RESIC
Revista dos Seminários de Iniciação Científica
Edição Especial - Passos MG
2026

GENÉTICA E AUTISMO: REVISÃO INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Isadora de Fátima Borges Almeida[1]; Yasmin Cartuchi Ushiwata[1]; Francielle Marques Araujo[2]

1-2 Faculdade Atenas Passos

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento de alta prevalência e notável heterogeneidade clínica e etiológica. Sua arquitetura genética complexa, caracterizada por alta herdabilidade, representa um desafio significativo para a elucidação diagnóstica e a compreensão de seus mecanismos biológicos. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão integrativa da literatura, que sintetize as evidências científicas mais atuais sobre as bases genéticas do TEA e suas implicações para a prática clínica. A metodologia consistiu em uma busca nas bases de dados PubMed e SciELO, abrangendo publicações de janeiro de 2014 a maio de 2026. Os principais resultados discutidos demonstram que a arquitetura genética do TEA envolve a contribuição aditiva de variantes raras, herdadas ou *de novo*, com grande efeito, e variantes comuns com pequeno efeito, que modulam o risco individual. Centenas de genes de alto risco foram identificados, convergindo para vias biológicas críticas, como a função sináptica e a regulação da cromatina. Na prática clínica, a abordagem diagnóstica evoluiu para um modelo escalonado, com o Microarray Cromossômico e o Sequenciamento Completo do Exoma como ferramentas centrais, alcançando um diagnóstico etiológico em até 30-40% dos casos e guiando o manejo de precisão. Conclui-se que a incorporação da genômica na avaliação do TEA é indispensável, não apenas para o aconselhamento genético preciso, mas também para o manejo de comorbidades e para o desenvolvimento futuro de terapias de precisão, transformando o paradigma de cuidado para indivíduos e suas famílias.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) emergiu como a condição do neurodesenvolvimento definidora do século XXI, apresentando-se como um desafio central para a medicina contemporânea. Embora sua definição permaneça clínica, fundamentada nos déficits persistentes na comunicação social e em padrões restritos e repetitivos de comportamento operacionalizados pelas diretrizes pediátricas atuais, a epidemiologia do transtorno sofreu uma mudança drástica nas últimas duas décadas (HYMAN et al., 2020).

Nesse sentido, dados diretos da rede de monitoramento do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), nos Estados Unidos, revelam um aumento contínuo e

expressivo na prevalência: de 1 para cada 150 crianças no ano 2000, para 1 em cada 36 crianças aos oito anos de idade em 2020. Essa elevação não reflete apenas um aprimoramento na sensibilidade dos critérios diagnósticos, mas sugere uma expansão real dos fenótipos identificados, consolidando o autismo como uma prioridade de saúde pública que exige uma compreensão biológica precisa (MAENNER et al., 2023).

De forma complementar, a marca registrada do TEA é sua vasta heterogeneidade fenotípica, adequadamente capturada pelo termo "espectro". A apresentação clínica varia desde indivíduos com altas habilidades cognitivas e autonomia preservada até aqueles com deficiência intelectual profunda e ausência de linguagem funcional — uma comorbidade presente em aproximadamente 35% a 40% dos casos identificados. Essa diversidade clínica não é um artefato diagnóstico, mas a expressão de um mosaico molecular subjacente e complexo (MAENNER et al., 2023).

Além disso, a genética oferece a chave mestra para decifrar essa heterogeneidade. Estudos familiares robustos e análises de coortes de gêmeos demonstram consistentemente uma herdabilidade superior a 80%, colocando o TEA entre as condições neuropsiquiátricas mais fortemente determinadas por fatores biológicos herdados. No entanto, diferentemente das doenças mendelianas clássicas, o autismo raramente resulta de uma falha em um único gene isolado. Ele é o produto de uma arquitetura poligênica e multifatorial, onde a disfunção emerge da convergência de múltiplos fatores genômicos (SANDIN, S. et al., 2014).

Diante desse cenário, esse entendimento redefiniu o papel do médico moderno. Diante de custos socioeconômicos crescentes e do impacto profundo na dinâmica familiar, o diagnóstico deixou de ser o ponto final e tornou-se o ponto de partida para a investigação etiológica. Por isso, a compreensão das bases moleculares é hoje indispensável não apenas para o aconselhamento genético, mas para o desenvolvimento de intervenções de precisão e para o prognóstico familiar.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Sintetizar as evidências científicas primárias, sobre a arquitetura genética do Transtorno do Espectro Autista e sua tradução para a prática clínica diagnóstica.

2.2. Objetivos Específicos

- **Descrever** os principais mecanismos moleculares e vias biológicas implicados na etiologia do transtorno, com foco em genes de alto risco, incluindo *SHANK3*, *CHD8* e *SCN2A*.
- Discutir a relevância clínica das Variações no Número de Cópias (CNVs), como as deleções nas regiões cromossômicas 16p11.2, 22q13.3 e 22q11.2
- Avaliar o impacto do diagnóstico etiológico no manejo clínico, no aconselhamento genético familiar e na estratificação de comorbidades médicas.

3. METODOLOGIA

Este estudo configurou-se como uma revisão integrativa da literatura, adaptando as diretrizes de relato do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) para garantir transparência e rigor na seleção dos dados. A revisão foi estruturada para responder à seguinte questão norteadora: "Quais são as evidências científicas mais atuais sobre os fatores genéticos associados ao TEA e suas implicações para o diagnóstico clínico?".

3.1. Estratégia de Busca e Fontes de Dados

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas PubMed (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). O período de busca foi delimitado de janeiro de 2014 a maio de 2026, a fim de capturar o estado da arte da pesquisa genômica. A estratégia de busca utilizou uma combinação de descritores controlados (DeCS/MeSH) como, "*Autism Spectrum Disorder", "ASD", "Genetics", "Genomic", "Risk Genes", "Genetic Testing", "Exome Sequencing", "Genetic Counseling"* combinadas por operadores booleanos AND e OR . Os termos foram adaptados para a sintaxe específica de cada base de dados.

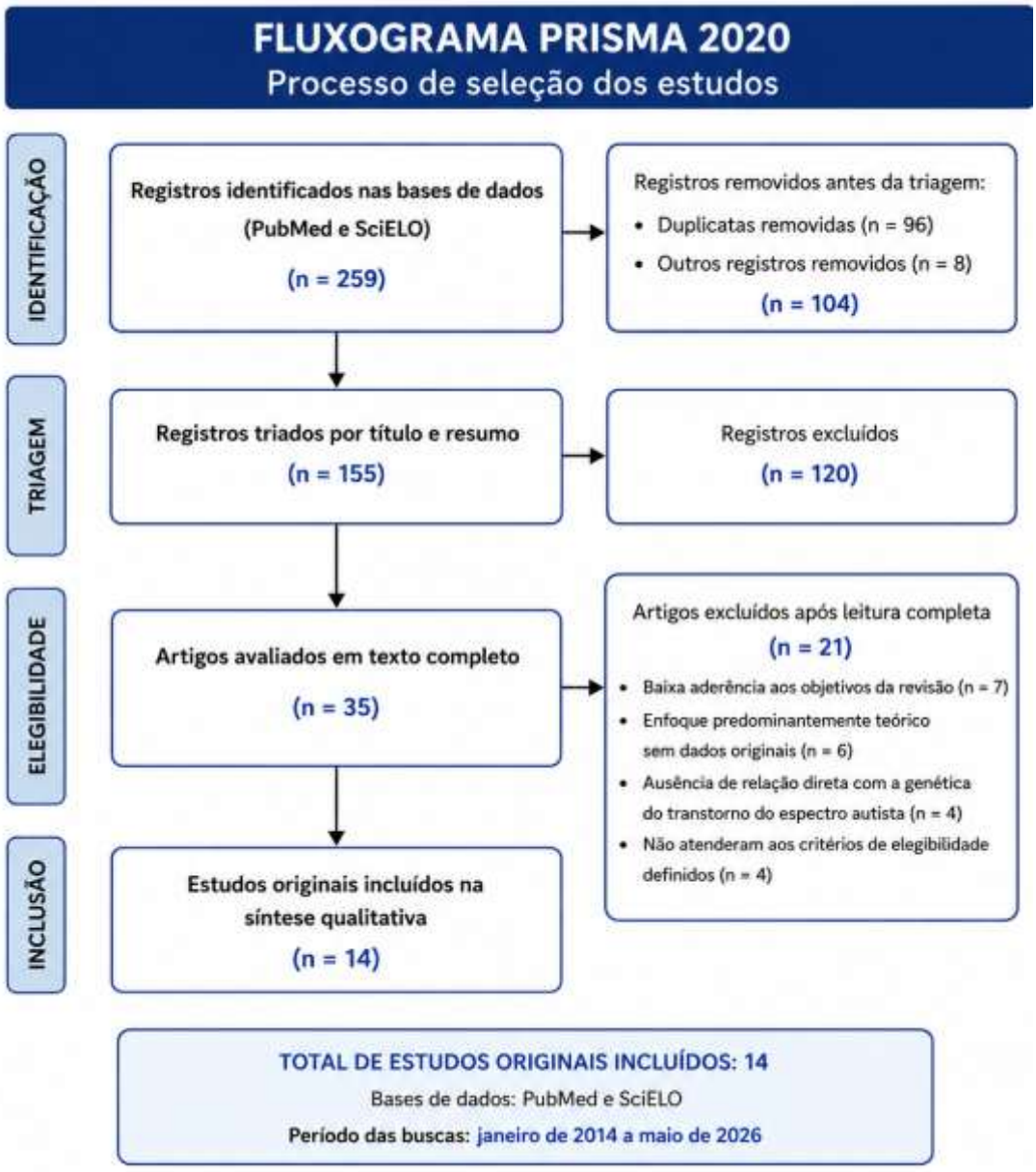
3.2. Critérios de Seleção dos Estudos

Assim, para garantir a análise de evidências primárias, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos originais (estudos de coorte, caso-controle, ensaios clínicos e sequenciamento em larga escala); (2) estudos que abordassem a arquitetura genética, ou seja, o conjunto de variantes genéticas raras e comuns que contribuem para o desenvolvimento do TEA; (3) pesquisas relacionadas à identificação de genes de risco, variantes de número de cópias (CNVs), sequenciamento genômico e impacto clínico dos testes genéticos; e (4) publicações nos idiomas inglês e português.
Por fim, foram aplicados como critérios de exclusão: (1) relatos de caso únicos ou séries pequenas (<5 indivíduos); (2) estudos com foco exclusivo em modelos animais sem correlação clínica descrita; (3) artigos focados puramente em intervenções comportamentais sem análise genética; (4) artigos de revisão secundária (revisões narrativas, sistemáticas e meta-análises), priorizando-se a fonte primária dos dados; (5) editoriais, cartas ao editor e resumos de conferências. Fontes secundárias e documentos de apoio foram utilizados exclusivamente para contextualização teórica, não compondo a amostra final.

3.3. Análise e Síntese dos Dados

Desse modo, devido à heterogeneidade dos desenhos de estudo incluídos, optou-se por uma síntese narrativa e crítica dos dados. Os resultados foram extraídos e categorizados em eixos temáticos: arquitetura genética do TEA; genes de alto risco e

vias biológicas convergentes; impacto clínico das CNVs; e aplicabilidade diagnóstica e terapêutica. Cada estudo incluído foi avaliado quanto à atualidade e relevância metodológica, permitindo a identificação de convergências e lacunas no conhecimento atual, culminando na discussão integrativa apresentada a seguir.



Fonte: *Adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.*

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. A Complexa Arquitetura Genética do TEA

A fundamentação de que o TEA é uma condição primariamente genética é inequívoca, sustentada por décadas de estudos epidemiológicos e de genética familiar. A herança, definida como a proporção da variação fenotípica em uma população que é atribuível à variação genética, é estimada entre 70% e 90% para o TEA, uma das mais altas entre todos os transtornos neuropsiquiátricos (SANDIN, S. et al., 2014). No entanto, essa alta herdabilidade não se traduz em um modelo de herança simples. A arquitetura genética do TEA é descrita por um modelo poligênico complexo e aditivo, no qual o risco de um indivíduo é determinado pela soma dos efeitos de múltiplas variantes genéticas, distribuídas em duas categorias principais: variantes raras de grande efeito e variantes comuns de pequeno efeito (TROST et al., 2022).

Além disso, as variantes raras, definidas como aquelas com frequência alélica inferior a 1% na população geral, podem conferir um risco substancial para o desenvolvimento do TEA. Elas podem ser herdadas dos pais ou surgir como eventos *de novo*, ou seja, mutações que ocorrem durante a gametogênese ou no início do desenvolvimento embrionário e não estão presentes no genoma dos genitores. As mutações *de novo*, particularmente as que levam à perda de função (PTVs - *protein-truncating variants*) em genes que são intolerantes a essa perda, são um mecanismo bem estabelecido, especialmente em famílias "simplex", onde apenas um indivíduo é afetado. Estima-se que mutações *de novo* contribuam para cerca de 15-20% dos casos de TEA (FU, J. M. *et al.,2022).*

Por outro lado, as variantes raras herdadas desempenham um papel crucial, especialmente em famílias "multiplex", com mais de um indivíduo afetado. Variantes raras herdadas também contribuem para o risco de TEA, embora seu efeito seja geralmente menor e mais complexo do que o observado para algumas variantes *de novo* de grande efeito (FU et al., 2022).

Esse achado ajuda a reconciliar o aparente paradoxo entre a alta herdabilidade e o foco histórico da pesquisa em mutações *de novo.* O risco genético não é um evento único, mas sim um acúmulo de fatores. Um indivíduo pode herdar uma variante rara de um dos pais, que por si só pode não ser suficiente para causar o fenótipo devido à penetrância incompleta, mas que, em combinação com outros fatores, ultrapassa um limiar de suscetibilidade.

Entretanto, complementando o efeito das variantes raras, as variantes comuns, presentes em mais de 1% da população, contribuem de forma aditiva para o risco. Cada variante comum tem um efeito individual muito pequeno; contudo, a interação entre essas duas classes de variantes é um componente central da arquitetura genética do TEA. Um estudo fundamental demonstrou que o *Polygenic Score* ou escore de risco poligênico (PRS) para o TEA — uma medida da carga acumulada de variantes comuns associadas ao transtorno — é significativamente sobretransmitido de pais não afetados para filhos com TEA que também são portadores de variantes raras herdadas (CIRNIGLIARO et al., 2023).

Logo, isso sugere um modelo de "duplo golpe", onde a carga poligênica herdada atua como um modificador de fundo que aumenta a probabilidade de uma variante rara de maior efeito se manifestar clinicamente. Essa compreensão unificada tem implicações profundas para o aconselhamento genético, pois o risco familiar não reside apenas na

possibilidade de uma nova mutação, mas também na transmissão de uma suscetibilidade poligênica latente.

4.2. Genes de Alto Risco e Vias Biológicas Convergentes

A aplicação em larga escala do sequenciamento de exoma e genoma em dezenas de milhares de indivíduos com TEA e seus familiares permitiu a identificação de um número crescente de genes de alto risco. Para auxiliar clínicos e pesquisadores a navegar por essa complexidade, bases de dados como a SFARI Gene (*Simons Foundation Autism Research Initiative*) realizam uma curadoria sistemática da literatura e classificam os genes com base na força da evidência que os associa ao TEA (SFARI GENE, 2025). Atualmente, mais de 100 genes são classificados como de "alta confiança" (Categoria 1). Na Tabela 1 estão os exemplos mais proeminentes.

Tabela 1: Principais Genes de Alto Risco para o TEA e suas Vias Biológicas Associadas

Gene	**Função Principal**	**Fenótipos Associados Notáveis**
SHANK3	Scaffolding pós-sináptico	Síndrome de Phelan-McDermid (hipotonia, atraso global)
CHD8	Remodelagem de cromatina	TEA com macrocefalia e distúrbios gastrointestinais
ADNP	Fator de transcrição	Síndrome de Helsmoortel-Van der Aa (Deficiência Intelectual, dismorfismos)
SCN2A	Canal de sódio (neuronal)	TEA, Deficiência Intelectual e Epilepsia precoce
ARID1B	Remodelagem de cromatina	Síndrome de Coffin-Siris (atraso de fala, agenesia de corpo caloso)

***Fonte**: Elaborada pelos autores com base nos dados de (TROST et al., 2022 ; FU et al., 2022; Genes associados ao TEA foram consultados na plataforma SFARI Gene).*

Apesar da heterogeneidade genética observada, há um princípio de convergência biológica: os genes participam de redes interconectadas críticas (TROST et al., 2022): As principais vias implicadas incluem:

1. **Função e Desenvolvimento Sináptico:** Muitos genes de risco para o TEA codificam proteínas que são componentes estruturais ou funcionais da sinapse, a junção especializada para a comunicação neuronal. O gene *SHANK3* é um exemplo paradigmático, codificando uma proteína de *scaffolding* (andaime) na densidade pós-sináptica de sinapses excitatórias. Mutações no *SHANK3* desorganizam a arquitetura sináptica, afetando a transmissão de sinais glutamatérgicos, o que resulta em déficits de aprendizado e comportamento social em modelos animais e humanos (GONÇALVES et al., 2023).
2. **Regulação da Cromatina e Transcrição:** Um segundo grande grupo de genes está envolvido na regulação da expressão gênica através da remodelação da cromatina, o complexo de DNA e proteínas que compacta o genoma no núcleo celular. O gene *CHD8 (Chromodomain Helicase DNA-Binding Protein 8)* é um dos fatores de risco monogênicos mais fortes para o TEA. A proteína *CHD8* atua como um remodelador de cromatina dependente de ATP, controlando o acesso da maquinaria de transcrição a centenas de outros genes, muitos dos quais também são genes de risco para o TEA e são essenciais para a proliferação e diferenciação de progenitores neurais durante o desenvolvimento fetal (COTNEY et al., 2015). A haploinsuficiência de *CHD8* leva a um fenótipo distinto de TEA com macrocefalia, ilustrando como a desregulação da expressão gênica no início do desenvolvimento pode ter consequências profundas na maturação cerebral.
3. **Sinalização Neuronal e Excitabilidade:** Genes que codificam canais iônicos, responsáveis por gerar e propagar sinais elétricos nos neurônios, também estão frequentemente implicados. O *SCN2A*, que codifica uma subunidade de um canal de sódio dependente de voltagem, é um exemplo notável. Mutações de perda de função no *SCN2A* estão associadas a TEA e deficiência intelectual, enquanto mutações de ganho de função estão mais associadas a epilepsia de início precoce, demonstrando como diferentes alterações na mesma molécula podem levar a fenótipos distintos no espectro do neurodesenvolvimento (WANG et al., 2021).

Dessa forma, a identificação dessas vias convergentes representa um avanço conceitual crucial. Em vez de uma condição com mil causas distintas, o TEA pode ser visto como um conjunto de condições que afetam um número finito de processos neurobiológicos fundamentais. Essa perspectiva é a base para o desenvolvimento de futuras terapias de precisão, que podem visar a via biológica disfuncional, potencialmente beneficiando indivíduos com mutações em diferentes genes dentro da mesma rede.

4.3. O Papel das Variações no Número de Cópias (CNVs)

As CNVs (deleções/duplicações >1kb) são detectadas pelo Microarray Cromossômico (CMA), estabelecendo diagnóstico em 5-10% dos casos (SANDOVAL-TALAMANTES, A. K. *et al.*, 2023). Elas funcionam como "experimentos naturais" de dosagem gênica. Entre as CNVs mais relevantes para a prática clínica no contexto do TEA, destacam-se:

1. **Síndrome da Deleção 16p11.2**: Esta deleção de aproximadamente 600 kb é uma das CNVs mais comuns associadas ao TEA, ocorrendo em cerca de 0.5-1% dos casos. O fenótipo associado à deleção 16p11.2 é altamente variável, podendo incluir déficits cognitivos, alterações comportamentais, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e maior suscetibilidade ao Transtorno do Espectro Autista. Além disso, indivíduos portadores dessa CNV frequentemente apresentam manifestações clínicas heterogêneas, reforçando a importância da investigação genética em pacientes com alterações do neurodesenvolvimento e características fenotípicas sugestivas (HANSON et al., 2015).
2. **Síndrome de Phelan-McDermid (Deleção 22q13.3)**: Esta síndrome é causada por uma deleção na porção terminal do braço longo do cromossomo 22, que invariavelmente leva à perda de uma cópia do gene *SHANK3*. É uma das causas monogênicas mais prevalentes de TEA, respondendo por até 1% dos casos. A apresentação clínica é tipicamente severa, caracterizada por hipotonia neonatal, atraso global do desenvolvimento, ausência ou atraso severo da fala, dismorfismos faciais sutis, crescimento acelerado e diminuição da percepção de dor também são comuns, conforme detalhado em modelos translacionais recentes (GONÇALVES et al., 2023).
3. **Síndrome da Deleção 22q11.2 (Síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial):** Embora mais conhecida por suas manifestações cardíacas (cardiopatias congênitas), palatinas (insuficiência velofaríngea) e imunológicas (hipoplasia do timo), esta síndrome confere um risco substancialmente elevado para transtornos psiquiátricos. O risco para TEA em indivíduos com deleção 22q11.2 é estimado entre 15% e 20%, muito acima da população geral. O perfil do TEA nesta síndrome pode ter particularidades, com maior prevalência de comorbidades como TDAH e transtornos de ansiedade (CHAWNER et al., 2017).

4.4. A Abordagem Diagnóstica na Prática Clínica

A investigação etiológica de um indivíduo com TEA é um processo multifacetado que se inicia com uma avaliação clínica abrangente. Uma anamnese detalhada e o exame físico minucioso são fundamentais, pois a presença de Deficiência Intelectual (DI), epilepsia ou dismorfismos aumenta significativamente a probabilidade de se identificar uma etiologia genética em estudos de coorte clínica (SANDOVAL-TALAMANTES, A. K. *et al.*, 2023). Com base nas evidências de rendimento diagnóstico observadas em coortes recentes, consolida-se um fluxo de investigação escalonado:

1. **Teste de Primeira Linha: Microarray Cromossômico (CMA):** O CMA mantém-se como ferramenta inicial robusta. Em um estudo clínico de rotina com pacientes diagnosticados com TEA, Sandoval-Talamantes, A. K. et al. (2023) demonstraram que o CMA é capaz de detectar CNVs clinicamente significativas (patogênicas) em cerca de 10% dos casos, mesmo naqueles sem dismorfismos evidentes. Dada a relevância das microdeleções recorrentes (como 16p11.2), o CMA oferece a relação custo-efetividade necessária para a triagem inicial de variantes estruturais.
2. **Teste para Síndrome do X Frágil:** A investigação da expansão CGG no gene

FMR1 deve ser considerada, particularmente em meninos com TEA associado à deficiência intelectual, atraso do desenvolvimento ou características clínicas sugestivas de síndrome do X Frágil. A expansão de trinucleotídeos CGG, mecanismo causador da síndrome, não é detectada pelas técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) padrão, exigindo um teste específico (PCR/Southern Blot) para evitar falso-negativos diagnósticos.

3. **Teste de Segunda Linha: Sequenciamento Completo do Exoma (WES):** Quando o CMA é não informativo, o WES assume o protagonismo. Wu et al. (2025) analisando a eficácia diagnóstica do TEA, confirmaram que o WES, especialmente na modalidade "trio" (paciente e pais), eleva significativamente a taxa de detecção. A análise em trio permitiu identificar variantes *de novo* causais em uma proporção substancial de casos que haviam permanecido sem diagnóstico, com taxas de sucesso variando entre 30% e 40% dependendo da complexidade fenotípica (presença de epilepsia ou DI grave).

4.5. Desafios, Limitações e o Futuro da Genética no TEA

Apesar dos avanços notáveis, a tradução da genômica para a prática clínica enfrenta barreiras que limitam sua eficácia imediata e geram complexidades no aconselhamento familiar.

Desafios Atuais:

- **Interpretação de Variantes de Significado Incerto (VUS):** Um dos maiores desafios na era da genômica é o resultado de uma VUS. Uma VUS é uma alteração genética para a qual a evidência disponível é insuficiente para classificá-la como benigna ou patogênica. Cirnigliaro et al. (2023) relatam que, em análises de exoma para transtornos do neurodesenvolvimento, uma proporção substancial de resultados permanece inconclusiva, gerando ansiedade familiar e impossibilitando decisões clínicas imediatas. Este problema é estruturalmente exacerbado pelo viés populacional. Popejoy & Fullerton (2016) demonstraram, através da análise de grandes biobancos, que populações de ancestralidade não-europeia (africana, asiática, latino-americana) estão drasticamente sub-representadas. Consequentemente, variantes comuns nessas populações são frequentemente mal interpretadas como "raras" ou "incertas", criando uma disparidade de saúde onde a precisão diagnóstica depende da etnia do paciente.
- **Penetrância Incompleta e Expressividade Variável:** O aconselhamento genético é complicado pelo fenômeno da penetrância incompleta, onde portadores de uma mutação patogênica não manifestam o fenótipo. Fu, J.M. *et al* (2022) forneceram a base molecular para este fenômeno ao demonstrarem o modelo de interação gênica: uma variante rara herdada de um pai assintomático (penetrância incompleta) pode causar autismo severo no filho (expressividade variável) devido à soma com uma carga poligênica elevada. Isso significa que a presença da variante, isoladamente, não é uma sentença determinística, exigindo cautela extrema ao predizer prognósticos baseados apenas no genótipo.

4.6. Perspectivas Futuras:

O campo da genética do TEA continua a evoluir rapidamente, com várias áreas promissoras no horizonte:

- **Sequenciamento do Genoma Completo (WGS):** A transição tecnológica é iminente. Enquanto o WES analisa apenas 1-2% do DNA, o Sequenciamento do Genoma Completo (WGS) acessa a vasta região não-codificante. Estudo publicado na revista *npj Genomic Medicine* demonstrou que o sequenciamento completo do genoma é capaz de identificar variantes estruturais complexas e inversões cromossômicas que frequentemente não são detectadas por técnicas genéticas convencionais (SPIRITO et al., 2026). Além disso, ferramentas de inteligência artificial foram utilizadas para investigar variantes em regiões regulatórias e não codificantes do genoma, sugerindo que alterações nesses segmentos podem contribuir para o risco de TEA (ZHOU et al., 2019). Esses achados indicam que parte dos casos atualmente classificados como idiopáticos pode estar relacionada a alterações genéticas localizadas em regiões ainda pouco exploradas do genoma.
- **Medicina de Precisão:** A compreensão de que diferentes genes convergem para as mesmas vias biológicas permite buscar tratamentos para o mecanismo, e não para o gene isolado. GONÇALVES et al. (2023), utilizando um modelo murino com alteração no gene *SHANK3*, demonstraram alterações no processamento sensorial auditivo, evidenciadas por uma forte preferência dos animais mutantes por ambientes silenciosos, sugerindo um fenótipo de hipersensibilidade auditiva. Esses achados reforçam a importância de compreender como alterações genéticas específicas podem produzir fenótipos sensoriais e comportamentais, contribuindo para o desenvolvimento futuro de abordagens terapêuticas direcionadas aos mecanismos moleculares envolvidos.

5. CONCLUSÃO

A etiologia do Transtorno do Espectro Autista é predominantemente genética, caracterizada por uma complexidade que a converte em um dos campos mais dinâmicos da medicina genômica. A arquitetura de risco, consolidada pelo modelo aditivo entre variantes raras de grande efeito e uma carga poligênica herdada, reflete um mecanismo biológico onde múltiplos "golpes" moleculares são necessários para ultrapassar o limiar do neurodesenvolvimento típico.

A incorporação escalonada das tecnologias de Microarray Cromossômico e Sequenciamento Completo do Exoma representou uma mudança de paradigma irreversível. A prática clínica transitou de uma avaliação puramente comportamental para uma investigação etiológica de precisão, permitindo identificar a causa em uma proporção substancial de casos. Para as famílias, o diagnóstico molecular encerra a "odisseia diagnóstica" e restaura a autonomia reprodutiva através do aconselhamento genético assertivo. Para os clínicos, ele deixa de ser apenas um nome para se tornar uma ferramenta de manejo, guiando a vigilância de comorbidades sistêmicas e a inserção em protocolos terapêuticos específicos.

Olhando para o futuro, a fronteira do conhecimento reside na exploração do genoma não-codificante através do Sequenciamento do Genoma Completo. A elucidação de

variantes em regiões regulatórias e a compreensão das vias de convergência biológica (sinapse e cromatina) são a pedra angular para o desenvolvimento de terapias baseadas em mecanismos. A integração da genômica na rotina médica não é mais uma promessa distante, mas um padrão de cuidado essencial e imediato, capaz de transformar a biologia molecular em qualidade de vida para os indivíduos no espectro.

6. REFERÊNCIAS

CHAWNER, S. J. R. A. et al. Childhood cognitive development in 22q11.2 deletion syndrome: case-control study. The British Journal of Psychiatry, v. 211, n. 4, p. 223–230, 2017. DOI: https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195651.

CIRNIGLIARO, M. et al. The contributions of rare inherited and polygenic risk to ASD in multiplex families. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 120, n. 31, e2215632120, 2023. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2215632120.

COTNEY, J. et al. The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment. Nature Communications, v. 6, art. 6404, 2015. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms7404.

FU, J. M. et al. Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. Nature Genetics, v. 54, n. 9, p. 1320–1331, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-022-01104-0.

GONÇALVES, A. M.; SOUSA, N.; JACINTO, L.; MONTEIRO, P. The Shank3-InsG3680(+/+) mouse model of autism spectrum disorder displays auditory avoidance in a novel behavioral test. Frontiers in Behavioral Neuroscience, v. 17, art. 1205507, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1205507.

HANSON, E. et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. Biological Psychiatry, v. 77, n. 9, p. 785–793, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.021.

HYMAN, S. L.; LEVY, S. E.; MYERS, S. M. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. Pediatrics, v. 145, n. 1, e20193447, 2020. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447.

MAENNER, M. J. et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. MMWR Surveillance Summaries, v. 72, n. 2, p. 1–14, 2023. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, art. n71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

POPEJOY, A. B.; FULLERTON, S. M. Genomics is failing on diversity. Nature, v. 538, n. 7624, p. 161–164, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/538161a.

SANDIN, S. et al. The familial risk of autism. JAMA, v. 311, n. 17, p. 1770–1777, 2014. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144.

SANDOVAL-TALAMANTES, A. K. et al. Chromosomal microarray in patients with non-syndromic autism spectrum disorders in the clinical routine of a tertiary hospital. Genes, v. 14, n. 4, art. 820, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/genes14040820.

SFARI GENE. The Human Gene Module. New York: Simons Foundation. Disponível em:

https://gene.sfari.org/. Acesso em: 23 out. 2026.
SPIRITO, G. et al. New insights into neurodevelopmental disorders by whole genome sequencing of 100 families from Italy. NPJ Genomic Medicine, v. 11, n. 1, art. 11, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41525-025-00547-8.
TROST, B. et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. Cell, v. 185, n. 23, p. 4409–4427, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.009.
WANG, H. G. et al. Scn2a severe hypomorphic mutation decreases excitatory synaptic input and causes autism-associated behaviors. JCI Insight, v. 6, n. 15, e150698, 2021. DOI: https://doi.org/10.1172/jci.insight.150698.
WU, R. et al. Predicting the diagnostic efficacy of trio-based whole exome sequencing in children with low-function autism spectrum disorders: a multicenter study. Frontiers in Neurology, v. 16, art. 1597588, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1597588.
ZHOU, J. et al. Whole-genome deep-learning analysis identifies contribution of noncoding mutations to autism risk. Nature Genetics, v. 51, n. 6, p. 973–980, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0420-0.