

Rendimento Diagnóstico do Sequenciamento Completo do Genoma versus Sequenciamento Completo do Exoma em Pacientes Pediátricos com Fenótipos Raros: Revisão sistemática e metanálise com foco em transtornos do neurodesenvolvimento

Autores

Paulo Victor Zattar Ribeiro (HCFMRP-USP), Anna Luiza Braga Albuquerque (UFMG), Giovanna Giovacchini dos Santos (FMABC)

Sara Hadj Sadok (Hospital Joan XXIII), Breno Bopp Antonello (Universidade Franciscana), Antonio Mutarelli (Mass General)

Contexto e Relevância Clínica

As doenças raras representam um desafio significativo na medicina pediátrica, afetando aproximadamente **6% da população ocidental** e constituindo uma das principais causas de mortalidade infantil. O advento das tecnologias de sequenciamento de nova geração revolucionou o diagnóstico molecular, especialmente o **whole exome sequencing (WES)**, que se tornou ferramenta padrão na investigação genética.

Contudo, uma parcela considerável de pacientes permanece sem diagnóstico definitivo após extensas investigações. Neste contexto, o **whole genome sequencing (WGS)** emerge como alternativa promissora, oferecendo cobertura genômica mais ampla e potencial para identificar variantes não detectáveis pelo WES.

Objetivos da Pesquisa

01

Objetivo Primário

Comparar sistematicamente o rendimento diagnóstico do WES e WGS em populações pediátricas portadoras de doenças raras através de revisão sistemática e metanálise rigorosa.

02

Objetivo Secundário

Avaliar especificamente o impacto e eficácia do WGS em pacientes pediátricos apresentando fenótipos neurodesenvolvimentais complexos.

Metodologia Científica

1

Estratégia de Busca

Revisão sistemática conduzida nas bases PubMed, Cochrane Library e Embase até dezembro de 2024, seguindo diretrizes PRISMA.

2

Crítérios de Inclusão

Estudos não randomizados comparando rendimento diagnóstico de WGS, WES e reanálise de WES em populações pediátricas.

3

Análise Estatística

Metanálise realizada utilizando software R versão 4.3.2 com modelos de efeitos aleatórios para heterogeneidade.

4

Registro e Transparência

Protocolo registrado no PROSPERO sob número CRD42024619640, garantindo transparência metodológica.

Principais Resultados

1.767

Pacientes Incluídos

Amostra robusta distribuída em 12 estudos de alta qualidade metodológica

8,2%

Rendimento WGS

Intervalo de confiança 95%: 5,1–13,0% (p<0,0001)

14,3%

Reanálise WES

Intervalo de confiança 95%: 9,1–21,7% (p<0,0001)

7,8%

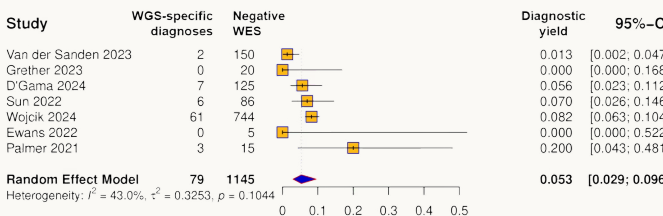
WGS pós-WES

Rendimento incremental após WES negativo (p=0,0239)

Análise Específica em Transtornos Neurodesenvolvimentais

O rendimento do WGS em fenótipos neurodesenvolvimentais foi de **5,3%**, ligeiramente inferior ao rendimento global, porém sem significância estatística que comprometa sua aplicabilidade clínica.

Esta descoberta sugere que, embora o WGS mantenha utilidade diagnóstica em transtornos neurodesenvolvimentais, seu benefício pode ser mais modesto nesta população específica comparado a outros fenótipos raros.



Contribuições Diagnósticas Diferenciadas



Variantes Intrônicas

WGS identifica alterações em regiões não codificantes que afetam processamento de RNA e expressão gênica.



Variantes Estruturais

Deteção superior de rearranjos cromossômicos, duplicações e deleções de grande escala.



Alterações Mitocondriais

Cobertura completa do genoma mitocondrial permitindo diagnóstico de doenças metabólicas raras.

Implicações Clínicas e Estratégicas

1

Complementaridade Estratégica

WGS e reanálise de WES demonstram rendimentos diagnósticos similares, funcionando como abordagens complementares na prática clínica.

2

Otimização de Recursos

A reanálise periódica do WES apresenta desempenho comparável ao WGS, reforçando seu valor prático e custo-efetividade.

3

Integração Diagnóstica

A combinação de ambas as estratégias maximiza o potencial diagnóstico em doenças raras pediátricas.

Conclusões e Perspectivas Futuras

Principais Achados: WGS e reanálise de WES apresentam rendimentos diagnósticos estatisticamente semelhantes, com cada abordagem oferecendo vantagens específicas no contexto clínico.

Os resultados desta metanálise demonstram que tanto o WGS quanto a reanálise de WES constituem estratégias valiosas no diagnóstico de doenças raras pediátricas. A **reanálise de WES** permite reinterpretção de variantes à luz de novos conhecimentos científicos, enquanto o **WGS** amplia significativamente a detecção de alterações genômicas fora das regiões codificantes.

A integração estratégica de ambas as abordagens, considerando fatores como fenótipo clínico, recursos disponíveis e contexto familiar, representa o caminho mais promissor para otimizar o diagnóstico molecular em pediatria. Esta evidência científica fornece base sólida para diretrizes clínicas futuras e tomada de decisão compartilhada entre profissionais de saúde e famílias.



Impacto na Prática

Evidência robusta para protocolos diagnósticos



Benefício aos Pacientes

Maior precisão diagnóstica e aconselhamento genético



Direções Futuras

Base para desenvolvimento de novas tecnologias