

Implementação de Fluxo Automatizado para Reclassificação de Variantes Atualização ClinVar

AUTORES: Paula Brito Correa¹, Ana Carolina Vaqueiro Figueiredo¹, Beatriz Helena Dantas Rodrigues de Albuquerque¹, Melissa Machado Viana¹, Renata Barreto Tenorio¹, Darine Villela, Juliana Santos Silva, Cristovam Scapulatempo Neto, Henrique de Campos Galvão, Eduardo da Cas, Felipe Aristides Simão Neto, Guilherme Lopes Yamamoto, Thereza Taylanne Souza Loureiro Cavalcanti ²

¹ Fellow em Análise e Classificação de Variantes, Dasa Genômica

² Médica geneticista, coordenadora de educação, Dasa Genômica

E-mail contato: paulacorreia.ext@dasa.com.br

INTRODUÇÃO

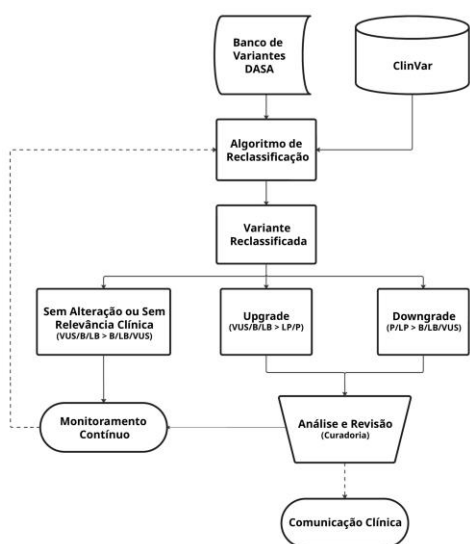
A reclassificação de variantes genéticas representa um desafio contínuo em laboratórios de diagnóstico molecular, especialmente nas áreas de oncogenética e doenças raras. A evolução constante das evidências científicas e as atualizações em bases públicas, como ClinVar, exigem fluxos estruturados que assegurem a comunicação eficiente de novas interpretações a médicos e pacientes, além de garantir a conformidade com padrões regulatórios e científicos.

OBJETIVO

Este trabalho descreve a implementação de um fluxo sistematizado para reclassificação de variantes genéticas em um laboratório de referência nacional, integrando revisão manual, monitoramento automatizado e comunicação clínica.

METODOLOGIA

Foram incluídos casos submetidos à reanálise por solicitação clínica ou por atualização de evidências, abrangendo variantes nos genes *BRCA2* e *RAD51C*, além de outros genes relevantes. A reclassificação foi realizada com base em diretrizes do *American College of Medical Genetics e Association for Clinical Genomic Science* (ACGS, 2024), literatura científica e dados clínicos. Um algoritmo interno monitora continuamente alterações no ClinVar, acionando automaticamente a reavaliação interna e notificação subsequente do médico solicitante. Apenas as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas tiveram suas submissões revisadas por dois analistas e atualizadas na ClinVar, promovendo alinhamento com as evidências mais recentes e transparência científica. A comunicação clínica foi formalizada por meio de relatórios enviados aos médicos e, quando aplicável, aos pacientes, detalhando a nova classificação e suas implicações.



Fluxograma 1 – O fluxo de reclassificação coleta as classificações mais recentes do ClinVar e compara com as armazenadas nos bancos de variantes DASA, gerando um painel com aquelas que sofreram *Upgrade*, *Downgrade* ou Sem Alterações e notifica as equipes responsáveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas 553 variantes submetidas ao ClinVar entre 2021 e 2022. Destas, aproximadamente 21,5% foram identificadas pelo algoritmo interno como potenciais candidatas à reclassificação, seja por apresentarem conflito de interpretação no ClinVar, seja por nova classificação estabelecida por painéis de especialistas ou diretrizes atualizadas. A classificação final foi alterada em 3,3% dos casos, valor que se encontra dentro da variação já descrita na literatura (0,79% a 4,8%)^{1,5}. O Gráfico 1 apresenta a distribuição das variantes identificadas: aquelas cuja classificação final foi modificada, as que tiveram apenas ajustes nos critérios sem alteração de categoria, e as que permaneceram inalteradas.

Distribuição das variantes identificadas pelo algoritmo (n=119)

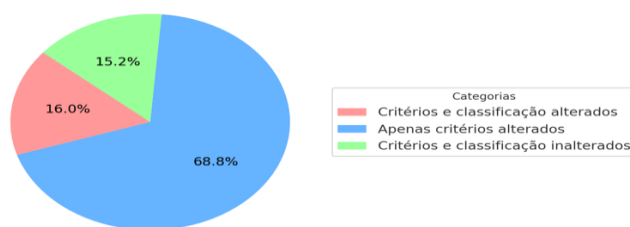


Gráfico 1 - O algoritmo interno identificou casos com **alteração na classificação final (3,3%)**, **ajustes apenas nos critérios (13,9%)** e **classificação inalterada (3,1%)**.

Aquelas variantes que tiveram modificação da classificação final, 55,6% sofreram *Upgrade* (provavelmente patogênicas/LP → patogênicas/P) e 44,4% tiveram *Downgrade* (patogênicas/P → provavelmente patogênicas/LP ou provavelmente patogênicas/LP → VUS). Uma das variantes *Upgrade* foi reclassificada como patogênica, alelo de risco. Dados da literatura já demonstraram uma taxa maior de *Upgrade* e menor de *Downgrade*. Harrison et al. (2019) avaliaram que em torno de 78,5% das LP reclassificadas para P e 20,7% das LP reclassificadas para VUS; Kobayashi et al. (2024), descreveram taxas semelhantes. Apenas 16% das variantes reclassificadas neste estudo tiveram impacto clínico.

O critério PM3 foi o mais utilizado nos casos de *Upgrade*, em consonância com a recomendação do ACGS 2024, que orienta, em doenças autossômicas recessivas, priorizar o uso do PM3 em vez do PS4 para fortalecimento da evidência. Já nos *Downgrade*, a principal contribuição foi a ausência do PS4_counting, cuja não aplicação reduziu o peso da evidência clínica disponível.

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram impacto direto nas decisões clínicas e no aconselhamento genético, com maior agilidade na comunicação das atualizações. Apesar dos desafios de harmonizar interpretações conflitantes, a experiência reforça a importância da reanálise contínua e estruturada. O modelo demonstrou viabilidade e benefício da integração entre tecnologia, curadoria científica e comunicação clínica, podendo servir de referência para outros serviços em medicina de precisão.

REFERÊNCIAS

- HARRISON, S. M. et al. Scaling resolution of variant classification differences in ClinVar. *Genetics in Medicine*, v. 20, n. 10, p. 1116–1123, 2018. DOI: 10.1038/gim.2018.90. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6188667/>.
- HARRISON, S. M. et al. Is “likely pathogenic” really 90% likely? Reclassification data in ClinVar. *Genome Medicine*, v. 11, n. 72, p. 1–11, 2019. DOI: 10.1186/s13073-019-0688-9. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-019-0688-9>.
- XIANG, J. et al. Reinterpretation of common pathogenic variants in ClinVar revealed a high proportion of downgrades. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1038/s41598-019-57335-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-57335-5>.
- KOBAYASHI, Y. et al. Clinical Variant Reclassification in Hereditary Disease. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 3, e240451, 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0451. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2825808>.

PALAVRAS CHAVES: Variação Genética, Aplicações da Informática Médica, Comunicação em Saúde, Medicina de Precisão.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos imensamente à equipe de análise pelo rigor técnico e dedicação em revisar os dados e interpretações deste trabalho. À equipe de bioinformática por ter contribuído com o algoritmo interno. Estendemos também nossa gratidão à equipe Fellow pelo apoio crítico e pelas valiosas contribuições ao processo de reclassificação. O esforço conjunto de ambas as equipes foi essencial para assegurar a qualidade e robustez científica dos resultados apresentados.