precoce, orientar o manejo clínico e cirúrgico e definir prognóstico.

4. *Recém-nascidos gravemente enfermos em unidades de terapia intensiva neonatal*

O uso do sequenciamento do exoma como estratégia para diagnóstico genético de bebês gravemente enfermos em UTIs neonatais tem sido avaliado em vários estudos de custo-efetividade nos últimos anos. Há evidências cada vez mais robustas de que a incorporação do ES pode reduzir custos da investigação convencional ao permitir diagnósticos mais precoces e eficientes, orientação familiar mais precisa e oportuna e, em última ordem, facilitar a tomada de decisão sobre intervenções e cuidados paliativos. Um estudo envolvendo 278 recém-nascidos (até 100 dias de vida) internados em UTIs submetidos a ES após avaliação por médico geneticista resultou em diagnóstico genético para 36,7% dos casos. Neste contexto, as principais indicações para teste molecular foram suspeita de doenças neuromusculares, malformações cardiovasculares congênitas sindrômicas, miocardiopatia hipertrófica com avaliação para transplante cardíaco, malformações esqueléticas, colestase neonatal e insuficiência hepática, doenças pulmonares graves, doença renal cística e distúrbios metabólicos com acidose láctica persistente. Em 52% dos casos positivos, o resultado do teste molecular impactou diretamente as decisões médicas para o caso (Meng L et al., 2017). Em 2018, Stark et al. estimaram uma economia de custos de AU\$ 543.178 (US\$ 424.101) em um grupo de 21 crianças gravemente enfermas que receberam um diagnóstico por ES, devido a reconsideração sobre testes e procedimentos previamente planejados e à redução do tempo de internação. Um estudo norte-americano realizado em cinco hospitais terciários regionais concluiu que o sequenciamento genômico rápido demonstrou utilidade clínica e reduziu os gastos com saúde para bebês em UTIs (Dimmock D et al., 2021). A mesma conclusão foi obtida por outros grupos com estudos semelhantes (Farnaes L et al., 2018; Sanford EF et al., 2019; Wu ET et al., 2019). Mais recentemente, um

estudo piloto no Brasil conduzido por Migliavacca et al realizou sequenciamento do genoma do trio em 21 recém-nascidos internados em UTI após avaliação por médico geneticista e definiu diagnóstico molecular em 57% dos casos. Em síntese, as evidências acumuladas indicam que o uso dessa tecnologia não apenas melhora a precisão e a rapidez do diagnóstico, mas também traz impactos significativos na gestão clínica, permitindo intervenções mais adequadas, redução de procedimentos invasivos desnecessários e menor permanência hospitalar. Dada a crescente disponibilidade da técnica, o ES deve ser considerado como uma abordagem prioritária para recém-nascidos gravemente enfermos com suspeita de condição genética.

5. Doenças neurodegenerativas e neuromusculares genéticas

O ES tem sido utilizado para o diagnóstico de pacientes com quadros neurodegenerativos e/ou neuromusculares sem etiologia determinada. Numa coorte brasileira de adultos com ataxia, da Graça et al (2022) utilizaram o ES para chegar ao diagnóstico de 35,5% dos pacientes. Krenn et al (2019) resolveram 27 de 72 casos de uma coorte de pacientes com doenças neuromusculares utilizando o ES, ou seja 37,5% de rendimento diagnóstico. Méreaux et al (2022) utilizaram uma estratégia em dois passos para diagnosticar pacientes com paraparesia espástica, realizando primeiramente um painel de 65 genes, realizando diagnóstico de 30,7% dos pacientes, seguido de ES em um subgrupo de 42 pacientes com painel negativo, levando ao diagnóstico de 26% destes. Essa abordagem levou a um rendimento diagnóstico teórico de ~50%. Apesar do uso inicial de painel de genes no último estudo reportado, a depender do tipo de sequenciador e quantidade de amostra, é mais custo-efetivo a realização de ES com análise de “painel virtual” (no ES, todos os genes são sequenciados, mas no software de análise é possível selecionar somente os genes de um painel), essa estratégia permite maior flexibilidade na inclusão de novos genes no painel. Para ilustrar este ponto, a definição de “Painel de Paraparesias Espásticas Hereditárias” pode abarcar de 12 genes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre até 78 genes no laboratório comercial estadunidense Invitae, e é heterogêneo entre os laboratórios comerciais. É importante frisar que o diagnóstico genético encerra uma odisséia diagnóstica, mesmo na ausência de terapias modificadoras de doença. Como já citado neste documento, os pacientes diagnosticados são prevenidos de testes terapêuticos desnecessários, com o uso de corticoides e imunossupressores; procedimentos diagnósticos diversos, como biópsias musculares, exames repetidos de ressonância magnética, punção lombar, e laboratoriais, além de consultas médicas com diversas especialidades e com maior frequência, na tentativa constante de chegar-se a um diagnóstico.

6. Displasias ósseas e doenças do tecido conectivo

As displasias esqueléticas são distúrbios hereditários do desenvolvimento ósseo e cartilaginoso, com uma incidência de 1,3–3,2 por 10.000. Elas variam em gravidade, desde aquelas letais até aquelas com baixa morbidade. A Sociedade Internacional de Displasia Esquelética tentou classificar a grande variedade de fenótipos em grupos com base em padrões clínicos e radiológicos, embora a classificação mais recente tenha dado ênfase à ontologia molecular (Maddirevula S et al., 2018). Até o momento, a ultrassonografia é o teste de imagem mais comum para detectar anormalidades ósseas fetais no início da gravidez. No entanto, as características sobrepostas e a variabilidade fenotípica das displasias esqueléticas são

limitadas para diferencia-las e fornecer um diagnóstico definitivo através de achados de imagem (Liu W., 2023). O sequenciamento de exoma tem se mostrado uma ferramenta valiosa para o diagnóstico de displasias esqueléticas, permitindo a identificação de variantes em diversos genes relacionados ao desenvolvimento e manutenção do sistema esquelético. Um exemplo é a vantagem do sequenciamento completo do exoma (WES) na identificação de variantes heterozigotas "de novo" e variantes em heterozigose composta. Recomendado pela American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), o sequenciamento de próxima geração pode ser considerado para aumentar a sensibilidade do diagnóstico quando os testes genéticos tradicionais, como a análise cromossômica por microarray, não conseguem produzir um resultado definitivo para o diagnóstico. No ano de 2023, Liu W et al., realizaram a identificação de variantes bem descritas (patogênicas ou provavelmente patogênicas) em 12 de 24 casos (50%) e variantes de significado incerto (VUS) em 4 casos (16,67%) utilizando o WES, resultando em um rendimento diagnóstico total de 66,67%. Outros três estudos de coorte recentes relataram uma taxa de diagnóstico significativamente maior por WES, que foi de 80% (12 de 15), 85% (11 de 13) e 70% (21 de 30) (Liu J et al., 2019 e Tang H et al., 2021). Os resultados destes estudos elucidaram que a utilização de WES melhorou o rendimento do diagnóstico de displasia esquelética e forneceu orientação útil de aconselhamento genético.

7. Erros inatos da imunidade

Erros inatos da imunidade (IEI) compreendem um grupo em rápida expansão de doenças monogênicas que afetam a função do sistema imunológico, que podem apresentar uma ampla gama de sintomas clínicos, incluindo suscetibilidade a infecções oportunistas, autoimunidade, autoinflamação, alergias, insuficiência da medula óssea e malignidade. Embora esses distúrbios sejam individualmente raros, o espectro completo de IEI é substancial com 455 genes de doenças atualmente conhecidos; já sendo priorizado um subgrupo (o das imunodeficiências primárias) nas próximas etapas de ampliação da triagem neonatal. Com os avanços no campo do IEI, o rendimento do ES é de cerca de 30% dependendo da composição e seleção da coorte. Yska et al (2019) em revisão sistemática identificaram 14 estudos elegíveis para extração de dados. Os estudos foram baseados em populações da Itália, Irã, Turquia, Tailândia, Holanda, Noruega, Arábia Saudita, Suécia, Reino Unido e EUA. A profundidade média de leitura relatada variou de 98 a 1337 vezes. Cinco estudos descreveram a sensibilidade das técnicas aplicadas, variando de 83 a 100%, enquanto a especificidade variou de 45 a 99,9%. A porcentagem de pacientes que foram diagnosticados geneticamente variou de 15 a 79%. Vários dos estudos incluído descreveram implicações clínicas dos achados genéticos, como mudanças terapêuticas, indicação de transplante de medula óssea, mudança no nível de investimento, aconselhamento genético familiar e definição prognóstica. Nos estudos incluídos que se utilizaram apenas de ES, o rendimento variou de 30 a 68%, com altas taxas diagnósticas, como podemos ver nos trabalhos publicados por Maffucci et al (2016) onde 15 dos 50 pacientes tiveram diagnóstico definido (30%), por Stray-Pedersen et al. (2017) com diagnóstico de 110/278 (40%), por Mukda et al (2017) com 12/25 (50%) e por Abolhassani et al (2019) 86/126 (68%). Outros trabalhos também mostram resultados semelhantes, como o publicados por Engelbrecht et al (2021) que descreveu a experiência de 8 anos na avaliação da suspeita de IEI no sistema de saúde da África do Sul, com a avaliação de 80 pacientes, com uma taxa de diagnóstico de 30% (24/80) dos casos. O manejo clínico foi significativamente alterado em 67% dos pacientes após os resultados

moleculares, com todas 24 famílias com diagnóstico molecular recebendo aconselhamento genético mais preciso e testes em cascata familiar. Kwon et (2023) realizou um estudo de utilidade clínica do ES para o diagnóstico de IEI em 37 pacientes coreanos com suspeita de sintomas, sinais ou anormalidades laboratoriais associadas a IEI. Com o ES, o diagnóstico genético de IEI foi feito em 15 de 37 pacientes (40,5%). Similuk et al (2022) realizaram avaliação geômica ampla em 1000 famílias com quadros complexos de IEI. Os probandos eram 50,8% mulheres, 71,5% tinham >18 anos, e tinham apresentações imunológicas diversas. No geral, 327 de 1000 probandos (32,7%) receberam 361 diagnósticos moleculares. A reanálise adicionou 22 diagnósticos moleculares, predominantemente devido a novas associações dgene-doença (9/22, 40,9%). O diagnóstico molecular foi correlacionado com idade mais jovem, sexo masculino e um maior número de sistemas orgânicos envolvidos. Os trabalhos aqui revisados, sejam eles revisões sistemáticas ou estudos isolados, vem replicando resultados com taxas diagnósticas nunca inferiores a 30%, independente do cenários e em diferentes grupos populacionais, indicando o sequenciamento de exoma como ferramenta essencial no cenário dos erros inatos da imunidade, sendo essa uma das indicações prioritárias, uma vez que já possuem terapêuticas estabelecidas no SUS e medidas preventivas bem estabelecidas que modificam de forma substancial a história natural dessas doenças reduzindo morbi-mortalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem mais de 6000 doenças genéticas com base molecular conhecida (OMIM). Este é um extenso grupo de doenças, com grande diversidade de apresentações e sistemas envolvidos, sendo que o ES é uma ferramenta que permite o diagnóstico de grande parte dessas doenças, uma vez que aproximadamente 85% das variantes causadoras de doença genéticas conhecidas atualmente são encontradas nos exons (UpToDate Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications). Dessa forma, uma lista abrangente de fenótipos e indicações clínicas precisas do ES não é factível, sendo que este exame deve ser solicitado quando houver suspeita de doença genética, principalmente quando diversos genes podem potencialmente estar implicados na causa do quadro clínico do paciente. Apesar das prioridades listadas acima, salientamos que em inúmeros outros casos o ES pode ser fundamental e custo-efetivo no cuidado de pacientes com suspeita de doenças raras, sendo mais adequado que equipes especializadas na investigação e diagnóstico de doenças raras selecionem os pacientes prioritários para sua realização.

Como exemplo deste modelo, citamos o Undiagnosed Diseases Network (UDN), uma rede norte-americana fundada pelo National Institute of Health (NIH), na qual pacientes com casos complexos sem diagnóstico, com suspeita de doenças raras, são encaminhados para realizar avaliação clínica minuciosa e exames complementares selecionados. Neste modelo, de 382 pacientes avaliados, com quadros clínicos e apresentações diversas, 132 (35%) obtiveram um diagnóstico definitivo ao final da avaliação. Destaca-se aqui o papel do ES, que nesta série de casos foi o método responsável pelo diagnóstico de 55 pacientes (42% dos diagnósticos), com um adicional de 11 pacientes diagnosticados após reanálise de dados de sequenciamento já realizado previamente (8% dos diagnósticos) (Splinter et al, 2018).

Além dos grupos de condições anteriormente descritos, existem muitas condições em que exames mais direcionados, chamados de painéis genéticos, já estão bem estabelecidos, com nível de

evidência alto, e estudos de custo-efetividade positivos. Os chamados painéis de genes (ou painéis genéticos) são exames genômicos em que um número pré-definido de genes e relacionados a determinada condição (ou grupo de doenças) é analisado. A metodologia anterior exigia o desenho de painéis específicos, com um número fechado de genes, e qualquer mudança no rol de genes a serem analisados exigia um novo redesenho para sua execução. Atualmente, os painéis genéticos são feitos de forma “virtual” através de sequenciamento de exoma (ES). Nesse modelo, o exoma como um todo é sequenciado, e apenas o *pool* de genes selecionados é analisado. Existem inúmeras vantagens, como redução de custos de bancada (mesma plataforma para ES e qualquer painel), atualização dos resultados (como análise de mais genes, quando futuramente descritos) sem custos de sequenciamento adicionais, bem como a customização do painel caso a caso (facilidade de personalização da análise com base na clínica do paciente com a inclusão de genes que anteriormente não estariam incluídos). Dentro do cenário técnico acima descrito, acreditamos que há evidências suficientes para embasar a recomendação de uso de painéis virtuais por meio de ES, em cenários como de Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (Jahn et al, 2022; Samadder et al, 2022), Doenças Metabólicas Hereditárias (Adhikari et al, 2020; Allen et al, 2024), Displasias ósseas/esqueléticas (Tang H et al, 2021), Doenças genéticas sensoriais (como surdez não sindrômica e doenças hereditárias da retina) (Britten-Jones et al, 2023; Reda Del Barrio et al, 2024; Jiman et al, 2020), e em área como Cardiogenética (Keisling et al, 2024; Harikrishnan et al, 2024) e Nefrogenética (Dahl et al, 2023; Bassanese et al, 2021; Groopman et al, 2019). Essa ampliação de indicações (por meio de sequenciamento amplo e a análise de painéis virtuais) ampliarão não somente a qualidade ao atendimento médico realizado aos usuários, mas permitirá ao Sistema Único de Saúde aumentar o rendimento diagnóstico em único exame (uma vez que a análise vai sendo expandida enquanto não for obtido o diagnóstico), tornando as análises tempo-efetivas e custo-efetivas, bem como a construção de banco de dados genômicos nacionais, algo fundamental na autonomia científica do país.

É importante ressaltar que o ES constitui um exame amplo, que apresenta desafios significativos em sua interpretação. As dificuldades estão relacionadas à avaliação e interpretação de variantes de significado incerto (VUS), achados secundários – resultados alheios ao objetivo primário do exame, incluindo variantes ligadas a predisposições para outras condições, como predisposição hereditária ao câncer ou arritmias cardíacas – e implicações éticas substanciais, como por exemplo a possibilidade de divulgação de informações sensíveis, como a revelação de vínculos biológicos inesperados (p.ex.: casos de não-paternidade). Considerando essas complexidades, a SBGM recomenda que o exame de ES seja solicitado no SUS exclusivamente por médicos geneticistas, seja em Serviços de Referência para Doenças Raras habilitados ou em serviços que contem com esse profissional em sua equipe clínica. Isso visa garantir o devido aconselhamento genético, a correta interpretação dos resultados e o conhecimento necessário para que as informações sejam compreendidas e comunicadas de forma adequada e responsável, assegurando os padrões apropriados para a indicação do exame e mantendo os índices de custo-efetividade do procedimento, conforme descrito anteriormente.