



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 363

**Solicitante:** Exma. Sra. Juíza Dra. Regma Aguiar Dias Janebro

03ª Vara da Comarca de Maracanaú

**Número do processo:** 0013903-39.2019.8.06.0117

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

19/11/2019

**Data do Parecer:** 15/01/2020

## SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e científicas -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	4
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	4
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	4
8. Dos recursos disponibilizados pelo SUS -----	5
9. Custo do exame -----	8
10. Referências-----	9



## NOTA TÉCNICA

### 1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer no âmbito de demanda judicial acerca de solicitação de exame diagnóstico (Exoma Completo) indicado para paciente do sexo feminino, 52 anos, portador de doença cujo CID 10 relatado em laudo médico (fls.20) é R62.9 (retardo do desenvolvimento fisiológico normal não especificado). A requerente é acompanhada no SUS por médico especialista. O exame solicitado (Exoma Completo), de acordo com laudo médico, visa diagnosticar uma eventual causa genética de base da doença da requerente e propiciar eventual tratamento específico, prevenindo complicações. Ressalte-se que em outro documento médico acostado aos autos (fls. 23) há a descrição de que "Os achados eletrofisiológicos, ..., evolução e exame neurológico são consistentes com o diagnóstico de mielopatia nível T10 bilateral (síndrome do cone medular?), associada a envolvimento radicular".

### 2) Tema

Uso de exame específico (Exoma Completo) para diagnóstico de doença de base causadora de retardo do desenvolvimento e/ou mielopatia.

### 3) Considerações iniciais

O genoma humano é composto por dupla fita de DNA. O mesmo se organiza em regiões codificadoras (exons) e não codificadoras (introns) de genes que se alternam. Os exons compõem aproximadamente 2% do material genético humano e são responsáveis pela codificação das proteínas do corpo humano.

O desenvolvimento tecnológico dos últimos 40 anos, com aumento progressivo da performance de equipamentos automatizados (sequenciadores), permitiu o sequenciamento genômico em larga escala, de forma mais rápida, mais precisa e a um custo decrescente. Equipamentos modernos em laboratórios especializados permitem hoje sequenciar o genoma completo de um indivíduo, incluindo exons e



introns, em 48 horas. O sequenciamento somente das regiões codificadoras de genes (exoma) hoje é possível e é de interesse mais relevante, uma vez que possibilita a identificação de mutações genômicas causadoras de doenças. Estima-se que 85% das mutações causadoras de cerca de 6.000 doenças genéticas com padrão de herança mendeliano, conhecidas até o momento, ocorrem nos exons.

O exame do Exoma completo tem sido indicado quando a história clínica, os achados do exame físico e a história da família sugerem uma possível origem genética. Exemplos incluem cardiopatias congênitas e miocardiopatias familiares, alterações neurológicas como déficit cognitivo, autismo, ataxias hereditárias, paraplegia espástica, neuropatias hereditárias, miopatias/distrofias musculares, síndromes de predisposição a câncer, erros inatos do metabolismo, displasias esqueléticas, síndromes dismórficas e malformações congênitas, imunodeficiências primárias, doenças mitocondriais, ou surdez.

O sequenciamento completo dos exons (exoma) também tem sido aplicado a estudos de farmacogenética que permitem identificar qual o melhor tratamento para determinados indivíduos de acordo com a presença ou não de determinadas mutações.

#### **4) Considerações teóricas e científicas**

Exoma completo, enquanto método diagnóstico de doenças genéticas, é um método novo e promissor, mas apresenta limitações, elevado custo e, no momento, carece de evidências científicas que justifiquem seu uso sistemático em pacientes com retardo do desenvolvimento e/ou mielopatia.

O uso clínico de dados genômicos obtidos em testes como o Exoma completo ainda é controverso e carece de evidências científicas robustas. A maioria dos estudos relatando resultados clínicos de Exoma completo foi realizada ou patrocinada por laboratórios de diagnóstico. A interpretação do exame depende de outros resultados de Exoma completo realizados e depositados em bancos de dados. Estes quase sempre são de acesso privado.

Um dos maiores estudos avaliando o uso de Exoma completo na prática clínica foi o desenvolvido por Baldrige e colaboradores, nos Estados Unidos. Apenas 155



pacientes submetidos a Exoma completo foram analisados retrospectivamente. Houve suporte de médico geneticista na avaliação e interpretação dos resultados. A indicação primária mais comum para realização do Exoma completo foram problemas no desenvolvimento neurológico (~ 66%), seguidos por múltiplas anomalias congênitas (~ 10%). O rendimento diagnóstico geral foi de 36% com base nos dados de sequenciamento. Após avaliação pelo geneticista, incorporação de dados fenotípicos e moleculares detalhados e utilização de exames diagnósticos adicionais, o rendimento diagnóstico final foi aumentado para 43% (essa diferença não teve significância estatística). O manejo clínico foi diretamente alterado devido aos achados do Exoma completo em apenas 12% dos casos com diagnóstico definitivo.

#### **5) Sobre o registro pela ANVISA**

O registro na ANVISA vai depender do tipo de kit necessário e do fornecedor, não havendo a identificação de produto/equipamento único para a descrição contida no processo. Vale destacar que o exame laboratorial genético em análise foi incorporado ao SUS (Portaria nº 18, publicada no Diário Oficial da União nº 61, seção 1, página 98, em 29 de março de 2019), mas para CID diferente da enfermidade da paciente em tela.

#### **6) Sobre a incorporação pela CONITEC**

Conforme Relatório de Recomendação Nº 442 intitulado “Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada”, a CONITEC recomendou a incorporação do exame laboratorial genético denominado por sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada, condição clínica que difere daquela que acomete o paciente em tela.

#### **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

Até a presente data, não consta Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a enfermidade considerada na solicitação (CID 10 R62.9). Segundo o site do



Ministério da Saúde, doenças raras que ainda não contam com protocolos próprios devem seguir as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) aprovada pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras instituída por meio da Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que tem como objetivo oferecer atenção integral a pacientes com anomalias congênitas, problemas metabólicos, deficiência intelectual e doenças raras não genéticas, incluindo a promoção da saúde, a prevenção, o tratamento e a reabilitação nos casos indicados, em todos os níveis de atenção, possibilitando identificar e tratar os principais problemas de saúde relacionados às doenças raras (<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>). Este documento deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes, e pelos Serviços de Saúde habilitados junto ao SUS.

#### **8) Dos recursos disponibilizados pelo SUS**

No âmbito do SUS, os tratamentos disponibilizados para pacientes com doenças raras visam controlar os sintomas e agravos, no intuito de manter a qualidade de vida e a capacidade de realização das atividades diárias pelo paciente, considerando que não existe cura para a grande maioria das doenças raras. Segundo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, os pacientes com doenças raras devem ser encaminhados conforme a necessidade, independente do diagnóstico etiológico, para os seguintes serviços: neurologia, terapias de apoio (fisioterapia/fonoaudiologia/terapia ocupacional/psicopedagogia/outros serviços de atenção ao desenvolvimento neuropsicomotor), Centro Especializado em Reabilitação ou Serviços Especializados em Geral. Em geral, a realização do Teste do Exoma deve ser indicada após o teste Array-CGH ter excluído a presença de microdeleções ou microduplicações cromossômicas.

A fim de maximizar os benefícios aos usuários, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi organizada na forma de dois eixos estruturantes:



- I. Doenças Raras de origem genética: (1) Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia, (2) Deficiência Intelectual, e (3) Erros Inatos do Metabolismo;
- II. Doenças Raras de origem não genética: (1) Infecciosas, (2) Inflamatórias, (3) Autoimunes, e (4) Outras Doenças Raras de origem não Genética.

De acordo com o eixo estruturante mencionado anteriormente, o SUS disponibiliza os seguintes procedimentos para a investigação genética de doenças raras, conforme tabela abaixo disponível no endereço eletrônico do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde (SIGTAP); <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

Código do procedimento principal	Procedimento principal / Descrição	Códigos dos procedimentos secundários	Procedimentos secundários
03.0101.019-6	Avaliação para diagnóstico de doenças raras – Eixo I – (1) Anomalias congênitas ou de manifestação tardia  <i>Descrição: avaliação clínica realizada por médico especialista e investigação laboratorial referente ao eixo de doenças raras genética que cursam com anomalias congênitas ou de manifestações tardias.</i>	02.02.10.011-1	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases.
		02.02.10.006-5	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot.
		02.02.10.007-3	Análise de DNA por MLPA.
		02.02.10.008-1	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação.
		02.02.10.009-0	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença.
		02.02.10.010-3	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.
03.01.01.020-0	Avaliação para diagnóstico de doenças raras – Eixo I – (2) Deficiência intelectual	02.02.10.005-7	Focalização isoeletrica da transferrina
		02.02.10.012-0	Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa.
		02.02.10.013-8	Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



**TJCE**  
Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará



**NAT-JUS**  
Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

*Descrição: avaliação clínica realizada por médico especialista e investigação laboratorial referente ao eixo de doenças raras genética que cursam com uma deficiência intelectual.*

	02.02.10.005-7	Focalização isoelétrica da transferrina.
	02.02.10.014-6	Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas.
	02.02.10.015-4	Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
	02.02.10.016-2	Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
	02.02.10.006-3	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot.
	02.02.10.007-3	Análise de DNA por MLPA.
	02.02.10.011-1	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação.
	02.02.10.009-0	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença.
	02.02.10.010-3	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.
	02.02.10.011-1	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases.
	02.02.05.007-6	Identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada).
03.01.01.021-8	02.02.10.012-0	Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa.
	02.02.10.013-8	Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada).
	02.02.10.005-7	Focalização isoelétrica da transferrina.
	02.02.10.014-6	Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas.
	02.02.10.015-4	Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
	02.02.10.016-2	Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
	02.02.10.017-0	Ensaio enzimático no plasma,

Avaliação para diagnóstico de doenças raras – Eixo I –  
(3) Erros inatos do metabolismo

*Descrição: avaliação clínica realizada por médico especialista e investigação laboratorial referente ao eixo de doenças raras genética que cursam com erros inatos do metabolismo.*

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



	leucócitos e tecidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
02.02.10.018-9	Ensaio enzimático em eritrócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
02.02.10.019-7	Ensaio enzimático em tecido cultivado para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.
02.02.10.007-3	Análise de DNA por MLPA.
02.02.10.008-1	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação.

Fonte: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras> (Acesso em 23/Dez/2019).

### 9) Custo do exame

Não consta registro de preço do exame laboratorial genético denominado por sequenciamento completo do exoma em levantamento realizado na base de dados do Ministério da Saúde (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP)) ou na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Contudo, no intuito de obter valor referente ao exame pleiteado, levantamento realizado em 30 de dezembro de 2019, por telefone, em consulta aos Laboratórios de Análises Clínicas situados em Fortaleza, resultou na tabela abaixo.

Laboratório	Telefone	Valor do exame (R\$) <sup>§</sup> Sequenciamento Completo do Exoma
Clementino Fraga	(85) 3466.7877	12.806,00
CAC	(85) 3208.8800	12.600,00
Emílio Ribas	(85) 3457.2001	7.500,00

<sup>§</sup>Exame realizado somente particular.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br





## 10) Referências

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação - Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada– Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – março/2019. Disponível em: < [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Exoma\\_DeficienciaIntelectual.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Exoma_DeficienciaIntelectual.pdf)>. Acesso em 23 de dezembro de 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: < <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/04/DIRETRIZES-DOENCAS-RARAS.pdf>>. Acesso em 23 de dezembro de 2019.

Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet.* 2016;17:333–51.

Majewski J, Schwartztruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J. Med Genet.* 2011;48:580–9.

Kuhlenbäumer G, Hullmann J, Appenzeller S. Novel genomic techniques open new avenues in the analysis of monogenic disorders. *Hum Mutat.* 2011;32:144–51.

Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536:285–91.

Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet.* 2015;47:856–60. *Nature Research.*

Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013; 369: 1502–1511.



Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA* 2014; 312: 1880–1887.

Haskell GT, Adams MC, Fan Z, et al Diagnostic utility of exome sequencing in the evaluation of neuromuscular disorders. *Neurol Genet* 2018; 4: e212.

Petersen B-S, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D and Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genetics*. 2017;18:14.

Baldrige D, Heeley J, Vineyard M, et al The Exome Clinic and the role of medical genetics expertise in the interpretation of exome sequencing results. *Genet Med* 2017; 19: 1040–1048.