

Data: 05/08/2016

NT – 34/2016

Solicitante: Juiza Raquel Discacciatti Bello

Unidade Jurisdicional JESP Francisco Sales

Número do processo: 9027549.58.2016.813.0024

Autor: R.A.A.

Réu: UNIMED BH

Medicamento	
Material	
Procedimento	
Exame	x

TEMA: Exoma para diagnóstico de doenças metabólicas congênitas

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	2
3.Pergunta estruturada	2
4. Descrição da tecnologia solicitada ¹	3
5. Revisão da literatura.....	4
6. Disponibilidade na ANS/SUS ⁷	5
7. Recomendação	6
Referências	6

1.Demanda

Prezados, Bom dia

Venho solicitar ao NATS (NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE) informações acerca da necessidade e indicação do procedimento de estudo de DNA por seqüenciamento EXOMA e sua aplicação quanto ao quadro clínico do filho do autor, a fim de auxiliar o juízo na solução da lide.

Segue cópia anexa do despacho judicial e documentos.

Atenciosamente,

Fernanda - 01ª Unidade Jurisdicional JESP Francisco Sales

2.Contexto¹

SOBRE A DOENÇA

As doenças metabólicas congênitas são distúrbios de natureza genética que geralmente correspondem a um defeito enzimático capaz de acarretar a interrupção de uma via metabólica. A consequência é uma falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo.

A falha na produção de um produto esperado leva a acúmulo de substrato da etapa anterior ou o surgimento de uma rota metabólica alternativa que podem comprometer os processos celulares.

São doenças que afetam todo o organismo e podem se manifestar em qualquer idade.

A incidência isolada de cada uma das doenças metabólicas é pequena, mas, se forem considerados os 500 distúrbios conhecidos, a frequência ocorre em aproximadamente 1/5000 nascidos vivos.

3.Pergunta estruturada

Paciente: paciente com suspeita clínica de doença metabólica congênita

Intervenção: Exoma

Comparação: exames habituais

Desfecho: aumento da sobrevida, melhor qualidade de vida, maior possibilidade terapêutica.

4. Descrição da tecnologia solicitada²

O termo Exoma refere-se ao conjunto de éxons presentes no genoma de grande parte dos seres vivos, composto por cerca de 180.000 éxons nos humanos. O genoma humano, em sua totalidade, apresenta cerca de três bilhões de pares de bases (A-T, C-G) e é constituído por regiões gênicas e intergênicas. Estima-se que na espécie humana existam cerca de 22.000 regiões gênicas ou genes propriamente ditos, que são a base formadora das proteínas.

Durante o processo evolutivo, os seres humanos herdaram um modo peculiar para a formação das proteínas. Este modo consiste em duas etapas principais em que as bases de DNA que formam os genes são transcritas em RNA e posteriormente processadas para excluir as partes chamadas íntrons e dar origem a moléculas de RNA maduras. O RNA maduro, conhecido como RNA mensageiro (mRNA), contém apenas as bases que codificarão diretamente as proteínas. Estas, por sua vez, são chamadas éxons. Ao todo, o somatório dos éxons representa aproximadamente 45 milhões de pares de bases.

O Sequenciamento Completo do Exoma consiste na análise dos éxons do DNA, que correspondem às regiões codificantes do mRNA.

85% das mutações causadoras de cerca de 6.000 doenças genéticas com padrão de herança mendeliano, conhecidas até o momento, ocorrem nos éxons, região analisada no SCE. Portanto, o SCE é um exame laboratorial eficiente para identificar causas genéticas de doenças ou deficiências.

Principais indicações clínicas do Sequenciamento Completo do Exoma

- Casos de suspeita de doenças de caráter genético, já investigadas por outras metodologias, que permanecem sem conclusão

- Casos de doenças com heterogeneidade genética, que são causadas por mutações em mais de um gene tornando os painéis de grupos de genes menos custo-efetivos que o SCE
- Casos de apresentações clínicas atípicas, com sobreposição de sinais e sintomas, que podem ser causados por mutações ainda não descritas em genes conhecidos ou mais de uma variante em genes distintos

A grande vantagem do SCE está no fato de ser um exame robusto que analisa a maioria dos genes ao mesmo tempo, sendo capaz de identificar mutações em genes responsáveis por síndromes e diagnósticos raros.

Por se tratar de um exame bastante completo, que avalia cerca de 22.000 genes conhecidos até o momento, o SCE também é um exame de alto custo. Não só por sua técnica, mas também por sua extensa e complexa análise. Por este motivo quando há uma suspeita diagnóstica clara e bem direcionada e são poucos os genes associados a ela, é possível lançar mão de painéis de genes, exames também realizados pelo DLE com a mesma técnica de sequenciamento de nova geração. Estes painéis apresentam, na maioria das vezes, um menor custo e menor prazo de resultado, pois a quantidade de bases a serem sequenciadas e analisadas é menor.

5. Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>uptodate</i>	Inborn errors of metabolism	1	0
Dynamed	Inborn errors of metabolism	0	0
PubMed	("exome"[MeSH Terms] OR "exome"[All Fields]) AND "metabolic disease"[All Fields] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH	15	2

	Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]]		
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i>	inborn errors AND exome	2	0
<i>Conitec</i>	exoma	0	0

Al-Shamsi e colaboradores realizaram estudo de série do casos que incluiu 84 crianças e adolescentes com suspeita diagnóstica de doença metabólica hereditária. O exoma conseguiu facilitar o diagnóstico em 50% dos pacientes, embora em muitos casos foi necessário complementar com outros exames para confirmar o diagnóstico. Em seis pacientes o teste foi negativo e em dois o diagnóstico foi errado.

Em um paciente com diagnóstico pelo exoma de mutação prejudicial em uma sequência de gens não apresentava o erro metabólico sugerido e seus irmãos normais apresentavam a mesma mutação. Um paciente com “mutação patogênica” não apresentava o erro metabólico sugerido em uma série de gens.

Foram confirmados os erros metabólicos em 14 pacientes (11,7%) e doença neurológica em 17 (14%) pacientes. Foram encontradas variantes sem significado conhecido em 48 pacientes. Em 24 (20%) pacientes os resultados foram inconsistentes com a suspeita clínica. Os autores concluíram que, embora exoma possa fornecer o diagnóstico molecular, seus resultados necessitam de interpretação cuidadosa e de ser confirmados com outros exames. Os autores comentaram que, antes de incorporar o EXOMA na prática diária porque a interpretação de seus resultados ainda deixa muitas dúvidas e necessita de equipe altamente especializada.³

O *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* publicou considerações sobre a utilização do EXOMA e colocou que:

O exame apresenta **altas taxas de falso positivo, falso negativo e variantes de significado clínico desconhecido**. Portanto, só deve ser avaliado por um geneticista clínico e deve ser realizado um consentimento informado prévio para que o paciente e sua família conheçam a possibilidade de resultados incidentais que podem ocorrer e que a família deve conhecer a distinção entre teste clínico e teste de pesquisa. ⁴

6. Disponibilidade na ANS/SUS⁵

O Rol da ANS não contempla EXOMA.

A CONITEC não tem avaliação referente ao EXOMA.

7. Recomendação

Considerando que:

- A grande maioria das doenças genéticas ainda não têm tratamento específico disponível;
- O exame apresenta **altas taxas de falso positivo, falso negativo e variantes de significado clínico desconhecido**;
- A utilidade do teste sequencial do exoma na conduta terapêutica de pacientes com doenças metabólicas hereditárias ainda é discutível,

À luz da evidência científica atual o NATS não recomenda a realização do EXOMA como exame de rotina de pacientes com suspeita clínica de doença metabólica congênita.

Referências

1. Husny AS El, Fernandes-Caldato MC. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. *Rev Para Med*. 2006;20(2):41-45.
2. Sequenciamento completo do Exoma. <http://dle.com.br/biologia-molecular-genetica-humana/sequenciamento-completo-do-exoma>. Accessed November 18, 2015.
3. Al-Shamsi A, Hertecant JL, Souid A-K, Al-Jasmi FA. Whole exome sequencing diagnosis of

inborn errors of metabolism and other disorders in United Arab Emirates. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):94. doi:10.1186/s13023-016-0474-3.

4. Genetics AC of M, Genomics A. Points to consider in the Clinical Application of Genomic Sequencing.
http://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Clinical_Application_of_Genomic_Sequencing.pdf. Published 2012.
5. ANS. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2016.
http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/rol_de_procedimentos_e_eventos_em_saude_2016.pdf. Published 2015. Accessed July 1, 2016.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al