

Rede Nacional de Genômica Cardiovascular: Implementação do Diagnóstico Genético em Cardiologia no Sistema Único de Saúde

National Network of Cardiovascular Genomics: Implementing Genetic Diagnosis in Cardiology in the Brazilian Unified Health System

Tais Hanae Kasai-Brunswick,^{1,2} Dilza Balteiro Pereira de Campos,^{1,3} Andressa Araújo Braga,¹ Raquel Tavares Boy da Silva,⁴ Eduardo Back Sternick,⁵ Marisa da Silva Santos,¹ Helena Cramer Veiga Rey,¹ Adriana Bastos Carvalho,^{1,3} em nome dos investigadores da RENOMICA

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Centro Nacional de Biologia Estrutural e Bioimagem – UFRJ,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – UFRJ,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Governador Israel Pinheiro,⁵ Belo Horizonte, MG – Brasil

A Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (RENOMICA) é um projeto de pesquisa cujo objetivo é estabelecer uma prova de conceito de que o diagnóstico genético para doenças cardiovasculares hereditárias é importante, viável e custo-efetivo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Financiado pelo Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil) do Ministério da Saúde, o estudo é coordenado pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e conta com 21 centros coparticipantes em todo o país. O recrutamento, iniciado em setembro de 2021, segue em andamento. Os participantes da pesquisa, mediante aconselhamento genético, concedem uma amostra de swab de bochecha que pode ser coletada em casa, e a equipe do estudo realiza o sequenciamento completo do exoma em busca de variantes gênicas relacionadas ao fenótipo. O resultado do sequenciamento é encaminhado aos participantes e, caso positivo para a doença investigada, os familiares são convidados a participar do rastreamento genético. Como resultado, espera-se entender mecanismos de penetrância incompleta e expressividade variável em doenças cardiovasculares hereditárias, construir um modelo econômico para determinar a custo-efetividade do diagnóstico genético da cardiomiopatia hipertrófica no contexto do SUS, e abastecer o banco de dados do Programa Genomas Brasil.

O diagnóstico genético é importante

As doenças cardiovasculares hereditárias (Tabela 1) são a causa mais frequente de morte súbita em indivíduos abaixo dos 35 anos e continuam sendo uma causa importante de óbito

Tabela 1 – Lista de doenças cardiovasculares hereditárias

Grupo	Doença
Aortopatias	Aneurismas e dissecções da aorta torácica hereditários
	Síndrome de Ehlers-Danlos (forma vascular)
	Síndrome de Marfan
	Síndrome de Loeys-Dietz
Canalopatias	Doença progressiva da condução cardíaca
	Síndrome do QT longo
	Síndrome do QT curto
	Síndrome de Brugada
	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
Cardiomiopatias	Arritmogênica*
	Dilatada
	Hipertrófica
	Não compactada
	Restritiva
Cardiopatias congênitas	Diversas† (ex: síndrome de Holt-Oram, síndrome de Noonan)
Dislipidemias	Hipercolesterolemia familiar
Doenças pulmonares	Hipertensão arterial pulmonar

*Anteriormente chamada de displasia arritmogênica do ventrículo direito.

†Para uma revisão, veja a referência.⁸

Palavras-chave

Genômica; Cardiopatias; Morte Súbita; Sequenciamento Completo do Exoma; Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar.

Correspondência: Adriana Bastos Carvalho •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – Av. Carlos Chagas Filho, 373 Bloco G. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: carvalhoab@biof.ufrj.br

Artigo recebido em 23/02/2023, revisado em 17/03/2023, aceito em 17/03/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230011>

até os 50 anos de idade.¹ Embora o diagnóstico do probando, ou caso índice, possa ser feito clinicamente, somente com o diagnóstico genético é possível fazer o rastreamento de familiares portadores da variante gênica causadora da doença. Esse rastreamento visa instituir medidas de prevenção de morte súbita e vigilância clínica nesses familiares, bem como orientação reprodutiva, quando necessário. Diversas diretrizes internacionais preconizam a realização do diagnóstico genético em diferentes tipos de doenças cardiovasculares hereditárias.²⁻⁶ Inclusive, as diretrizes de cardiomiopatia hipertrófica² consideram o diagnóstico genético uma recomendação classe I, nível B-NR. Além disso,

os testes genéticos permitem o diagnóstico diferencial com as fenocópias de cardiomiopatia hipertrófica, como doença de Fabry, amiloidose, cardiomiopatia do PRKAG2, entre outras. Em pacientes pediátricos, o teste genético pode ser ainda mais importante, pois permite o diagnóstico diferencial com erros inatos do metabolismo, para alguns dos quais há alternativas terapêuticas.

Apesar disso, o diagnóstico genético para doenças cardiovasculares hereditárias não está disponível no SUS nem no sistema de saúde suplementar. A rede privada disponibiliza o exame a custos elevados, o que, associado à falta de informação e treinamento em cardiogenômica, resulta na subutilização deste exame. Ainda que os testes genéticos não façam parte da rotina dos cardiologistas, a recomendação atual é realizar o rastreo clínico periódico de todos os familiares assintomáticos de pacientes diagnosticados com doenças cardiovasculares hereditárias, incluindo crianças e adolescentes.¹⁻⁷ As diretrizes de cardiomiopatia hipertrófica recomendam que, no mínimo, realize-se eletrocardiograma e ecocardiograma a cada 3 anos em pacientes pediátricos e a cada 5 anos em adultos por toda a vida.² Entretanto, a realização do rastreo clínico periódico em familiares também não é comum no contexto brasileiro.

O diagnóstico genético é viável

A RENOMICA foi criada para preencher essa lacuna. Implementamos um estudo nacional, com 21 centros coparticipantes (Tabela 2) e uma logística simples, utilizando a plataforma de sequenciamento de nova geração de alta capacidade instalada no INC. As amostras podem ser coletadas em casa, por meio de um swab de bochecha, e transportadas pelos Correios. Realiza-se o sequenciamento completo do exoma, que analisa os éxons de todos os genes codificantes de proteína presentes no DNA humano. Todos os participantes da pesquisa passam pelo aconselhamento genético pré e pós-teste, presencial ou online, com confecção de heredograma, e recebem um relatório com os resultados do teste. O estudo já sequenciou amostras de mais de 400 pacientes e espera-se que novos centros coparticipantes possam ser incluídos em breve.

Uma das limitações do estudo é o tempo para o retorno dos resultados, uma vez que a análise de dados genômicos é complexa e a classificação de variantes gênicas envolve processos de curadoria manual, com revisão da literatura. Nossa avaliação é que a confecção dos relatórios está mais lenta do que o desejável. Iniciamos o estudo propondo o uso de ferramentas de código aberto para análise dos dados. Entretanto, essa abordagem requer uma equipe de bioinformatas com experiência em genômica humana, profissionais pouco disponíveis no mercado e cuja contratação é ainda mais difícil devido à defasagem dos valores das bolsas oferecidas pelas agências de fomento. Para reduzir a espera dos participantes pelos resultados, estamos iniciando o uso de ferramentas de “software as a service”, com inteligência artificial e automatização de relatórios. Embora a classificação de variantes continue sendo um processo essencialmente manual, todas as outras etapas do processo foram otimizadas.

O diagnóstico genético é custo-efetivo

Além de ser importante e viável, para ser incorporado ao SUS, é relevante que o diagnóstico genético do probando e seus

Tabela 2 – Lista de centros que participam da RENOMICA

Centros com recrutamento aberto	UF
Universidade Federal do Amazonas	AM
Hospital Universitário Professor Edgard Santos	BA
Hospital de Messejana Doutor Carlos Alberto Studart Gomes	CE
Hospital Universitário Walter Cantídio	CE
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal	DF
Hospital Estadual Infantil e Maternidade Alzir Bernardino Alves	ES
Universidade Federal do Maranhão	MA
Hospital Felício Rocho	MG
Hospital Governador Israel Pinheiro	MG
Universidade Vale do Rio Doce	MG
Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco Professor Luiz Tavares	PE
Pontifícia Universidade Católica do Paraná	PR
Hospital Universitário Antonio Pedro	RJ
Hospital Universitário Pedro Ernesto	RJ
Instituto Nacional de Cardiologia	RJ
Universidade Federal do Rio de Janeiro	RJ
Hospital Universitário Onofre Lopes	RN
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	RS
Instituto de Cardiologia de Santa Catarina	SC
Universidade de São Paulo	SP
Universidade Federal de São Paulo	SP

familiares seja custo-efetivo como política pública de saúde. Para investigar os custos e benefícios dessa tecnologia no contexto brasileiro, a RENOMICA vem trabalhando na elaboração de um modelo econômico junto ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do INC. Dados preliminares desse modelo, a partir de uma análise de microcusteio, estimam um valor médio do sequenciamento completo do exoma de R\$ 1.779,19, muito abaixo do praticado pela rede privada. Esse valor também está um pouco abaixo do relatado na literatura,⁹ porém os dados são anteriores ao lançamento do sequenciador instalado no INC, que permitiu uma redução significativa dos custos. Analisando o impacto do teste genético associado ao rastreo familiar no cenário da cardiomiopatia hipertrófica, observamos uma economia potencial de R\$ 878,12 por indivíduo quando comparado ao rastreo clínico. Apesar do alto custo do teste genético em relação aos valores da consulta com especialista, eletrocardiograma e ecocardiograma praticados no SUS, o diagnóstico genético permite liberar os familiares sem a variante causadora da doença da avaliação periódica (Figura 1). Não só isso resulta em economia de recursos, por descartar a repetição de exames durante toda a vida do familiar, mas também tem impacto sobre restrições logísticas importantes. Apenas no Rio de Janeiro, a fila de espera, em dezembro de 2022, para consulta com cardiologista e ecocardiograma transtorácico era de 2.378 e 6.488 indivíduos, respectivamente.

Ponto de Vista

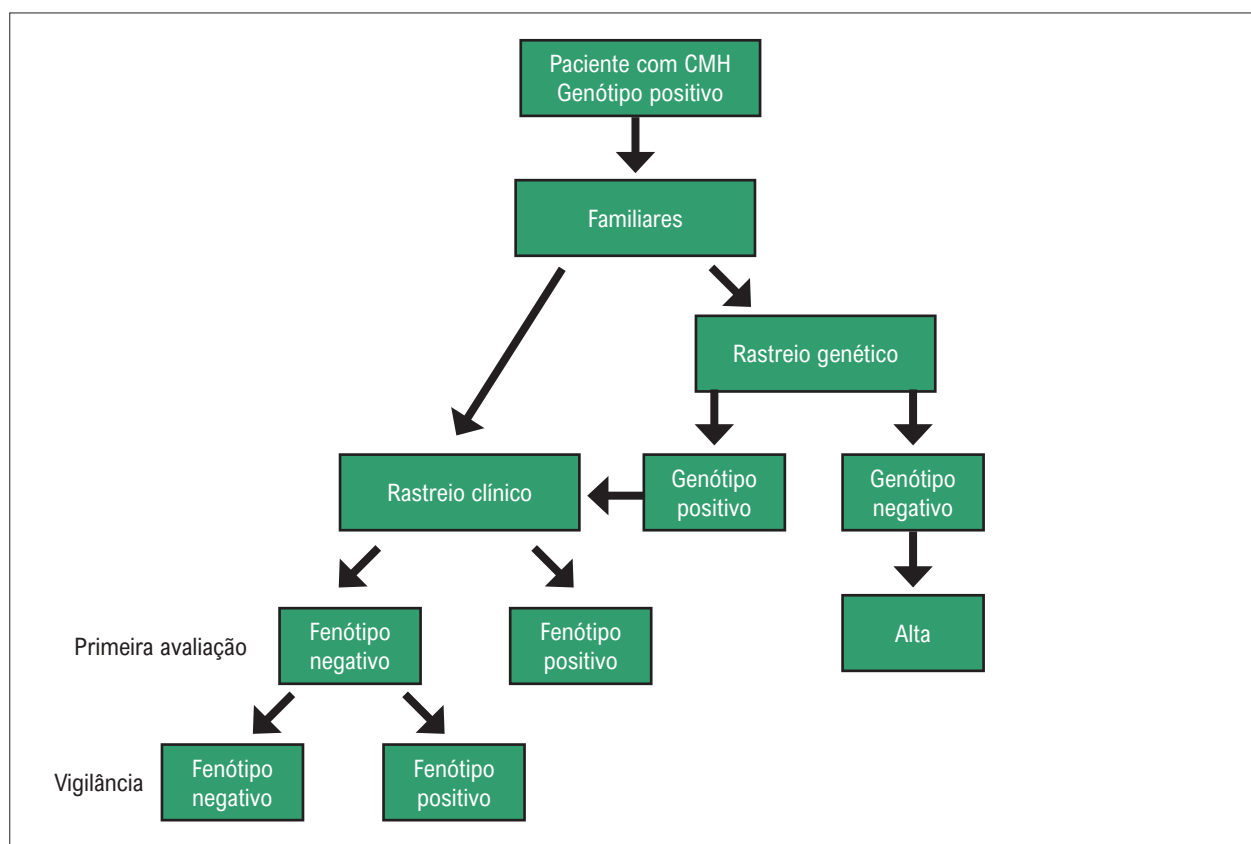


Figura 1 - Opções de rastreamento familiar na cardiomiopatia hipertrófica. A partir de um probando com genótipo positivo, é possível optar pelo rastreamento familiar clínico ou genético. No caso do rastreamento clínico, na primeira avaliação, alguns pacientes já poderão apresentar sinais de hipertrofia ventricular (fenótipo positivo), enquanto outros terão espessura ventricular normal (fenótipo negativo). No rastreamento genético, o teste determina quais familiares carregam o genótipo idêntico ao do probando. A chance de um familiar carregar o genótipo é de 50%, visto que a cardiomiopatia hipertrófica é uma doença com herança autossômica dominante. Os familiares com genótipo negativo podem ter alta sem realizar exames. Os familiares positivos entram no fluxo do rastreamento clínico. CMH: cardiomiopatia hipertrófica.

* O teste genético permite selecionar os indivíduos que se beneficiariam do rastreamento clínico, reduzindo a demanda por consultas e procedimentos e, consequentemente, impactando a inequidade em saúde.

Direcionamento futuro

No âmbito da RENOMICA, trabalhamos na inclusão de um braço para investigação genética de morte súbita em pacientes que sofreram morte súbita abortada recuperada ou familiares de indivíduos falecidos por morte súbita antes dos 45 anos. Também estamos solicitando o refinanciamento do projeto por mais 2 anos junto ao Ministério da Saúde. Em breve, esperamos reiniciar a inclusão de novos centros coparticipantes na Rede.

Com relação ao estudo de custo-efetividade, após a conclusão do modelo, planejamos submeter um pedido à Comissão de Incorporação de Novas Tecnologias em Saúde (CONITEC) para incorporar o teste genético para cardiomiopatia hipertrófica na lista de procedimentos reembolsados pelo SUS. Além disso, iremos adaptar o modelo econômico da cardiomiopatia hipertrófica para outras doenças cardiovasculares hereditárias.

* Total de solicitações em fila por procedimento, Portal de Transparência SISREG. Acesso em 23/02/2023. Disponível em <https://web2.smsrio.org/minhasaudeRio/#/dados-transparencia>

Por fim, a expansão do conhecimento genômico vem criando um cenário de subespecialização na Cardiologia mundial, exigindo profissionais capazes de integrar informações clínicas, obtidas na história e exame físico, história familiar, exames de imagem e testes funcionais, com informações genéticas no diagnóstico, avaliação prognóstica e rastreamento familiar de indivíduos com doenças cardiovasculares hereditárias.¹⁰ Para isso, será fundamental estabelecer programas de treinamento em genômica cardiovascular para que profissionais de saúde possam atuar na interpretação dos testes e no aconselhamento genético, particularmente as variantes de significado incerto, em um contexto multidisciplinar. Decerto que o INC poderá liderar esta iniciativa em conjunto com outras instituições interessadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Kasai-Brunswick TH, Campos DBP, Braga AA, Santos MS, Rey HCV, Carvalho AB; Obtenção de dados: Kasai-Brunswick TH, Campos DBP, Braga AA, Silva RTB, Sternick E, Carvalho AB; Obtenção de financiamento: Kasai-Brunswick TH, Rey HCV, Carvalho AB; Redação do manuscrito: Kasai-Brunswick TH, Campos DBP, Carvalho AB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kasai-

Brunswick TH, Campos DBP, Braga AA, Silva RTB, Sternick E, Santos MS, Rey HCV, Carvalho AB.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil) do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria da Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 42370821.9.1001.5272. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HRS Expert Consensus Statement on the Investigation of Decedents with Sudden Unexplained Death and Patients with Sudden Cardiac Arrest, and of their Families. *J Arrhythm.* 2021;37(3):481-534. doi: 10.1002/joa3.12449.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e558-e631. doi: 10.1161/CIR.0000000000000937.
3. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
4. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm.* 2022;19(7):e1-e60. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225.
5. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al. Expert Consensus Recommendations on the Cardiogenetic Care for Patients with Thoracic Aortic Disease and their First-Degree Relatives. *Int J Cardiol.* 2018;258:243-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.145.
6. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):662-80. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
7. Aleixo H, Silva MG, Back Sternick E. An Asymptomatic Teenager Clears Preparticipation Evaluation. When Enough is Enough? *Heart.* 2019;105(16):1251-9. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314871.
8. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(21):e653-e711. doi: 10.1161/CIR.0000000000000606.
9. Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are Whole-Exome and Whole-Genome Sequencing Approaches Cost-Effective? A Systematic Review of the Literature. *Genet Med.* 2018;20(10):1122-30. doi: 10.1038/gim.2017.247.
10. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, et al. Establishment of Specialized Clinical Cardiovascular Genetics Programs: Recognizing the Need and Meeting Standards: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(6):e000054. doi: 10.1161/HCG.0000000000000054.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons