



NOTA TÉCNICA NÚMERO 577

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Alfredo Rolim Pereira

Vara: 2ª Vara de Pacajus

Número do processo: 0050347-43.2021.8.06.0136

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS: 15/04/2021

Data do Parecer: 22/4/2021

Tipo de nota: Exame

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	8
9. Conclusões -----	8
10. Sobre as perguntas formuladas -----	9
11. Referências -----	10



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do exame **sequenciamento completo do exoma** para paciente com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, distúrbios cervicofaciais, alterações retinianas e válvula aórtica bicúspide, sem alterações identificadas ao exame de cariótipo e à hibridização genômica comparativa.

2) Considerações teóricas

Deficiência intelectual é uma condição etiologicamente heterogênea e clinicamente definida por limitações significativas do funcionamento intelectual e do comportamento adaptativo (incluindo autocuidados, atividades práticas e habilidades sociais) iniciadas durante o período de desenvolvimento neuropsicomotor do indivíduo (antes dos 18 anos). A prevalência da deficiência intelectual na população geral varia de 1 a 2%, sendo mais alta nos países em desenvolvimento e no sexo masculino.

Ao contrário do diagnóstico clínico da deficiência intelectual, que muitas vezes é dado sem dificuldade, a investigação do diagnóstico etiológico costuma ser complexa, dada a sua heterogeneidade etiológica. Além dos determinantes genéticos, vários agentes teratogênicos estão implicados nas causas da deficiência intelectual, como álcool etílico, agentes infecciosos e defeitos congênitos do sistema nervoso central - os quais, apesar de serem congênitos, não necessariamente são geneticamente determinados.

Nas condições geneticamente determinadas, a deficiência intelectual pode ocorrer de forma isolada ou fazer parte de um quadro sindrômico, ou seja, além do déficit intelectual, o indivíduo apresenta outros sinais clínicos que em conjunto configuram um diagnóstico específico. A parte autora é portadora de quadro sindrômico, o que maximiza a possibilidade de haver uma base genética para sua condição.



Mesmo ao considerarmos apenas as causas genéticas de deficiência intelectual, é um desafio estabelecer um diagnóstico etiológico, sobretudo quando não é possível identificar um quadro sindrômico específico. O déficit intelectual pode ser secundário a aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais, microdeleções ou microduplicações (desbalanços cromossômicos), defeitos gênicos (monogênicos ou oligogênicos) ou mesmo resultar da interação de fatores ambientais e genéticos, como acontece comumente nas doenças complexas de herança multifatorial.

Esclarecer o diagnóstico para esses indivíduos permite diminuir a ansiedade dos familiares e cuidadores, traz informações prognósticas, possibilita oferecer aconselhamento genético para o paciente e seus familiares e contribui para o estabelecimento de conduta antecipatória.

Do ponto de vista da investigação da etiologia genética do déficit intelectual não sindrômico ou inespecífico, é comum utilizar como teste genético de primeira linha os ensaios por microarranjos, os chamados *chromosomal microarray*, ou ainda cariótipo molecular, sendo incluídos nessa categoria o *array*-CGH, ou hibridização genômica comparativa, o SNP-*array* e a-GH, ou hibridização genômica em *arrays*. Esta técnica proporciona uma cobertura ampliada do genoma, numa resolução 30 a 50 vezes superior ao oferecido pelo cariótipo convencional. Contudo, a maioria dos casos de deficiência intelectual inespecífica continua sem diagnóstico etiológico, posto que os *chromosomal microarrays* diagnosticam cerca de 10 a 20% dos casos de déficit intelectual inespecífico, frente ao cariótipo convencional (com bandamento G), o qual elucida apenas 3% desses casos.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

A partir de 2005, após o advento do sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing*), ocorreu o barateamento do sequenciamento do DNA decorrente da comercialização dos sequenciadores de última geração, que permitem leituras com alto desempenho e geram dados massivos do genoma humano. Esta nova tecnologia propiciou que o sequenciamento completo do exoma (região



codificante do genoma humano) despontasse como teste diagnóstico, extrapolando o contexto de pesquisa, ao qual estava restrito, devido ao seu alto custo inicial. Este método tem sido aplicado cada vez mais na prática clínica como ferramenta diagnóstica, sobretudo para os quadros clínicos inespecíficos, de herança monogênica presumida (na qual há um único gene envolvido na doença), ou com grande heterogeneidade genética (múltiplos genes responsáveis pelo mesmo quadro clínico), diante dos quais é difícil estabelecer um único gene candidato para ser testado. Nessas ocasiões, utilizar formas “multiplexadas” de testes genéticos, ao invés de testar vários genes em série, tem se mostrado uma estratégia interessante.

À medida que se amplia o conhecimento a respeito de novos genes e a qualidade dos testes, aumenta o rendimento diagnóstico do sequenciamento do exoma. Além disso, a existência de alterações sindrômicas, como no caso da parte autora, aumenta a probabilidade de identificação de alterações genômicas. Diversos estudos avaliaram com sequenciamento completo do exoma pacientes com déficit intelectual não esclarecido por *chromosomal microarray*. A tabela 1 resume os principais achados clínicos.

Apesar do avanço das abordagens diagnósticas, incluindo ensaios por microarranjos e sequenciamento do exoma, a causa da deficiência intelectual inespecífica continua sem esclarecimento em 60 a 80% dos casos. Ao considerarmos apenas os casos de déficit intelectual grave, nos quais há maior chance do achado de um defeito genético causal, a taxa diagnóstica é de 42% após o sequenciamento completo do genoma, a técnica mais sensível disponível no momento.

Há limitações que cercam o uso de ferramentas genômicas para diagnóstico de deficiência intelectual. A qualidade do corpo da evidência que embasa este parecer é baixa, por ser composta por estudos observacionais. Ademais, o desfecho dos estudos citados é a identificação de alterações genéticas associadas ao déficit cognitivo, o que não implica a existência de intervenções para reduzir as limitações intelectuais. Adicionalmente, deve-se considerar as questões éticas inerentes à medicina genômica e sua aplicabilidade em diferentes cenários clínicos. Os achados incidentais dos testes genéticos são fontes de polêmica, pois muitos diagnósticos



genéticos não são passíveis de uma intervenção médica terapêutica. O fato de ter uma informação precocemente, sem que nada possa ser feito para evitar o curso da doença, pode representar um transtorno ao paciente e a seus familiares.

Estudos analisados	Casos testados, n	Casos diagnosticados, n (%)
Rauch et al, 2012	51	12 (23%)
Athasanakis et al, 2013	9	3 (33%)
Hamdam et al, 2014	41	12 (29%)
Helsmoortel et al, 2014	10	3 (20%)
Willemsen et al, 2014	42	14 (33%)
Ligt et al, 2012	100	16 (15%)
Anazi et al, 2017	129	77 (60%)
Bowling et al, 2017	127	38 (30%)
Chérot et al, 2017	33	10 (30%)
Monroe et al, 2016	17	3 (30%)
Srivastava et al, 2014	42	14 (33%)
Thevenon et al, 2016	43	14 (32%)
Yang et al, 2014	389	143 (37%)

Tabela 1. Rendimento diagnóstico dos principais estudos que avaliaram o uso de sequenciamento completo do exoma em pacientes com déficit intelectual de difícil esclarecimento etiológico.

Por outro lado, é preciso reconhecer que a natureza do teste diagnóstico de deficiência intelectual torna difícil o surgimento de evidência de alto nível, conforme os critérios convencionais de avaliação. Ademais, ainda que não seja possível modificar a história natural da deficiência cognitiva da parte autora, diversos benefícios para o paciente e para a família podem advir da obtenção de um diagnóstico etiológico. Torna-se possível, por exemplo, o aconselhamento genético do paciente e de seus familiares, a diminuição da ansiedade da família em lidar com um quadro clínico de causa desconhecida e a minimização do enorme esforço diagnóstico que muitos pacientes com doenças genéticas precisam depreender.

A CONITEC realizou um estudo econômico da incorporação do sequenciamento do exoma na investigação da deficiência intelectual. Foram comparadas três estratégias: *microarray* como teste isolado (a estratégia



convencionalmente disponível no SUS); *microarray* seguida por teste exoma nos casos que permanecem sem esclarecimento; e exoma como teste inicial seguido por *microarray*, conforme a necessidade. De acordo com o modelo proposto, nenhuma estratégia foi dominante. A estratégia atualmente disponibilizada pelo SUS (somente *microarray*) é a que requer um maior custo por diagnóstico positivo (R\$ 8.000,00 por diagnóstico positivo), sendo que para as outras estratégias os custos por diagnóstico positivo são de R\$ 6.778,28 (exoma como primeira linha e *microarray* em segunda linha) e de R\$ 6.900,45 (*microarray* seguido de exoma).

4) Sobre o registro pela ANVISA

O registro na ANVISA depende 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).

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Em 14 de março de 2019, a CONITEC recomendou, por unanimidade, a incorporação do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada como procedimento ambulatorial de alta complexidade no SUS. O órgão resume a decisão com a seguinte justificativa:

Diante da complexidade da investigação etiológica da deficiência intelectual inespecífica, do efeito deletério da ausência do diagnóstico para familiares e cuidadores, da possibilidade de oferecer aconselhamento genético para o paciente e seus familiares interessados após o estabelecimento do diagnóstico (considerada uma externalidade positiva intangível) e ainda considerando as

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



evidências disponíveis no momento, além do potencial impacto do estabelecimento diagnóstico na redução de procedimentos desnecessários e dos custos relacionados a tais intervenções; levando ainda em conta que os diagnósticos realizados por esta técnica (sobretudo alterações de sequência) não são detectados por outro método até o momento incorporado, isto é, deixar de realizar tal exame é sabidamente negligenciar o diagnóstico etiológico da deficiência intelectual, recomenda-se fortemente a incorporação no SUS do sequenciamento completo do exoma como método diagnóstico para deficiência intelectual inespecífica.

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

A Portaria Conjunta nº 21, de 25 de novembro de 2020, definiu o protocolo para o diagnóstico etiológico da deficiência intelectual no Ministério da Saúde. O documento recomenda o uso do sequenciamento do exoma na investigação de pacientes com déficit intelectual, seja como teste inicial ou após investigação com *microarray*, como transcrito abaixo:

Para o grupo de indivíduos que apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência intelectual cujo quadro clínico é inespecífico, ou seja, não associado a um fenótipo reconhecível ou que permita estabelecer o diagnóstico de uma síndrome específica, são propostos dois testes genéticos: o microarray cromossômico e o sequenciamento do exoma, a serem feitos em série. A propósito desses testes, vale destacar a orientação recente de se iniciar a investigação dos quadros inespecíficos, também designados como não-sindrômicos, pelo sequenciamento do exoma, dado o maior rendimento diagnóstico do mesmo quando comparado ao do microarray cromossômico.



7) Dos recursos disponibilizados pelo SUS

O SUS fornece o teste *microarray* para investigar pacientes com deficiência intelectual. Em novembro/2020, o PCDT do Ministério da Saúde recomendou o uso do sequenciamento do exoma como parte da abordagem de pacientes com déficit cognitivo.

8) Custo do tratamento

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 consulta a laboratórios de diagnóstico molecular resultou na tabela 2.

Laboratório	Telefone	Valor do exame (R\$)
Laboratório Genomika	(85) 3003-0608	8.900,00
Fleury Genômica	(11) 96332-6938	5.290,00

Tabela 2. Custo do sequenciamento do exoma em diferentes laboratórios.

9) Conclusões

A parte autora é portadora de síndrome inespecífica caracterizada por deficiência intelectual, dismorfismos cervicofaciais, alterações retinianas e cardíacas. Fez investigação etiológica com cariótipo e hibridização genômica comparativa, sem achados relevantes. Neste cenário, o sequenciamento completo do exoma é capaz de identificar alterações genéticas em cerca de 30% dos indivíduos. Eventual definição da alteração genômica responsável não irá minimizar as manifestações da síndrome, que devem ser reconhecidas como irreversíveis. Por outro lado, a realização do teste pode permitir aconselhamento genético para a família, conforto para os indivíduos e



familiares afetados e redução do impacto de investigações adicionais desnecessárias. O menor custo do teste, de acordo com os laboratórios comerciais pesquisados, é de R\$ 5.290,00. A incorporação do sequenciamento do exoma ao SUS foi recomendada pela CONITEC em 2019.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

1) Se o exame é realizado pelo Sistema Único de Saúde.

A incorporação do teste ao SUS foi recomendada pela CONITEC em 2019 e seu uso é parte do PCDT do Ministério da Saúde de abordagem de deficiência intelectual, de 2020. Contudo, o acesso ao teste a pacientes do SUS continua limitado.

2) No caso de o exame não ser realizado pelo SUS, se há substituto que o seja, e, do mesmo modo, adequado e eficaz para identificar/investigar a enfermidade descrita na inicial.

Na indisponibilidade do sequenciamento do exoma, os pacientes podem ser investigados com *microarray* e cariótipo. Também podem ser efetuadas pesquisas de alterações genéticas específicas, em caso de síndromes com fenótipo clínico reconhecível (por exemplo: síndrome do X frágil ou síndromes de microdeleção). A parte autora não tem uma síndrome reconhecível e já realizou testes de *microarray* e cariótipo, mas não teve identificada alteração genômica relevante. Entende-se, assim, que não há substituto remanescente no SUS.

3) Qual é o valor do referido exame na rede particular de saúde.

O menor custo do teste, de acordo com os laboratórios comerciais pesquisados, é de R\$ 5.290,00.

4) Se a realização do referido exame representa algum risco para o paciente.

Há a possibilidade de o teste identificar alterações genéticas incidentais, sem relação com o quadro de deficiência intelectual. Anomalias genéticas preditoras do



desenvolvimento de doenças para as quais não existe tratamento clínico podem levar a ansiedade do indivíduo afetado e de sua família.

5) Se existe alguma observação a ser feita especificamente em relação à realização do citado exame.

Além da deficiência intelectual, a parte autora é portadora de fenótipo sindrômico. O achado aumento a probabilidade de se encontrar alteração genômica significativa no teste de sequenciamento do exoma.

6) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o exame prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete? Em caso de resposta negativa, aponte a alternativa, dizendo se é fornecida pelo setor público ou não.

O sequenciamento completo do exoma é capaz de identificar alterações genéticas relevantes em cerca de 30% dos indivíduos. Eventual definição da alteração genômica responsável não irá minimizar as manifestações da síndrome ou a deficiência intelectual, que devem ser reconhecidas como irreversíveis. Por outro lado, a realização do teste pode permitir aconselhamento genético para a família, conforto para os indivíduos e familiares afetados e redução do impacto de investigações adicionais desnecessárias. Os benefícios citados levaram à incorporação do sequenciamento do exoma ao SUS pela CONITEC em 2019.

11) 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>. 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/DIRETRIZESDOENCAS-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, Schwartzentruber 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.