

## PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS ASSOCIADAS A ANOMALIAS CONGÊNITAS NA TABELA SUS

**Demandante:** Coordenação de Média e Alta Complexidade/DAET/SAS/MS

### 1. INTRODUÇÃO

Esta Nota Técnica visa apresentar uma proposta de incorporação de novos procedimentos no Sistema Único de Saúde para atendimento às pessoas com doenças raras, considerando o processo de construção da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS. Cabe ressaltar que essa Política está em construção, desde o ano de 2012, por um Grupo de Trabalho (GT) composto por técnicos do Ministério da Saúde, especialistas da área de doenças raras e associações de apoio aos pacientes. O referido GT formulou dois textos (“Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS” e “Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de Saúde”), que foram submetidos à consulta pública (Consulta Pública nº 07, de 10 de abril de 2013) e já discutidos em um Grupo de Trabalho Ampliado, no dia 23 de outubro de 2013.

De acordo Denis e colaboradores (2009), a Organização Mundial de Saúde, define-se uma Doença rara (DR) como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. As Doenças Raras são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição. Manifestações relativamente frequentes podem simular doenças comuns, dificultando o seu diagnóstico, causando elevado sofrimento clínico e psicossocial aos afetados, bem como para suas famílias.

O número exato de doenças raras não é conhecido. Atualmente são conhecidas seis a sete mil doenças e regularmente são descritas novas doenças na literatura médica. Cerca de 80% delas decorrem de fatores genéticos, as demais advêm de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, dentre outras (Clark & Clark, 2012). Muito embora algumas sejam individualmente raras, outras acometem um percentual significativo da população, o que resulta em um problema de saúde relevante.

Atualmente, no Brasil, o diagnóstico das doenças raras é difícil e demorado, fazendo com que os pacientes levem meses ou mesmo anos visitando inúmeros serviços de saúde e sendo submetidos a tratamentos inadequados até que tenham o diagnóstico definitivo. Isto implica em prejuízos muitas

vezes irreversíveis para a saúde dos pacientes, sofrimento para eles e suas famílias, além de gastos elevados e inúteis para o sistema de saúde.

As doenças raras são geralmente crônicas, progressivas, degenerativas e até incapacitantes, com frequência levando à morte. Além disso, muitas delas não possuem cura, de modo que o tratamento consiste em acompanhamento clínico, fisioterápico, fonoaudiológico, psicoterápico, entre outros, com o objetivo de aliviar os sintomas ou retardar seu aparecimento. Por esse motivo, é crucial para a qualidade de vida do paciente que o diagnóstico seja feito o mais cedo possível, permitindo o encaminhamento para o tratamento adequado.

Os exames diagnósticos são essenciais para as doenças raras, uma vez que os sinais e sintomas iniciais de várias delas podem ser parecidos, dificultando o diagnóstico baseado somente em dados clínicos.

Os testes genéticos ou bioquímicos permitem ter mais certeza de que a doença da qual se suspeita clinicamente é a que, de fato, afeta o doente. Isto é muito importante porque permite ter um diagnóstico mais assertivo, sem sujeitar a pessoa a exames desnecessários, e permite orientar a família em termos de risco. A importância do diagnóstico precoce também é fundamental, em especial para as doenças raras, cuja maioria é progressiva, para que se iniciem medidas terapêuticas ou preventivas o mais cedo possível com vista a evitar a progressão dos sintomas e a perda de qualidade de vida do paciente. Como é cada vez maior o número de doenças para as quais existem testes disponíveis para avaliar o risco do seu desenvolvimento, é também crescente o número de situações em que se pode atuar preventivamente e evitar ou minorar as suas consequências.

Além do diagnóstico precoce, também é importante que os pacientes e suas famílias tenham acesso ao aconselhamento genético. Ele visa a ajudar o indivíduo ou a família a compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o cuidado disponível. Ao contrário do que se pensa, o aconselhamento genético é bem mais amplo do que a informação dos riscos reprodutivos, trata-se de informar os fatos médicos envolvidos na doença e das opções reprodutivas. Esse assunto é tratado adiante.

## 2. ASPECTOS TÉCNICOS DA ASSISTÊNCIA

O atendimento inadequado às pessoas com doenças raras gera sofrimento para o paciente e para sua família, além de gerar custos para o Sistema Único de Saúde sem retorno em um aumento da qualidade de vida da população. Assim, o Ministério da Saúde instituiu, em 26 de abril de 2012, um Grupo de Trabalho, organizado pelo Departamento de Atenção Especializada (DAE/SAS), atualmente chamado Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), no qual participaram representantes de Sociedades/Especialistas e Associações de Apoio às Pessoas com

Doenças Raras, para a construção de uma Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras (DR) no âmbito do Sistema Único de Saúde.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem como objetivo reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas por essas doenças, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com Doenças Raras, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, reabilitação e cuidados paliativos. Desta forma, pretende oferecer o cuidado integral em todos os níveis de atenção com equipe multiprofissional e atuação interdisciplinar, possibilitando equacionar os principais problemas de saúde.

Está organizada no conceito das Redes de Atenção à Saúde, considerando-se todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos, de forma oportuna, para as pessoas com Doenças Raras.

Os pontos de atenção à saúde garantirão tecnologias adequadas e profissionais aptos e suficientes para atender à região de saúde, considerando-se que a caracterização desses pontos deve obedecer a uma definição mínima de competências e de responsabilidades, mediante articulação dos distintos componentes da rede de atenção à saúde.

Na Política em questão, as doenças raras serão classificadas em sua natureza como: de origem genética e de origem não genética. Desta forma, foram elencados quatro eixos de DR, sendo os três primeiros compostos por DR de origem genética e o último formado por DR de origem não genética:

- I-Anomalias Congênitas;
- II-Deficiência Intelectual;
- III-Doenças Metabólicas; e
- IV) Doenças Raras de Natureza não Genética.
  - a) Infeciosas;
  - b) Inflamatórias; e
  - c) Autoimunes

Na atenção especializada os Serviços de Atenção Especializada e os Centros de Referência em Doenças Raras oferecerão atenção diagnóstica e terapêutica específica para uma ou mais doenças raras, em caráter multidisciplinar, de acordo com os eixos assistenciais especificados.

## DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA: EIXO I – ANOMALIAS CONGÊNITAS

As anomalias congênitas podem ser definidas como anomalias do desenvolvimento fetal, funcionais, metabólicas ou estruturais devido a causas genéticas, ambientais ou desconhecidas, podendo ser observada no recém-nascido ou posteriormente. Cerca de 3 a 5% dos nascidos vivos apresentam algum tipo de anomalia (Organização Pan-americana da Saúde, 1984), que podem se apresentar de forma isolada ou múltipla.

As anomalias congênitas têm impacto importante na mortalidade e morbidade. Na medida em que as condições de saúde da população em geral melhoram, esse impacto torna-se mais significativo (NAZER *et al.*, 1989). Buscas relativas ao ano de 2011 no DATASUS mostram que, no Brasil, estas afecções já são a segunda causa de mortalidade infantil, responsáveis por cerca de 20% dos casos e, se considerarmos somente a mortalidade de 28 dias a um ano, as anomalias congênitas e doenças genéticas tornam-se a primeira causa de mortalidade, respondendo por 24% dos casos (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/inf10uf.def>). Levantamentos em diversos serviços mostram também que se trata de uma importante causa de internações hospitalares.

PASKULIN (1989) mostrou que 13,4% de um grupo de pacientes acompanhados pelo serviço de genética da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, faleceram, numa proporção quase cinco vezes superior ao grupo controle, sem defeitos congênitos. Além da gravidade, foram dobrados o tempo e o custo das internações dos pacientes com defeitos congênitos em relação aos do grupo controle.

**FLUXOGRAMA: ATENDIMENTO RECOMENDADO PARA ANOMALIAS CONGÊNITAS PROPOSTO NAS DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SUS**

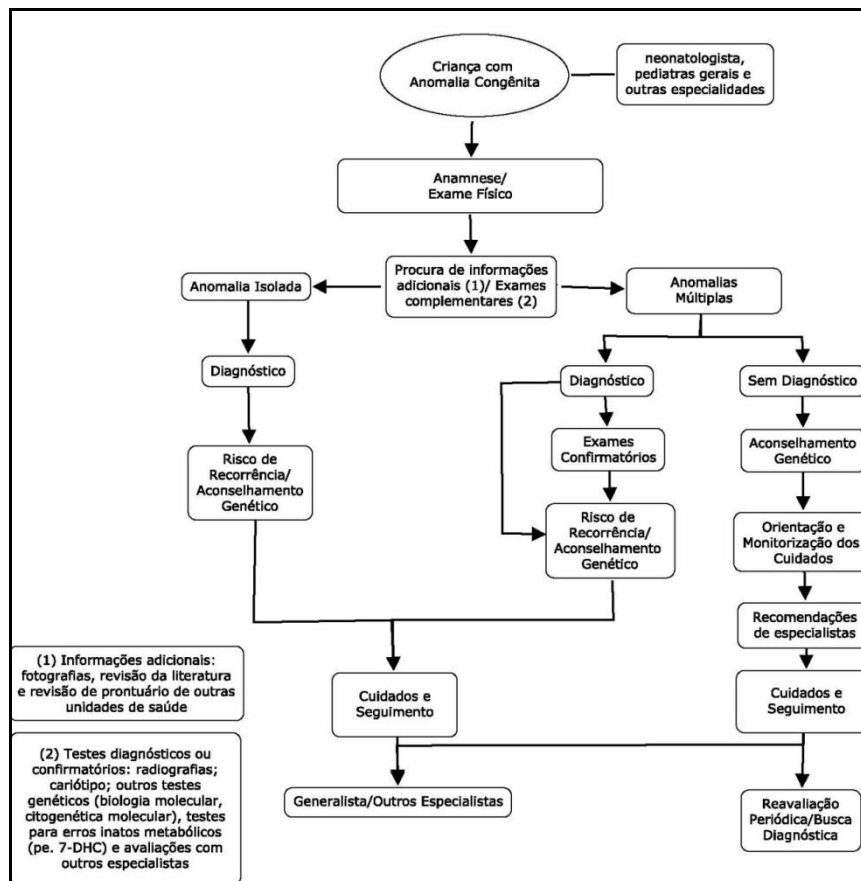


Figura 1. Fluxograma relativo ao atendimento recomendado para Anomalias Congênicas proposto nas Diretrizes Para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.

**CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID)**

Inexiste uma codificação mundial padrão para todas as doenças raras. O sítio na internet que serve como referência de informação sobre doenças raras e medicamentos órfãos, é o Orphanet (<www.orpha.net>). Além de fornecer informações sobre as doenças raras em várias línguas, esse sítio também oferece uma codificação que funciona de modo similar à Classificação Internacional de Doenças (CID) 10, porém, de forma mais adequada às doenças raras. Essa codificação é chamada de Número Orpha e pode ser usada para doenças raras que não possuem CID.

Entretanto, os sistemas de informação do Ministério da Saúde são configurados para o uso apenas do CID 10 e não do Número Orpha. Deste modo, as doenças raras que não apresentarem CIDs específicos serão designadas por um CID geral nos sistemas.

Contudo, para obtenção da informação de forma mais fidedigna sugere-se a inclusão de um campo no sistema de Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC) para registro do Número Orpha. Esse ponto será discutido posteriormente com o Departamento de Regulação, Avaliação e Controle de Sistemas (DRAC/SAS).

O Quadro 1 apresenta as doenças raras pertencentes ao Eixo I – Anomalias Congênicas, que possuem CID específico.

**Quadro 1. Codificações do CID10 relacionadas a doenças raras mais prevalentes do Eixo I – Anomalia Congênita.**

CID 10	DOENÇA
D82.0	Síndrome de Wiskott-Aldrich
D82.1	Síndrome de Di George
E77.8	Síndrome de glicoproteínas deficientes em carboidratos
F70	Retardo mental leve
F71	Retardo mental moderado
F72	Retardo mental grave
F73	Retardo mental profundo
F78	Outro retardo mental
F79	Retardo mental não especificado
F84.0	Autismo infantil
G12.0	Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Síndrome de Werdnig-Hoffman)
G12.1	Outras atrofias musculares espinais hereditárias
G12.2	Doença do neurônio motor
G71.0	Distrofia muscular
G71.1	Transtornos miotônicos
G71.2	Miopatias congênicas
Q00	Anencefalia e malformações similares
Q85	Facomatoses, não classificadas em outra parte
Q85.0	Neurofibromatose

Q85.1	Esclerose tuberosa
Q85.8	Síndromes de Peutz-Jeghers, Sturge-Weber e Von Hippel-Lindau
Q87	Outras síndromes com malformações congênitas que acometem múltiplos sistemas
Q87.0	Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente o aspecto da face
Q87.1	Síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo (Síndrome de Prader-Willi)
Q87.8	Outras síndromes com malformações congênitas (Síndrome de Williams)
Q92.2	Trissomias parciais
Q91.0 a Q91.3	Trissomia 18
Q91.4 a Q91.5	Trissomia 13
Q92.3	Síndromes de Microduplicação
Q92.6	Cromossomos marcadores suplementares
Q92.8	Outras trissomias especificadas e trissomias parciais dos autossomos
Q92.9	Trissomia e trissomia parcial não especificada dos autossomos
Q93.3	Deleção do braço curto do cromossomo 4
Q93.9	Deleções não especificadas dos autossomos
Q93.5	Síndromes de Microdeleção, Síndrome de Angelman, Síndrome de Deleção 1p36
Q96	Síndrome de Turner
Q99	Outras anomalias dos cromossomos, não classificadas em outra parte
Q99.0	Quimera 46 XX/46,XY
Q99.2	Cromossomo X-frágil
Q99.8	Outras anomalias cromossômicas especificadas

## DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA: EIXO II – DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

Segundo o Relatório Facultativo à Convenção dos Direitos das Pessoas com Deficiência, promulgado pelo Brasil por meio do Decreto 6.949, de 25 de agosto de 2009, “pessoas com deficiência são aquelas que têm impedimentos de longo prazo de natureza física, mental, intelectual

ou sensorial, os quais, em interação com diversas barreiras, podem obstruir sua participação plena e efetiva na sociedade em igualdades de condições com as demais pessoas”.

O sítio da internet da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo (<<http://www.apaesp.org.br/SobreADeficienciaIntelectual/Paginas/O-que-e.aspx>>) traz o seguinte texto sobre deficiência intelectual:

A Deficiência Intelectual, segundo a Associação Americana sobre Deficiência Intelectual do Desenvolvimento AAIDD, caracteriza-se por um funcionamento intelectual inferior à média (QI), associado a limitações adaptativas em pelo menos duas áreas de habilidades (comunicação, autocuidado, vida no lar, adaptação social, saúde e segurança, uso de recursos da comunidade, determinação, funções acadêmicas, lazer e trabalho), que ocorrem antes dos 18 anos de idade.

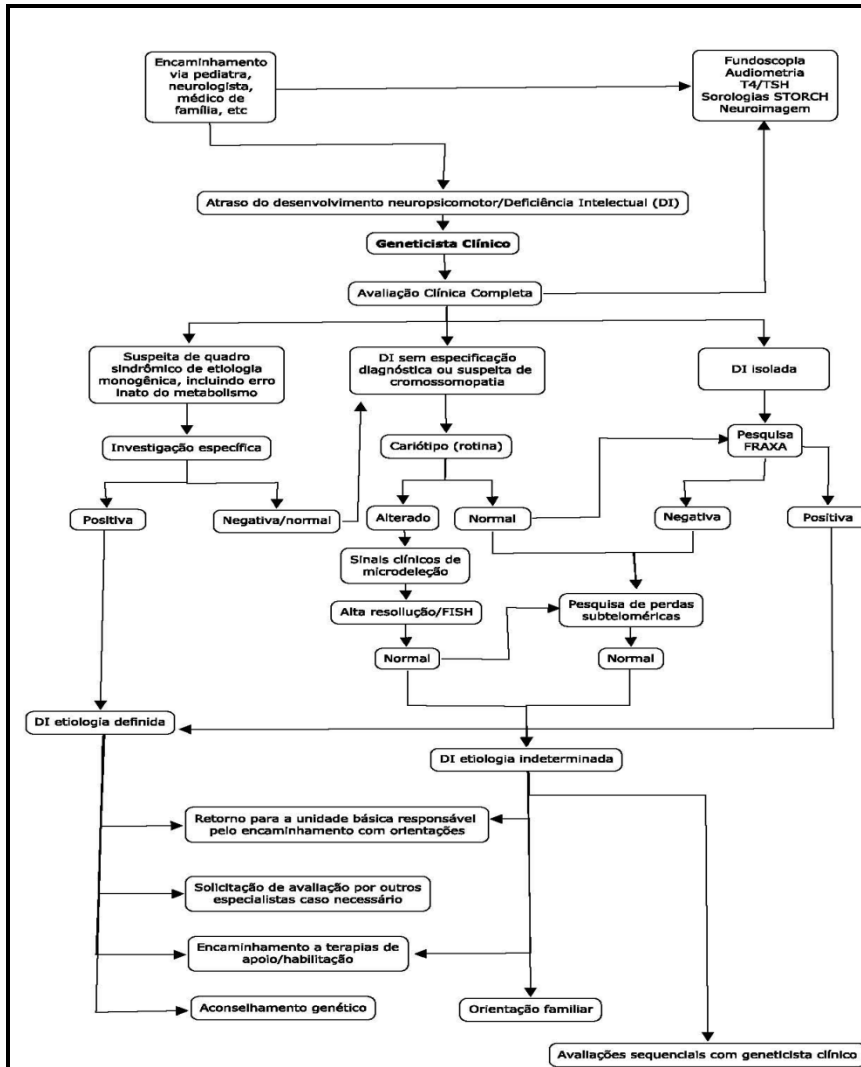
No dia a dia, isso significa que a pessoa com Deficiência Intelectual tem dificuldade para aprender, entender e realizar atividades comuns para as outras pessoas.

A deficiência intelectual pode ser considerada um sinal ou sintoma clínico de mais de 2.000 condições clínicas diferentes, incluindo-se aqui muitas doenças genéticas (algumas bastante raras). Fatores genéticos estão envolvidos em cerca de 30% dos casos, causas ambientais estão implicadas em aproximadamente 20% dos casos, enquanto em 50% dos casos a causa permanece não definida (Storniolo *et al.*, 2011). Dados do Censo do IBGE 2010 apontam que 2.611.536 pessoas no Brasil são deficientes intelectuais e, assim, quase 800.000 casos teriam causas genéticas envolvidas (IBGE, 2012).

Vale ressaltar que o componente genético pode influenciar no desenvolvimento intelectual de forma direta ou indireta, por meio, por exemplo, do comprometimento do metabolismo de certos componentes importantes para o desenvolvimento adequado do cérebro.



**FLUXOGRAMA: ATENDIMENTO RECOMENDADO PARA DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL PROPOSTO NAS DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SUS**



**Figura 2. Fluxograma relativo ao atendimento recomendado para Deficiência Intelectual proposto nas Diretrizes Para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.**

## CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID)

O Quadro 2 apresenta as doenças raras pertencentes ao Eixo II – Deficiência Intelectual, que possuem CID específico. As doenças raras que não apresentarem CIDs específicos serão designadas por um CID geral nos sistemas.

**Quadro 2. Codificações do CID10 relacionadas às doenças raras mais prevalentes do Eixo II – Deficiência Intelectual.**

CID 10	DOENÇA
D82.0	Síndrome de Wiskott-Aldrich
D82.1	Síndrome de Di George
E16.1	Outras hipoglicemias
E70	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos aromáticos (Ex. Fenilcetonúria – E70.0 e E70.1, Tirosinemia – E70.2, )
E71	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e do metabolismo dos ácidos graxos
E71.0	Doença do xarope de bordo, cetocidúrias
E71.1	Acidemias orgânicas, como propiônica, isovalérica, metilmalônica, etc.
E71.3	Adenoleucodistrofia, deficiência de LCHAD
E72	Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos
E72.0	Distúrbios do transporte de aminoácidos
E72.1	Distúrbios do metabolismo dos aminoácidos que contêm enxofre
E72.2	Distúrbios do metabolismo do ciclo da uréia
E72.3	Distúrbios do metabolismo da lisina e da hidroxilisina
E72.4	Distúrbios do metabolismo da ornitina
E72.5	Distúrbios do metabolismo da glicina
E75	Distúrbios do metabolismo de esfingolipídios e outros distúrbios de depósito de lipídeos
E75.0	Gangliosidose GM2
E75.1	Gangliosidose GM1, Mucopolidose 4
E76	Mucopolissacaridoses
E77	Distúrbios do metabolismo de glicoproteínas
E77.0	Mucopolidose 2 e Mucopolidose 3

E77.1	Oligossacaridose, Fucosidose, Alfa e beta manosidose, Sialidoses, Doença de Schindler, Mucopolidose 1
E77.8	Defeitos de glicosilação de proteínas
F70	Retardo mental leve
F71	Retardo mental moderado
F72	Retardo mental grave
F73	Retardo mental profundo
F78	Outro retardo mental
F79	Retardo mental não especificado
F84.0	Autismo infantil
G12.0	Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Síndrome de Werdnig-Hoffman)
G12.1	Outras atrofias musculares espinais hereditárias
G12.2	Doença do neurônio motor
G37	Outras doenças desmielinizantes
G71.0	Distrofia muscular
G71.1	Transtornos miotônicos
G71.2	Miopatias congênitas
G71.3	Miopatias mitocondriais não classificadas em outra parte
G72	Outras miopatias
Q00	Anencefalia e malformações similares
Q85	Facomatoses, não classificadas em outra parte
Q85.0	Neurofibromatose
Q85.1	Esclerose tuberosa
Q85.8	Síndromes de Peutz-Jeghers, Sturge-Weber e Von Hippel-Lindau
Q87	Outras síndromes com malformações congênitas que acometem múltiplos sistemas
Q87.0	Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente o aspecto da face
Q87.1	Síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo (Síndrome de Prader-Willi)
Q87.8	Outras síndromes com malformações congênitas (Síndrome de Williams)
Q92.2	Trissomias parciais
Q92.3	Trissomia parcial menor
Q92.6	Cromossomos marcadores suplementares
Q92.8	Outras trissomias especificadas e trissomias parciais dos autossomos
Q92.9	Trissomia e trissomia parcial não especificada dos autossomos
Q93.3	Deleção do braço curto do cromossomo 4
Q93.9	Deleções não especificadas dos autossomos
Q96	Síndrome de Turner

Q99	Outras anomalias dos cromossomos, não classificadas em outra parte
Q99.0	Quimera 46 XX/46,XY
Q99.2	Cromossomo X-frágil
Q99.8	Outras anomalias cromossômicas especificadas

## DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA: EIXO III – ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os erros inatos do metabolismo (EIMs) são doenças determinadas geneticamente, causadas por um defeito específico (geralmente enzimático) que leva ao bloqueio de uma determinada via metabólica (AMANCIO, 2007). Esse bloqueio pode ser ocasionado por deficiências enzimáticas específicas ou decorrentes de falhas no transporte de proteínas, que podem levar ao acúmulo de metabólitos, e, conseqüentemente, às manifestações clínicas (SOUZA, 2007). O bloqueio enzimático também pode causar a falta de um determinado produto ou a formação de produtos intermediários tóxicos a curto ou longo prazo para os indivíduos afetados.

Até o momento, descreve-se mais de 500 tipos diferentes de EIMs, correspondendo a cerca de 10% de todas as doenças genéticas; ainda que individualmente raros, os EIMs são frequentes em conjunto, apresentando uma incidência cumulativa estimada em 1:1.000 recém-nascidos vivos (WAJNER, 2001).

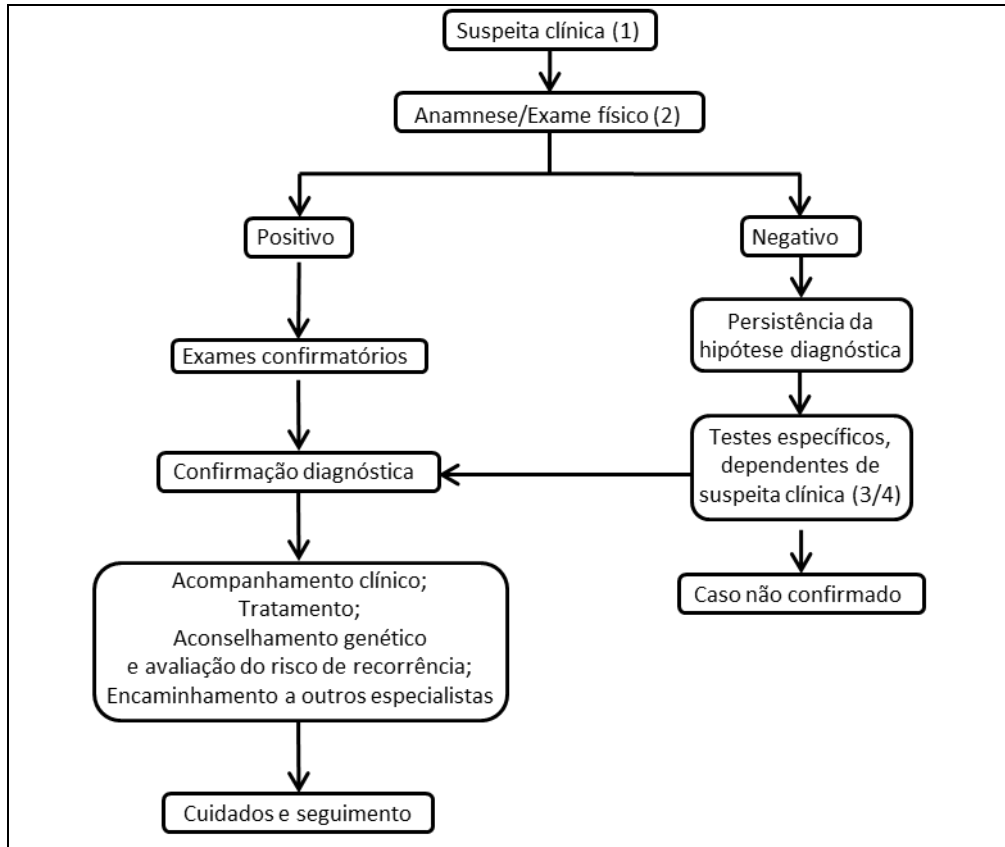
A detecção dos EIM é realizada, em parte, por programas de triagem neonatal, mas a grande maioria depende, essencialmente, da suspeita clínica, visto que, os sintomas, geralmente, são inespecíficos e podem mimetizar outras patologias mais frequentes (SOUZA, 2002 e 2007). A suspeita clínica sempre ocorre quando há história de doença neurológica sem etiologia definida, recorrência familiar de morte neonatal ou infantil sem causa definida, hepatomegalia (acompanhada ou não por esplenomegalia) sem etiologia, baixa estatura, retardo mental progressivo, distúrbios bioquímicos recorrentes, vômitos recorrentes, hipoglicemia, intolerância alimentar, regressão neurológica, displasias ósseas, consanguinidade entre os pais, entre outros. Cerca de 30% dos pacientes com EIM apresentam com manifestações neurológicas como convulsões, ataxia, distúrbios de movimento. São doenças debilitantes e que normalmente levam algum tempo para serem descobertas devido a falta de conhecimento a seu respeito.

É importante que o diagnóstico de EIMs seja rápido e correto, uma vez que muitos possuem tratamentos e reversão da história natural da doença (AMANCIO, 2007). O tratamento precoce minimiza os efeitos e os danos causados pelo acúmulo progressivo ou falta de um determinado produto, que muitas vezes pode ser uma simples vitamina.

O diagnóstico parte, inicialmente, de uma suspeita clínica e segue com uma avaliação laboratorial inicial, considerada como testes de triagem, na busca de identificação de um metabólito acumulado. Estes testes são, geralmente, bioquímicos, mas necessitam ser realizados em laboratórios especializados. A ocorrência de um teste positivo conduz a uma investigação mais específica e criteriosa baseada em protocolos de investigação dependendo do quadro clínico. Normalmente requer técnicas diagnósticas complementares, entre as quais podemos citar a determinação da atividade de uma enzima em plasma, leucócitos, eritrócitos ou tecidos específicos (pele, fígado, medula). O objetivo é detectar a deficiência de uma enzima, como ocorre em muitos EIMs.

A investigação laboratorial dos Erros Inatos do Metabolismo sempre será norteadada pelo quadro clínico e de uma forma geral podemos subdividir em três grandes grupos: Grupo I: Doença acúmulo de pequenas moléculas (aminoácidos, ácidos orgânicos, defeitos do ciclo da uréia, depósito de metais, distúrbios do acúmulo de galactose); Grupo II – Doença do metabolismo energético (mitocondriais, defeitos do metabolismo da gliconeogênese e glicogenólise); Grupo III – Doença do metabolismo de macromoléculas (doenças lisossômicas, esfingolipidoses, mucopolissacaridoses, peroxissomais); Grupo IV – outras: purinas e pirimidinas, metabolismo do colesterol e lipídeos, neurotransmissores, lipoproteínas, porfirinas, entre outras.

**FLUXOGRAMA: ATENDIMENTO RECOMENDADO PARA ERROS INATOS DO METABOLISMO PROPOSTO NAS DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SUS**



**(1) Principais sinais e sintomas clínicos sugestivos de EIM**

- Morte neonatal ou infantil sem causa definida;
- Consangüinidade entre os pais;
- Encefalopatia inexplicável que ocorre em qualquer idade e de uma forma recorrente;
- Episódios de hipoglicemia em jejum, acidose metabólica ou alcalose respiratória;
- Regressão neurológica;
- Retardo mental progressivo;
- Hepato e/ou esplenomegalia, icterícia colestática sem causa aparente;
- Déficit de crescimento e/ou alterações ósteo-articulares.

**(2) Testes de triagem inespecíficos (urina/ sangue), conforme a apresentação clínica, tendo diferenças de apresentação de pequenas e grande moléculas.****Exames laboratoriais inespecíficos nas suspeitas de EIM**

Exames	Observações
Hemograma, exames qualitativo de urina, gasometria, provas de função hepática e renal, glicemia, eletrólitos, amônia, ácido láctico sérico	Erros inatos com sintomas hepáticos, neurológicos, metabólicos
Identificação de Glicídeos Urinários	Galactosemia
Identificação e quantificação de Glicosaminoglicanos urinários	Doenças de depósito lisossômico
Identificação de Oligo e sialoligosacarídeos urinários	Doenças de depósito lisossômico
Perfil Tandem	

**(3) Testes quantitativos.**

Exame	Material de análise	EIM associado
Análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa – CG/MS	Urina	Acidemias orgânicas, doenças do metabolismo energético, aminoacidopatias.
Dosagem quantitativa de aminoácidos por HPLC, auto-analisador, Tandem	Urina, sangue, líquido e papel filtro	Aminoacidopatias, acidemias orgânicas, doença de neurotransmissores
Ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA)	Sangue	Doença dos peroxissomos (adrenoleucodistrofia, síndrome de Zellweger)
Dosagem de ácido orótico	Urina	Defeitos do ciclo da uréia
Dosagem de Succinil-acetona	Sangue e urina	Tirosinemia tipo 1
Dosagem de ácido siálico	Urina	Sialidose

<b>(4) Enzimas cuja atividade podem ser mensuradas.</b>		
<b>Local de mensuração</b>	<b>Enzima deficiente</b>	<b>Diagnóstico</b>
Tecido hepático	Frutose-1,6-difosfatase	Deficiência de frutose-1,6-difosfatase
	Glicose-6-fosfatase	Glicogenose tipo I
Eritrócitos	Galactose-1-fosfato-uridil transferase	Galactosemia
Plasma	Alfa-iduronidase	Mucopolissacaridose tipo I
	Alfa-galactosidase A	Doença de Fabry
	Arilsulfatase A	Leucodistrofia metacromática
	Beta-glicuronidase	Mucopolissacaridose tipo VII
	Hexosaminidases A e B	Doença de Sandhof
	Hexosaminidase A	Doença de Tay-Sachs
	Iduronato sulfatase	Mucopolissacaridose tipo II
	Alfa-galactosidase I	Doença de Schindler
	N-acetilglicosaminidase	Mucopolissacaridose tipo III B
Quitotriosidase ↑	Doenças lisossômicas	
Leucócitos/Fibroblastos	Acetil-CoA glicosaminidase	Mucopolissacaridose III C
	N-acetiltransferase	
	Alfa-fucosidase	Fucosidose
	Alfa-glicosidase	Doença de Pompe
	Alfa-manosidase	Manosidose
	Alfa-galactosidase A	Doença de Fabry
	Arilsulfatase A	Leucodistrofia Metacromática
		Mucosulfatidose
	Arilsulfatase B	Mucopolissacaridose VI
		Mucosulfatidose
	Arilsulfatase C	Ictiose ligada ao X
	Beta-galactosidase	Gangliosidose GM1
		Mucopolissacaridose IV B
	Beta-glicosidase	Doença de Gaucher
	Beta-manosidase	Beta-Manosidose
	Esfingomielinase	Dça. de Nieman Pick A ou B
	Galactocerebrosidase	Doença de Krabbe
Galactose-6-sulfatase	Mucopolissacaridose IV A	
Heparan-sulfamidase	Mucopolissacaridose III A	
N-acetilglicosamina-6-sulfatase	Mucopolissacaridose III D	
Neuraminidase	Sialidose	

**Figura 3. Fluxograma relativo ao atendimento recomendado para Erros Inatos do Metabolismo proposto nas Diretrizes Para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.**

### CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID)

O Quadro 3 apresenta as doenças raras pertencentes ao Eixo III – Erros Inatos do Metabolismo que possuem CID específico. As doenças raras que não apresentarem CIDs específicos serão designadas por um CID geral nos sistemas.



**Quadro 3. Codificações do CID10 relacionadas às doenças raras mais prevalentes do Eixo III – Erros Inatos do Metabolismo.**

CID 10	GRUPO DE DOENÇA PELO CID	DOENÇAS
E16.1	Outras hipoglicemias	Galactosemia, Glicogenose, Hiperinsulinismo
E53	Deficiência de outras vitaminas especificadas do grupo B	Deficiência de piridoxina, Biotina, Riboflavina, B12, Tiamina, Folato.
E70	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos aromáticos	Aminoacidopatias, Tirosinemia, Fenilcetonúria
E71	Distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e do metabolismo dos ácidos graxos	Acidemias orgânicas (metilmalônica, propiônica, isovalérica), Defeitos de oxidação de ácidos graxos (MCAD – síndrome de morte súbita do lactente, LCHAD); Adenoleucodistrofia ligada ao X
E72	Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos	Aminoacidopatias, Acidúria glutárica tipo I
E74	Outros distúrbios do metabolismo de carboidratos	Galactosemia, Deficiência de Galactoquinase, Deficiência de Epimerase, Doenças do depósito de glicogênio (Glicogenoses I, II, III, IV, VI, IX)
E75	Distúrbios do metabolismo de Esfingolípides e outros distúrbios do depósito de lípidos	Gangliosidose GM1, Gangliosidose GM2, Leucodistrofia metacromática, Doença de Krabbe, Doenças de Niemann Pick (tipos A, B e C), Doença de Gaucher, Doença de Fabry, Doença de Farber, Lipofuscinose ceróide
E76	Mucopolissacaridoses	Mucopolissacaridose tipo I, II, III, IV, VI, VII,
E77	Outros distúrbios do metabolismo de glicoproteínas	Mucopolissacaridose, Sialidoses, Fucosidose, Aspartilglicosaminúria, Doença de Schindler, Alfa manosidose, Beta manosidose.
F70	Retardo Mental Leve	Erros inatos em Geral
F71	Retardo mental moderado	Erros inatos em Geral
F72	Retardo mental grave	Erros inatos em Geral
F73	Retardo mental profundo	Erros inatos em Geral
F78	Outro retardo mental	Erros inatos em Geral
F79	Retardo mental não especificado	Erros inatos em Geral
F84.0	Autismo infantil	Erros inatos em Geral
G37	Outras doenças desmielinizantes	Adrenoleucodistrofia
G71.3	Miopatias mitocondriais não classificadas em outra parte	Síndrome de MELAS, Deficiência de piruvato carboxilase, Deficiência de piruvato desidrogenase, Deficiências da cadeia respiratória mitocondrial
G72	Outras miopatias	Doença de Pompe

### 3. PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS PROCEDIMENTOS

Para o diagnóstico das doenças raras no âmbito dessa Política, será necessária incorporação de novos procedimentos no SUS. A proposta é a criação de três procedimentos principais com finalidade diagnóstica, de acordo com os eixos estruturantes, e um de aconselhamento genético. Para cada procedimento principal com finalidade diagnóstica será permitida a execução do rol de exames (procedimentos secundários) listados no Quadro 4 abaixo.

Em relação às doenças, cujos pacientes podem ser beneficiados com os exames descritos nesta nota, ressaltam-se duas questões:

a) Uma vez que os exames a seguir descritos são de investigação genética, as doenças que podem ser diagnosticadas a partir desses exames são inúmeras, entre elas as doenças raras relacionadas a anomalias congênitas, a deficiência intelectual e a distúrbios metabólicos.

b) Existe pouca informação a respeito da epidemiologia das doenças raras justamente por serem muitas doenças, doenças pouco prevalentes, pouco conhecidas e dificilmente diagnosticadas.

Desse modo, os exames ajudarão tanto no diagnóstico e cuidado dos pacientes afetados, quanto na obtenção de dados a respeito dessas doenças. Esses dados permitirão o estabelecimento de linhas de cuidado cada vez melhores e mais adequadas à necessidade dos pacientes e à demanda.

Ressalta-se que poderão ser realizados mais de um exame por paciente em cada eixo dependendo dos sintomas apresentados e da doença. Tendo em vista a quantidade e heterogeneidade de doenças raras existentes, não é possível estabelecer um mínimo e/ou máximo de exames por paciente a serem realizados. Os exames genéticos são realizados uma única vez enquanto que os exames metabólicos podem ser realizados periodicamente dependendo das condições clínicas do paciente.

**Quadro 4. Lista com a sugestão de novos procedimentos principais, de acordo com os eixos estruturantes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, e secundários, permitidos dentro dos respectivos procedimentos principais, com lista de possíveis CID-10.**

PROCEDIMENTO PRINCIPAL NOVO	PROCEDIMENTOS SECUNDÁRIOS NOVOS	CID10
<b>AValiação para Diagnóstico de Doenças Raras - EIXO I - ANOMALIAS CONGÊNITAS</b>	Focalização isoelétrica da transferrina <sup>1</sup>	D82.0, D82.1, E77.8, F70, F71, F72, F73, F78, F79, F84.0, G12.0, G12.1, G12.2, G71.0, G71.1, G71.2, Q00, Q85, Q85.0, Q85.1, Q85.8, Q87, Q87.0, Q87.1, Q87.8, Q92.2, Q92.3, Q92.6, Q92.8, Q92.9, Q93.3, Q93.9, Q96, Q99, Q99.0, Q99.2, Q99.8
	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot <sup>2</sup>	
	Análise de DNA por MLPA <sup>1</sup>	
	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação <sup>1</sup>	
	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença <sup>2</sup>	
	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH <sup>1</sup>	
	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases <sup>1</sup>	
<b>AValiação para Diagnóstico de Doenças Raras - EIXO II - DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL</b>	Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa <sup>3</sup>	D82.0, D82.1, E70, E71, E72, E75, E75.0, E75.1, E76, E77, E77.8, F70, F71, F72, F73, F78, F79, F84.0, G12.0, G12.1, G12.2, G37, G71.0, G71.1, G71.2, Q00, Q85, Q85.0, Q85.1, Q85.8, Q87, Q87.0, Q87.1, Q87.8, Q92.2, Q92.3, Q92.6, Q92.8, Q92.9,
	Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada) <sup>3</sup>	
	Focalização isoelétrica da transferrina <sup>1</sup>	
	Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas <sup>3</sup>	
	Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>3</sup>	
	Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>3</sup>	
	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot <sup>2</sup>	
Análise de DNA por MLPA <sup>1</sup>		

	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação <sup>1</sup>	Q93.3, Q93.9, Q96, Q99, Q99.0, Q99.2, Q99.8
	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença <sup>2</sup>	
	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH <sup>1</sup>	
	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases <sup>1</sup>	
<b>AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO III – ERROS INATOS DO METABOLISMO</b>	Identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada) <sup>4</sup>	
	Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa <sup>3</sup>	
	Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada) <sup>3</sup>	
	Focalização isoelétrica da transferrina <sup>1</sup>	
	Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas <sup>3</sup>	
	Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>3</sup>	E16.1, E70, E71, E71, E72, E74, E75, E75.0, E75.1, E76, E77, E77.8, F70, F71, F72, F73, F78, F79, F84.0, G37, G71.3, G72
	Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>3</sup>	
	Ensaio enzimáticos no plasma, leucócitos e tecidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>4</sup>	
	Ensaio enzimáticos em eritrócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>4</sup>	
	Ensaio enzimáticos em tecido cultivado para diagnóstico de erros inatos do metabolismo <sup>4</sup>	
	Análise de DNA por MLPA <sup>1</sup>	
	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação <sup>1*</sup>	
	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH <sup>1</sup>	
	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases <sup>1</sup>	
<b>ACONSELHAMENTO GENÉTICO</b>	-	Z31.5.

**Legenda:** <sup>1</sup> Exame incluído nos 3 eixos; <sup>2</sup> Exame incluído nos Eixos I e II; <sup>3</sup> Exame incluído nos Eixos I e III

<sup>4</sup> Exame incluído somente no Eixo III; \* Técnica já incorporada para hepatite e câncer de mama.

## 4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS

### a) **Focalização isoelétrica da transferrina**

A focalização isoelétrica da transferrina é uma técnica que usa o gel de ágar misturado com anfólitos, que são substâncias que determinam um gradiente de pH crescente ao longo do gel. As proteínas ou enzimas submetidas à isoeletrofocalização se precipitam ao encontrarem a faixa de pH coincidente ao seu ponto isoelétrico (pI). As vantagens em relação às eletroforeses se devem ao fato das excelentes resoluções obtidas para separar proteínas ou enzimas variantes cujo pI difere entre 0,02 a 0,001.

As isoformas da transferrina são separadas pela eletroforese formando um complexo imune com o anticorpo antitransferrina e a visualização dos mesmos se dá pela coloração com nitrato de prata. Nos indivíduos hígidos a isoforma mais abundante é a tetra-sialílica.

Essa técnica auxilia no diagnóstico dos defeitos congênitos da glicosilação.

### b) **Análise de DNA pela técnica de Southern Blot**

A técnica de Southern Blot é rotineiramente utilizada para determinar a presença de uma sequência específica em uma amostra de DNA, em geral representada por todo o material genômico de uma célula. Combina a digestão de DNA genômico com enzimas de restrição específicas para cada caso, seguidas da separação dos fragmentos gerados por eletroforese em gel de agarose, segundo seu tamanho. Após a eletroforese, há a transferência do DNA para uma membrana, seguida da hibridação com uma sonda específica marcada com material radioativo ou fluorescente. A observação do sinal, em autorradiografias ou equipamentos específicos para a detecção do sinal da sonda, denota a presença da sequência em estudo.

A técnica em grande parte de suas indicações foi substituída por técnicas derivadas da reação em cadeia da polimerase. Ainda assim, é um método largamente utilizado para detecção de grandes duplicações ou deleções, especialmente útil quando em heterozigose.

### c) **Análise de DNA por MLPA**

MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) ou amplificação de sondas dependente de ligação em multiplex é um método de que permite tanto a detecção de mutações de substituição de nucleotídeos, quanto a quantificação de cópias de uma dada sequência de DNA genômico. Numa única reação podem ser detectadas até 50 sequências de DNA ou RNA.

Os kits de MLPA são focados na detecção de várias mutações em um mesmo gene ou em um conjunto de síndromes de microdeleção. Assim, por exemplo, existe um kit que detecta, em uma única reação, as principais síndromes de microdeleção/microduplicação intersticiais (no meio dos cromossomos) e outro, que detecta todas as síndromes de microdeleção/microduplicação subteloméricas em uma reação. Só estes dois kits permitem estabelecer diagnóstico em mais de 10% dos pacientes com malformações congênitas e/ou deficiência intelectual. É uma técnica simples e rápida e que apenas requer equipamentos normalmente presentes num laboratório de biologia molecular. Uma variação da técnica, o MS-MLPA (*Methylation Sensitive Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), ou amplificação de sondas dependente de ligação, em multiplex, sensível à metilação, permite detectar variações tanto no número de cópias de uma sequência como o estado de metilação de ilhas CpG.

A técnica MLPA requer apenas 20ng de DNA humano e discrimina sequências que difiram apenas num único nucleotídeo e detecta o número de cópias e mutações específicas numa única reação. A reação MLPA consiste em 5 etapas principais: a desnaturação do DNA, a hibridação das sondas MLPA, a reação de ligação, a reação PCR, separação por eletroforese capilar dos produtos de amplificação e análise dos dados.

**d) Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação**

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um procedimento que produz milhões de cópias de um segmento curto de DNA a partir da realização automática de repetidos ciclos de desnaturação do DNA, ligação a iniciadores na sequência de interesse e alongamento desta sequência. Esta técnica é um procedimento comum em testes genéticos tendo a finalidade de gerar quantidade suficiente de DNA para sua realização (no sequenciamento, por exemplo) ou pode ser um teste per si (amplificação alelo específica, quantificação de repetições de trinucleotídeos, por exemplo). Existem variações da técnica que permitem abordagens diferentes para detecção de fenômenos diversos.

Entre essas técnicas está o qPCR ou PCR quantitativo em tempo real, que utiliza nucleotídeos especiais, que emitem fluorescência ou radiação ao serem ligados ao DNA que está sendo sintetizado. A fluorescência ou radiação emitida é captada pelo equipamento e, assim, permite determinar a quantidade de DNA ou RNA de uma dada amostra, sendo utilizado para detecção de deleções e duplicações de material genético.

Outra técnica derivada do PCR é o PCR de metilação que permite identificar o estado de metilação (ligação de radicais metil nas citosinas do DNA), fenômeno conhecido por estar associado à modificação de expressão de um gene, por meio do uso de uma enzima sensível a essa ligação. Este teste é particularmente útil para o diagnóstico de síndromes ligadas à impressão genômica,

como por exemplo, as síndromes de Prader-Willi e Angelman, e para a confirmação diagnóstica do Retardo Mental ligado ao X, em meninos.

Todas as doenças genéticas podem de alguma forma ser estudadas pela técnica de PCR. É importante, no entanto, uma indicação precisa da doença e do gene a serem investigados, dadas as especificidades técnicas.

**e) FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença**

Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é uma técnica usada para verificar a presença ou ausência, o número de cópias e a localização cromossômica de uma sequência de DNA específica tanto nos cromossomos em metáfase quanto nas células em interfase.

O princípio básico é a marcação de sondas moleculares com corantes fluorescentes de cores diferentes e o pareamento específico entre a sonda e a sequência-alvo de DNA, possibilitando a coloração diferenciada de cada par cromossômico de uma metáfase, genomas diferentes em uma célula híbrida ou distintas sequências de DNA em um mesmo cromossomo.

Sondas de cópias simples de genes são utilizadas para identificar rearranjos cromossômicos particulares, deleções, duplicações etc.

As sondas para DNA repetitivo permitem a localização de DNA satélite ou outros elementos DNA repetitivos em *loci* cromossômicos específicos, incluindo centrômeros, telômeros e regiões de heterocromatina sendo amplamente utilizadas para determinar o número de cópias de um cromossomo em particular.

**f) Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH**

O método CGH-array é utilizado para detecção de variação no número de cópias de sequências de DNA (perdas ou ganhos de material cromossômico). É um método muito mais sensível que o cariótipo, pois detecta tanto grandes aberrações como pequenas, podendo ser utilizado para avaliação genômica de um cromossomo específico, de um segmento cromossômico, ou mesmo de um único gene.

Está indicado na avaliação de indivíduos com anomalias múltiplas que não caracterizam síndromes genéticas conhecidas, para indivíduos não sindrômicos com atraso de desenvolvimento e/ou deficiência intelectual e para indivíduos com manifestações do espectro autista. Ainda, pode ser utilizado para caracterização molecular de rearranjos cromossômicos de ganhos e perdas previamente detectados por outros métodos.

**g) Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases**

Sequenciamento é um método que permite determinar a sequência exata dos nucleotídeos em um determinado segmento de DNA. A técnica é utilizada para identificação de mutações conhecidas ou na busca de mutações em um gene e/ou parte deste. Pode se restringir o teste a investigação de um único exon – em busca de uma mutação conhecida ou de maior prevalência - ou de todo o gene, dependendo da situação. Virtualmente todas as doenças monogênicas podem se beneficiar desta investigação. A investigação é dirigida pela hipótese diagnóstica e indicação de um gene a ser investigado.

**h) Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa**

A identificação de glicosaminoglicanos por cromatografia em camada delgada consiste na aplicação de glicosaminoglicanos (GAG) em cromatoplaça de celulose. Esta placa é colocada em um solvente contendo ácido acético, etanol absoluto e acetato de cálcio a fim de que ocorra a migração dos GAG e a formação de bandas de acordo com o gradiente de densidade específico para cada tipo de GAG.

A eletroforese é uma técnica de separação de moléculas baseada na migração diferenciada de compostos iônicos ou ionizáveis em um campo elétrico. Usualmente a migração ocorre em um meio suporte como géis de agarose, poliacrilamida entre outros.

São técnicas rápidas, de baixo custo e se aplicam a triagem de alguns erros inatos do metabolismo (grupo de doenças de depósito lisossômico), como as mucopolissacaridoses.

A dosagem de GAG urinário consiste em um método simples e de fácil emprego, comumente utilizado por laboratórios que realizam a triagem urinária para investigação de MPS. Esse método produz resultados mais confiáveis em relação a falsos-negativos e indica a quantidade de GAG excretados na urina do paciente através do método espectrofotométrico, que mede a absorbância da reação obtida entre uma solução tamponada de azul de dimetileno (DMB) e os GAG presentes na urina. Caso o resultado seja alterado, os exames confirmatórios, como as dosagens enzimáticas específicas devem ser realizadas em plasma, leucócitos ou fibroblastos.

**i) Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada)**

A cromatografia em camada delgada é uma técnica físico-química de separação de misturas e identificação de seus componentes. As reações coradas são reações que especificam as características únicas de cada um dos oligossacarídeos, sendo ela guiada pelos diferentes grupos químicos encontrados neles. A cromatografia, por sua vez, consiste no método de separação, na qual constituintes da amostra são divididos em duas fases, uma estacionária e outra móvel.



Esta técnica é utilizada para detectar aminoácidos, glicídios, oligossacarídeos, sialoligossacarídeos, glicosaminoglicanos e outros compostos químicos que compõem o metabolismo do indivíduo, em sangue ou urina.

Em caso de triagem alterada através da cromatografia de oligo e sialoligossacarídeos, exames confirmatórios devem ser realizados em sangue.

**j) Dosagem quantitativa de carnitina, perfil de acilcarnitinas**

A análise de acilcarnitinas por Espectrometria de Massas em Tandem permite detectar níveis alterados de carnitina livre e acilcarnitinas (carnitinas esterificadas) no sangue, que podem ser um indicativo de vários distúrbios metabólicos como acidemias orgânicas e defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos, doenças do metabolismo energético de uma forma geral. Além disso, também pode ser de grande valia para o acompanhamento do tratamento e ou monitoramento de pacientes portadores de erros inatos do metabolismo, tais como acidemias orgânicas, algumas aminoacidopatias e defeitos de beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos. A análise dos espectros m/z obtidos da dosagem de acilcarnitinas e aminoácidos em Tandem é realizada pelo equipamento de forma quantitativa. A interpretação é baseada na resposta de cada aminoácido e de cada acilcarnitina da amostra em relação ao seu padrão interno marcado (isótopo estável). O laudo emitido é, no entanto, qualitativo, estando descrito o aumento de determinados aminoácidos ou acilcarnitinas.

A técnica de Espectrometria de Massa em Tandem também conhecida como MS/MS ou MS2 é um sistema em que dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. A amostra é injetada, eluída e ionizada. Os íons são então separados por carga no primeiro espectrômetro, selecionados por um programa de computador e seguem para a câmara de colisão, onde são fragmentados. Os fragmentos formados passam para o segundo espectrômetro, onde são analisados e identificados de acordo com a massa molecular. Esta metodologia possui alta especificidade e sensibilidade, bem como baixa taxa de falsos positivos e negativos, o que possibilita avaliações quantitativas das acilcarnitinas individuais e de suas relações e a pesquisa de grande quantidade de doenças metabólicas (EIM) simultaneamente em uma única amostra de sangue em papel filtro. Este método de análise permite o transporte de sangue biológico em papel filtro para posterior análise de acilcarnitina.

**k) Dosagem quantitativa de aminoácidos**

A dosagem quantitativa de aminoácidos pode ser realizada por diversas técnicas como a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) e/ou auto analisador de aminoácidos e/ou Espectrometria de Massa em Tandem, conforme especificado abaixo:

Dosagem de aminoácidos por espectrometria de massa em Tandem (MS/MS): conforme referido no item acima, trata-se de uma técnica bioquímica especializada na qual é possível analisar metabólitos circulantes. É um sistema em que dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. A amostra é injetada, eluída e ionizada. Os íons são então separados por carga no primeiro espectrômetro, selecionados por um programa de computador e seguem para a câmara de colisão, onde são fragmentados. Os fragmentos formados passam para o segundo espectrômetro, onde são analisados e identificados de acordo com a sua massa molecular. É um método de diagnóstico que permite uma extensa análise para diagnóstico de erros inatos do metabolismo, especialmente as aminoacidopatias, acidemias orgânicas e defeitos de oxidação de ácidos graxos (quando analisado também o perfil de acilcarnitinas). Devido à possibilidade de coleta de gotas de sangue em papel filtro torna-se uma técnica versátil, rápida e com capacidade de analisar vários compostos importantes em um único equipamento. Embora existam métodos alternativos para muitos desses testes, nenhum apresenta um conjunto de precisão e rapidez no resultado como o MS/MS. Esses são apenas alguns dos motivos que fizeram do MS/MS uma tecnologia amplamente usada no diagnóstico de casos suspeitos de Erros Inatos do Metabolismo e na triagem neonatal.

Dosagem de aminoácidos por cromatografia líquida de alta performance (HPLC): Auxiliar no diagnóstico das aminoacidopatias, como por exemplo, fenilcetonúria, tirosinemia e doença da urina do xarope do bordo. Também pode ser de grande valia no acompanhamento do tratamento dos pacientes afetados por estas doenças. Periodicamente, é feita uma corrida cromatográfica de um pool contendo os aminoácidos quantificados na análise, com concentrações conhecidas. A análise de aminoácidos por esta técnica pode ser realizada em sangue, urina ou líquor. Define diagnóstico e pode ser utilizada para monitoramento de tratamento de aminoacidopatias.

Dosagem de Aminoácidos por Autoanalisador (cromatógrafo líquido): auxiliar no diagnóstico das aminoacidopatias, como por exemplo, doenças do ciclo da uréia, homocistinúria, cistinúria, hiperglicinemia não cetótica e citrulinemia. Também pode ser de grande valia no acompanhamento do tratamento dos pacientes afetados por estas doenças. Periodicamente, é feita uma corrida cromatográfica de um pool contendo os aminoácidos quantificados na análise, com concentrações conhecidas. A partir disso, são quantificados os fatores de calibração para cada um dos aminoácidos. A análise de aminoácidos por esta técnica pode ser realizada em sangue, urina ou líquor. Define diagnóstico e pode ser utilizada para monitoramento de tratamento de aminoacidopatias.

#### **I) Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos**

A análise dos ácidos orgânicos urinários permite o diagnóstico de acidemias orgânicas, doenças genéticas causadas por deficiências na atividade de enzimas do metabolismo de aminoácidos, lipídios e carboidratos, como por exemplo, acidemia metilmalônica, acidemia isovalérica, acidemia propiônica e acidemia láctica. Também pode auxiliar no acompanhamento do tratamento de

pacientes afetados previamente diagnosticados com estas doenças. Estas técnicas são utilizadas no diagnóstico de neonatos com suspeita de um erro inato do metabolismo por apresentar acidose ou alcalose metabólica, crises convulsivas, hipoglicemia, coma, distúrbios de movimentos. São úteis para o diagnóstico de acidemias orgânicas e aminoacidopatias em qualquer idade.

As técnicas de cromatografia gasosa ou líquida, associadas ou não, à espectrometria de massa permitem a separação, identificação e quantificação de constituintes em misturas complexas. No caso dos erros inatos do metabolismo, visam à quantificação de metabólitos potencialmente tóxicos para o organismo gerados por um defeito genético (deficiência de uma enzima).

**m) Ensaio enzimático no plasma e leucócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.**

Trata-se de uma análise bioquímica realizada em coleta em sangue total para medida da atividade enzimática em plasma, leucócitos ou tecido (fibroblasto, tecido hepático, medula óssea, etc.) a ser cultivado, em meios específicos para o seu crescimento. As técnicas utilizadas são geralmente bioquímicas, fluorimétricas, espectrofotométricas, colorimétricas e outras técnicas usualmente utilizadas em análises bioquímicas usuais.

Quando a análise ocorre em plasma, separa-se o plasma do sangue total coletado em tubos com heparina, podendo ainda realizar-se a separação dos leucócitos.

Aplica-se esta investigação em casos com suspeita de doenças de depósito lisossômico, esfingolipidoses, mucopolissacaridoses, entre outras.

**n) Ensaio enzimático em eritrócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.**

Trata-se de uma análise bioquímica realizada em coleta em sangue total, separando-se os eritrócitos. A técnica utilizada é, geralmente, fluorimétrica, podendo ainda ser espectrofotométrica ou colorimétrica. Pode-se dosar tanto a galactose-1-fosfato, quanto a galactose total, além de se fazer o ensaio bioquímico para análise da atividade enzimática da galactose-1-fosfato uridil transferase.

A confirmação do tipo de galactosemia deve ser realizada com técnicas mais sofisticadas como outras análises enzimáticas em eritrócitos, análise molecular dos genes GALT, GALE ou GALK, além da detecção de outro metabólito da rota da galactose, o galactitol.

**o) Ensaio enzimático em tecido cultivado para diagnóstico de erros inatos do metabolismo.**

Trata-se de uma análise bioquímica realizada em tecido cultivado, preferencialmente fibroblasto, coletado através de uma biópsia de pele e cultivado em meios específicos para o seu

crescimento. As técnicas utilizadas são geralmente fluorimétricas, espectrofotométricas ou outras técnicas usualmente utilizadas em análises bioquímicas usuais.

Há um grande número de enzimas lisossômicas que podem ser detectadas (analisadas) em fibroblasto ou outros tecidos cultivados, pois a sua sensibilidade e especificidade são superiores em comparação com as análises realizadas em leucócitos ou plasma. Há situações clínicas em que o diagnóstico deve ser estabelecido com análises exclusivamente realizadas em tecidos cultivados (fibroblastos). O teste também é indicado em pacientes em que a coleta de sangue não é possível de ser realizada, em análises pós-óbitos (quando não há disponibilidade de sangue ou leucócitos) e em pacientes transplantados.

A sua utilidade justifica-se pela possibilidade de analisar amostras que estão cultivadas há muito tempo, mesmo pós-óbito. Outra utilidade seria a confirmação bioquímica de casos inconclusivos, em que há dúvida no diagnóstico a partir de análise realizada em leucócitos ou plasma.

Indica-se para o diagnóstico de uma determinada deficiência enzimática em um paciente com suspeita de erro inato do metabolismo, principalmente os do grupo III, doenças de depósito. A análise enzimática pode ser realizada em tecido cultivado previamente, o que evita a coleta de sangue e permite o diagnóstico de um paciente que já foi a óbito e tem amostras cultivadas previamente. Como a realização deste exame está indicada na investigação diagnóstica específica de um erro inato do metabolismo, a enzima a ser pesquisada deve ser especificada.

## 5. DESCRIÇÃO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético (AG) é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados com a ocorrência ou o risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas qualificadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o cuidado disponível. Também ajuda o paciente e sua família a entender como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência nos familiares; a compreender as opções para lidar com o risco de recorrência; a escolher o curso de ação que pareça apropriado, em função dos seus riscos e objetivos; a agir de acordo com a decisão tomada e adaptar-se à doença da melhor maneira possível (Epstein, 1975).

O aconselhamento genético tem como objetivo primordial a assistência e educação, permitindo o conhecimento, aos indivíduos e suas famílias, da integralidade da doença em curso ou em risco, desde a sua etiologia, evolução, prognóstico, até a tomada de decisões a respeito do direito

reprodutivo. O aconselhamento genético é bem mais amplo do que a informação dos riscos reprodutivos. Trata-se de informar os fatos médicos envolvidos na doença e das opções reprodutivas. Secundariamente, o aconselhamento genético também pode exercer uma função preventiva, que depende de opções livres e conscientes dos casais que apresentam a possibilidade de gerar filhos com doenças geneticamente determinadas. Os indivíduos são conscientizados da situação, sem serem privados do seu direito de decisão reprodutiva.

O aconselhamento genético tem caráter não diretivo e não coercitivo sendo vedado ao profissional que fornece o aconselhamento genético recomendar, sugerir, indicar e muito menos, exigir condutas às famílias e/ou indivíduos. As decisões tomadas por estes devem ser absolutamente livres e pessoais, sendo isentas de qualquer influência ou procedimentos externos, por parte de profissionais ou de instituições. Existem particularidades éticas e psicológicas envolvidas no aconselhamento genético, incluindo a atenção para a preservação dos princípios bioéticos de autonomia, não maleficência e beneficência, o conhecimento do processo natural de luto e seu manejo, o reconhecimento de que existe interferência de disfunções maritais e sexuais, tipos de personalidade, dificuldades interpessoais e convicções religiosas no processo, a necessidade de relação empática entre consultor e consultante, entre outros (Pina Neto, 2008). Lidar com estes aspectos de uma forma eficiente reforça a visão multidisciplinar do aconselhamento.

A premissa básica para o aconselhamento genético é o diagnóstico correto. Sem o diagnóstico correto não é possível o aconselhamento genético, a menos que a história da doença na família (heredograma) revele inquestionavelmente um padrão de herança mendeliano clássico. Dificuldades outras do aconselhamento genético incluem o fato de que uma mesma doença pode ter padrões de herança distintos, as doenças podem se manifestar de forma diferente em diversos afetados (expressividade variável) e pessoas com a causa genética da doença (mutação) não a expressam (penetrância).

Assim, o procedimento específico AG inclui o estabelecimento do diagnóstico específico, a transmissão das informações relativas à etiologia, a evolução, ao prognóstico, ao risco de recorrência, as estratégias de tratamento e prevenção, além de recomendações para acompanhamento e elaboração de relatório final a ser entregue ao consultante.

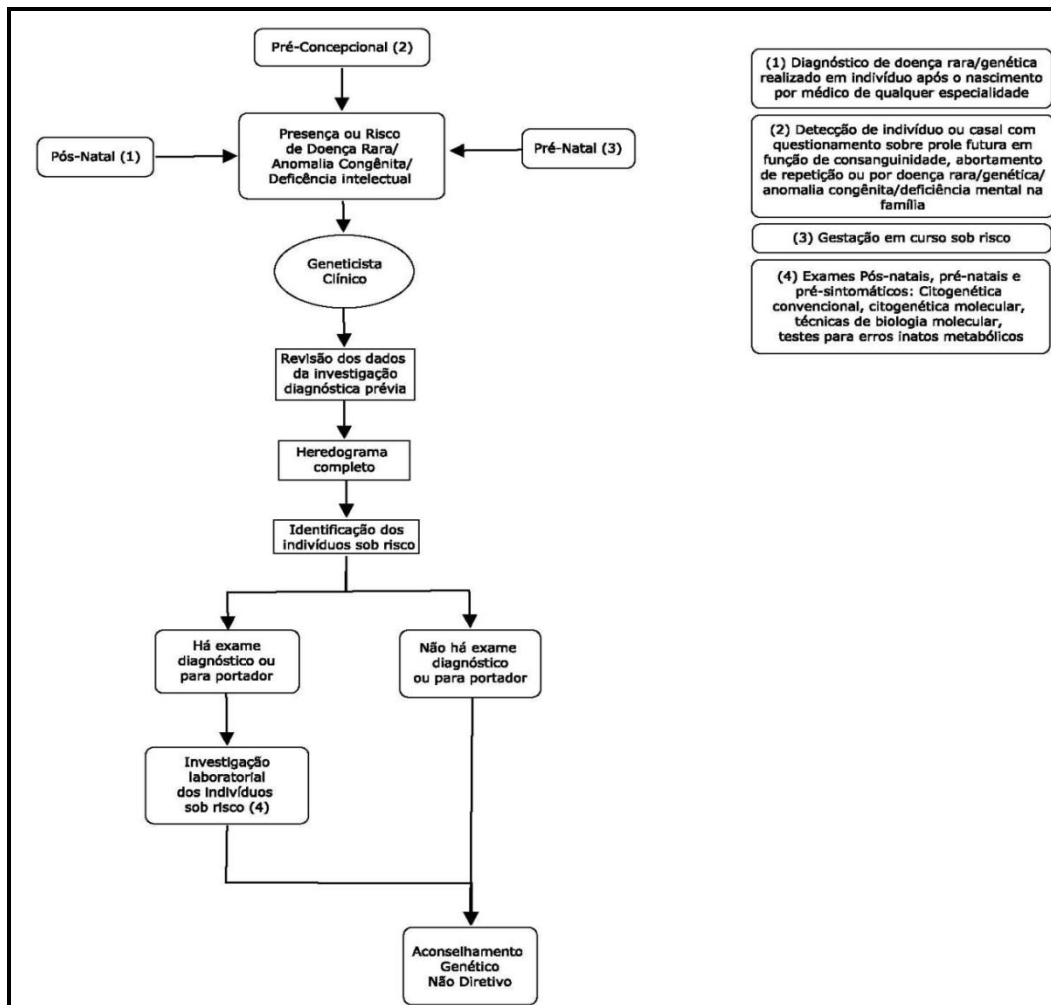
As etapas do Aconselhamento Genético podem ser assim resumidas:

- a) Investigação diagnóstica;
- b) Informações sobre o prognóstico;
- c) Informações sobre o tratamento terapêutico e/ou suportivo;
- d) Informações sobre a etiologia;
- e) Informações sobre o risco de recorrência ou ocorrência, e estratégias de prevenção;
- f) Discussão de estratégias para detecção de familiares em risco, incluindo os testes para detecção do estado de portador; e

g) Identificação e abordagem de problemas emocionais advindos do processo.

O aconselhamento genético será realizado nos Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras. O procedimento exige a presença do médico geneticista, habilitado por meio de Título de Especialista pelo Convênio Sociedade Brasileira de Genética Clínica/Associação Médica Brasileira e/ou com Residência Médica reconhecida pelo MEC/Comissão Nacional de Residência Médica na equipe que o realiza. Para realizar as diversas ações possíveis, assim como de suas consequências e seguimento, é importante que a equipe seja multidisciplinar.

### FLUXO DO ATENDIMENTO EM ACONSELHAMENTO GENÉTICO PROPOSTO NAS DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SUS



**Figura 4. Fluxograma relativo ao atendimento recomendado para Aconselhamento Genético proposto nas Diretrizes Para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.**

## CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID)

O Aconselhamento Genético será informado nos sistemas de informação do Sistema Único de Saúde pela sua codificação no Código Internacional de Doenças 10 (CID-10) – Z31.5.

## 6. SITUAÇÃO REGULATÓRIA

Para realização dos procedimentos, os equipamentos, os kits e reagentes possuem todos os registros exigidos pela Legislação vigente, estando disponíveis para comercialização no País.

## 7. EFEITOS DA INCORPORAÇÃO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

O diagnóstico das Doenças Raras é difícil e demorado, o que leva os pacientes a ficarem meses ou até mesmo anos visitando inúmeros serviços de saúde, sendo submetidos a tratamentos inadequados, até que obtenham o diagnóstico definitivo, gerando ao SUS um custo não resolutivo. Soma-se a isso uma quantidade relevante de ações judiciais que geram um alto custo para atender um número mínimo de usuários.

Com a incorporação desses exames na tabela de procedimentos do SUS, será possível identificar/diagnosticar doenças raras relacionadas a anomalias congênitas, deficiência intelectual ou erros metabólicos, permitindo assim oferecer o cuidado integral com ações de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação, em todos os níveis de atenção, com equipe multiprofissional e atuação interdisciplinar, possibilitando assim, equacionar ou minimizar os principais problemas de saúde dessa população.

O aconselhamento genético é o pilar central da atenção à saúde em doenças genéticas e deve ser garantido a todos os indivíduos e famílias com doença de origem genética diagnosticada ou com suspeita dela.

Novoa e Burham (2011) mostram que o aconselhamento genético é citado em diversas políticas e programas já existentes no âmbito do SUS, entre eles a Política Nacional de Saúde da

Pessoa com Deficiência, Programa Nacional de Triagem Neonatal e o Planejamento Familiar. Soma-se a estas políticas e programas, a ainda em fase de estruturação, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

As principais indicações do procedimento são pacientes ou famílias com doenças genéticas raras previamente diagnosticadas sem aconselhamento genético; indivíduos, casais e gestantes com questionamento sobre riscos individuais ou para prole futura em função de consanguinidade, abortamento de repetição, ou doença genética (confirmada ou suspeitada) na família; e gestantes/casais com suspeita de doença genética ou defeito congênito na gestação em curso que ainda não tenha sido encaminhado para Aconselhamento Genético.

Diante da implantação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, faz-se necessária a incorporação destes procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

## 8. ESTIMATIVA ORÇAMENTÁRIA

### FORMA DE REPASSE FINANCEIRO

Os recursos orçamentários, objeto desta proposta, correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar o Programa de Trabalho 10.302.2015.8585 - Plano Orçamentário 0007 - Atenção à Saúde da População para Procedimentos de Média e Alta Complexidade, a serem disponibilizados por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC), destinados exclusivamente ao custeio dos procedimentos principais e secundários listados no Quadro 5 abaixo. Os procedimentos novos deverão permanecer, por um período de 1 (um) ano, a contar da habilitação dos novos serviços, no Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC), para formação de série histórica necessária à sua agregação ao Componente Financeiro da Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar – MAC dos Municípios, dos Estados e do Distrito Federal. Os novos procedimentos deverão ser publicados em portaria específica.

A solicitação dos procedimentos diagnósticos pelo profissional de saúde será feita por meio de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC), requisição que será avaliada pelo gestor local para autorização ou não de realização do procedimento. Esse mecanismo permite maior controle do número de procedimentos realizados, uma vez que evita que estes sejam realizados desnecessariamente. Já o Aconselhamento genético será realizado por meio de Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I), que permitirá até três atendimentos em um mesmo BPA-I.



Ressalta-se que os recursos serão repassados previamente às respectivas secretarias de saúde estaduais, municipais e do Distrito Federal, conforme o caso, à medida que as unidades forem habilitadas, de acordo com as Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de Saúde e pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT). Estas serão publicadas em Portaria específica.

Cabe informar que o Ministério da Saúde disponibiliza os recursos financeiros para as Secretarias de Saúde, que são as responsáveis pela gerência dos recursos para financiamento da saúde.

### **ESTIMATIVA DE IMPACTO FINANCEIRO**

Para realizar a estimativa do impacto financeiro dos procedimentos a serem incluídos, foram traçadas duas frentes. Uma delas para estimar a frequência de cada procedimento e outra para estabelecer o valor unitário deles.

No âmbito da estimativa de frequência anual de cada procedimento, um questionário do FormSUS (serviço do DATASUS para criação de formulários na internet) elaborado conjuntamente pela equipe da Coordenação-Geral de Média e Alta Complexidade e a do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde foi enviado a 96 estabelecimentos de saúde, instituições de pesquisa clínica ou instituições de pesquisa. O objetivo do formulário foi conhecer a demanda existente no país e a capacidade de realização instalada relativas a cada procedimento. Dos 96 Centros para os quais o endereço eletrônico do formulário foi enviado, apenas 37 responderam a pesquisa. Devido a esse problema, a estimativa da frequência anual ficou comprometida e pouco acurada.

Já no âmbito dos valores dos procedimentos, os custos dos exames diagnósticos foram levantados a partir de várias fontes. A primeira delas foi a experiência de alguns centros de referência, que sugeriram valores a serem pagos pelo SUS. A segunda fonte foi um levantamento na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) da Associação Médica Brasileira (AMB). Ao comparar-se essas duas fontes, foram observados valores muito discrepantes entre si para os mesmos procedimentos, sem existir um padrão observável.

Por conta das diferenças encontradas, uma terceira fonte foi consultada. Foi feito contato com dois laboratórios privados relativos aos valores cobrados do particular para a realização de alguns dos exames a serem incorporados. Mais uma vez, valores muito diferentes foram encontrados, inclusive entre esses valores e os anteriores.

O passo seguinte foi realizar a busca no Portal de Compras do Governo Federal ([www.comprasnet.gov.br](http://www.comprasnet.gov.br)), mas, mais uma vez, as informações encontradas foram insuficientes para se chegar a uma conclusão.

Considerando-se a realidade exposta, dois especialistas se reuniram com o Ministério da Saúde e foi proposta uma análise baseada nas diferentes proporções entre os procedimentos em cada eixo e nas diferentes fontes utilizadas para o estabelecimento dos valores.

Para cada procedimento do Eixo I, foram estipulados pesos, que variam de 1 a 6, relativos à frequência com que cada procedimento costuma ser usado para a avaliação diagnóstica das doenças desse eixo. Em seguida, dois cenários financeiros foram comparados: o valor proposto pelos especialistas para cada procedimento e 50% do valor da CBHMP para cada procedimento. Os pesos e valores relativos ao Eixo I estão apresentados no Quadro 5. O procedimento foi repetido em cada um dos outros dois eixos para os quais foi solicitada a inclusão de procedimentos diagnósticos (Quadros 6 e 7).

**Quadro 5 – Procedimentos secundários relativos ao Eixo I – Anomalias Congênicas e respectivos pesos e cenários. Os valores escolhidos são apresentados em negrito.**

Procedimentos Secundários do Eixo I – Anomalias Congênicas	Pesos dos exames no eixo	Valores dos exames propostos pelos especialistas	CBHPM 2012	50% DA CBHPM 2012
Focalização isoeletrica da transferrina	1	<b>R\$ 150,00</b>	não existe na CBHPM	não existe na CBHPM
Análise de DNA pela técnica de Southern Blot	1	R\$ 500,00	R\$ 535,47	<b>R\$ 385,87</b>
Análise de DNA por MLPA	6	R\$ 250,00	R\$ 535,47	<b>R\$ 192,93</b>
Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação	4	R\$ 280,00	R\$ 703,99	<b>R\$ 470,13</b>
Fish em metáfase ou núcleo interfásico, por doença	3	R\$ 400,00	R\$ 342,10	<b>R\$ 204,96</b>
Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	1	<b>R\$ 2.000,00</b>	R\$ 2,72 por oligo (aproximadamente 60mil oligos)	

Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases	6	<b>R\$ 60,00</b>		
---	---	------------------	--	--

**Quadro 6 – Procedimentos secundários relativos ao Eixo II – Deficiência Intelectual e respectivos pesos e cenários. Os valores escolhidos são apresentados em negrito.**

Procedimentos Secundários do Eixo II – Deficiência Intelectual	Pesos dos exames no eixo	Valores dos exames propostos pelos especialistas	CBHPM 2012	50% DA CBHPM 2012
Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa	1	<b>R\$ 200,00</b>	R\$ 2.759,49	R\$ 1.386,18
Identificação de oligos-sacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada)	3	<b>R\$ 150,00</b>	R\$ 2.759,49	R\$ 1.386,18
Focalização isoelétrica da transferrina	1	<b>R\$ 150,00</b>	não existe na CBHPM	não existe na CBHPM
Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas	2	<b>R\$ 300,00</b>	R\$ 2.401,24	R\$ 1.207,05
Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	6	<b>R\$ 250,00</b>	R\$ 1.859,07	R\$ 963,45
Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	4	<b>R\$ 250,00</b>	R\$ 2.217,32	R\$ 1.142,57
Análise de DNA pela técnica de Southern Blot	1	R\$ 500,00	R\$ 2.217,32	<b>R\$ 385,87</b>
Análise de DNA por MLPA	6	R\$ 250,00	R\$ 2.217,32	<b>R\$ 192,93</b>
Identificação de mutação/ rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação	4	R\$ 280,00	R\$ 703,99	<b>R\$ 470,13</b>
Fish em metáfase ou núcleo interfásico, por doença	3	R\$ 400,00	R\$ 342,10	<b>R\$ 204,96</b>

Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	1	<b>R\$ 2.000,00</b>	R\$ 2,72 por oligo (aproximadamente 60mil oligos)	
Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases	6	<b>R\$ 60,00</b>		

**Quadro 7 – Procedimentos secundários relativos ao Eixo III – Erros Inatos do Metabolismo e respectivos pesos e cenários. Os valores escolhidos são apresentados em negrito.**

<b>Procedimentos Secundários do Eixo III – Erros Inatos do Metabolismo</b>	<b>Pesos dos exames no eixo</b>	<b>Valores dos exames propostos pelos especialistas</b>	<b>CBHPM 2012</b>	<b>50% DA CBHPM 2012</b>
Identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada)	1	<b>R\$ 100,00</b>	R\$ 2.759,49	R\$ 1.386,18
Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa	1	<b>R\$ 200,00</b>	R\$ 2.759,49	R\$ 1.386,18
Identificação de oligos-sacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada)	3	<b>R\$ 150,00</b>	R\$ 2.759,49	R\$ 1.386,18
Focalização isoeletrica da transferrina	1	<b>R\$ 150,00</b>	não existe na CBHPM	não existe na CBHPM
Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas	2	<b>R\$ 300,00</b>	R\$ 2.401,24	R\$ 1.207,05
Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	6	<b>R\$ 250,00</b>	R\$ 1.859,07	R\$ 963,45
Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	4	<b>R\$ 250,00</b>	R\$ 2.217,32	R\$ 1.142,57
Ensaio enzimático no plasma, leucócitos e tecidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	2	<b>R\$ 200,00</b>	R\$ 1.620,19	R\$ 844,00
Ensaio enzimático em eritrócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	1	<b>R\$ 120,00</b>	R\$ 1.620,19	R\$ 844,00
Ensaio enzimático em tecido cultivado para diagnóstico de erros	1	<b>R\$ 400,00</b>	R\$ 1.859,07	R\$ 963,45

inatos do metabolismo				
Análise de DNA por MLPA	1	R\$ 250,00	R\$ 1.859,07	<b>R\$ 481,72</b>
Identificação de mutação/rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação	1	R\$ 280,00	R\$ 703,99	<b>R\$ 470,13</b>
Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	1	<b>R\$ 2.000,00</b>	R\$ 2,72 por oligo (aproximadamente 60mil oligos)	
Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases	1	<b>R\$ 60,00</b>		

Com base nos Quadros acima, foi feita a análise para fosse possível definir o valor a ser pago por cada procedimento principal (Quadro 8). Os procedimentos secundários não terão valor definido pelo SUS, de modo que essa questão cabe ao gestor local. Para o Aconselhamento genético foi estipulado o valor de R\$ 100,00.

**Quadro 8 – Lista de procedimentos principais, de acordo com os eixos estruturantes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, procedimentos secundários, permitidos dentro dos respectivos procedimentos principais, e valor total do procedimento principal.**

Procedimento Principal	Procedimentos Secundários	Valor Unitário
AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I - ANOMALIAS CONGÊNITAS	Focalização isoelétrica da transferrina	R\$ 800,00
	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot	
	Análise de DNA por MLPA	
	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação	
	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença	
	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	
	Identificação de mutação por sequenciamento por	

	amplicon até 500 pares de bases	
<p style="text-align: center;">AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO II - DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL</p>	Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa	R\$ 800,00
	Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada)	
	Focalização isoelétrica da transferrina	
	Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas	
	Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot	
	Análise de DNA por MLPA	
	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação	
	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença	
	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	
Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases		
<p style="text-align: center;">AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO III – ERROS INATOS DO METABOLISMO</p>	Identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada)	R\$ 600,00
	Identificação de glicosaminoglicanos urinários por cromatografia em camada delgada, eletroforese e dosagem quantitativa	

	Identificação de oligossacarídeos e sialossacarídeos por cromatografia (camada delgada)	
	Focalização isoelétrica da transferrina	
	Dosagem quantitativa de carnitinas, perfil de acilcarnitinas	
	Dosagem quantitativa de aminoácidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Dosagem quantitativa de ácidos orgânicos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Ensaio enzimático no plasma, leucócitos e tecidos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Ensaio enzimático em eritrócitos para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Ensaio enzimático em tecido cultivado para diagnóstico de erros inatos do metabolismo	
	Análise de DNA por MLPA	
	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação <sup>1</sup>	
	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH	
	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases	
ACONSELHAMENTO GENÉTICO		R\$ 100,00

Cumprir informar que ainda não houve apresentação e pactuação dessa proposta na Comissão Intergestores Tripartite (CIT).

## 9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 20ª reunião do plenário, realizada nos dias 06/11/2013 e 07/11/2013, apreciaram a proposta de incorporação de procedimentos laboratoriais para diagnóstico de doenças raras associadas a anomalias congênitas na Tabela SUS e, deliberaram por recomendar a incorporação dos procedimentos no SUS.

## 10. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 22/11/2013 e 02/12/2013. Foram recebidas 37 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 109, que tratou da proposta de incorporação de novos procedimentos no Sistema Único de Saúde para atendimento às pessoas com doenças raras.

Dentre as contribuições enviadas, 9 delas foram de Instituições de ensino, 8 de Associação de pacientes, 5 de Instituições de saúde/Hospitais, 4 de empresas, 2 do Ministério da Saúde, 2 de Secretarias de Saúde Municipal e Estadual, 1 de Sociedade Médica e 6 classificadas como outros.

As contribuições foram categorizadas de acordo com os temas abordados e analisadas conforme o quadro a seguir:

CATEGORIAS	ANÁLISE DAS SUGESTÕES	Nº
<b>ELOGIOS/APOIO DA PROPOSTA</b>		6
<b>PEDIDO DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS EXAMES</b>	<p>A introdução de novos exames não contemplados nesta Consulta Pública poderá ocorrer com o desenvolvimento da Política.</p> <p>A Consulta Pública foi feita com metodologias de exames. Caso o teste citado se realize por uma das metodologias ele será oportunamente liberado.</p> <p>Alguns dos exames citados já são de utilização pelo SUS.</p>	14



	Foi solicitado exame de cariótipo, que já faz parte dos procedimentos do SUS. O mesmo não consta da Portaria. O que será feito é um reajustamento nos preços a ser realizado pelo Ministério da Saúde.	
<b>RECLAMAÇÃO QUE NÃO ESTÁ CONTEMPLADA DETERMINADA DOENÇA RARA E/OU CID</b>	Não há necessidade do nome da doença ou seu CID estar presente na Portaria, para ela ser atendida. Com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras pretende-se atender a qualquer pessoa com qualquer doença rara. A proposta foi estruturada por eixos.	9
<b>PEDIDO DE DIVULGAÇÃO DE MATERIAL DE UMA DETERMINADA DOENÇA</b>	A Política de Doenças Raras possibilitará a criação e divulgação de Materiais. Os referidos materiais poderão ser utilizados, a critério dos diversos Centros/Serviços de Referência.	2
<b>PEDIDO DE ALTERAÇÃO DE NOMENCLATURAS, FLUXOGRAMA (TEXTO)</b>	As nomenclaturas consideradas pelo Grupo de Trabalho serão incorporadas.	4
<b>PEDIDO DE CORREÇÃO DO VALOR DE ALGUNS EXAMES</b>	Os valores dos exames foram realizados para que se tivesse um valor aproximado do procedimento. Ao final, o Ministério da Saúde optou por fazer a remuneração não por procedimento, mas por pacote diagnóstico.	1
<b>CONTRIBUIÇÃO QUE NÃO CONTINHAM ARQUIVOS ANEXADOS</b>		1

## 11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 21ª reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05/12/2013, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação de avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, observando as diretrizes estruturais, organizacionais e operacionais da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras na rede de atenção à saúde, no âmbito do SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 78/2013.

## 12. DECISÃO

### PORTARIA Nº 5, DE 30 DE JANEIRO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar a avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, observando as diretrizes estruturais, organizacionais e operacionais da política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras na rede de atenção à saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, observando as diretrizes estruturais, organizacionais e operacionais da política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras na rede de atenção à saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611)

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 22, de 31 de janeiro de 2014, pág. 70

## 13. BIBLIOGRAFIA

AMANCIO F A M, SCALCO F B, COELHO C A R. Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em um hospital universitário. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.43.n.3. 2007.

ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS (APAE) DE SÃO PAULO. Sobre a Deficiência Intelectual. Disponível em: <<http://www.apaesp.org.br/SobreADeficienciaIntelectual/Paginas/O-que-e.aspx>>. Acesso em: 26 set 2013.

BRASIL, Decreto nº 6.949, de 25 de agosto de 2009. Promulga a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência e seu Protocolo Facultativo, assinados em Nova York, em 30 de março de 2007. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, DF, n. 163, 26 ago. 2009. Seção 1, p. 3.

CLARK L, CLARK O. Doenças Raras. São Paulo: Ed. Planmark, 2012.

EPSTEIN CJ. Genetic counseling: statement of the American Society of Human Genetics and ad hoc Committee on Genetic Counseling. **Am J Hum Genet**, v. 27(2), p.241-242. 1975.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Demográfico 2010: Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Censo Demográfico 2010. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas\\_religiao\\_deficiencia/caracteristicas\\_religiao\\_deficiencia\\_tab\\_xls.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_religiao_deficiencia/caracteristicas_religiao_deficiencia_tab_xls.shtm)>. Acesso em 10 out 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Óbitos infantis – Brasil**. Informações de Saúde. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/inf10uf.def>>. Acesso em: 01 out 2013.

NAZER J, CASTILLO S, CIFUENTES L, RUIZ G, PIZZARO, MT, PARADA L. Incidence of congenital malformations in Chile from 1969 to 1986: Results of a LatinAmerican collaborative study. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v.117, p.219-27. 1989.

NOVOA M C, BURNHAM T F. Desafios para a universalização da genética clínica: o caso brasileiro. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 29(1), p.61-68. 2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Prevenção e controle de enfermidades genéticas e os defeitos congênitos: relatório de um grupo de consulta. **Organização Pan-Americana da Saúde**, Washington DC, Publicação Científica 460. 1984

ORPHANET. **About Orphanet**. Disponível em: <[www.orpha.net](http://www.orpha.net)>. Acesso em: 10 out 2013.

PASKULIN GA. Casuística e caracterização das patologias hereditárias em um hospital pediátrico. 1989. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1989.

PINA NETO J M. Aconselhamento genético. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 84(4). 2008.

SCRIVER C R, BEAUDET A, SLY W, VALLE D. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases**. 8 ed. New York. p. 1971 -1995. 2001.

SOUZA CFM, SCHWARTZ IV, GIUGLIANI R. Triagem Neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciências & Saúde Coletiva**. n.7. n.1. p.129-137. 2002.

SOUZA I C N, MARTINS A M, D' ALMEIDA V, SILVA L C S. Triagem urinária para Erros Inatos do Metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. **Revista Paraense de Medicina**. Belém, v.21.n.2. 2007.

STORNILO L M de A, GIMENES P V S, COSTA A R, MELO D G. Aconselhamento genético de famílias de pacientes com deficiência intelectual da APAE de São Carlos, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, 19 (3): 375-83. 2011.

VAN WEELY S, LEUFKENS H. Orphan Diseases. In: Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation"; 7 October 2004. In: DENIS A, SIMOENS S, FOSTIER C, MERGAERT L, CLEEMPUT I. Policies for Rare diseases and Orphan Drugs. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009.

WAJNER, M.; VARGAS, C.R.; BURIN, M.; GIUGLIANI, R.; COELHO, J. Investigação de Erros Inatos do Metabolismo Porto Alegre-RS/Brasil. **Revista Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)**, v.3, p.343-360. 2001.