

CONCORDÂNCIA NA CLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS EM DOENÇAS MONOGÊNICAS: COMPARAÇÃO ENTRE OS CRITÉRIOS DO COLÉGIO AMERICANO DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA E TRÊS MODELOS DE LINGUAGEM BASEADOS EM INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Felício de Freitas Netto¹, Taís Rosa Calisto¹ e Mara Sanches Guaragna¹

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

INTRODUÇÃO

A correta classificação de variantes genéticas em doenças monogênicas é um pilar fundamental para a interpretação molecular e a prática da medicina de precisão, com impacto direto no aconselhamento genético e no manejo clínico. O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) estabelece diretrizes reconhecidas internacionalmente para essa classificação e fornece um padrão baseado em critérios validados. Com o avanço da inteligência artificial (IA), em especial dos modelos de *Large Language Models* (LLM), surge o interesse em avaliar o potencial dessas ferramentas como suporte à análise de variantes. Entretanto, a aplicação da IA nesse contexto ainda necessita de validação formal e comparação direta com os critérios tradicionais.

OBJETIVO

Comparar a classificação de variantes de sequência (SNVs) realizada por três IA (ChatGPT, Gemini e Claude) com a classificação do ACMG (2015).

METODOLOGIA

Foram analisadas 56 SNVs com classificação definitiva e curadas por especialistas pelo ClinVar segundo os critérios do ACMG. O cálculo amostral foi obtido a partir da aplicação do modelo clássico de Donner e Eliasziw para o número de amostras necessárias capazes de detectar uma diferença significativa entre um coeficiente Kappa mínimo aceitável (H0) e um Kappa esperado (H1), com nível de significância de 5% (alfa) e poder de 80%. O cálculo considerou a distribuição esperada das categorias diagnósticas, o número de avaliadores e as hipóteses para os valores de Kappa.

As mesmas variantes foram submetidas à classificação por três ferramentas de IA distintas. A análise de concordância categórica global foi realizada pelo coeficiente Kappa de Fleiss, incluindo cálculos par a par entre o ACMG e cada IA, com intervalos de confiança de 95% e testes de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A concordância global entre as três IA e o ACMG foi moderada [Kappa de Fleiss = 0,47, IC 95% (0,36-0,58); p < 0,0001]. Na análise par a par, Claude apresentou a melhor concordância [Kappa = 0,57; IC 95% (0,50-0,64); p < 0,0001], seguido de Gemini [Kappa = 0,35; IC 95% (0,27-0,42); p < 0,0001] e ChatGPT [Kappa = 0,29; IC 95% (0,21-0,36); p < 0,0001], como evidencia a Tabela 1.

Tabela 1. Análise estatística de concordância entre os três modelos de inteligência artificial (ChatGPT, Gemini e Claude) e o Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG).

Cenário	Kappa de Fleiss	IC 95%	p-valor
Fleiss global (ACMG x 3 IAs)	0,47	0,36 - 0,58	< 0,0001
ACMG x ChatGPT	0,29	0,21 - 0,36	< 0,0001
ACMG x Gemini	0,35	0,27 - 0,42	< 0,0001
ACMG x Claude	0,57	0,50 - 0,64	< 0,0001

FONTE. elaborado pelos autores, 2025.

Os achados deste estudo indicam que, embora a concordância entre os modelos de linguagem baseados em IA e o ACMG não seja suficiente para a substituição do julgamento clínico, as IA avaliadas demonstraram potencial como ferramentas coadjuvantes na triagem e apoio inicial à análise de variantes genéticas. Ressalta-se que a incorporação criteriosa dessas tecnologias pode agregar valor ao processo diagnóstico, oferecendo ganho em agilidade e uniformidade na interpretação, desde que sob a supervisão e validação do especialista humano.

CONCLUSÃO

Este trabalho reforça a visão de que a IA, quando utilizada com rigor e responsabilidade, poderá consolidar-se como uma aliada estratégica no avanço da medicina genômica e no aprimoramento da prática clínica.

REFERÊNCIAS

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.