

Análise cromossômica por microarranjos: levantamento epidemiológico em um ambulatório de genética da região Sul Fluminense

¹Fernanda Martins de Almeida 

¹Claudia Yamada Utagawa 

¹Centro Universitário de Volta Redonda, UniFOA

RESUMO

Os microarranjos cromossômicos são caracterizados por adição ou perda submicroscópica de material genético, resultando em variações no número de cópias (CNVs) do DNA. Algumas CNVs podem ser patogênicas e causar alterações fenotípicas, principalmente relacionadas ao neurodesenvolvimento e às anomalias congênitas. O principal teste genético para rastrear essas alterações é a hibridização genômica por array (aCGH). Este estudo tem caráter transversal retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes atendidos entre abril de 2020 e dezembro de 2021 em um ambulatório de Genética Clínica do sul fluminense do Rio de Janeiro. Dos 62 pacientes atendidos, nove (15%) foram diagnosticados com CNVs provavelmente patogênicas ou patogênicas por meio do aCGH. Os principais achados clínicos foram déficit intelectual, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, transtorno do espectro autista (TEA) e dismorfismo facial. O aCGH é o exame de primeira linha para investigar distúrbios de neurodesenvolvimento, detectando CNVs em cerca de 15% dos casos segundo Misra et al. (2019), embora seu impacto diagnóstico em distúrbios isolados ainda seja controverso. No Brasil, o acesso a esse teste é limitado, com muitos pacientes dependendo de recursos próprios. Apesar da amostra reduzida, o estudo confirma a relação entre CNVs e distúrbios do neurodesenvolvimento, sugerindo que esses achados clínicos devem ser considerados sinais de alerta para microalterações cromossômicas, justificando a indicação do aCGH.

Palavras-chave

CNV, array, Neurodesenvolvimento, Microarranjo cromossômico.

Chromosomal microarray analysis: an epidemiological survey in a genetics outpatient clinic in the Southern Fluminense Region, Brazil

ABSTRACT

Chromosomal microarrays detect submicroscopic gains or losses of genetic material, known as copy number variations (CNVs), which may be associated with neurodevelopmental disorders and congenital anomalies. Array-based comparative genomic hybridization (aCGH) is currently the first-line genetic test for investigating these conditions. This retrospective cross-sectional study analyzed medical records of patients evaluated between April 2020 and December 2021 in a clinical genetics outpatient clinic in the Southern Fluminense region of Rio de Janeiro, Brazil. Among 62 patients assessed, nine (15%) presented pathogenic or likely pathogenic CNVs identified by aCGH. The most frequent clinical findings were intellectual disability, global developmental delay, autism spectrum disorder, and facial dysmorphism. Although access to aCGH remains limited in Brazil, the findings reinforce the relevance of neurodevelopmental alterations as warning signs for underlying chromosomal microalterations and support the indication of aCGH as a key diagnostic tool in this context.

Keywords

Copy Number Variation; Chromosomal Microarray Analysis; Neurodevelopmental Disorders; Genetic Diagnosis

Análisis cromosómico por microarreglos: estudio epidemiológico en un ambulatorio de genética de la Región Sur Fluminense, Brasil

RESUMEN

Los microarreglos cromosómicos permiten identificar ganancias o pérdidas submicroscópicas de material genético, conocidas como variaciones en el número de copias (CNV), que pueden estar asociadas a trastornos del neurodesarrollo y anomalías congénitas. La hibridación genómica comparativa por microarreglos (aCGH) es actualmente el examen genético de primera línea para la investigación de estas condiciones. Este estudio transversal retrospectivo analizó los registros clínicos de pacientes atendidos entre abril de 2020 y diciembre de 2021 en un ambulatorio de genética clínica de la región Sur Fluminense del estado de Río de Janeiro, Brasil. De los 62 pacientes evaluados, nueve (15%) presentaron CNV patogénicas o probablemente patogénicas detectadas por aCGH. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron discapacidad intelectual, retraso del desarrollo neuropsicomotor, trastorno del espectro autista y dismorfismo facial. A pesar de las limitaciones de acceso al aCGH en Brasil, los resultados refuerzan la importancia de considerar las alteraciones del neurodesarrollo como señales de alerta para microalteraciones cromosómicas y justifican la indicación del aCGH como herramienta diagnóstica fundamental.

Palabras-clave

Variación del Número de Copias; Análisis de Microarreglos Cromosómicos; Trastornos del Neurodesarrollo; Diagnóstico Genético

1 INTRODUÇÃO

As microdeleções e microduplicações, segundo Rosenfeld Jill et al. (2016), correspondem a perdas ou ganhos de material genético de tamanho reduzido, que não podem ser detectados por métodos cito-genéticos convencionais, sendo necessárias técnicas moleculares específicas para sua identificação. Essas alterações geralmente cobrem de um a três megabases e envolvem múltiplos genes, com uma “região crítica” frequentemente afetada, embora o tamanho e a localização possam variar. Essas modificações resultam em variações no número de cópias (CNVs), que são diferenças submicroscópicas no número de replicações de uma ou mais regiões do DNA, resultando em ganho ou perda de material genético. Algumas CNVs são patogênicas, causando distúrbios sindrômicos com características fenotípicas específicas, enquanto outras são variações genéticas benignas, sem associação reconhecida com doenças.

Um dos principais mecanismos descritos que levam à doença em distúrbios genômicos é a alteração no número de cópias de genes sensíveis à dose devido a deleção ou duplicação de DNA. Esse mecanismo interrompe a sequência gênica e altera a quantidade e qualidade da proteína produzida. Outros mecanismos incluem distúrbios recessivos, interrupção de imprint gênico — em que a expressão do gene varia conforme a herança parental — e interrupção de elementos reguladores dos genes (Bacino et al., 2021).

Para identificar as CNVs, foi desenvolvida a tecnologia de microarranjo cromossômico (aCGH), na qual ocorre a comparação de um genoma de referência com os segmentos de DNA do indivíduo. O aCGH permite analisar simultaneamente milhares de sequências genômicas, detectando perdas (deleções) e/ou ganhos (duplicações) de segmentos cromossômicos que não são visualizados no cariótipo por microscopia óptica. Essa técnica revolucionou o diagnóstico genético, fornecendo maior compreensão das causas genéticas de muitas doenças humanas.

Estudos com microarranjos cromossômicos revelam uma variedade de condições clínicas, incluindo anomalias congênitas, déficit intelectual, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, transtornos do espectro autista (TEA), epilepsia, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e paralisia cerebral (Rosenfeld Jill et al., 2016). A prevalência populacional desses distúrbios, inclusive no Brasil, ainda não foi estimada com precisão. De acordo com Goldenberg (2018), a prevalência global é estimada entre 1 a cada 1.000 e 1 a cada 25.000 pessoas. Essa disparidade entre os dados ocorre devido a heterogeneidade dos tipos de CNVs, bem como diferenças metodológicas aplicadas, critérios diagnósticos, características genéticas das populações estudadas e sobretudo ao acesso proporcional da população aos testes genéticos e atendimento especializado.

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo descritivo do perfil clínico dos pacientes com microarranjos cromossômicos atendidos em um ambulatório de Genética do Sul Fluminense, no Rio de Janeiro. Buscou-se ainda avaliar o número de pacientes atendidos (casos novos e retornos), o perfil epidemiológico (idade, sexo, cidade de origem, diagnósticos e principais características clínicas). Também se objetivou compreender as demandas dos profissionais que encaminham pacientes para a consulta e o motivo do encaminhamento nos municípios de Volta Redonda e região.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, com análise dos prontuários de pacientes atendidos entre abril de 2020 e dezembro de 2021, no ambulatório de Genética Clínica da Policlínica, vincula-

do ao curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, Rio de Janeiro. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição em 2022 (CAAE: 43342715.7.0000.5237).

Foram registrados os seguintes dados: identificação do paciente, idade, sexo, município e estado de origem, data do primeiro e último atendimento, data de óbito (quando ocorrido), motivo da consulta, achados clínicos, exames complementares solicitados e diagnóstico do profissional que encaminhou o paciente. Os dados coletados foram inseridos na plataforma Google Forms (Google, Mountain View, Califórnia, EUA) e posteriormente convertidos para uma tabela no software Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EUA).

3 RESULTADOS

O ambulatório de Genética Clínica da Policlínica, vinculado ao curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, no Rio de Janeiro, atende há 18 anos pacientes encaminhados por diversos profissionais da área da saúde de Volta Redonda e de todo o Médio Paraíba, por meio do sistema de referência e contrarreferência do Sistema Único de Saúde (SUS), abrangendo uma população estimada em 880.000 habitantes. É o único serviço especializado em doenças genéticas da região. Por se tratar de um ambulatório vinculado às atividades do internato de pediatria, a maior parte dos pacientes é da faixa pediátrica.

Dentre as diversas doenças genéticas encontradas, um grupo importante é decorrente de microdeleções ou microinserções cromossômicas, resultando em alterações fenotípicas variadas, como múltiplas malformações, déficit cognitivo, epilepsia, autismo, déficit de atenção e outras alterações psiquiátricas.

Entre 2020 e 2021, foram atendidos 62 pacientes, todos na faixa etária pediátrica. Desses, 22 (35,5%) apresentaram critérios clínicos para realização do aCGH e cariótipo normal. Nove pacientes (quatro do sexo feminino e cinco do sexo masculino) apresentaram microarranjos classificados como provavelmente patogênicos ou patogênicos. Em nove pacientes não foram encontradas alterações patogênicas, e quatro aguardavam a realização do exame.

O Quadro 1 retrata todas as alterações clínicas encontradas nos pacientes com microarranjos cromossômicos diagnosticados.

Todos os indivíduos avaliados foram encaminhados por profissionais da saúde. As especialidades responsáveis pelo encaminhamento foram: neuropediatria (45,5%), pediatria (36,1%), neurologia (9,1%) e ortopedia (9,1%).

Os principais motivos de encaminhamento foram: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor/déficit intelectual, distúrbios comportamentais e dismorfismos.

Quadro 1 – Pacientes com alteração de microarranjo e principais achados clínicos

Pacientes	Sexo	Microarranjos	Idade ao diagnóstico	Achados clínicos
Caso 1	Feminino	Microdeleção 7p15	1 ano	ADNM
Caso 2	Feminino	Microduplicação 5p13		Sinais de alerta para TEA, ADNM, comunicação interventricular, hipertelorismo, apêndice pré-auricular, déficit cognitivo

Caso 3	Masculino	Microdeleção 2q14	5 anos	ADNM, sinais de alerta para TEA
Caso 4	Masculino	Microdeleção 3q13	15 anos	ADNM, sinais de alerta para TEA
Caso 5	Masculino	Microdeleção 3p13	15 anos	ADNM, sinais de alerta para TEA
Caso 6	Feminino	Microdeleção 3q29	11 anos	Déficit intelectual, ADNM, esquizofrenia, bexiga neurogênica
Caso 7	Feminino	Microduplicação 10q26 Microdeleção 18q23	5 anos	Déficit intelectual, ADNM, hiperatividade, fenda labiopalatina, agressividade
Caso 8	Masculino	Microdeleção 2q37	9 anos	ADNM, epilepsia, anomalia congênita do sistema locomotor, hidrocefalia, atrofamento do corpo caloso, dismorfismo facial
Caso 9	Masculino	Microdeleção 22q11.2	10 anos	ADNM, déficit intelectual, hipoplasia do lobo auricular, comunicação interventricular, sopro sistólico

Legenda: ADNM (Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor), TEA (Transtorno do Espectro Autista)

Fonte: Autores

Tabela 1 – Frequência dos principais achados clínicos em pacientes com CNVs patogênicas ou provavelmente patogênicas detectadas por aCGH.

Achados Clínicos	Incidência	Frequência relativa (%)
ADNM	9	100%
Sinais de alerta pra TEA	4	44%
Déficit intelectual	4	44%
Dismorfismo facial	4	44%
Comunicação Interventricular	2	22%
Epilepsia	1	11%
Hiperatividade	1	11%
Agressividade	1	11%
Bexiga neurogênica	1	11%
Hidrocefalia	1	11%
Esquizofrenia	1	11%
Anomalia congênita do sistema locomotor	1	11%

Legenda: ADNM (Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor), TEA (Transtorno do Espectro Autista)

Fonte: Autores

A tabela demonstra os achados clínicos mais frequentes no grupo de pacientes

4 DISCUSSÃO

De acordo com Misra et al. (2019), na prática clínica, o aCGH é o exame de primeira escolha para investigação de pacientes com atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, TEA ou pelo menos duas anormalidades congênitas. O exame é fortemente indicado em pacientes com fenótipos neu-

rológicos complexos, sendo capaz de detectar CNVs patológicas em cerca de 15% dos pacientes com distúrbios de neurodesenvolvimento.

Por outro lado, o impacto do aCGH em formas isoladas de distúrbios do neurodesenvolvimento ainda é controverso, e sua aplicação diagnóstica, em termos de utilidade clínica, é considerada limitada (Vicari et al., 2019).

No presente estudo, verificou-se que todos os pacientes com microarranjos cromossômicos apresentavam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Outros achados, como sinais de alerta para TEA, dismorfismo facial e déficit intelectual, apresentaram uma prevalência de 44,4% cada.

No estudo de Misra et al. (2019), que analisou 555 pacientes com microarranjos diagnosticados por aCGH, o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor foi observado em 75,8%, os sinais de alerta para TEA em 6,6%, os dismorfismos em 13,5% e o déficit intelectual em 49,9%. Portanto, os resultados indicam uma clara associação entre microarranjos cromossômicos e distúrbios do neurodesenvolvimento, sendo o atraso no desenvolvimento o achado clínico mais prevalente, seguido do déficit intelectual.

Outro estudo, realizado por Türkyılmaz et al. (2021), analisou 139 pacientes com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e/ou déficit cognitivo, revelando que 25,2% apresentavam CNVs, reforçando a importância da investigação genética em distúrbios do neurodesenvolvimento.

Além disso, os pacientes frequentemente apresentam múltiplos achados clínicos, demonstrando que distúrbios como TEA, TDAH, deficiência intelectual, esquizofrenia, transtorno bipolar e ansiedade social se sobrepõem tanto clinicamente quanto geneticamente (Hollocks et al., 2014; Khanzada et al., 2017; Talkowski et al., 2011; Taurines et al., 2012).

Um dos quadros clínicos mais recorrentes entre as CNVs é causado pela deleção no cromossomo 22q11.2, como observado no caso 9 deste estudo. Deleções nessa região podem estar associadas à Síndrome de DiGeorge, à Síndrome Velocardiofacial e a várias outras malformações.

A Síndrome de DiGeorge (SDG) apresenta manifestações clínicas como dismorfismos faciais, hipocalcemia, hipoparatireoidismo, deficiência imunológica e anomalias cardíacas. A frequência dessa deleção é estimada em 1 em cada 1.000 gestações de baixo risco, sugerindo que casos leves podem ser subdiagnosticados.

Atrasos motores e de fala são comuns em pacientes com microdeleções da SDG, mas podem não refletir a capacidade cognitiva geral, uma vez que a disfunção palatal interfere na fala. Esses pacientes frequentemente apresentam dificuldades de aprendizagem não verbal, geralmente com inteligência limítrofe.

Outro distúrbio do neurodesenvolvimento com alta prevalência entre pacientes com CNVs é o TEA, cujos mecanismos causadores envolvem fatores genéticos e epigenéticos. Estima-se que as CNVs contribuam para aproximadamente 11% dos casos de TEA, sendo a maioria eventos de novo (não herdados dos pais) (Zarrei et al., 2019). Algumas CNVs estão associadas a fenótipos isolados de TEA, como duplicações e deleções em 1q21.1, 2p16.3, 7q11.23, 16p11.2 e 22q11.2, conforme relatado no banco de dados OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Quanto à patogenicidade, Wayhelova et al. (2019) sugerem que as microdeleções tendem a causar fenótipos mais graves do que as microduplicações. Isso pode ser explicado pela penetrância incompleta das duplicações ou pelo efeito de posição dos genes duplicados. Microduplicações costumam causar

fenótipos mais leves ou assintomáticos, e muitas vezes ocorrem em conjunto com outras alterações cromossômicas.

De acordo com Rosenfeld Jill et al. (2016), a mesma CNV pode ser encontrada em pacientes com diferentes quadros clínicos, como deficiência intelectual, autismo ou esquizofrenia, sugerindo etiologias genéticas compartilhadas entre distúrbios distintos, esses achados reforçam a necessidade de abordagens integradas entre genética e psiquiatria.

Apesar de o aCGH ser amplamente utilizado, é possível que, no futuro, venha a ser substituído pelo sequenciamento de exoma completo (WES), conforme sugere Misra et al. (2019). O exoma apresenta eficiência diagnóstica variando entre 22% e 60%, em comparação com cerca de 15% do aCGH (ZANARDO et al., 2020). No entanto, o custo elevado ainda limita sua incorporação ampla na prática clínica. O exoma tem se consolidado como uma alternativa robusta para a detecção de CNVs, oferecendo vantagens em relação à hibridização genômica comparativa (aCGH). Essa metodologia permite a identificação simultânea de CNVs, variantes pontuais e rearranjos cromossômicos, com maior precisão na definição dos pontos de quebra e melhor sensibilidade para CNVs menores, além de detectar regiões do genoma inacessíveis por arrays tradicionais (COUTELIER et al., 2022; ZHOU et al., 2018; TROST et al., 2018; BONINI et al., 2023; MAZZONETTO et al., 2024; PANG et al., 2025). Estudos recentes demonstram que o exoma é capaz de detectar CNVs clinicamente relevantes com alta concordância em relação ao aCGH, apresentando menor taxa de falsos positivos e maior acurácia na delimitação dos eventos (ZHOU et al., 2018; BONINI et al., 2023; MAZZONETTO et al., 2024). Além disso, o exoma supera o aCGH na detecção de CNVs em regiões genômicas complexas e em casos de mosaicismo, possibilitando a análise integrada de variantes estruturais e de ponto em um único teste (COUTELIER et al., 2022; TROST et al., 2018; BONINI et al., 2023; DUNCAVAGE et al., 2021; PANG et al., 2025). Apesar dessas vantagens, o exoma ainda não substituiu completamente o aCGH como exame de primeira linha em todos os cenários clínicos, devido a barreiras relacionadas a custo e infraestrutura laboratorial, sobretudo em termos de saúde pública brasileira. Entretanto, há consenso crescente de que o exoma constitui uma alternativa economicamente viável e tecnicamente superior, com potencial para tornar-se o método único de análise genômica clínica no futuro próximo (COUTELIER et al., 2022; ZHOU et al., 2018; TROST et al., 2018; BONINI et al., 2023; MAZZONETTO et al., 2024; PANG et al., 2025).

Outro ponto importante é o custo dos testes genéticos. Inicialmente, as abordagens diagnósticas genômicas eram limitadas pelos altos custos de equipamentos e insumos, mas a partir de 2005 houve uma queda gradual dos preços com a popularização dos sequenciadores de nova geração. No Brasil, os testes genômicos foram introduzidos inicialmente na saúde suplementar e, posteriormente, por judicialização e acordos entre convênios, além do custeio pelos próprios pacientes (Prota et al., 2021). Atualmente, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) oferece aCGH e exoma em serviços de referência do Sistema Único de Saúde (SUS), embora a cobertura ainda seja limitada. Nesse sentido, a consolidação de políticas públicas voltadas às doenças genéticas raras constitui um componente essencial para a efetivação dos princípios de universalidade e equidade que norteiam o SUS. A PNAIPDR, instituída pela Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, e atualizada pela Portaria GM/MS nº 3.132, de 19 de fevereiro de 2024, representa um avanço significativo nesse contexto, ao estabelecer diretrizes para a organização da linha de cuidado integral, abrangendo ações de vigilância, diagnóstico e aconselhamento genético. Essas medidas são fundamentais para mitigar as desigualdades regionais e socioeconômicas que ainda limitam o acesso aos testes genéticos no país, dado que a disponibilidade de testes diagnósticos ainda é restrita aos centros de referência. Ao garantir o direito universal à atenção em saúde e direcionar recursos conforme a vulnerabilidade e a complexidade dos casos, a PNAIPDR operacionaliza os princípios estruturantes do SUS, promovendo maior equidade no cuidado às pessoas com doenças genéticas. Assim, o fortalecimento da implementação dessa política mediante ampliação da rede de serviços de referência, capacitação

de equipes multiprofissionais e incorporação tecnológica sustentável, é indispensável para o aprimoramento diagnóstico e do manejo clínico das doenças genéticas raras, contribuindo para a consolidação de um sistema de saúde mais eficiente, inclusivo e orientado por evidências científicas. Assim, o diagnóstico correto de doenças genéticas raras é fundamental para a gestão clínica adequada, pois permite tratamentos direcionados e aconselhamento genético eficaz. Além disso, proporciona melhor compreensão da doença pelas famílias, facilitando o planejamento futuro e o apoio psicológico.

5 CONCLUSÃO

Apesar da reduzida amostra de pacientes analisados, o presente estudo — em conjunto com a literatura revisada — permite concluir que as CNVs estão relacionadas aos distúrbios do neurodesenvolvimento. Os achados clínicos mais frequentemente associados às microdeleções e microduplicações incluem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit intelectual, transtornos do espectro autista e dismorfismo facial, os quais devem ser considerados sinais de alerta para possíveis microalterações cromossômicas. Nesse sentido, a presença de uma ou mais dessas alterações neuropsiquiátricas pode ser um indicativo para a realização do teste de aCGH, atualmente considerado o exame de primeira linha quando há suspeita de síndromes relacionadas a microdeleções e microduplicações cromossômicas. Com isso, torna-se evidente a importância de políticas públicas que promovam a ampliação do acesso aos exames genéticos especializados no âmbito do Sistema Único de Saúde, em conformidade com seus princípios estruturantes de universalidade e equidade, assegurando o direito de todos os indivíduos à atenção integral, independentemente de sua condição social ou localização geográfica e enquanto alocando de recursos conforme a vulnerabilidade e a complexidade dos casos. A efetivação desses fundamentos é essencial para a redução das desigualdades regionais, o diagnóstico precoce e a oferta de um cuidado integral, contínuo e humanizado às pessoas com doenças genéticas raras e suas famílias. Dessa forma, o fortalecimento das estratégias de diagnóstico e a integração entre assistência e formulação de políticas públicas representam passos fundamentais para a consolidação de um sistema de saúde mais inclusivo e resolutivo.

REFERÊNCIAS

- BACINO, C. A. Microdeletion syndromes (chromosomes 1 to 11). UpToDate, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/microdeletion-syndromes-chromosomes-1-to-11#:~:text=Microdeletions,%20or%20submicroscopic%20deletions,%20are,involve%20several%20contiguous%20genes> . Acesso em: 4 maio 2022.
- BACINO, C. A. Microduplication syndromes. UpToDate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/microduplication-syndromes?topicRef=16660&source=see_link#H10089610 . Acesso em: 4 maio 2022.
- BONINI, K. E. et al. Identification of copy number variants with genome sequencing: clinical experiences from the NYCKidSeq program. Clinical Genetics, v. 104, n. 2, p. 210-225, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.14365>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 31 jan. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.132, de 19 de fevereiro de 2024. Altera o Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 20 fev. 2024.

COUTELIER, M. et al. Combining callers improves the detection of copy number variants from whole-genome sequencing. European Journal of Human Genetics, v. 30, n. 2, p. 178-186, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00983-x>.

D'ARRIGO, S.; GAVAZZI, F.; ALFEI, E.; ZUFFARDI, O. The diagnostic yield of array comparative genomic hybridization is high regardless of severity of intellectual disability/developmental delay in children. Journal of Child Neurology, v. 31, n. 5, p. 691-695, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073815613562>.

DIAS, C. M.; WALSH, C. A. Recent advances in understanding the genetic architecture of autism. Annual Review of Genomics and Human Genetics, v. 21, p. 289-304, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-121219-082309>.

DUNCAVAGE, E. J. et al. Genome sequencing as an alternative to cytogenetic analysis in myeloid cancers. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 10, p. 924-935, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024534>.

ESSA, M. M. Personalized food intervention and therapy for autism spectrum. Cham: Springer, 2020. ISBN 978-3-030-30402-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7>.

GOLDENBERG, P. An update on common chromosome microdeletion and microduplication syndromes. Pediatric Annals, v. 47, n. 5, p. e181-e187, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3928/19382359-20180419-01>.

HOLLOCKS, M. J.; HOWLIN, P.; PAPADOPOULOS, A. S. Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety. Psychoneuroendocrinology, v. 46, p. 32-45, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.004>.

KHANZADA, N. S.; BUTLER, M. G.; MANZARDO, A. M. GeneAnalytics pathway analysis and genetic overlap among autism spectrum disorder, bipolar disorder and schizophrenia. International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n. 3, p. 527, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18030527>.

MAZZONETTO, P. C. et al. Low-pass whole genome sequencing is a reliable and cost-effective approach for copy number variant analysis in the clinical setting. Annals of Human Genetics, v. 88, n. 2, p. 113-125, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/ahg.12532>.

MISRA, S. et al. Clinical utility of exome sequencing in neurodevelopmental disorders. Molecular Genetics & Genomic Medicine, v. 7, n. 3, e00597, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.597>.

MISRA, S.; PETERS, G.; BARNES, E.; ARDERN-HOLMES, S. Yield of comparative genomic hybridization microarray in pediatric neurology practice. Neurology: Genetics, v. 5, n. 5, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000367>.

MORENO-DE-LUCA, A. et al. The role of parental cognitive, behavioral, and motor profiles in clinical variability in individuals with chromosome 16p11.2 deletions. JAMA Psychiatry, v. 72, n. 2, p. 119-126, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2143>.

PANG, J. et al. A comparative study of medium-coverage genome sequencing and SNP array technology in identifying chromosomal abnormalities to advance prenatal and postnatal diagnosis. *The Journal of Molecular Diagnostics*, v. 27, n. 8, p. 736-746, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2025.04.009>.

PROTA, J. Aplicação clínica do sequenciamento do exoma: utilização e avaliação no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. 2021. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/1236943>.

ROSENFELD, J.; PATEL, A. Chromosomal microarrays: understanding genetics of neurodevelopmental disorders and congenital anomalies. *Journal of Pediatric Genetics*, v. 5, n. 1, p. 42-50, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584306>.

SANDERS, S. J. et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, v. 87, p. 1215-1233, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.016>.

TALKOWSKI, M. E.; MULLEGAMA, S. V.; ROSENFELD, J. A. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates MBD5 as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, v. 89, n. 4, p. 551-563, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.011>.

TAURINES, R. et al. ADHD and autism: differential diagnosis or overlapping traits? A selective review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, v. 4, n. 3, p. 115-139, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0086-2>.

TROST, B. et al. A comprehensive workflow for read depth-based identification of copy-number variation from whole-genome sequence data. *American Journal of Human Genetics*, v. 102, n. 1, p. 142-155, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.007>.

TÜRKYILMAZ, A.; GECKINLI, B. B.; TEKİN, E. Array-based comparative genomic hybridization analysis in children with developmental delay/intellectual disability. *Balkan Journal of Medical Genetics*, v. 24, n. 2, p. 15-24, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2021-0020>.

VASHISTH, S.; CHAHRUR, M. H. Genomic strategies to untangle the etiology of autism: a primer. *Autism Research*, v. 16, n. 1, p. 31-39, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2844>.

VICARIA, S.; NAPOLI, E.; CORDEDDU, V. Copy number variants in autism spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.012>.

WAYHELOVA, M.; SMETANA, J.; VALLOVA, V. The clinical benefit of array-based comparative genomic hybridization for detection of copy number variants in Czech children with intellectual disability and developmental delay. *BMC Medical Genomics*, v. 12, n. 98, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0559-7>.

ZANARDO, É. A.; MONTEIRO, F. P.; CHEHIMI, S. N. Application of whole-exome sequencing in detecting copy number variants in patients with developmental delay and/or multiple congenital malformations. *Journal of Molecular Diagnostics*, v. 22, n. 8, p. 1041-1049, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.05.007>.

ZARREI, M. et al. A large data resource of genomic copy number variation across neurodevelopmental disorders. *NPJ Genomic Medicine*, v. 4, n. 26, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0098-3>.

ZHOU, B. et al. Whole-genome sequencing analysis of CNV using low-coverage and paired-end strategies is efficient and outperforms array-based CNV analysis. *Journal of Medical Genetics*, v. 55, n. 11, p. 735-743, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105272>.