

Quando pensar em doença genética e quais exames pedir — cariótipo, microarray (CMA), painéis, exoma e genoma

Sinais de alerta, heredograma de três gerações, escolha do exame, o que o SUS e a ANS cobrem, leitura do laudo e aconselhamento pré e pós-teste

Por **Dr. José Roberto Stefani** — Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076

Professor do Centro Universitário Max Planck

Referências: SBP, Ministério da Saúde, AAP, NICE, AEP, Johns Hopkins, Harvard, Oxford e Cambridge · Revisão: setembro de 2026

Gravidade em semáforo (● leve · ● moderada · ● grave), conduta ambulatorial e critérios para encaminhar ao especialista, ao pronto-socorro ou internar, com a comparação entre SBP/Ministério da Saúde e as referências internacionais (convergências e divergências).  [Baixar em PDF](#)

CONTEÚDO

1. O que é e como se apresenta
2. Classificação de gravidade
3. Diagnóstico no consultório
4. Tratamento e seguimento
5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar
6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família
7. Comparação com as referências
8. Fontes

EM RESUMO

Pense em doença genética diante de **duas ou mais anomalias congênitas, dismorfias, atraso global do desenvolvimento ou deficiência intelectual (DI), TEA com dismorfias, DI ou regressão, perda de habilidades, crescimento muito alterado, consanguinidade, perdas gestacionais de repetição ou familiares com quadro semelhante**. O primeiro passo é clínico: **heredograma de três gerações** e exame dismorfológico. A pergunta escolhe o teste: **cariótipo** (aneuploidias, translocações), **microarray** (microdeleções e microduplicações), **painel, exoma ou genoma** (quadro inespecífico), **FMR1** (X frágil). Na DI sem fenótipo reconhecível, o site segue o **Protocolo do Ministério da Saúde (2020)**: microarray e exoma em série; no TEA, a **SBP (2024)**: X frágil para todos. Criança estável e investigada segue com o pediatra (🟢); suspeita nova vai à **genética médica** (🟡), com prioridade se houver malformações ou dismorfias com atraso; descompensação aguda vai ao **pronto-socorro** (🔴).

1. O que é e como se apresenta

A maioria das doenças raras se manifesta na infância. Cabe ao pediatra **reconhecer a hipótese**, organizar história e exame, pedir os testes ao seu alcance e encaminhar ao geneticista ou ao serviço de doenças raras.

Sinais de alerta:

- **Anomalias congênitas:** duas ou mais malformações maiores, ou uma maior com dismorfias; três ou mais anomalias menores aumentam a chance de malformação maior (veja **Avaliação do Recém-Nascido com Dismorfismos**).
- **Neurodesenvolvimento:** atraso global, DI, epilepsia precoce ou de difícil controle, hipotonia sem causa; **TEA com dismorfias, DI, micro ou macrocefalia ou regressão**.
- **Regressão** em qualquer idade (doença neurodegenerativa ou metabólica).
- **Crescimento anormal:** baixa estatura desproporcional, crescimento excessivo, assimetria, micro ou macrocefalia.
- **Quadro incomum:** vários sistemas acometidos, descompensação com jejum ou infecção banal.
- **História familiar:** quadro semelhante, DI, morte infantil inexplicada, cardiomiopatia, surdez precoce; **consanguinidade**.
- **Perdas gestacionais de repetição** ou natimortos: rearranjo balanceado em um dos pais.

O que cada exame enxerga:

EXAME	DETECTA	NÃO DETECTA
Cariótipo com banda G	Aneuploidias, rearranjos balanceados, mosaicismo	Alterações < 5–10 Mb, variantes de um gene
FISH, MLPA	Microdeleção dirigida (22q11.2, Williams); deleções de éxons (<i>DMD</i> , <i>SMN1</i>)	O que não foi procurado
Microarray (CMA)	Microdeleções e microduplicações; SNP-array vê perda de heterozigosidade (consanguinidade)	Rearranjos balanceados, variantes de ponto, expansões
Painel de genes	Genes escolhidos para o fenótipo, com alta cobertura	Genes fora do painel
Exoma	Regiões codificantes de cerca de 20 mil genes; em trio, menos VUS	X frágil, metilação (Prader-Willi, Angelman), parte das deleções
Genoma	Variantes de ponto e grande parte das deleções e duplicações num exame	Metilação, algumas expansões
FMR1	Expansão CGG do X frágil (completa > 200 repetições; pré-mutação)	Outras causas

Exoma e genoma rendem mais que o microarray, e o **ACMG (2021)** os recomenda como **primeiro ou segundo exame** em anomalias congênitas, atraso global e DI.

2. Classificação de gravidade

GRAVIDADE	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONDUTA
● Leve	Diagnóstico genético definido ou investigação em curso com o geneticista, criança estável , sem perda de habilidades; anomalia menor isolada sem outros achados; risco familiar já esclarecido	Seguimento pelo pediatra: puericultura, complicações da síndrome, vacinas, terapias; reanálise de exames negativos com o especialista
● Moderada	Suspeita nova sem diagnóstico: duas ou mais anomalias, dismorfias, atraso global ou DI, TEA com sinais síndrômicos, crescimento anormal, consanguinidade com quadro sugestivo, perdas gestacionais de repetição; laudo com VUS ou achado secundário	Encaminhar à genética médica ou ao serviço de doenças raras, com prioridade se houver malformação maior, dismorfias com atraso global ou síndrome com risco (cardiopatia, hipoglicemia, hipocalcemia); terapias sem esperar o resultado
● Grave	RN ou lactente com suspeita genética e descompensação (letargia, vômitos, hipoglicemia, acidose, crises, insuficiência respiratória ou cardíaca); cardiopatia crítica; regressão aguda com alteração de consciência ou sinal neurológico novo	Pronto-socorro ou hospital após estabilizar; investigação (inclusive exoma ou genoma rápido , onde houver) na internação

Fatores de risco que elevam a gravidade: consanguinidade; irmão afetado ou morte infantil inexplicada; malformação cardíaca, renal ou do sistema nervoso central; hipoglicemia, hipocalcemia ou hipotonia no RN; triagem neonatal alterada ou não feita; regressão, epilepsia de difícil controle, micro ou macrocefalia progressiva.

3. Diagnóstico no consultório

Anamnese: idade dos pais, teratógenos (álcool, valproato), infecções, ultrassom pré-natal; medidas ao nascer; triagens neonatais; curva do desenvolvimento (estável ou com perda).

Heredograma de três gerações (pais e irmãos, avós, tios e primos): saúde e causa de morte; **perguntar diretamente se os pais têm parentesco**; abortos e natimortos; DI, epilepsia, TEA, surdez, cardiomiopatia, morte súbita, câncer precoce. Pistas: **homens afetados pelo lado materno** (ligada ao X); insuficiência ovariana precoce ou tremor e ataxia tardios nos avós (pré-mutação do FMR1); pais normais com vários filhos afetados (recessiva); transmissão vertical (dominante).

Exame dismorfológico: medidas e proporções em percentil; face, mãos e pés, genitais, pele, fígado e baço, exame neurológico; fotos com consentimento.

Qual exame pedir:

- **Suspeita de aneuploidia** (Down, Edwards, Patau, Turner, Klinefelter): **cariótipo**. No Down o diagnóstico é clínico, mas o cariótipo é fundamental para o aconselhamento (trissomia livre, translocação ou mosaicismo — SBP 2023); o microarray não o substitui.
- **Perdas gestacionais de repetição ou filho com rearranjo:** **cariótipo dos pais**.
- **Microdeleção reconhecível** (22q11.2, Williams): FISH, MLPA ou microarray.
- **Mecanismo específico:** metilação em Prader-Willi e Angelman; **MECP2** (Rett); MLPA de *DMD*; *SMN1* (AME).
- **Atraso global ou DI sem fenótipo reconhecível:** **microarray e exoma em série** — exoma primeiro quando disponível, microarray primeiro se a causa cromossômica for mais plausível; negativo, fazer o outro (Protocolo do MS 2020; a SBP não tem algoritmo próprio). Cariótipo só na suspeita de Down.
- **X frágil (FMR1):** primeiro exame com fenótipo (face alongada, orelhas grandes, macro-orquidia) ou história ligada ao X (MS 2020); **no TEA, para todos** (SBP, Manual de Orientação nº 176/2024), com MECP2 em meninas com regressão e microarray e exoma com o geneticista (veja **Transtorno do espectro autista**).
- **Um sistema com muitos genes** (surdez, epilepsia precoce, cardiomiopatia): **painel**.
- **Anomalias múltiplas sem padrão:** microarray e exoma ou genoma, de preferência **em trio** (ACMG 2021).

O pediatra pode pedir **cariótipo** na suspeita de aneuploidia e, onde houver acesso, **microarray** e **FMR1**; **exoma, genoma, painéis, metilação e cariótipo dos pais** ficam, em geral, com o geneticista ou o neuropediatra. **Não pedir de rotina:** cariótipo como triagem de DI ou TEA, painéis "de rastreio", teste de assintomático para doença de início adulto.

Diferencial que não pode passar: déficit auditivo ou visual; hipotireoidismo; privação e maus-tratos; teratógenos; infecção congênita; erros inatos tratáveis (veja **Erros inatos do metabolismo**).

4. Tratamento e seguimento

O diagnóstico muda a conduta (rastreamento de complicações, tratamento específico, prognóstico, recorrência, direitos). O pediatra **coordena o cuidado**; o geneticista indica e interpreta os testes e faz o aconselhamento.

Consentimento e aconselhamento:

- **Pré-teste:** o que o exame procura, chance de diagnóstico, resultados possíveis (positivo, negativo, **variante de significado incerto — VUS**), **achados secundários** e achados sobre os pais (portador, consanguinidade, não paternidade) (AAP 2025). **Consentimento livre e esclarecido** dos responsáveis e, quando possível, da criança (AEP 2025).
- **Pós-teste:** resultado em consulta, relatório escrito, risco de recorrência e oferta de teste aos familiares em risco (cascata).
- **Assintomáticos:** testar só se o resultado mudar a conduta na infância; teste preditivo de doença de início adulto e de portador ficam, em geral, para quando o jovem puder decidir.

Como ler o laudo (ACMG/AMP 2015, cinco categorias):

- **Patogênica / provavelmente patogênica:** confirma se for compatível com o quadro e o padrão de herança; segregação nos pais quando indicado.
- **VUS: não é diagnóstico**, não guia conduta nem diagnóstico pré-natal; pode ser reclassificada — manter contato com o geneticista.
- **Negativo não encerra a busca: reanálise** do exoma ou genoma a cada 1–2 anos ou com sinais novos (AAP 2025).

Testes diretos ao consumidor (ancestralidade, "nutrigenética", painéis de risco): **não usar em crianças**; não substituem a avaliação e o aconselhamento genético.

SUS, saúde suplementar e notificação:

- **SUS:** a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria GM/MS nº 199/2014) prevê, nos **serviços de referência em doenças raras**, avaliação genético-clínica, **aconselhamento genético** e exames (FISH, array-CGH, MLPA, PCR, bioquímicos). O **exoma** começou a ser implantado em 2026 (Portaria GM/MS nº

10.276/2026; Portaria SAES/MS nº 4.067/2026; Nota Informativa nº 3/2026-CGRAR/DAET/SAES/MS), com oferta variável por estado; encaminhar pela regulação.

- **ANS:** o rol (RN 465/2021, DUT 110, atualizada pela RN 676/2026) cobre, com critérios, o **microarray** (cariótipo normal e dois entre DI ou atraso, anomalia maior ou três menores, baixa estatura; TEA com DI, crises, dismorfias ou micro/macrocefalia), o **exoma** após microarray negativo e o **FMR1**, pedidos por geneticista, neurologista, oncologista ou hematologista.
- Anomalias congênitas ao nascimento: **notificação obrigatória (compulsória)** na Declaração de Nascido Vivo (Portaria GM/MS nº 10.175/2026).

MEDICAMENTO	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO	OBSERVAÇÃO E REFERÊNCIA
Nenhum medicamento para a investigação em si	—	—	—	O tratamento é dirigido ao diagnóstico confirmado
Terapias específicas (AME, erros inatos, reposição enzimática)	Conforme PCDT e especialista	—	—	Só após confirmação (PCDT do Ministério da Saúde de cada doença)
Vacinas	Calendário SBP e PNI	—	—	Adicionais conforme o Manual dos CRIE 2023 (por exemplo, nas trissomias)

Não fazer: tratar com base em VUS; pedir exoma para "excluir" X frágil ou Angelman; adiar a estimulação.

5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar

A suspeita genética, por si, **não interna**. Pronto-socorro ou hospital se houver:

- RN ou lactente com letargia, recusa alimentar, vômitos, hipotonia grave, hipoglicemia, respiração acidótica ou crises — suspeita de **erro inato** (veja **Emergências metabólicas e erros inatos do metabolismo na emergência**).
- Malformação com risco imediato: cardiopatia crítica, obstrução intestinal, defeito de parede, insuficiência respiratória.
- **Regressão aguda** com alteração de consciência, febre, crises ou sinal neurológico novo; crise ≥ 5 minutos ou crises repetidas.

Como encaminhar: ABC; oxigênio para **SpO2 entre 94% e 98%** fora do período neonatal (RN e cardiopatia dependente do canal têm metas próprias); **glicemia capilar** em toda alteração de consciência; nada por via oral e posição lateral se houver risco de aspiração; SAMU (192) se instável; relatório com heredograma, achados e exames. Na suspeita metabólica, pedir que o

serviço colha amostras **durante a descompensação** (amônia, lactato, gasometria, aminoácidos, acilcarnitinas) e guarde sangue para estudo genético.

6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família

- "Resultado normal não exclui todas as doenças genéticas."
- "Resultado 'incerto' (VUS) não é diagnóstico: não decida nada, inclusive sobre nova gestação, sem o geneticista."
- Retorno programado para acompanhar os resultados.
- **Procurar atendimento logo se:** perder algo que já fazia; ficar sonolento, confuso, muito mole ou vomitar muito, sobretudo com febre ou jejum; tiver convulsão; ficar roxo ou com respiração difícil; a cabeça crescer rápido.

7. Comparação com as referências

ITEM	SBP	MINISTÉ- RIO DA SAÚDE	AAP	NICE	AEP	JOHNS HOPKINS	HARVARD	OXFORD / CAM- BRIDGE
Quando pensar	Dúvida no RN, geneticista (Down 2023)	DI e anomalias, serviço de doenças raras (2014; 2020)	Atraso global, DI, anomalias (2025)	TEA, só com dismorfias, anomalias ou DI (CG128, 2017)	Anomalias, DI com dismorfias (consenso 2022)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Oxford segue o NICE; Cambridge segue o NHS England
Cariótipo	No Down, para aconselhamento (2023)	Só na suspeita de Down, na DI (2020)	3º nível, rearranjo balanceado (2025)	Sem diretriz	Fenótipo de aneuploidia (DI 2022)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Microarray só na suspeita cromossômica (Cambridge 2026)
Microarray e exoma	No TEA, com geneticista (2024)	Em série; exoma no SUS em 2026	Ambos no 1º nível; reanálise 1–2 anos (2025)	Sem diretriz	aCGH ou exoma sem fenótipo (2022)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Genoma em trio como 1º exame (Cambridge 2026)
X frágil	Todos com TEA (2024)	Fenótipo ou história ligada ao X (2020)	2º nível (2025)	Sem posição específica	História ligada ao X (2022)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Aconselhamento	No Down e no TEA	Nos serviços habilitados (2014)	Pré-teste com VUS e achados secundários (2025)	Sem diretriz	Consentimento, VUS, achados secundários (2025)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE

Leitura: todas concordam em começar pela clínica e testar quem tem sinais de alerta. A divergência central é o **primeiro exame**: AAP (2025) e ACMG (2021) põem exoma ou genoma no 1º nível, ao lado do microarray; o NHS England, aplicado em Cambridge, trocou o microarray pelo genoma em trio e o reserva à suspeita cromossômica; o Ministério da Saúde (2020) usa microarray e exoma em série. No **X frágil**, a SBP (2024) testa todos com TEA; MS e AEP testam pelo fenótipo ou história ligada ao X; a AAP o põe no 2º nível; o NICE é o mais

restritivo no TEA. O **cariótipo** ficou para aneuploidias e rearranjos. Posição do site: **SBP** onde ela se posiciona (Down, TEA); na falta, o **Ministério da Saúde** — microarray e exoma em série, X frágil pelo fenótipo fora do TEA, cariótipo para aneuploidias e rearranjos.

PONTOS PRÁTICOS

1. Anomalias múltiplas, dismorfias, atraso global ou DI, regressão, crescimento anormal, consanguinidade e perdas gestacionais de repetição pedem avaliação genética.
2. Heredograma de três gerações e exame com medidas e fotos valem mais que exame pedido às cegas.
3. A pergunta escolhe o teste: cariótipo (aneuploidia, translocação), microarray (microdeleção), painel (um sistema), exoma ou genoma (quadro inespecífico), FMR1 (X frágil), metilação (Prader-Willi, Angelman).
4. Exoma normal não exclui X frágil, Prader-Willi ou Angelman; VUS não é diagnóstico; negativo merece reanálise.
5. Consentimento e aconselhamento antes e depois do teste; nada de testes diretos ao consumidor em crianças.
6. Descompensação aguda, regressão com sinais neurológicos ou cardiopatia crítica vão ao pronto-socorro; o exame não atrasa o tratamento.

Veja também, nesta área: **Síndrome de Down; Síndrome de Turner e síndrome de Klinefelter; Síndrome do X frágil e outras causas genéticas de deficiência intelectual e autismo; Síndromes de microdeleção e outras síndromes que o pediatra reconhece; Trissomia do 13 (síndrome de Patau) e trissomia do 18 (síndrome de Edwards); Triagem neonatal (teste do pezinho); Doenças raras na pediatria; Aconselhamento genético, consanguinidade e risco de recorrência.** Na Biblioteca: **Avaliação do Recém-Nascido com Dismorfismos; Atraso global do desenvolvimento e deficiência intelectual — investigação etiológica; Transtorno do espectro autista; Erros inatos do metabolismo; Emergências metabólicas e erros inatos do metabolismo na emergência; Manchas café com leite e genodermatoses; Doenças neuromusculares — atrofia muscular espinhal (AME) e distrofia muscular de Duchenne; Fibrose cística — da triagem neonatal ao seguimento.**

8. Fontes

- SBP, Departamento Científico de Genética Clínica. Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com síndrome de Down (Diretrizes nº 55), 2023. [PDF](#)

- SBP. Transtorno do espectro do autismo em pediatria (Manual de Orientação nº 176), 2024. [PDF](#)
- Ministério da Saúde. Protocolo para o Diagnóstico Etiológico da Deficiência Intelectual (Portaria Conjunta nº 21/2020). [PDF](#)
- Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199/2014 — Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. [bvsmms](#)
- Ministério da Saúde. Exoma — doenças raras, 2026. [gov.br](#)
- ANS. Anexo II — Diretrizes de utilização (RN 465/2021, atualizado pela RN 676/2026), DUT 110. [PDF](#)
- AAP. Rodan LH et al. Genetic Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delay. Pediatrics, 2025;156(1):e2025072219. [PDF](#)
- ACMG. Manickam K et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. Genet Med, 2021 (recomendação conferida no texto da AAP 2025). [PubMed](#)
- ACMG e AMP. Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. Genet Med, 2015. [PMC](#)
- NICE. Autism spectrum disorder in under 19s (CG128), 2011, atualizado em 2017. [nice.org.uk](#)
- AEP. Discapacidad intelectual. Protocolos de Neurología Pediátrica, 2022. [PDF](#)
- Espada-Musitu D et al. Genetic counselling in the era of next generation sequencing. Anales de Pediatría, 2025. [analesdepediatria.org](#)
- semFYC, AEGH, AEP e SEOM. Criterios de derivación a genética clínica (consenso). Aten Primaria, 2022. [PMC](#)
- NHS East Genomics (Cambridge University Hospitals). Further simplification of genomic testing for developmental disorders, 2026. [eastgenomics.nhs.uk](#)

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076 · Professor do Centro Universitário Max Planck

Rua das Orquídeas, 667 — Sala 203 — Medical Tower Office Premium — Indaiatuba/SP

(19) 99114-9114 · pediatra.stefani@gmail.com · www.neonatologia.com.br

Conteúdo de caráter educativo, sem substituir a avaliação médica individual. Critérios, doses e condutas são referência e devem ser confirmados em protocolo/bula atualizados, individualizados e conduzidos sob especialista.