Nota Técnica 355929

Data de conclusão: 29/05/2025 19:06:27

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 355929

CID: Q99 - Outras anomalias dos cromossomos, não classificadas em outra parte

Diagnóstico: Q99: Outras anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Procedimento

Descrição: Terapia Gênica

O procedimento está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Terapia Gênica

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), instituída pela Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde, prevê o atendimento integral e multidisciplinar a pessoas com doenças raras no SUS, com foco não apenas no diagnóstico, mas também no suporte clínico e terapêutico. Diante da escassez de tratamentos específicos para grande parte dessas doenças, a PNAIPDR estabelece que o cuidado deve envolver equipes multiprofissionais, incluindo médico geneticista, fisioterapeuta, enfermeiro, psicólogo, assistente social e, quando necessário, outros especialistas, como terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos. Os tratamentos ofertados englobam reabilitação funcional, suporte nutricional, cuidados paliativos, aconselhamento genético, atendimento psicológico e orientação social, visando à promoção da autonomia, funcionalidade e qualidade de vida das pessoas acometidas e de seus familiares, mesmo na ausência de terapias curativas específicas [3].

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Terapia Gênica

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Terapia Gênica

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: ?A terapia gênica é uma estratégia terapêutica que visa tratar doenças genéticas por meio da introdução, substituição, modificação ou regulação de genes diretamente nas células do paciente. O objetivo é corrigir o defeito genético causador da doença, restaurando a função celular normal. Isso pode ser feito por meio de vetores, geralmente vírus modificados, que carregam o material genético até o interior das células-alvo. A sua aplicação clínica ainda é limitada a condições específicas com mutações bem caracterizadas, exigindo tecnologia altamente especializada, rigorosos estudos de segurança e eficácia, e aprovação por órgãos reguladores.
Um estudo conduzido por Raman Kumar e colaboradores teve como objetivo avaliar o uso de oligonucleotídeos antisense (SSOs) na correção de uma mutação intrônica no gene TIMMDC1 (c.597-1340A>G), restaurando a função mitocondrial em células de pacientes com um distúrbio neurodegenerativo grave [4]. Os autores buscaram não apenas confirmar a patogenicidade dessa variante, como também explorar uma estratégia terapêutica inovadora baseada na modulação do splicing, que é o processo de alterar a maneira como o RNA mensageiro é cortado e combinado, para corrigir erros ou regular a expressão gênica.
Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes que apresentavam quadro clínico compatível com disfunção da cadeia respiratória mitocondrial, histórico familiar de consanguinidade e presença confirmada, em homozigose, da variante genética c.597-1340A>G no gene TIMMDC1. Em outras palavras, foram selecionados pacientes com sinais de falha na produção de energia pelas mitocôndrias (estruturas responsáveis por gerar energia nas células), que eram filhos de pais com grau de parentesco próximo, e que apresentavam essa mutação específica em ambas as cópias do gene analisado.
O estudo demonstrou que essa mutação leva à inserção de um segmento anormal, chamado "poison exon", no RNA mensageiro — a molécula que carrega as instruções para a produção de

proteínas. Esse erro no RNA resulta na degradação da molécula antes que ela possa ser utilizada e, consequentemente, na ausência quase total da proteína TIMMDC1, essencial para o funcionamento adequado das mitocôndrias. Como resultado, observou-se uma deficiência funcional no complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, que é uma estrutura crítica para a produção de energia na célula.
Para tentar corrigir esse defeito, os pesquisadores aplicaram oligonucleotídeos antisense (SSOs) — pequenos fragmentos de material genético desenhados para "corrigir" o erro de processamento do RNA — em células de pele (fibroblastos) retiradas dos pacientes. Essa intervenção permitiu restaurar o processo normal de corte e união do RNA (conhecido como splicing), aumentando a produção da proteína TIMMDC1 e melhorando significativamente a função mitocondrial. Essa melhora foi comprovada pelo aumento da quantidade de proteínas do complexo I e pela recuperação do consumo de oxigênio e da produção de energia (ATP) pelas células.
Apesar dos resultados promissores, o estudo apresenta limitações importantes. Em primeiro lugar, todos os experimentos foram realizados in vitro, ou seja, em células cultivadas em laboratório, o que pode não reproduzir com precisão o comportamento da mutação e da terapia em tecidos mais sensíveis e complexos, como o cérebro. Além disso, a mutação estudada é extremamente rara na população, o que limita o impacto clínico da terapia a um número muito pequeno de pacientes. Por fim, os próprios autores ressaltam a necessidade de realizar estudos adicionais em modelos pré-clínicos mais complexos, como camundongos geneticamente modificados ou células-tronco reprogramadas, para confirmar a eficácia e a segurança da abordagem antes de qualquer aplicação em seres humanos.
Custo:
Não há uma base de dados oficial que ofereça valores de referência para o atendimento pleiteado. Foi utilizado, portanto, valor citado pela parte autora em processo. O custo estimado é de R$ 185.679,12 ao ano para suporte financeiro familiar e o transporte aéreo com UTI móvel, no montante de R$ 800.000,00 - totalizando R$ 985.679,12 no primeiro ano (Evento 1, INIC1, Página 22-23).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Terapia Gênica

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A terapia gênica para tratamento da deficiência do complexo I mitocondrial, tipo nuclear 31, é uma terapia ainda em fase experimental, a partir de estudos in vitro. Após extensa busca nas principais bases de dados biomédicas não foram identificados estudos clínicos que avaliem a eficácia, segurança ou aplicabilidade desta intervenção terapêutica. A ausência de evidências científicas publicadas inviabiliza qualquer recomendação ou utilização clínica dessa intervenção para essa doença específica, não havendo respaldo técnico que justifique a adoção dessa estratégia terapêutica no contexto atual.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do

CFM? Não

Referências bibliográficas: GUERRERO-CASTILLO, S. et al. TIMMDC1/C3orf1 functions as a membrane-embedded mitochondrial complex I assembly factor through association with the MCIA complex. Molecular and Cellular Biology, v. 36, n. 9, p. 1345–1356, 2016. DOI: 10.1128/MCB.00030-16. Disponível em: https://doi.org/10.1128/MCB.00030-16. Acesso em: 30 mar. 2025.
KREMER, L. S. et al. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. Nature Communications, v. 8, p. 15824, 2017. DOI: 10.1038/ncomms15824. Disponível em: https://doi.org/10.1038/ncomms15824. Acesso em: 30 mar. 2025.
BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 31 jan. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
Kumar R, Corbett MA, Smith NJC, Hock DH, Kikhtyak Z, Semcesen LN, Morimoto A, Lee S, Stroud DA, Gleeson JG, Haan EA, Gecz J. Oligonucleotide correction of an intronic TIMMDC1 variant in cells of patients with severe neurodegenerative disorder. NPJ Genom Med. 2022 Jan 28;7(1):9. doi: 10.1038/s41525-021-00277-7. PMID: 35091571; PMCID: PMC8799713.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico anexado aos autos (Evento 1, LAUDO20, Página 1), a parte autora apresenta quadro neurológico progressivo, caracterizado por atraso no desenvolvimento motor, hipotonia, crises epilépticas de difícil controle, regressão neuropsicomotora e necessidade de suporte ventilatório invasivo. Foi realizada investigação diagnóstica, com identificação de mutação no gene TIMMDC1, compatível com deficiência do complexo I mitocondrial, uma condição genética rara e grave. O tratamento instituído até o momento é sintomático e de suporte clínico. Diante do exposto, a médica assistente indicou o uso de terapia SSO (oligonucleotídeos antissense), uma estratégia terapêutica baseada em ácidos nucleicos sintéticos que atuam modulando o processamento do RNA mensageiro (mRNA) no interior das células, com o objetivo de restaurar a produção de proteína funcional. Para viabilização dessa abordagem experimental, o paciente aguarda análise molecular complementar, visando possível inclusão em protocolo de terapia investigacional nos Estados Unidos. Diante do exposto, a parte autora pleiteia jurisdicionalmente o tratamento fora do domicílio (TFD) para a referida doença.
A deficiência do complexo I mitocondrial, tipo nuclear 31, é uma doença genética extremamente rara, causada por mutações bialélicas no gene TIMMDC1, localizado no cromossomo 3q13.33. Esse gene codifica uma proteína essencial para a montagem do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, responsável pela geração de ATP nas células pela fosforilação oxidativa. A disfunção desse complexo resulta em déficit energético celular, com potencial impacto em órgãos de alta demanda metabólica, como cérebro, fígado e músculos esqueléticos [1].
Clinicamente, os pacientes afetados podem apresentar hipotonia de início precoce, atraso global do desenvolvimento, encefalopatia progressiva, convulsões, disfunção alimentar e, em

casos mais graves, síndrome semelhante à de Leigh, uma encefalopatia mitocondrial devastadora [2]. O diagnóstico exige alta suspeição clínica e a realização de avaliação genética molecular, com confirmação por sequenciamento de nova geração (NGS) ou exoma completo. Exames complementares como análise do lactato sérico, ressonância magnética do encéfalo e estudos enzimáticos mitocondriais podem auxiliar na suspeita clínica inicial.

Até o momento, não há tratamento específico ou curativo para a deficiência do complexo I mitocondrial tipo nuclear 31 causada por mutações no gene TIMMDC1, sendo o manejo limitado ao suporte clínico e cuidados paliativos, de acordo com os sintomas apresentados pelo paciente.