

**Data: 03/04/2017**

**NT – 15/2017**

**Solicitante: Marli Maria Braga Andrade**

**Juíza das Turmas Recursais Exclusivas de Belo Horizonte, Betim e Contagem.**

**Número do processo: 9044475.17.2016.813.0024**

**Ré: UNIMED BH, Bradesco Saúde**

<b>Medicamento</b>	
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Exame</b>	<b>x</b>

**TEMA: Exoma para diagnóstico de doenças metabólicas congênitas**

## **Sumário**

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

## 1. Demanda

Senhores, Solicito nota técnica quanto a imprescindibilidade do exame médico EXOMA (SEQUENCIAMENTO E NOVA GERAÇÃO), nos termos do pedido médico e recusa de cobertura. Para tanto encaminhado, pedido médico inicial e defesa.

Atenciosamente,

MARLI MARIA BRAGA ANDRADE

Juíza das Turmas Recursais Exclusivas de Belo Horizonte, Betim e Contagem

## 2. Contexto <sup>1,2</sup>

### **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.

A Miocardiopatia não compactada pode ocorrer em doenças metabólicas e síndromes genéticas, incluindo a síndrome de Barth, a doença de Charco-Marie-Tooth e a síndrome de Melnick-Needles.

O motivo pelo qual existe uma associação frequente entre não compactação e distúrbios neuromusculares é desconhecido. A prevalência de distúrbios neuromusculares foi de 82% em 49 pacientes com Miocardiopatia não compactada que foram investigados neurologicamente. Ainda

não existe tratamento específico para nenhuma das doenças que se associam ao miocárdio não compactado.

### 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 solicitada<sup>3</sup>

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 (SCE) 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 para identificar causas genéticas de doenças ou deficiências.

O SCE 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

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>Artigos encontrados</b>	<b>Artigos selecionados</b>
<i>uptodate</i>	Inborn errors of metabolism	1	0
Dynamed	Inborn errors of metabolism	0	0
PubMed	MeSH Terms: metabolism, inborn errors AND noncompaction myocardium	2	1
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino</i>	inborn errors AND exome	2	0

<i>Unido</i> (NICE)			
<i>Conitec</i>	exoma	0	0

Goeppert e col. relataram o caso de um paciente com erro inato metabólico e miocárdio não compactado. Apesar dos exames de sequenciamento genético realizados, não foi possível determinar a alteração genética relacionada com a associação. Os autores comentaram que serão necessários maiores estudos para identificar quando e como distúrbio metabólico pode influenciar o desenvolvimento miocárdico causando miocardiopatia não compactada.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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, deve ser realizado com consentimento informado prévio para que o paciente e sua família conheçam a possibilidade de resultados incidentais que podem ocorrer e que a família seja esclarecida sobre a distinção entre teste clínico e teste de pesquisa.<sup>6</sup>

## 6. Disponibilidade na ANS/SUS<sup>7</sup>

O Rol da ANS não contempla EXOMA.

A CONITEC não tem avaliação referente ao EXOMA.

## 7. Recomendação

A grande maioria das doenças genéticas ainda não tem tratamento disponível.

O exoma é um grande teste de triagem genética, muitas vezes útil apenas para pesquisa em universidades.

O exoma 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 paciente com doença metabólica hereditária e miocardiopatia não compactada é discutível, uma vez que não permite nenhum benefício para o paciente. Ainda não existe tratamento específico para nenhuma das doenças que se associa ao miocárdio não compactado.

O teste sequencial do exoma não está incluído no rol da ANS.

**O NATS não recomenda a realização do EXOMA na prática clínica diária.**

## Referências

1. Husny AS El, Fernandes-Caldato MC. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. *Rev Para Med*. 2006;20(2):41-45.

2. Rosa LV da, Salemi VMC, Alexandre LM, Mady C. Miocardiopatia não compactada: uma visão atual. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):e13-e19. doi:10.1590/S0066-782X2011000900021.
3. Sequenciamento completo do Exoma. <http://dle.com.br/biologia-molecular-genetica-humana/sequenciamento-completo-do-exoma>. Accessed November 18, 2015.
4. Goepfert B, Lindner M, Vogel MN, et al. Noncompaction myocardium in association with type Ib glycogen storage disease. *Pathol - Res Pract.* 2012;208(10):620-622. doi:10.1016/j.prp.2012.06.007.
5. 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.
6. 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](http://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Clinical_Application_of_Genomic_Sequencing.pdf). Published 2012.
7. ANS. Rol de procedimentos e eventos em saude 2016. [http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Materiais\\_por\\_assunto/rol\\_de\\_procedimentos\\_e\\_eventos\\_em\\_saude\\_2016.pdf](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