Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Doenças Raras

NOTA TÉCNICA Nº 121/2026-CGRAR/DAET/SAES/MS

1. ASSUNTO

1.1. Diretriz de Reporte de Resultados e Solicitação de Duos ou Trios por Sequenciamento Completo do Exoma (SCE).

2. INTRODUÇÃO

2.1. No interesse da estratégia nacional de laboratórios de saúde de precisão para fins diagnósticos das doenças raras, o Sequenciamento Completo do Exoma (SCE) vem sendo estruturado como ação de apoio à qualificação diagnóstica, ao fluxo assistencial em rede e à padronização de condutas técnicas para analistas e serviços assistenciais, no âmbito das políticas sob gestão da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, para genética clínica, atenção às pessoas com doenças raras e triagem neonatal.

2.2. No âmbito das ações relacionadas à implementação do exame de Sequenciamento do Completo do Exoma a presente Nota Técnica decorre dos trabalhos do Grupo de Trabalho "GT Exomas", instituído pela Portaria GM/MS nº 10.276, de 16 de março de 2026, e refere-se à implementação assistencial do SCE no âmbito do SUS (SCE-SUS).

2.3. Nesse sentido, ratificam-se as ***Instruções de Reporte de Variantes e Solicitação de Trios***, anexo a essa Nota Técnica, que deve servir como instrumento de padronização do retorno de resultados, apoio à decisão dos Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDRs) e referência para retorno de variantes pelos analistas de dados genômicos, no âmbito do SCE no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. SÍNTESE DA ORIENTAÇÃO

3.1. As *Instruções de Reporte de Variantes e Solicitação de Trios* têm por objetivo orientar analistas e serviços sobre quais achados devem compor a primeira página do laudo, quais podem compor o anexo e em quais situações se justifica investigação complementar por duo ou trio.

- **Variantes patogênicas** ou provavelmente patogênicas relacionadas ao fenótipo em investigação devem ser priorizadas na primeira página.
- **Variantes de Significado Incerto (VUS)** relacionadas ao fenótipo em investigação poderão ser reportadas na primeira página quando houver perspectiva concreta de reclassificação e possibilidade de obtenção de evidências adicionais, especialmente por meio de análises em duos ou trios.
- Quando não houver possibilidade de reclassificação, cada VUS relacionada ao fenótipo em investigação deve ser registrada no anexo, mantendo-se na

primeira página apenas a informação de ausência de achados relacionados à doença investigada.

- A **especificidade fenotípica** deve, preferencialmente, seguir as orientações dos Painéis de Especialistas em Curadoria de Variantes (Variant Curation Expert Panels – VCEPs) do consórcio internacional *Clinical Genome Resource* (ClinGen). Na ausência dessas diretrizes, pode ser fundamentada em uma constelação clínica reconhecível e em achados diagnósticos específicos.
- O s **termos de consentimento livre e esclarecido** utilizados para análises em duos ou trios devem informar que eventuais achados relacionados a vínculos biológicos familiares não serão objeto de investigação complementar nem reportados aos pacientes ou familiares.
- A **solicitação de duo ou trio** deve seguir critérios de prioridade clínica, com maior prioridade para VUS com maior chance de reclassificação e para cenários com fenótipo altamente específico ou discussão colegiada.
- O s **achados secundários** passíveis de retorno no SCE devem seguir a lista estabelecida pelo American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), em sua versão vigente, respeitando o consentimento previamente informado pelo paciente. Assim, somente os achados para os quais houve consentimento específico deverão ser reportados, não devendo ser comunicados aqueles não autorizados pelo paciente.

4. CONCLUSÃO

4.1. Essas orientações poderão ser revisadas a qualquer momento.

4.2. Para esclarecimentos adicionais, o contato pode ser feitos aos e-mails, eri_coletas@inc.saude.gov.br e cgraras@saude.gov.br.

NATAN MONSORES DE SÁ
Coordenador-Geral
Coordenação-Geral de Doenças Raras
CGRAR/DAET/SAES/MS

Ciente. De acordo com a divulgação.

ARTHUR LOBATO BARRETO MELLO
Diretor
Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET/SAES/MS
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS

ANEXO

INSTRUÇÕES DE REPORTE DE VARIANTES E SOLICITAÇÃO DE DUOS E TRIOS

Documento elaborado pelo Grupo de Trabalho para apoio às ações de estruturação e monitoramento da implementação do Sequenciamento Completo do Exoma no diagnóstico de doenças raras — GT Exomas, instituído pela Portaria GM/MS nº 10.276, de 16 de março de 2026.	*Aprovado em reunião ocorrida em 08/06/2026.*

Princípios

Os critérios descritos a seguir aplicam-se exclusivamente às variantes de nucleotídeo único (SNVs) ou pequenas inserções/deleções (indels) identificadas por sequenciamento de exoma. A interpretação e o reporte de outras classes de alterações genéticas seguirão critérios específicos quando incorporados ao escopo assistencial da ação assistencial.

Deverão ser reportadas, na primeira página do laudo, variantes que apresentam uma probabilidade posterior ≥ 90% de serem a causa da doença em investigação (isto é, variantes provavelmente patogênicas ou patogênicas), considerando a probabilidade prévia (*prior*) adotada no sistema Bayesiano descrito por Tavtigian et al. 2018.

À luz das recomendações mais recentes do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) para o reporte de variantes de significado incerto (VUS) (Mighton et al. 2026), reconhece-se que nem todas as VUS apresentam a mesma probabilidade de estarem relacionadas ao fenótipo em investigação. O ACMG recomenda a utilização de subclasses de VUS para diferenciar variantes mais próximas da classificação como benignas daquelas mais próximas da classificação como provavelmente patogênicas, permitindo priorizar esforços de investigação complementar e reduzir o reporte de variantes com baixa relevância clínica.

A presente ação assistencial adota um sistema de pontuação Bayesiana para estratificação das VUS, com princípios equivalentes aos propostos pelo ACMG, buscando priorizar a investigação e o reporte de variantes com maior potencial de reclassificação e maior plausibilidade biológica e fenotípica. Nesse sentido, as recomendações a seguir estabelecem critérios objetivos para definição das VUS que poderão ser reportadas e elegíveis para investigação complementar por meio de análises em duos ou trios.

Para fins desta instrução, considera-se que as categorias VUS 4 ou 5 correspondem funcionalmente às subclasses de maior evidência de patogenicidade (VUS-high), enquanto as categorias VUS 0 ou 1 correspondem às subclasses de menor evidência de patogenicidade (VUS-low), sendo as categorias intermediárias (VUS 2 ou 3) interpretadas de forma contextualizada em conjunto com a especificidade fenotípica e a possibilidade de obter evidências adicionais.

Assim, poderão ser reportadas, na primeira página do laudo, VUS com plausibilidade clínica e biológica compatível com o fenótipo em investigação e clara possibilidade de obtenção de evidências adicionais que possam subsidiar sua reclassificação, especialmente por meio de investigação complementar em duos ou trios, conforme os critérios definidos nesta instrução.

Quando não houver investigação complementar disponível ou quando a reclassificação não for possível mesmo após essa investigação, a VUS compatível com o fenótipo investigado poderá ser reportada no anexo do laudo. O anexo do laudo tem como objetivo registrar hipóteses diagnósticas que possam subsidiar futuras reanálises, fornecer informações adicionais ao médico assistente e documentar os principais achados considerados durante o processo de interpretação. Entretanto, a primeira página do laudo deverá apontar que não foram encontradas variantes relacionadas à doença em investigação. Variantes sem correlação fenotípica não deverão ser reportadas, mesmo no anexo.

Para determinar a especificidade do fenótipo, recomenda-se seguir as orientações dos Painéis de Especialistas em Curadoria de Variantes (VCEPs) do Clinical Genome Resource (ClinGen) sempre que possível. Quando indisponíveis, a especificidade de um fenótipo pode ser

sustentada pela presença de uma constelação específica de características clínicas reconhecíveis e consistentes com o achado genético, as quais, com frequência, poderiam ser consideradas diagnósticas per si, mesmo na ausência de confirmação genética. Alguns exemplos são:

i. uso de escores clínicos validados para diagnóstico (Ghent, Dutch MEDPED);

ii. resposta a tratamento medicamentoso;

iii. resultado de ensaio de atividade enzimática;

iv. índices hematológicos específicos;

v. assinatura de metilação;

vi. análise de biópsia muscular, desde que sejam patognomônicos de uma causa genética específica da doença.

No contexto da solicitação de trios, achados relacionados à determinação de parentesco biológico não constituem objetivo desta ação assistencial e não deverão ser reportados nos laudos emitidos. Por outro lado, os achados secundários identificados nas análises dos genitores poderão ser reportados, conforme a opção de retorno indicada por cada genitor no termo de consentimento livre e esclarecido.

Caso um achado secundário seja identificado e reportado, o resultado constará em laudo específico, distinto do laudo do probando, com vistas ao médico assistente para consulta e seguimento, inclusive aconselhamento genético, se for o caso. O encaminhamento do genitor para atendimento em razão do achado secundário reportado seguirá o seguinte fluxo:

- **Admissão no Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR):** quando o achado secundário indicar suspeita de doença rara ou condição genética que esteja no âmbito de atuação do SRDR, o genitor deverá ser admitido como paciente e inserido no fluxo de investigação diagnóstica e acompanhamento, conforme a organização da Rede de Atenção à Saúde e as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.
- **Encaminhamento:** quando o SRDR não dispuser de serviço ou competência para investigação e acompanhamento da condição identificada, deverá realizar o encaminhamento, por meio do fluxo regulado da Rede de Atenção à Saúde, ao serviço especializado competente.
- **Articulação com a Atenção Primária à Saúde:** nos casos em que houver necessidade de encaminhamento para serviço externo, o SRDR deverá orientar o seguimento pela Atenção Primária à Saúde, preferencialmente mediante encaminhamento à Unidade Básica de Saúde (UBS) de referência do genitor, de modo a assegurar a coordenação do cuidado e evitar a perda de seguimento.
- **Informações para continuidade do cuidado:** o encaminhamento deverá ser acompanhado de relatório contendo, no mínimo, a identificação do achado secundário, os resultados relevantes da investigação genômica, a indicação clínica para avaliação especializada e as informações necessárias à continuidade da investigação diagnóstica, observados os requisitos éticos e legais aplicáveis.
- **Responsabilidade pelo encaminhamento:** o retorno do resultado secundário não deverá se limitar à comunicação do achado ao genitor. O serviço que realizar o retorno deverá orientar e efetivar o encaminhamento correspondente, conforme a capacidade assistencial disponível e os fluxos regulatórios locais, de modo a assegurar a continuidade do cuidado.

VUS que poderão ser resolvidas pelo uso de duos ou trios

O reporte de variantes de significado incerto (VUS) na primeira página do laudo deverá considerar, de forma integrada, a plausibilidade da relação gene-fenótipo, o potencial de

reclassificação da variante e a possibilidade de obtenção de evidências adicionais por meio de investigação complementar. No contexto desta ação assistencial, a disponibilidade de análises em duos ou trios constitui um dos principais mecanismos para obter evidências de reclassificação e priorizar o reporte das VUS. Assim, estabelecem-se os seguintes critérios de elegibilidade para solicitação de duos e trios:

1. VUS 4 ou 5 em heterozigose para doenças autossômicas ou ligadas ao X dominantes;
2. VUS 4 ou 5 em possível heterozigose composta com variante patogênica ou provavelmente patogênica para doença autossômica recessiva.;
3. VUS 4 ou 5 em hemizigose na ausência de história familiar positiva;
4. VUS 5 em possível heterozigose composta com outra VUS 5;
5. VUS 2 ou 3 em heterozigose para doenças autossômicas ou ligadas ao X dominantes em paciente com fenótipo compatível e com aprovação em discussão colegiada (definida ao final desta seção);
6. VUS 2 ou 3 em possível heterozigose composta com variante patogênica ou provavelmente patogênica para doença autossômica recessiva em paciente com fenótipo compatível, com teste bioquímico disponível no SRDR e com aprovação em discussão colegiada; e
7. VUS 4 ou 5 em possível heterozigose composta com VUS 4 para doença autossômica recessiva em paciente com fenótipo compatível, com teste bioquímico disponível no SRDR e com aprovação em discussão colegiada.

As VUS em heterozigose composta não previstas nos cenários acima poderão ser incluídas no anexo do laudo desde que:

i. tenham pontuação ≥ 2;

ii. o fenótipo seja altamente específico; e;

iii. não exista evidência no Genome Aggregation Database (gnomAD) ou em outros bancos populacionais de que estão em cis.

Para os fins desta instrução, entende-se por discussão colegiada a avaliação do caso por um grupo mínimo de três geneticistas clínicos e/ou analistas sêniores, com registro formal da decisão.

Variantes em heterozigose para doenças recessivas relacionadas ao fenótipo em investigação

Poderão ser reportadas, no anexo do laudo, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em heterozigose para doenças recessivas desde que o fenótipo seja altamente específico. A interpretação deverá indicar a possibilidade de que outras variantes não detectadas pelo teste estejam causando o fenótipo em associação com a variante encontrada. Analogamente, poderão ser incluídas, no anexo do laudo, as VUS 0 a 3 no mesmo gene da variante patogênica ou provavelmente patogênica encontrada, se o teste bioquímico não estiver disponível.

Variantes que não devem ser reportadas

- Variantes benignas e provavelmente benignas;
- Variantes sem relação com o fenótipo em investigação, exceto achados secundários previamente consentidos; e
- VUS 0 ou 1, seja em heterozigose, homozigose ou heterozigose composta.

Reporte de VUS em casos solucionados

Quando houver uma variante patogênica ou provavelmente patogênica em um gene que explica o quadro clínico em investigação, em princípio, VUS não deverão ser reportadas.

Entretanto, nos casos em que a variante patogênica ou provavelmente patogênica explica parcialmente o quadro clínico em investigação, pode ser necessário reportar uma ou mais VUS que contribuam para explicar o quadro clínico. O apoio de um médico (ou outros especialistas, como um cirurgião bucomaxilofacial) pode ser necessário para determinar se uma variante explica o fenótipo total ou parcialmente, afetando a decisão pelo reporte da VUS. Nesse contexto, o analista poderá consultar um dos médicos geneticistas da equipe da ação assistencial ou o médico geneticista do SRDR que solicitou o exame para validar clinicamente a relação entre o gene e o fenótipo apresentado pelo paciente.

Resumo da instrução de reporte de variantes

Classificação da variante	Zigosidade	Herança	Fenótipo*	Observação
Reportar na primeira página				
P ou PP	Heterozigose	AD, XLD	Compatível	-
P ou PP	Homozigose	AR	Compatível	-
P/P, P/PP ou PP/PP	Heterozigose composta	AR	Compatível	-
P ou PP	Hemizigose	XL	Compatível	-
Reportar na primeira página com solicitação de trio				
VUS 4 ou 5	Heterozigose	AD, XLD	Compatível	-
P ou PP com VUS 4 ou 5	Heterozigose composta	AR	Compatível	-
VUS 4 ou 5	Hemizigose	XL	Compatível	Duo em vez de trio
VUS 5/5	Heterozigose composta	AR	Compatível	-
VUS 2 ou 3	Heterozigose	AD, XLD	Altamente específico	Requer aprovação colegiada
P ou PP com VUS 2 ou 3	Heterozigose composta	AR	Altamente específico	Requer aprovação colegiada e teste bioquímico
VUS 5/4 ou 4/4	Heterozigose composta	AR	Altamente específico	Requer aprovação colegiada e teste bioquímico
Reportar no anexo				
VUS 2 ou 3	Heterozigose	AD, XLD	Compatível	-
VUS 2 a 5	Homozigose	AR	Compatível	-
P ou PP com VUS 0 a 3	Heterozigose composta	AR	Compatível	-
P ou PP	Heterozigose	AR	Compatível	Destacar a possibilidade de variantes não detectadas
VUS 2 ou 3	Hemizigose	XL	Altamente específico	-
Não reportar				

Classificação da variante	Zigosidade	Herança	Fenótipo*	Observação
VUS 0 ou 1	Heterozigose	AD, XLD	Compatível	-
VUS 0 ou 1	Homozigose	AR	Compatível	-
VUS 0 ou 1	Hemizigose	XL	Compatível	-
VUS 1/1, 1/0 ou 0/0	Heterozigose composta	AR	Compatível	-
VUS 0 a 5	Heterozigose	AR	Compatível	-
P ou PP	Heterozigose	AR	Sem relação	-
B ou PB	Qualquer zigosidade	Qualquer herança	Qualquer fenótipo	-

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva; B: benigna; P: patogênica; PB: provavelmente benigna; PP: provavelmente patogênica; VUS: variante de significado incerto; XL: ligada ao X; XLD: ligada ao X dominante.
*Fenótipo altamente específico corresponde às situações descritas na seção "Princípios" desta instrução.

Situações não contempladas nesta tabela deverão ser avaliadas em discussão colegiada.

Genes de significado incerto

Não serão reportados resultados de genes de significado incerto (GUS) no contexto desta ação assistencial. Em casos específicos, o analista poderá fazer um relatório complementar ao laudo para informar ao SRDR sobre a existência de uma variante possivelmente relevante em um GUS.

Referências

Mighton, Chloe, Aya Abu-El-Haija, Vimla Aggarwal, Yassmine M. N. Akkari, Caroline Astbury, D. Hunter Best, Laura K. Conlin, et al. 2026. "Points to Consider for the Reporting of Variants of Uncertain Significance in Germline Genetic and Genomic Testing: A Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)." Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, no. 102583 (June): 102583. DOI: 10.1016/j.gim.2026.102583

Tavtigian, Sean V., Marc S. Greenblatt, Steven M. Harrison, Robert L. Nussbaum, Snehit A. Prabhu, Kenneth M. Boucher, Leslie G. Biesecker, and ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group (ClinGen SVI). 2018. "Modeling the ACMG/AMP Variant Classification Guidelines as a Bayesian Classification Framework." Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics 20 (9): 1054–60. DOI: 10.1038/gim.2017.210

Documento assinado eletronicamente por **Natan Monsores de Sá**, **Coordenador(a)-Geral de Doenças Raras**, em 07/10/2026, às 18:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Arthur Lobato Barreto Mello**, **Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática**, em 16/10/2026, às 13:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0058003971** e o código CRC **B1746238**.

Coordenação-Geral de Doenças Raras - CGRAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br