



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0568/2020

Rio de Janeiro, 31 de julho de 2020.

Processo nº 5078971-75.2019.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]
representado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender a solicitação de informações técnicas do **1º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao exame **painel molecular para Síndrome de Noonan**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos mais recentes acostados ao processo.
2. Segundo formulário médico da Defensoria Pública da União e documentos do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (Evento 1, ANEXO2, Páginas 18 a 25), emitidos em 30 de outubro de 2020, pela médica [REDACTED] o Autor apresenta provável **Síndrome de Noonan** e encontra-se em investigação de **baixa estatura** proporcionada e **dismorfias** bastante sugestivas (**ptose palpebral** à direita, **hipertelorismo ocular**, sobrancelhas arqueadas, orelhas baixo-implantadas e rodadas para trás, palato ogival, hipertelorismo mamilar, cúbito valgo, bolsa escrotal em xale. Assim, foi indicado o exame **painel molecular para Síndrome de Noonan**, necessário à investigação diagnóstica e aconselhamento genético. É informado que apresentou **Linfoma de Hodgkin** e foi submetido a tratamento específico e encontra-se em remissão, mantendo acompanhamento na Hematologia. Realizou os exames sequenciamento do gene PTPN 11 (éxons 3, 7, 4, 8, 9, 12 e 13) com resultado negativo. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10) **Q87.1 - Síndromes com malformações congênicas associadas predominantemente com nanismo**.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, contém as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) visando superar a fragmentação da atenção e da gestão nas Regiões de Saúde e aperfeiçoar o funcionamento político-institucional do SUS com vistas a assegurar ao usuário o conjunto de ações e serviços que necessita com efetividade e eficiência.
2. A Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, publica a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

3. Considerando a Política Nacional de Regulação do SUS, disposta no Anexo XXVI da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017;

Art. 9º § 1º O Complexo Regulador será organizado em:

I - Central de Regulação de Consultas e Exames: regula o acesso a todos os procedimentos ambulatoriais, incluindo terapias e cirurgias ambulatoriais;

II - Central de Regulação de Internações Hospitalares: regula o acesso aos leitos e aos procedimentos hospitalares eletivos e, conforme organização local, o acesso aos leitos hospitalares de urgência; e

III - Central de Regulação de Urgências: regula o atendimento pré-hospitalar de urgência e, conforme organização local, o acesso aos leitos hospitalares de urgência.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **Síndrome de Noonan** é o transtorno multifacetado geneticamente heterogêneo caracterizado por baixa estatura, pescoço alado, ptose, malformações esqueléticas, hipertelorismo, desequilíbrio hormonal, criptorquidismo, várias anormalidades cardíacas (incluindo com maior frequência a estenose da valva pulmonar) e algum grau de deficiência intelectual. O fenótipo assemelha-se ao da Síndrome de Turner que ocorre somente em mulheres e tem sua origem no cariótipo 45, X anormal. Entretanto, a síndrome de Noonan ocorre tanto em homens como mulheres com cariótipo normal (46,XX e 46,XY). Mutações em vários genes (PTPN11, KRAS, SOS1, NF1 e RAF1) têm sido associadas com o fenótipo da síndrome de Noonan. As mutações em PTPN11 são as mais comuns. Além disso, ocorre sobreposição com a síndrome denominada síndrome de Noonan-neurofibromatose devida a mutações em NF1¹. Em torno de 3 a 4 anos de idade, as deformidades torácicas tornam-se evidentes, com pectus carinatum e/ou pectus excavatum. O tórax é largo, lembrando o formato de um escudo com **hipertelorismo mamário**. Outras anormalidades esqueléticas incluem cúbito valgo, clinobraquidactilia, escoliose/cifose e má oclusão dentária. Criptorquidia, **hipertelorismo mamário**, **baixa implantação com rotação incompleta das orelhas**, **hipertelorismo ocular** e desvio do ângulo ocular externo para baixo são decorrentes da migração anormal de tecidos ou órgãos causados pelo edema linfático².

2. O **hipertelorismo** caracteriza-se pelo aumento anormal da distância interorbitária devido ao desenvolvimento excessivo das asas menores do esfenóide³.

3. As **dismorfias** existem como anomalias ocorridas durante o desenvolvimento embriológico. Assim, algumas delas são denominadas genericamente como síndromes reconhecidas, ou seja, uma série de sinais e sintomas que existem em um mesmo tempo e definem

¹ Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. Descritores em Ciências da Saúde. Descrição de Síndrome de Noonan. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt&mode=&tree_id=C05.660.207.690>. Acesso em: 31 jul. 2020.

² Scielo. MALAQUIAS, A. C. Et al. Síndrome de Noonan: do Fenótipo à Terapêutica com Hormônio de Crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/5. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abem/v52n5/12.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

³ Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. Descritores em Ciências da Saúde. Descrição de Hipertelorismo. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt&mode=&tree_id=C05.116.099.370.231.480>. Acesso em: 31 jul. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

cl clinicamente um estado de doença congênita e outras são registradas diretamente como patologias “da criança com má formação”⁴.

4. A diminuição do crescimento durante a infância, considerando o aparecimento de **baixa estatura**, pode ser resultado de anormalidades cromossômicas ou outros defeitos genéticos, nutricionais, sistêmicos ou endócrinos. No entanto, em muitas crianças não é possível estabelecer a causa específica dessa baixa estatura, o que é habitualmente designado como Baixa Estatura Idiopática (BEI), sendo definida como a condição na qual a altura dos indivíduos se encontra abaixo de -2 Desvios-Padrão (DP) ou abaixo do percentil 3 da altura média para a idade, sexo e grupo populacional⁵.

5. A **ptose palpebral** pode ser classificada de acordo com a época do aparecimento, em congênita ou adquirida. Em geral, a ptose congênita decorrente de distrofia do músculo levantador da pálpebra superior (MLPS). No caso da ptose adquirida, a etiologia involucional aponeurótica é a causa mais frequente. As ptoses também podem ser classificadas de acordo com a sua intensidade, quando se tem a ptose leve, moderada ou grave. A abertura palpebral se dá principalmente pela ação do MLPS e do músculo de Muller. Quando a ptose está presente e dependendo de sua intensidade, outras forças atuarão no sentido de manter a abertura palpebral, como a contração do músculo frontal⁶.

DO PLEITO

1. No exame **Painel NGS Síndrome Noonan e Costello com CNV** é realizado o sequenciamento e avaliação do número de cópias do painel de genes PTPN11, SOS1 e RAF1. A maioria dos casos de Noonan resulta de mutações em três genes: PTPN11, SOS1 e RAF1. Mutações no PTPN11 correspondem a 50% de todos os casos, enquanto mutações no SOS1 correspondem a 10-15% e mutações no RAF1 correspondem a 5-10% dos casos. Cerca de 2% das pessoas com Noonan apresentam mutação no gene KRAS ou NRAS e, geralmente, possuem uma forma mais severa da doença⁷.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cabe esclarecer que a síndrome de Noonan (SN) é uma síndrome genética comum que constitui importante diagnóstico diferencial em pacientes com baixa estatura, atraso puberal ou criptorquidia. O diagnóstico da SN deve ser fundamentado nos achados clínicos, mas o diagnóstico da SN pode ser difícil, principalmente por causa da grande variabilidade fenotípica, com a presença de pacientes com características faciais discretas e/ou na ausência de malformações cardíacas. Diversos genes envolvidos na via de sinalização RAS-MAPK foram

⁴ IAPO – Interamerican Association of Pediatric Otorhinolaryngology. MISCIONE, M. C. Análise das Síndromes com Disformismo em Otorrinolaringologia. Disponível em: <<http://www.iapo.org.br/manuals/03-1.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

⁵ COHEN, P. et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 93, n. 11, p. 4210-4217, 2008. Disponível em: <<http://www.ghresearchsociety.org/files/iss%20consensus.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

⁶ CARREGAL, T. B. Et al. Ptose palpebral: avaliação do posicionamento palpebral por imagens digitais. Rev Bras Oftalmol. 2012; 71 (1): 18-22. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbof/v71n1/04.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

⁷ Genomika. Hospital Israelita Alberto Einstein. PAINEL NGS SÍNDROME NOONAN E COSTELLO COM CNV. Disponível em: <<https://www.genomika.com.br/exames/PNOONAN>>. Acesso em: 31 jul. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

identificados como causadores da SN: PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 e MEK1. A descrição de mutações nestes genes em pacientes com SN permite a obtenção de marcadores genéticos para essa síndrome e demonstra a acurácia do diagnóstico da SN². O diagnóstico da SN é clínico-genético, entretanto descobrir um marcador, através de técnicas moleculares, ajuda no diagnóstico e no aconselhamento genético dos pacientes com esta síndrome⁸.

2. Assim, informa-se que o exame **painel molecular para Síndrome de Noonan está indicado** para melhor elucidação diagnóstica do quadro clínico que acomete o Autor - *síndromes com malformações congênitas associadas predominantemente com nanismo à esclarecer* (Evento 1, ANEXO2, Páginas 18 a 25). Contudo, este exame **não é disponibilizado pelo SUS** pela via administrativa, no âmbito do município e do estado do Rio de Janeiro.

3. Ressalta-se que o exame **painel molecular para Síndrome de Noonan até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC**⁹.

4. Destaca-se que foi realizada consulta à plataforma do Sistema Estadual de Regulação (SER), contudo não foi localizado nenhum registro do Autor.

5. Por fim, informa-se que o fornecimento de informações acerca de **menor custo** para o benefício pretendido e da possível **disponibilidade do insumo em estoque, não consta** no escopo de atuação deste Núcleo.

É o parecer.

Ao 1º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

VIRGINIA SILVA
Enfermeira
COREN/RJ 321.417
ID. 4.455.176-2


ALINE PEREIRA DA SILVA
Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

**MARCIA LUZIA TRINDADE
MARQUES**
Farmacêutica
CRF- RJ 13615
ID 5.004.792-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁸ DIAS, V. G. Et al. Síndrome de Noonan - Relato de caso. Arq Bras Oftalmol. 2004;67(4):665-7. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abo/v67n4/21418.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

⁹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 31 jul. 2020.