



NOTA TÉCNICA NÚMERO 401

Medicamento	
Exame	x

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Alda Maria Holanda Leite

03ª Vara da Infância e Juventude

Número do processo: 0217463-28.2020.8.06.0001

Data do Parecer: 04/09/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	4
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 -----	5
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
9. Custo do tratamento-----	9
10. Sobre as perguntas formuladas-----	9
11. Referências-----	12



NOTA TÉCNICA Exame do X Frágil

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação, por representante legal, de menor de 03 (três) anos e 08 meses, que faz acompanhamento no Núcleo de Tratamento e Estimulação Precoce, devido apresentar diagnóstico de Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor, Dismorfismos Faciais e Comportamento Autístico (CID10 F83 F84.0 R62.9), e que, em decorrência dos diagnósticos mencionados, há a necessidade da realização do exame X-FRÁGIL, em tutela de urgência, a fim de evitar complicações neurológicas graves.

2) Tema:

Realização de exame X – Frágil, em tutela de urgência, para menor com 03 anos de idade e 08 meses, com diagnóstico de Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor, Dismorfismos Faciais e Comportamento Autístico (CID10 F83 F84.0 R62.9).

3) Considerações iniciais

O **atraso no desenvolvimento** ocorre quando a criança não atinge os marcos deste desenvolvimento no período esperado. Estes marcos são, por exemplo, a idade de sentar, de andar ou de iniciar a fala. A idade em que cada um destes marcos deve ser alcançado é estabelecida de acordo com a média de idade em que ocorre; existem algumas variações de um indivíduo para outro, e quando não é atingido ao prazo máximo, configura-se o atraso. Este pode ocorrer em uma ou várias áreas – por exemplo, habilidades motoras, linguísticas, sociais ou de coordenação motora refinada.



Dismorfismo refere-se a características físicas, às vezes associadas a condições médicas, presentes desde o nascimento. Características ou síndromes **dismórficas** podem ocorrer devido a anormalidades genéticas, infecções pré-natais ou traumas no parto. Quando afetam a face ou cabeça, denominam-se **dismorfismos faciais**.

A síndrome do autismo foi descoberta simultaneamente, na década de 1940, por dois médicos de origem austríaca, que trabalhavam separadamente: Leo Kanner, erradicado nos Estados Unidos e Hans Asperger. A palavra autismo foi criada pelo psiquiatra suíço Paul Eugen Bleuler para descrever a "fuga da realidade" observada em alguns indivíduos. Conceitualmente, é um distúrbio complexo do neurodesenvolvimento, com amplo espectro de manifestações clínicas, caracterizado por prejuízos na interação social, na comunicação verbal e não verbal e por apresentar padrões restritos, repetitivos e estereotipados do comportamento, interesses e atividades. Indivíduos com estas características em menor ou maior grau são denominados portadores de comportamento autístico ou se enquadram em um transtorno do espectro autista (TEA).

O padrão internacional recomenda o teste para a síndrome do X-frágil a todo menino com TEA e com atraso do neurodesenvolvimento. Um dos primeiros sinais do atraso é percebido por volta dos dois anos, se a criança tem dificuldades de desenvolver a fala. O autismo é um dos sintomas da síndrome do X-frágil, uma doença genética causada por mutações no gene FMR1 que podem provocar deficiência intelectual. Ela não tem tratamento e afeta cerca de 1 a cada 4 mil homens e 1 a cada 7 mil mulheres. É importante diferenciar os dois diagnósticos, porque as mães de meninos com síndrome do X- frágil têm grande chance (até 50% quando é menino) de ter outra criança com a condição. Para esses casos, o aconselhamento genético pode ser muito importante.



4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Portadores de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismos faciais e comportamento autístico podem decorrer de diversas causas. Não há um tratamento medicamentoso curativo e que reverta as manifestações clínicas, entretanto, uma abordagem multidisciplinar com apoio de médicos especialistas (geneticistas, neurologistas, pediatras e outros), fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, educadores físicos, principalmente se iniciarem o acompanhamento desde os dias mais precoces das manifestações clínicas, possibilitam que haja retardo na progressão de lesões e até desenvolvimento de habilidades cognitivas e/ou motoras impossíveis de serem obtidas sem este acompanhamento.

Deste modo, como a Síndrome de X Frágil é uma das principais causas de deficiência intelectual, principalmente em pessoas do sexo masculino, é imprescindível a sua investigação no contexto clínico apropriado, como o apresentado pelo paciente motivo da requisição deste exame do X Frágil. A realização do exame além de permitir a confirmação de que o quadro clínico do paciente é decorrente desta síndrome, permitirá que se outros membros familiares já nascidos ou que porventura venham a nascer de seus genitores possam ter uma abordagem de tratamento mais precoce e correta, dado serem mais facilmente diagnosticados como portadores da mesma síndrome.

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.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Atualmente está em vias de finalização Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Deficiência Intelectual, que está em seu último estágio anterior à publicação definitiva, que é a consulta pública do texto elaborado a ser concluída em setembro de 2020 (<http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/conitec-encaminha-para-consulta-publica-aprovacao-de-texto-inicial-de-pcdt-para-diagnostico-de-deficiencia-intelectual>).



A proposta elaborada trás o seguinte texto em relação ao exame solicitado em questão: “O teste molecular para síndrome do X frágil está indicado inicialmente para todos os indivíduos do sexo masculino com quadro clínico sugestivo dessa condição ou, em um segundo momento, para aqueles com deficiência intelectual (sem quadro clínico sugestivo da síndrome do X frágil) e microarray cromossômico dentro da normalidade ou exoma dentro da normalidade.” Sendo assim, até o momento de elaboração deste documento NÃO há incorporação do exame pleiteado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC. Entretanto, pelo exposto na referida proposta em vias de conclusão, o mesmo deve vir a ser incorporado ao SUS em futuro próximo.

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

Até o momento da elaboração deste documento, não consta Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas finalizado para a enfermidade considerada na solicitação (CID10: F83 F84.0 R62.9). De acordo com o site da CONITEC, o PDCT de Deficiência Intelectual está em processo de conclusão, tendo sido encaminhado para consulta pública o relatório com o protocolo proposto agora em agosto de 2020 (Esta consulta pública será encerrada em setembro de 2020 - <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/conitec-encaminha-para-consulta-publica-aprovacao-de-texto-inicial-de-pcdt-para-diagnostico-de-deficiencia-intelectual>). 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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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 tratamentos 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.

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>.



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

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 congênicas 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 congênicas 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.
		02.02.10.005-7	Focalização isoeletrica da transferrina
03.01.01.020-0	Avaliação para diagnóstico de doenças raras – Eixo I – (2) Deficiência intelectual <i>Descrição: avaliação clínica realizada por médico especialista e investigação laboratorial referente ao eixo de doenças raras genética que cursam com uma deficiência intelectual.</i>	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 isoeletrica 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.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

03.01.01.021-8	<p>Avaliação para diagnóstico de doenças raras – Eixo I – (3) Erros inatos do metabolismo</p> <p><i>Descrição: avaliação clínica realizada por médico especialista e investigação laboratorial referente ao eixo de doenças raras genética que cursam com erros inatos do metabolismo.</i></p>	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).
		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 isoeletrica 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, 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 04/Jun/2020).

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

nat.ceara@tjce.jus.br



9) Custo do tratamento

Não consta registro de preço do exame laboratorial genético denominado por Teste/Exame X-Frágil 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 04 de setembro de 2020, por telefone, em consulta aos Laboratórios de Análises Clínicas situados em Fortaleza - CE, resultou na tabela abaixo.

Laboratório	Telefone	Valor do Exame X Frágil (R\$) [§]
Clementino Fraga	(85) 3466.7877	1.394,00 (análise molecular) ou 1.161,00 (pesquisa de gene por PCR)
CAC	(85) 3208.8800	3.825,00
Emílio Ribas	(85) 3457.2001	Não informado
Laboratório Pasteur	(85) 3003-6063	800,00 (pesquisa gene por PCR)

[§]Exame realizado somente particular (valor em 04/09/2020).

10) Sobre as perguntas formuladas

1) Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

Não há tratamento medicamentoso específico, mas remédios sintomáticos para tratar alterações febris, dolorosas ou convulsivas, por exemplo. O acompanhamento baseia-se fundamentalmente em consultas regulares multiprofissionais em centros especializados em doenças raras e em estimulação neurocognitiva precoces.

2) O exame X-Frágil listado na ação é aprovado pela ANVISA (ou outros órgãos reguladores) e incorporado ao SUS?

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

nat.ceara@tjce.jus.br



É aprovado pela ANVISA e apesar de aparecer na grade do SUS não se consegue realiza-lo no sistema público por indisponibilidade.

3) Qual o fundamento para indeferimento do registro na ANVISA, se for o caso?

4) Há, no SUS, exame(s) que substitua(m) o solicitado e é possível a substituição no caso do autor, JOSÉ FELIPE VIEIRA DA SILVA?

Não.

5) Existem estudos que comprovam a eficácia do referido exame, e qual o índice de acerto no diagnóstico, assim como há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Caso positivo, aplica-se a situação de JOSÉ FELIPE VIEIRA DA SILVA?

Sim. Os exames moleculares para X Frágil são capazes de detectar mais que 99% dos indivíduos afetados (homens e mulheres) com síndrome do X Frágil, além dos portadores da mesma síndrome.

6) Qual o prazo necessário para realização do exame?

Não há um prazo específico, mas é de conhecimento quase unânime entre os especialistas que a partir do momento em que se faz a suspeita clínica, o mesmo deve ser realizado o mais cedo possível para o desenvolvimento de um plano de manejo específico para o paciente, bem como para ser utilizado como ferramenta de aconselhamento genético junto aos familiares, ou seja, esclarecer o risco de acometimento, notadamente de crianças do sexo masculino, em gestações futuras. Entretanto, devido a grande variabilidade de sintomatologias, há pessoas diagnosticadas apenas em vida adulta. Sendo assim, não é exame que se não for feito nos próximos dias irá comprometer a vida do paciente, entretanto, não deve ser realizado em tempo demasiadamente prolongado (meses) em virtude de demora em implementar abordagens terapêuticas específicas.



7) Existe alguma outra observação a ser feita?

Sim, o único exame com cotação de orçamento refere-se a um procedimento mais complexo e não é utilizado especificamente para detecção apenas de síndrome de X Frágil, com análise extensa genética e com capacidade de detecção de várias doenças causadoras de retardo mental, além da síndrome do X Frágil, fugindo do motivo da solicitação deste processo que é o exame para síndrome do X Frágil, talvez um dos motivos para o valor elevado do mesmo.

Entretanto, as referências, inclusive do Ministério da Saúde e contida na proposta de PCDT de deficiência intelectual em vias finais de aprovação recomendam que o teste a ser recomendado para todos os meninos com suspeita de síndrome do X frágil seja o exame molecular para pesquisa do X Frágil, que como exposto, pode ser realizado em outro laboratórios da cidade em valores inferiores, talvez por conta de serem redes de laboratório maiores e com realização de maior volume de exames, reduzindo os custos. Não são recomendados exames com base em avaliação de cariótipo.

Consultando – se especialistas da área da neuropediatria (Dr André Pessoa) foi passada a informação de que este exame é disponibilizado no Hospital Infantil Albert Sabin de Fortaleza – CE, principalmente para pacientes internados.

Estranha-se o fornecimento de um único orçamento de exame passível de ser realizado em outros locais. É possível que apenas o laboratório citado seja detentor da tecnologia citada (CGH array), entretanto, fica claro a existência de alternativas mais baratas e passíveis de chegar à confirmação diagnóstica com muita precisão, como o exame molecular para X Frágil.



11) Referências

<https://www.neurologica.com.br/tratamentos-neurolgicos/atraso-do-desenvolvimento-neuropsicomotor/acessado> em 03 de setembro de 2020

www.merriamwebster.com/www.wisegeek.org/medicaldictionary.thefreedictionary.com/en.oxforddictionaries.com/www.mayoclinic.org, acesso em 03 de setembro de 2020

<http://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2015/02/Autismo.pdf>

https://genoma.ib.usp.br/sites/default/files/artigo_testesgeneticos_0.pdf, acesso em 03 de setembro de 2020

<http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/conitec-encaminha-para-consulta-publica-aprovacao-de-texto-inicial-de-pcdt-para-diagnostico-de-deficiencia-intelectual>

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Deficiencia_Intelectual_CP_40_2020.pdf acesso em 03 de setembro de 2020.

<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2019/08/14/diagnostico-de-2018x-fragil2019-ainda-e-inacessivel-no-brasil-dizem-especialistas> acesso em 04/09/2020

<https://laboratoriogene.com.br/exames/x-fragil-citogenetico-cariotipo/>

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 03 de junho de 2020.