



DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DOENÇAS GENÉTICAS ATRAVÉS DA ANÁLISE DO DNA MITOCONDRIAL

MOLECULAR DIAGNOSIS OF GENETIC DISEASES THROUGH THE ANALYSIS OF MITOCHONDRIAL DNA

Vinícius Dubowski França¹
Elenice Stroparo²

Resumo

Os distúrbios genéticos se mostram um importante desafio para o sistema de saúde público e privado, pois estão intimamente relacionados a alterações no material genético que podem apresentar-se de diversas formas, como: hereditária, isolada ou multifatorial. Essas condições podem afetar diferentes sistemas do organismo humano e apresentam grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados, além de representarem um desafio significativo para o diagnóstico clínico e laboratorial. Diante disso, o DNA mitocondrial (mtDNA) tem se destacado como uma ferramenta importante para o diagnóstico molecular de distúrbios genéticos devido às suas características específicas, como herança exclusivamente materna, alta taxa de mutação e presença de múltiplas cópias por célula. Assim, o presente estudo tem como principal objetivo analisar o potencial das técnicas baseadas no DNA mitocondrial na detecção de doenças genéticas, destacando metodologias, vantagens e limitações. Diante disso, técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), o sequenciamento de Sanger e o sequenciamento de nova geração (NGS), têm sido amplamente utilizadas para aumentar a sensibilidade, acurácia e eficiência das técnicas e análises genéticas. Além disso, tais metodologias possibilitam a identificação de variações genéticas com maior precisão. Entretanto, fatores como heteroplasmia, gargalo mitocondrial e inserções nucleares de origem mitocondrial são fatores que devem ser levados em conta, pois podem dificultar e atrapalhar a interpretação dos resultados laboratoriais, além de dificultar a aplicação de determinados tipos de técnicas. Essas particularidades tornam o mtDNA um marcador genético substancial e indispensável na identificação de alterações relacionadas a diversas doenças genéticas, especialmente distúrbios mitocondriais, contribuindo para avanços no diagnóstico molecular e na compreensão das bases genéticas das doenças.

Palavras-chave: Heteroplasmia. Herança materna. Sequenciamento genético. Biologia molecular. Distúrbios mitocondriais.

Abstract

Genetic disorders represent an important challenge for both public and private healthcare systems, as they are closely related to alterations in genetic material that may manifest in different forms, such as hereditary, isolated, or multifactorial. These conditions can affect different systems of the human body and have a significant impact on the quality of life of affected individuals, in addition to representing a major challenge for clinical and laboratory diagnosis. In this context, mitochondrial DNA (mtDNA) has emerged as an important tool for the molecular diagnosis of genetic disorders due to its specific characteristics, such as exclusively maternal inheritance, a high mutation rate, and the presence of multiple copies per cell. These particularities make mtDNA a substantial and indispensable genetic marker for identifying alterations associated with various

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: vinicius.franca@utp.edu.br

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenicestroparo@yahoo.com.br



genetic diseases, especially mitochondrial disorders. However, factors such as heteroplasmy, the mitochondrial bottleneck, and nuclear insertions of mitochondrial origin must be considered, as they may complicate the interpretation of laboratory results and limit the application of certain techniques. Therefore, molecular biology techniques such as polymerase chain reaction (PCR), Sanger sequencing, and next-generation sequencing (NGS) have been widely used to increase the sensitivity, accuracy, and efficiency of genetic analyses. In addition, these methodologies enable the identification of genetic variations with greater precision, contributing to advances in molecular diagnosis and in the understanding of the genetic bases of diseases. Thus, the present study aims to analyze the potential of techniques based on mitochondrial DNA in the detection of genetic diseases, highlighting methodologies, advantages, and limitations.

Keywords: Heteroplasmy. Maternal inheritance. Genetic sequencing. Molecular biology. Mitochondrial disorders.

1 Introdução

As doenças genéticas constituem um grande problema para o sistema de saúde, pois ocorrem devido a modificações no material genético e podendo aparecer de forma isolada, hereditária ou multifatorial. Entre as diversas possibilidades de diagnósticos, os estudos utilizando o DNA mitocondrial (mtDNA) têm ganhado mais importância devido às suas características únicas, como herança exclusivamente materna, alta taxa de mutação e presença de múltiplas cópias por célula. Esses aspectos do mtDNA o tornam um importante marcador genético para identificação de alterações associadas a distúrbios mitocondriais, além de contribuir para a detecção antecipada e para maior acurácia de diagnósticos de inúmeras doenças hereditárias.

O material genético humano de origem mitocondrial, além de desempenhar papel crucial na respiração e na produção de energia celular, possui propriedades estruturais e funcionais que interferem diretamente na sua análise laboratorial. Aspectos como heteroplasmia, gargalo mitocondrial e inserções nucleares de origem mitocondrial (NUMTs) podem influenciar na interpretação de resultados, gerando dificuldades na diferenciação entre modificações patogênicas e polimorfismos benignos. Nesse cenário, técnicas como Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), sequenciamento de Sanger e sequenciamento de nova geração (NGS) tornaram-se de suma importância para ampliar a sensibilidade e a confiabilidade das análises moleculares, embora existam algumas limitações quando são utilizadas de forma isolada, especialmente em casos onde a doença é multifatorial, envolvendo principalmente o DNA nuclear e fatores ambientais.

O presente trabalho tem como objetivo analisar o potencial das técnicas baseadas no DNA mitocondrial na detecção de doenças genéticas, destacando metodologias, vantagens e limitações.

2 Metodologia

Para o levantamento de dados e repertório da revisão de literatura foram empregados como recursos, o computador e a internet, nos quais utilizaram-se para pesquisa os bancos de dados da SciELO, PubMed e Google Acadêmico, neles foram usados para a pesquisa um filtro para selecionar artigos dentre os anos 2016 a 2026 e as seguintes palavras-chaves: Heteroplasmia,



Herança materna, Sequenciamento genético, Biologia molecular e Distúrbios mitocondriais. O período de revisão bibliográfica se estendeu de agosto de 2025 a maio de 2026.

3 Discussão

3.1 Doenças genéticas

As doenças genéticas constituem um grupo bem diversificado de condições clínicas derivadas da alteração do material genético. Essas modificações podem ocorrer em genes específicos, alterações cromossômicas ou por diversas origens, sendo caracterizadas como condições de origens multifatoriais. Além disso, essas doenças são herdadas e podem se apresentar de forma isolada ou em conjunto com fatores ambientais, resultando nos mais variados tipos de quadros clínicos (Milani; Tadi, 2023).

Muitas doenças de cunho genético são conhecidas por serem transmitidas ao longo de gerações, porém no quesito origem é possível classificá-las em dois grandes grupos: as hereditárias, que possuem origem maternal/paternal e as espontâneas, que ocorrem por algum erro durante a formação do óvulo e/ou espermatozoide (Brasil, 2014).

Além da classificação por origem, as doenças causadas por mutações nos genes podem ser classificadas segundo ao tipo de alteração genética envolvida, sendo estas as monogênicas (alteração em 1 gene), cromossômicas (estrutura e/ou número), multifatoriais (genes e fatores ambientais) e as mitocondriais (Milani; Tadi, 2023).

As enfermidades de origem mitocondrial são geradas por mutações no DNA da mitocôndria (mtDNA) e são herdadas exclusivamente pela via materna. Essas doenças têm como principal enfoque tecidos que demandam alta energia, como os nervosos e os musculares. Dentre os exemplos mais conhecidos, é possível mencionar a neuropatia óptica hereditária de Leber e a síndrome de Leigh, ambas associadas a quadros neurológicos graves e de árduo tratamento (NIH, 2024).

Portanto, as doenças genéticas podem ser consideradas uma área de estudos dinâmicos em constante desenvolvimento que abrangem não só os estudos moleculares e genéticos, mas todos os aspectos sociais, econômicos e éticos envolvidos. Os avanços diagnósticos e terapêuticos exigem a necessidade de serem acompanhados de políticas públicas e sociais que ampliem a acessibilidade e garantam equidade na atenção à saúde (Yu-wai-man; Griffiths; Chinnery, 2021; Costa, 2023).

3.2 DNA mitocondrial

O DNA mitocondrial (mtDNA) é um genoma de origem circular, constituído por uma fita dupla e possui aproximadamente 16,6 quilobases de comprimento. Está presente em múltiplas cópias por mitocôndria, além de possuir 37 genes sendo 13 codificantes para proteínas, 22 utilizados



para produção de Ácidos Ribonucleicos transportadores (tRNA) e 2 são para Ácidos Ribonucleicos ribossômicos (rRNA), sendo considerados elementos indispensáveis para síntese proteica intramitocondrial (Andrews *et al.*, 1999; Gustafsson; Falkenberg; Larsson, 2016).

O mtDNA possui como uma de suas principais características a herança exclusivamente maternal, já que as mitocôndrias paternas são eliminadas durante os estágios iniciais do desenvolvimento embrionário. Sendo essa característica muito útil e utilizada nos estudos de evolução e linhagem materna em genética populacional (Shimomura, 2025).

Apesar de ser uma parte do DNA humano extremamente essencial para a vida, o fato de estar localizado próximo a cadeias respiratórias e de não apresentar as proteínas histonas como forma de proteção, este tipo de material genético está mais sujeito a danos oxidativos do que os demais. Além disso, possui mecanismos de reparo menos eficientes que o DNA nuclear, o que acarreta numa elevada taxa de mutação. Todas essas características são propícias para que ocorra o acúmulo de mutações ao longo da vida, além de estarem relacionadas ao envelhecimento celular e aos surgimentos das doenças genéticas de origem mitocondrial (Nunnari; Suomalainen, 2016; Taylor; Turnbull, 2016).

Fora as regiões codificantes, o mtDNA apresenta a região controle denominada D-loop, caracterizada por elevada variabilidade genética e frequentemente utilizada em estudos de genética populacional, identificação humana e investigação de distúrbios mitocondriais (Wallace; Fan, 2009).

Existem também as zonas responsáveis pelo início do processo de replicação do DNA (figura 1), conhecidas como origens de replicação de fita pesada (OriH) e da fita leve (OriL). Essas origens são fundamentais para manter a integridade do genoma mitocondrial, visto que a mitocôndria possui mecanismos de reparos não muito eficientes. Mutação ou instabilidade nessas regiões pode levar a síndromes de depleção do DNA mitocondrial, frequentemente observadas em pacientes pediátricos com falência multissistêmica (Nunnari; Suomalainen, 2016).

3.3 Doenças genéticas de origem mitocondrial

De acordo com Chinnery (2021), as doenças de origem mitocondrial abrangem um grupo muito amplo de condições genéticas que acarretam mutações no mtDNA ou nDNA, que são responsáveis pela codificação de proteínas substanciais para o processo de fosforilação oxidativa. Como resultado, essas alterações comprometem, principalmente, tecidos e órgãos que exigem uma alta demanda de energia, como cérebro, coração e músculos esqueléticos.

Como já dito anteriormente a mitocôndria humana apresenta 37 genes, dos quais 13 codificam para cadeia respiratória, 22 são utilizados como RNA's transportadores e 2 RNA's ribossômicos. Apesar dos genes mitocondriais terem um papel muito importante nesta organela, boa parte das proteínas mitocondriais ainda são codificadas por genes nucleares, o que torna as doenças mitocondriais ainda mais complexas, visto que podem também ter origem no núcleo da célula (Falk, 2010).

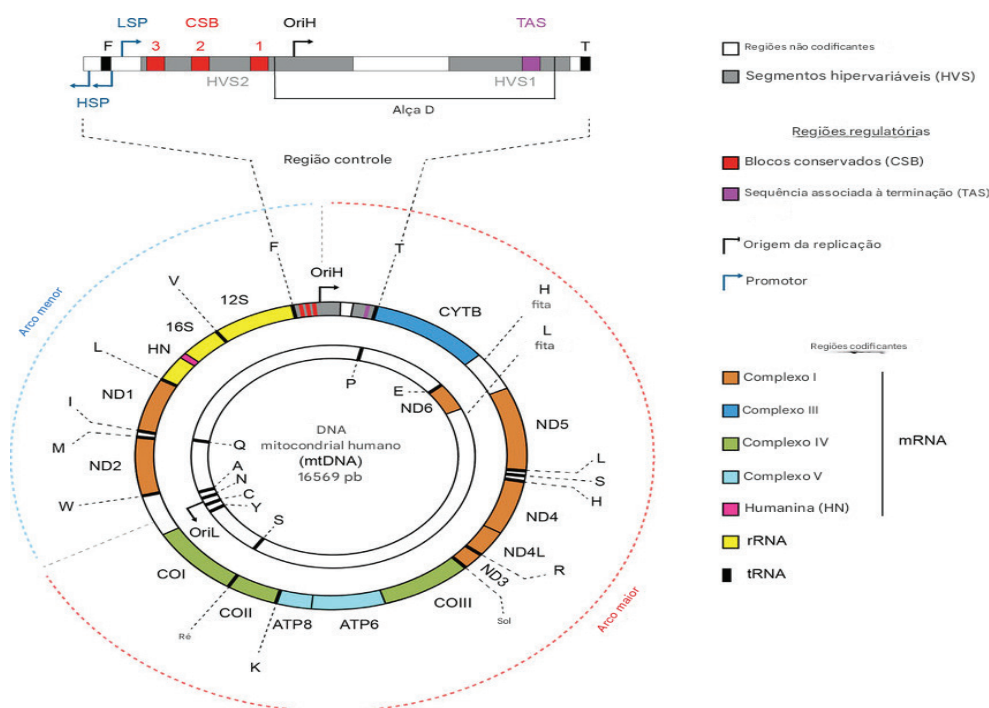


Figura 1 - Representação esquemática do DNA mitocondrial humano.
Fonte: Fontana; Gahlon, 2020, p. 11245.

Além das características descritas anteriormente, as condições genéticas de origem mitocondrial exibem uma característica peculiar conhecida como heteroplasmia, que resulta na coexistência de cópias normais e mutadas do mtDNA dentro de uma mesma célula. Por isso, a gravidade clínica de uma doença pode variar de acordo com a proporção entre os genes saudáveis e os mutados dentro de um mesmo tecido, fenômeno conhecido como efeito limiar. Devido a esse aspecto que é possível evidenciar uma grande variabilidade fenotípica entre portadores de uma mesma mutação (Smith *et al.*, 2024).

As manifestações clínicas são de aspecto multifacetado, podendo envolver sintomas neurológicos, como convulsões, ataxia, atraso no desenvolvimento e neuropatias; sintomas musculares, como fraqueza, intolerância ao exercício e miopatias; além de diversas manifestações multissistêmicas, incluindo surdez, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e alterações gastrointestinais. Essa variabilidade de sintomas está intrinsecamente ligada ao grau de heteroplasmia e vulnerabilidade do tecido quanto ao déficit de energia (Falk, 2010; Smith *et al.*, 2024).

Do ponto de vista dos estudos epidemiológicos, o surgimento de doenças mitocondriais é de 1 a cada 5000 indivíduos saudáveis, tornando-as doenças hereditárias mais comuns na população. Apesar de serem comuns, muitas vezes acabam sendo subdiagnosticadas, visto que o aspecto sintomático é amplo e a presença de marcadores genéticos diferenciais é escasso (Hong *et al.*, 2023).

Diversas síndromes possuem uma origem mitocondrial com mutações específicas. Dentre as mais conhecidas é possível destacar a síndrome MELAS, conhecida por episódios de encefalopatia



mitocondrial com acidose láctica e ocorrência de acidente vascular cerebral, normalmente relacionada a mutações no gene MT-TL1. Além dessa, existe a Oftalmoplegia Externa Progressiva Crônica (CPEO) responsável por dificultar o movimento dos olhos e aspecto mais fechado das pálpebras, muito associada a mutações no DNA nuclear (Bianco; Montagna, 2016; Chinnery, 2021).

Para Wen *et al.* (2025), o diagnóstico dos distúrbios mitocondriais necessita de uma abordagem mais polifatorial, muitas vezes envolvendo avaliação clínica, exames de imagem, análises bioquímicas e sequenciamento genético. O uso de tecnologia de sequenciamento da nova geração conhecida como NGS tem ampliado de forma significativa a análise e identificação de mutações patogênicas, tanto no nDNA, quanto no mtDNA. Além disso, novos estudos têm apontado os biomarcadores emergentes como uma solução mais viável para o diagnóstico diferencial dessas doenças.

Do ponto de vista clínico, as mitocondriopatias ainda não são passíveis de uma cura. Porém, procedimentos e estudos realizados já conseguiram realizar uma transferência mitocondrial, substituindo as organelas mutadas por saudáveis ainda durante a fertilização. Outros avanços estão relacionados a estratégias experimentais, como terapias genéticas, moduladores de bioenergética e até uso de células-tronco (Financial Times, 2025; Wen *et al.*, 2025).

3.4 Diagnóstico de doenças genéticas

De acordo com Bianco e Montagna (2016), o DNA mitocondrial possui características únicas que são responsáveis tanto por suas aplicações práticas quanto propicia às suas limitações. Dado que sua estrutura é composta de uma molécula circular de dupla hélice com aproximadamente 16569 pares de bases no genoma humano e que apresenta alta taxa de mutações, várias cópias por célula e que é transmitido exclusivamente por origem materna, se torna extremamente útil em análises clínicas e forenses onde o DNA nuclear está pouco preservado ou em investigações maternas. Essas particularidades proporcionaram aos estudiosos da área criarem técnicas analíticas destinadas a identificação de mutações pontuais, deleções, inserções e avaliação de heteroplasmia.

Inicialmente, o sequenciamento por reação de terminação de Sanger (figura 2) foi a técnica escolhida para análise de mutações pontuais do DNA mitocondrial, visto a sua grande acurácia na leitura de bases em áreas específicas, como a região controle (HVR) e genes codificadores de proteínas ou RNAs, além do seu baixo custo para análises de baixa escala produtiva. Dito isso, com o advento das plataformas de sequenciamento de nova geração (NGS) que possibilitou a cobertura completa do genoma mitocondrial, assim tornando possível a detecção com maior sensibilidade de variantes em baixos níveis de heteroplasmia e múltiplas mutações concomitantes. Estudos apontam que o NGS possibilitou o aprofundamento na caracterização de cargas mutacionais mitocondriais em pacientes com suspeitas de doenças genéticas nessa região do DNA, além de relacionar genes nucleares como parte do problema genético nas mitocôndrias, assim melhorando a capacidade diagnóstica na área da genética (Oliveira, 2014; Nogueira *et al.*, 2024).

Além das técnicas de Sanger e NGS, outros métodos ainda possuem determinada relevância a depender do tipo de diagnóstico. Dentre eles é possível citar a PCR, que possui como objetivo quantificar cargas de DNA mitocondrial e detectar deleções e duplicações quando comparada com o DNA nuclear. Já técnicas como genotipagem por hibridização ou métodos baseados em cadeia como a amplificação seletiva tem a capacidade de detectar mutações pontuais já conhecidas. Enquanto isso, a eletroforese em gel e a análise por microarranjos tem o papel específico de rastrear arranjos maiores, assim apresentando limitações para mutações pontuais e baixa heteroplasmia (Silva, 2019; Braz, 2022).

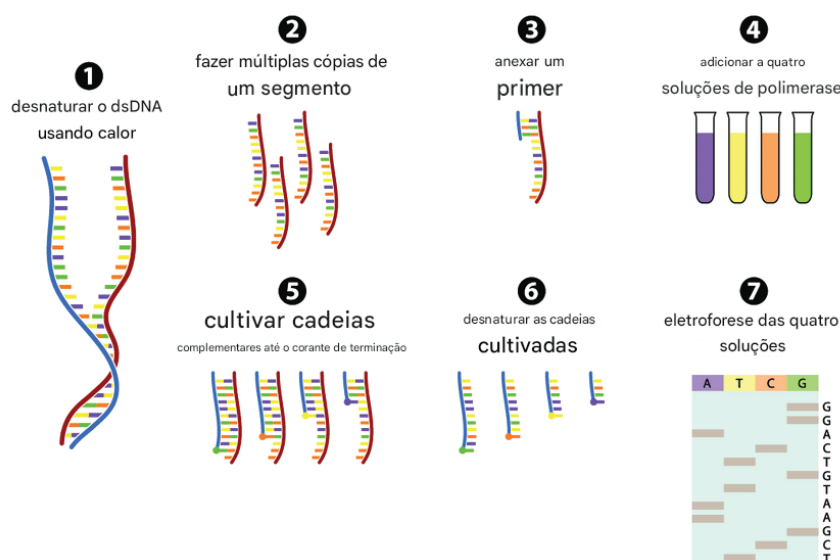


Figura 2 - O método de sequenciamento de Sanger em sete etapas.
Fonte: Aljuboori *et al*, 2024, p. 5.

Uma vantagem substancial do mtDNA como marcador de diagnóstico genético é a herança materna e as múltiplas cópias por célula, o que propicia uma elevada recuperação do material genético em casos de amostras degradadas e, assim, proporcionando a possibilidade de rastreamento materno da variante patogênica. Em casos de diagnóstico precoce da condição, a análise do mtDNA pode localizar portadores assintomáticos para realizar um aconselhamento genético, além de possibilitar intervenções reprodutivas, como diagnósticos genéticos pré-implantacionais ou estratégias de redução de transmissão. Dito isso, a sensibilidade do NGS para detectar heteroplasmia em níveis mínimos abriu caminho para descoberta precoce dessas condições, o que é especialmente útil quando a carga mutacional prediz risco fenotípico progressivo (Smeets *et al.*, 2015; Mavraki *et al.*, 2023).

De acordo com Parakatselaki e Ladoukakis (2021) a utilidade do DNA mitocondrial depende de vários fatores, dentre eles o mais importante é a heteroplasmia. Caso a distribuição de genes (figura 3) mutantes e normais seja variável entre sangue, músculo, fígado, ovários e outros



tecidos, isso pode levar a um resultado falsamente negativo se apenas um tecido de baixa carga for analisado. Além disso, existe uma condição chamada de gargalo mitocondrial (figura 3) que ocorre durante a oocitogênese e o desenvolvimento embrionário, capaz de provocar variações não previstas na carga mutacional em gerações subsequentes, assim tornando difícil prognóstico e a previsão das complicações clínicas levando em conta somente a carga mutacional detectada em amostras maternas.

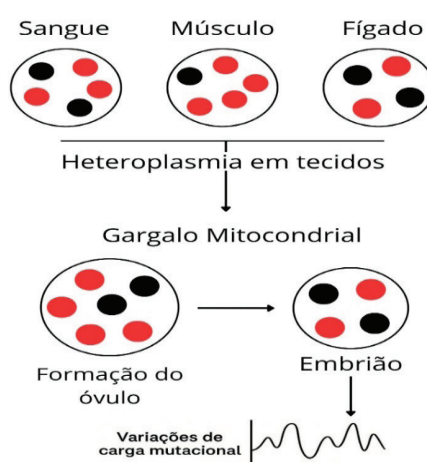


Figura 3 - Variação de carga mutacional atrelada ao gargalo mitocondrial.
Fonte: Parakatselaki *et al.*, 2021, p. 7.

Quando é feita a comparação do diagnóstico pelo mtDNA com outros tipos de técnica de identificação genética levando em conta o contexto multifatorial, é preciso levar em conta que doenças de caráter genético são extremamente complexas e muitas vezes influenciadas por mais de um aspecto, como variantes nucleares e ambientais, todas em conjunto com a mutação mitocondrial. A análise isolada da mitocôndria pode levar a descoberta de variantes que contribuem para o fenótipo, mas dificilmente por si só vão conseguir desvendar o diagnóstico da condição como um todo. Nesse cenário, abordagens que abrangem diversos aspectos do DNA costumam surtir um efeito mais positivo na hora de desenhar o quadro clínico de um paciente. Outro desafio enfrentado está relacionado com as inserções nucleares de origem mitocondrial (NUMT's), que podem atrapalhar caso o delineamento experimental não separe as sequências nucleares das mitocondriais. Dentre as técnicas que sofrem mais com esse tipo de problema se encontram a PCR e alguns tipos de sequenciamentos (González; González-Velázquez; García, 2020; McCormick *et al.*, 2018).

Outra limitação comparativa relevante entre o diagnóstico por mtDNA e nDNA é que muitas técnicas de triagem utilizadas na população e testes de doenças multifatoriais usam como base a detecção de variantes nucleares comuns, ou seja, polimorfismos pequenos com efeitos e variações estruturais que influenciam risco em populações. Por outro lado, o diagnóstico mitocondrial possui



um caráter de pesquisa mais desafiador, visto que o estudo está associado a quantificação de heranças maternas não independentes, efeitos de deriva em populações e à heteroplasmia. Assim necessitando de modelos analíticos mais especializados e uma relação mais forte de causa e efeito (Marques *et al.*, 2015).

Levando em consideração os aspectos clínicos e laboratoriais, é de suma importância que os protocolos criados para o diagnóstico de doenças genéticas que incluam mtDNA combinem a sensibilidade do NGS com validação por métodos mais tradicionais, como a reação de terminação de Sanger ou PCR para quantificação de deleções e confirmação de variantes de baixo nível, além da análise de amostras apropriadas para se verificar a heteroplasmia relevante (Oliveira, 2014).

Outro aspecto muito importante é incorporação e a aplicação de rigorosos métodos de controle de qualidade, como o uso de pequenas sequências do DNA (primers) para evitar a amplificação de sequências vindas do núcleo (NUMTs). Além disso, é necessário um protocolo bioinformático bem esquematizado que faça o mapeamento e a chamada de variantes que são substanciais para a exatidão do diagnóstico e para reduzir falsos positivos e falsos negativos (Silva, 2019).

Conclusão

Levando em conta uma pesquisa bibliográfica acurada, foi possível apontar que a análise do DNA mitocondrial pode ser utilizada como importante ferramenta no diagnóstico de doenças genéticas, levando em consideração aquelas de herança materna. Por possuir características estruturais e funcionais específicas, como número elevado de cópias por células e alta taxa de mutação, o mtDNA é favorável para identificação de variantes genéticas patológicas. Ademais, com o desenvolvimento de técnicas novas, como o sequenciamento de nova geração, foi ampliada significativamente a capacidade de detecção de mutações e auxiliado para a apresentação de diagnósticos mais sensíveis e acurados.

Porém, foi possível detectar certas limitações substanciais relacionadas à utilização do mtDNA. Fenômenos como heteroplasmia, variação da carga mutacional entre tecidos e interferências causadas por sequências nucleares semelhantes ao mtDNA podem atrapalhar a interpretação e a análise laboratorial. Levando tudo isso em consideração, o mais correto a se fazer é a integração de diversas metodologias moleculares, relacionadas ao DNA mitocondrial e nuclear, assim aumentando o escopo analítico e permitindo uma compreensão mais completa das doenças genéticas.

Referências

ALJUBOORI, Mohammed Nafea; WANG, Yuer; WANG, Duanyang; SALAMA, Ahmed M.; AZIZ, Manal A.; XU, Shan; TONG, Yigang. Application of next-generation sequencing to identify different pathogens. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, n. 1329330, p. 1-19, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1329330/full>. Acesso em: 4 set. 2025.



ANDREWS, R. M.; KUBACKA, I.; CHINNERY, P. F.; LIGHTOWLERS, R. N.; TURNBULL, D. M.; HOWELL, N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 23, p. 147, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/13779>. Acesso em: 10 set. 2025.

BIANCO, B.; MONTAGNA, E. The advances and new technologies for the study. **Einstein** (São Paulo), 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/bfVJwv4LtnJzMBBYVv8Q9tN/?lang=pt>. Acesso em: 3 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 3 set. 2025.

BRAZ, N. M. Exames genéticos como ferramentas auxiliares para o diagnóstico pré-natal e outras aplicações: limitações e perspectivas. Vittalle: **Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande, v. 34, n. 1, p. 67-79, 2022. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/13384>. Acesso em: 12 set. 2025.

CHINNERY, P. F. Primary Mitochondrial Disorders Overview. **GeneReviews**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>. Acesso em: 3 set. 2025.

COSTA, Luciana Elisabete Lima da. Consulta de enfermagem à criança com deficiência e necessidades complexas de saúde. **Enfermagem em saúde da criança: práticas de cuidado**. São Paulo: SciELO Books, 2023. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/y69j9/pdf/costa-9786556308814.pdf>. Acesso em: 4 set. 2025.

FALK, M. J. Mitochondrial genetic diseases. **PMC**, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3586258/>. Acesso em: 3 set. 2025.

FINANCIAL TIMES. Babies born with DNA from 3 people in pioneering UK IVF trial. **Financial Times**, 2025. Disponível em: <https://www.ft.com/content/258097fc-01af-4d4c-a515-991a1efda8ec>. Acesso em: 3 set. 2025.

FONTANA, Gabriele Alessandro; GAHLON, Hailey. Mechanisms of replication and repair in mitochondrial DNA deletion formation. **Frontiers in Bioscience**, v. 25, p. 648-673, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/344509546_Mechanisms_of_replication_and_repair_in_mitochondrial_DNA_deletion_formation. Acesso em: 10 set. 2025.

GONZÁLEZ, M. del M.; GONZÁLEZ-VELÁZQUEZ, W.; GARCÍA, L. R.; et al. Sensitivity of mitochondrial DNA heteroplasmy detection using next generation sequencing. **Mitochondrion**, v. 50, p. 88-96, 2020. DOI: 10.1016/j.mito.2019.11.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724919301898>. Acesso em: 15 set. 2025.

GUSTAFSSON, C. M.; FALKENBERG, M.; LARSSON, N. G. Maintenance and Expression of Mammalian Mitochondrial DNA. **Annual Review of Biochemistry**, v. 85, p. 133-160, 2016. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060815-014402. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-biochem-060815-014402>. Acesso em: 27 ago. 2025.

HONG, S.; KWON, S. Y.; LEE, J. H.; PARK, S. Y.; PARK, J.; CHOI, Y.; LEE, H. Clinical Approaches for Mitochondrial Diseases. **Cells**, v. 12, n. 20, p. 2494, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/20/2494>. Acesso em: 3 set. 2025.

NIH. Mitochondrial Diseases. Bethesda: **NIH**, 2024. Disponível em: <https://medlineplus.gov/mitochondrialdiseases.html>. Acesso em: 25 ago. 2025.

MARQUES, S. L.; GOIOS, A.; ROCHA, A. M.; PRATA, M. J.; AMORIM, A.; GUSMÃO, L.; ALVES, C.; ÁLVAREZ, L. Portuguese mitochondrial DNA genetic diversity — an update and a phylogenetic revision. **Forensic Science International: Genetics**, v. 15, p. 27–32, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2014.10.004>. Acesso em: 15 set. 2025.

MAVRAKI, Eleni; LABRUM, Robyn; SERGEANT, Kate; ALSTON, Charlotte L.; WOODWARD, Cathy; SMITH, Conrad; KNOWLES, Charlotte V. Y.; PATEL, Yogen; HODSDON, Philip; BAINES, Jack P.; BLAKELY, Emma L.; POLKE, James; TAYLOR, Robert W.; FRATTER, Carl. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines. **European Journal of Human Genetics**, v. 31, p. 148-163, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01249-w>. Acesso em: 10 set. 2025.



MCCORMICK, E. M.; ZOLKOSKY, K.; BISSONNETTE, J.; ZOLKOSKY, A.; KERR, D. S. Mitochondrial disease genetics update: recent insights into primary mitochondrial disease. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 30, n. 6, p. 714-724, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30199403/>. Acesso em: 15 set. 2025.

MILANI, Daniel A. Q.; TADI, Prasanna. Genetics, chromosome abnormalities. **StatPearls**, Treasure Island (FL), 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>. Acesso em: 10 set. 2025.

NOGUEIRA, C.; PEREIRA, C.; SILVA, L.; LARANJEIRA, M.; LOPES, A.; NEIVA, R.; RODRIGUES, E.; CAMPOS, T.; MARTINS, E. The genetic landscape of mitochondrial diseases in the next-generation sequencing era: a Portuguese cohort study. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 12, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2024.1331351/full>. Acesso em: 4 set. 2025.

NUNNARI, J.; SUOMALAINEN, A. Mitochondria: in sickness and in health. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1145-1159, 2016 (reprint). DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.035. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(12\)00221-4](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(12)00221-4). Acesso em: 27 ago. 2025.

OLIVEIRA, J. A.; PÉREZ, D.; ALVAREZ, A. Sequenciamento de DNA mitocondrial para avaliação de diferenças genéticas em ovinos (*Ovis aries*). **Journal of the Selva Andina Animal Science**, Bolívia, v. 1, n. 1, p. 11-20, 2014. Disponível em: https://www.scielo.org.bo/pdf/jsaas/v1n1/v1n1_a03.pdf. Acesso em: 4 set. 2025.

PARAKATSELAKI, Maria-Eleni; LADOUKAKIS, Emmanuel D. mtDNA heteroplasmy: origin, detection, significance, and evolutionary consequences. **Life, Basel**, v. 11, n. 7, Art. 633, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life11070633>. Acesso em: 12 set. 2025.

SHIMOMURA, M. Why and how paternal mitochondrial DNA gets cut out of the inheritance. **Trends in Cell Biology**, v. 35, n. 4, p. 263-275, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2025.01.008>. Acesso em: 10 set. 2025.

SILVA, Nicole Conceição. **DNA nuclear e DNA mitocondrial: avaliação comparativa para fins forenses**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Instituição Anhanguera, São Paulo, 2019. Disponível em: https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/26246/1/NICOLE_CONCEI%C3%87%C3%83O_SILVA_VERS%C3%83OFINAL.pdf. Acesso em: 12 set. 2025.

SMEETS, H. J. M.; SALLEVELT, S. C. E. H.; DREESEN, J. C.; DE DIE-SMULDERS, C. E.; DE COO, I. F. De novo mtDNA point mutations are common and have a low recurrence risk. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1350, p. 29-36, 2015. DOI: 10.1111/nyas.12866. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26312584/>. Acesso em: 10 set. 2025.

SMITH, Karan K.; MOREIRA, Jesse D.; WILSON, Callum R.; PADERA, June O.; LAMASON, Ashlee N.; XUE, Liying; GOPAL, Deepa M.; FLYNN, David B.; FETTERMAN, Jessica L. A systematic review on the biochemical threshold of mitochondrial genetic variants. **Genome Research**, v. 34, n. 3, p. 341-365, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38627095/>. Acesso em: 3 set. 2025.

TAYLOR, R. W.; TURNBULL, D. M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, p. 543-558, 2016. DOI: 10.1038/nrg.2016.62. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrg.2016.62>. Acesso em: 27 ago. 2025.

WALLACE, Douglas C.; FAN, Weiwei. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. **Mitochondrion**, v. 10, n. 1, p. 12-31, jan. 2009. DOI: 10.1016/j.mito.2009.09.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245717/>. Acesso em: 3 set. 2025.

WEN, Haipeng; DENG, Hui; LI, Bingyan; CHEN, Junyu; ZHU, Junye; ZHANG, Xian; YOSHIDA, Shigeo; ZHOU, Yedi. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapy. **Nature Reviews Disease Primers**, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02044-3>. Acesso em: 3 set. 2025.

YU-WAI-MAN, Patrick; GRIFFITHS, Philip; CHINNERY, Patrick F. Leber Hereditary Optic Neuropathy. In: ADAM, Margaret P. et al. (org.). **GeneReviews**. Seattle: University of Washington, 1993-2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/>. Acesso em: 4 set. 2025.