



Cystadane® (betaína anidra) para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6)

Maio de 2022

Dossier de Submissão Conitec

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
LISTA DE FIGURAS.....	3
LISTA DE TABELAS.....	5
ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA.....	7
1.1 Visão Geral e Fisiopatologia da Homocistinúria	7
1.2 Manifestações Clínicas da Homocistinúria Clássica.....	11
1.3 Epidemiologia da Homocistinúria Clássica	13
1.4 Impacto da Homocistinúria Clássica	14
1.5 Tratamento da Homocistinúria Clássica.....	14
1.6 Recomendações de Diretrizes	17
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	19
2.1 Mecanismo de ação	19
2.2 Apresentação.....	20
2.3 Farmacodinâmica.....	20
2.4 Farmacocinética.....	20
2.5 Diferenciais	21
3. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	23
3.1. Questão do Estudo.....	23
3.1.1. Intervenção	23
3.1.2. População.....	24
3.1.3. Comparação	24
3.2. Estratégia de busca	24
3.2.1. Fontes de dados	24
3.2.2. Vocabulário controlado.....	25
3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	28
3.4. Critérios de qualidade	28
3.4.1. Avaliação do risco de viés.....	28
3.4.2. Qualidade da evidência.....	29
3.4.3. Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	29
3.4.4. Descrição dos estudos selecionados	30
3.4.5. Análise da qualidade da evidência	66

3.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	68
4.1 Análise de custo-efetividade	68
4.1.1 População.....	69
4.1.2 Intervenção e comparadores	69
4.1.3 Modelo escolhido.....	69
4.1.4 Parâmetros.....	70
4.1.5 Perspectiva.....	70
4.1.6 Custos.....	70
4.1.7 Análise de sensibilidade probabilística multivariada	71
4.1.8 Premissas.....	71
4.1.9 Resultados da análise de custo-efetividade	72
4.2 Análise de impacto orçamentário.....	75
4.2.1 População.....	75
4.2.2 Dinâmica do mercado – <i>Market share</i>	77
4.2.3 Horizonte temporal.....	77
4.2.4 Perspectiva.....	77
4.2.5 Custos.....	78
4.2.6 Premissas do modelo	78
4.2.7 Resultados da análise de impacto orçamentário	78
4.3 Conclusões sobre análises econômicas.....	80
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS	87
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	87
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	89
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	94
ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	95
ANEXO 5. Custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS, considerando a proporção de ocorrência desses eventos nos pacientes com homocistinúria	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Rota do metabolismo da metionina e da homocisteína. 8

Figura 2 – Probabilidade de ocorrência de sintomas por idade na homocistinúria clássica.

Adaptado (2)..... 10

Figura 3 – A homocistinúria clássica impacta significativamente a sobrevida, tanto em pacientes respondedores à B6 quanto em não respondedores (2)

..... 11 **Figura 4** – Fluxograma do tratamento da homocistinúria clássica.

..... 14

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. 29

Figura 6. Variações sequenciais nos níveis de aminoácidos plasmáticos após início de tratamento com betaína (paciente 5). 33

Figura 7. Variações sequenciais nos níveis de aminoácidos plasmáticos após início de tratamento com betaína na dose diária de 6 mg, piridoxina na dose diária de 100 mg e ácido fólico na dose diária de 5 mg (paciente 3). 34

Figura 8. Variações na razão de concentração plasmática de homocisteína (ou cisteína) conjugada pela concentração plasmática de homocisteína (ou cisteína) livre em 7 pacientes não responsivos à piridoxina durante terapia com betaína até 300 dias de duração. 39

Figura 9. Variações na concentração plasmática de homocisteína (A) e cisteína (B) livres e conjugadas antes e durante terapia com betaína no paciente BP. 40

Figura 10. Variações na concentração plasmática de homocisteína (A) e cisteína (B) livres e conjugadas antes e durante terapia com betaína no paciente JG. 40

Figura 11. Concentração de metabólitos no líquido cefalorraquidiano antes e durante tratamento com betaína. 45

Figura 12. Concentração média de homocisteína plasmática por grupos de diagnóstico. 52

Figura 13. Concentração média de metionina plasmática por grupos de diagnóstico. 53

Figura 14. Correlação entre concentrações plasmáticas de homocisteína total, metionina, cistina e sarcosina em pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase. 56

Figura 15. Concentrações plasmáticas de metionina, homocisteína total e sarcosina em pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase. 57

Figura 16. Concentrações plasmáticas de metionina, homocisteína total e sarcosina em cinco pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase antes e depois do tratamento com betaína. 57

Figura 17 – Modelo de transição de estados. 62

Figura 18 – Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando AVL de ECV. 66

Figura 19 – Gráfico de disposição a pagar - Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando AVL de ECV. 66

Figura 20 – Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando QALY. 67

Figura 21 – Gráfico de disposição a pagar - Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando QALY. 67

Figura 22 – Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário. 68

Figura 23. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.	22
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.	25
Tabela 3. Estratégias de busca.	26
Tabela 4. Estudos incluídos para análise.	29
Tabela 5. Concentração de aminoácidos no plasma antes e durante tratamento com betaína anidra.	32
Tabela 6. Concentração plasmática de homocisteína e cisteína livres e conjugadas durante tratamento com betaína.	37
Tabela 7. Concentração de homocisteína, metionina e outros metabólitos no líquido cefalorraquidiano antes e durante tratamento com betaína.	43
Tabela 8. Concentração de homocisteína, metionina e outros metabólitos no plasma antes e durante tratamento com betaína.	44
Tabela 9. Metabólitos plasmáticos antes e durante tratamento com betaína.	48
Tabela 10. Concentração plasmática de homocisteína e metionina e densidade mineral óssea vertebral durante tratamento com betaína e placebo.	50
Tabela 11. Classificação da qualidade das evidências.	58
Tabela 12 – Características do modelo da análise de custo-efetividade.	61
Tabela 13 – Parâmetros utilizados no modelo da análise de custo-efetividade.	63
Tabela 14 – Custos considerados na análise de custo-efetividade.	64
Tabela 15 – Resultado da análise de custo-efetividade.	65
Tabela 16 – Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – Cenário Epidemiológico.	69
Tabela 17 – Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – Cenário de Demanda Aferida.	69
Tabela 18 – Dinâmica de mercado – Market share.	70

Tabela 19 – Resultados da análise de impacto orçamentário – **Cenário Epidemiológico.**

71

Tabela 20 – Resultados da análise de impacto orçamentário – **Cenário de Demanda Aferida.** 71

Tabela 21 – Resultados da análise de sensibilidade probabilística da análise de impacto orçamentário.

72

ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla / Abreviatura	Significado
ACE	Análise de Custo-efetividade
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AVL de ECV	Anos de vida livre de evento cardiovascular
cbl	cofator do metabolismo da cobalamina
CBS	cistationina β -sintase
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	eventos adversos
ECV	evento cardiovascular
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMIM	Fórmula Metabólica Isenta de Metionina
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i> – Boas Práticas de Fabricação
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HCU	<i>Classical Homocystinuria</i>
IC	intervalo de confiança
MeCbl	Metilcobalamina
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MTHFR	5,10-metiltetrahidrofolato redutase
NHS	<i>National Health Service</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	População, Intervenção, Comparador, Desfechos – <i>Outcomes</i> , Desenho do estudo – <i>Study desing</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QALY	Quality-adjusted life year – Anos de vida ajustados pela qualidade
RoCh	<i>Registry of Adult and Paediatric Patients Treated with Cystadane®</i> – <i>Homocystinuria</i>
RR	risco relativo
SAH	S-adenosilhomocisteína
SAM	S-adenosilmetionina
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
THF	Tetrahidrofolato

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

1.1 Visão Geral e Fisiopatologia da Homocistinúria

Define-se a homocistinúria pelo acúmulo de homocisteína e seus metabólitos no organismo, com consequente eliminação pela urina. **A homocistinúria é uma condição clínica hereditária autossômica recessiva rara**, decorrente de erros inatos do metabolismo da metionina na via de transsulfuração ou na via de remetilação (1).

A homocistinúria ocorre por conta de mutações em enzimas envolvidas no metabolismo da metionina, sendo elas: deficiência da cistationina-beta-sintetase (CBS), deficiência da 5,10metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR) ou defeito no cofator do metabolismo da cobalamina (cbl) (2).

É uma condição clínica que acomete um pequeno número de pessoas e designa um grupo de doenças metabólicas hereditárias, e em função de decorrer de mutações em enzimas do metabolismo da metionina, a homocistinúria, é uma doença progressiva, sendo mais grave a evolução quanto mais precocemente se manifestam os sintomas (1-4).

Por ser uma doença progressiva e sistêmica, o quadro clínico da homocistinúria é caracterizado por complicações que podem atingir diversos sistemas biológicos. Algumas das principais manifestações clínicas são o deslocamento das lentes dos olhos para baixo (ectopia lentis), osteoporose, retardo mental, convulsões e, principalmente, fenômenos tromboembólicos (3-5). Os fenômenos tromboembólicos revestem-se da maior importância, por determinarem a ocorrência de eventos cardiovasculares sérios, como infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos muito precocemente na vida, com impacto significativo na morbimortalidade (2).

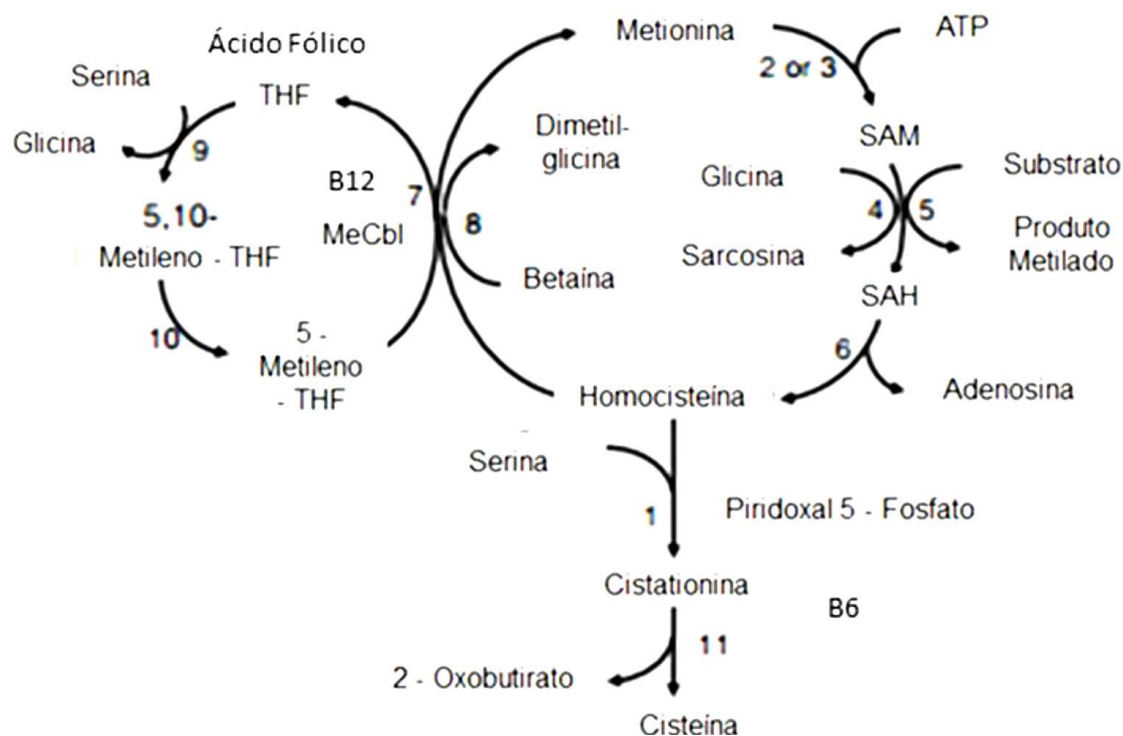
O **tratamento da homocistinúria** norteia-se na normalização dos níveis plasmáticos de homocisteína e metionina, objetivando **prevenir a ocorrência das complicações oculares, ósseas, neurológicas e vasculares, bem como prevenir a ocorrência dos eventos tromboembólicos potencialmente fatais e evitar a progressão das lesões já existentes** (3, 6-8).

Na ausência de tratamento a ocorrência de tromboembolismo com eventos tromboembólicos – tais como acidente vascular encefálico, embolia pulmonar e infarto agudo do miocárdio – é aumentado, acometendo cerca de 30% dos pacientes antes dos 20

anos de idade, e aproximadamente metade dos pacientes até os 30 anos de idade (2, 5). **Tais eventos tromboembólicos podem ocasionar sequelas neurológicas graves e irreversíveis ou até mesmo levar à morte prematura dos pacientes (1, 2, 5).**

Considerando as complicações clínicas e a natureza progressiva da homocistinúria, o início precoce da terapia é fundamental para prevenir complicações graves (3-5). **O tratamento adequado** dessa condição clínica **possibilita a estabilização ou redução das manifestações clínicas, refletindo diretamente na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares** (711).

A fisiopatologia da homocistinúria é explicada por diferentes mecanismos que prejudicam a conversão de metionina em homocisteína, a remetilação de homocisteína em metionina e a conversão de homocisteína em cistationina (3, 6, 12), conforme apresentado na Figura 1.



Nota: Na homocistinúria clássica, ocorre atividade deficiente da enzima CBS (passo 1). Cada passo da rota (1 a 11) é catalisado por uma enzima: 1, Cistationina beta-sintase ou CBS; 2, metionina adenosiltransferase I/III; 3, metionina adenosiltransferase II; 4, glicina N - metiltransferase; 5, numerosas metiltransferases; 6, S - adenosilhomocisteína hidrolase; 7, metionina sintase; 8, betainahomocisteína metiltransferase; 9, serina hidroximetiltransferase; 10, metilene-tetrahydrofolato redutase; 11, cistationina gama-liase.

Legendas: SAM: S-adenosilmetionina; SAH: S-adenosilhomocisteína; THF: Tetrahydrofolato; MeCbl: Metilcobalamina.

Figura 1 – Rota do metabolismo da metionina e da homocisteína.

Fonte: adaptada de Morris e colaboradores, 2017 (3).

Os três principais mecanismos envolvidos no acúmulo sistêmico da homocisteína estão descritos a seguir:

Mecanismo I – Deficiência na enzima cistationina-beta-sintase (CBS):

A CBS é a enzima responsável pela formação da cisteína a partir da clivagem da serina e da homocisteína. Esse mecanismo, conhecido como transsulfuração, é dependente do cofator piridoxal 5-fosfato, oriundo da suplementação com piridoxina (vitamina B6), assim, para os indivíduos não responsivos ou parcialmente responsivos à piridoxina, há redução de cisteína e consequente acúmulo da homocisteína. Tanto os níveis de homocisteína elevados como os baixos níveis de cisteína estão fortemente relacionados com problemas no desenvolvimento infantil (3, 6).

A deficiência de CBS é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva e representa o mecanismo mais comum de acúmulo da homocisteína, sendo portanto chamada de homocistinúria clássica (13).

Mecanismo II – Deficiência na enzima metionina sintase:

A enzima metionina sintase está presente no gene cbl e é responsável pela remetilação da homocisteína em metionina. O funcionamento do gene cbl é dependente dos cofatores cobalamina e folato, o que justifica a suplementação com hidroxicobalamina e folato ou ácido fólico (6, 14).

Mecanismo III: Deficiência da 5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR):

A enzima MTHFR apresenta um importante papel na remetilação da homocisteína em metionina, pois quando há deficiência no funcionamento não ocorre a redução de 5,10-metileno-tetrahidrofolato a 5-metileno-tetrahidrofolato, que é responsável por doar um grupo metil, o qual é essencial para a remetilação da homocisteína em metionina, resultando em um quadro de homocistinúria com hipometioninemia (6, 15).

Desse modo, a **deficiência em qualquer um desses mecanismos envolvidos no metabolismo da homocisteína, pode levar ao incremento de homocisteína**, aumento esse diretamente relacionado às complicações oculares, ósseas, neurológicas e vasculares (10).

A homocistinúria clássica, por deficiência da CBS (defeito da transsulfuração), é a forma mais frequente, com incidência global de cerca de 1:200.000 a 1:335.000 nascimentos (3, 5). O quadro clínico caracteriza-se pela ocorrência de **fenômenos tromboembólicos precoces, deslocamento das lentes dos olhos** (ectopia lentis), **lesões neurológicas com convulsões e osteoporose da coluna** (3).

As homocistinúrias por defeitos da remetilação – por deficiência da MTHFR ou do metabolismo da cobalamina – são mais raras, e determinam predominantemente complicações neurológicas graves, com microcefalia, convulsões, ataxia, regressão mental e alterações psiquiátricas (6, 12).

Todas as formas de homocistinúria caracterizam-se laboratorialmente por níveis plasmáticos de homocisteína acentuadamente elevados, e diferenciam-se pelo perfil de aminoácidos plasmáticos (3, 6).

1.2 Manifestações Clínicas da Homocistinúria Clássica

A homocistinúria clássica é uma condição **genética hereditária, autossômica recessiva rara, caracterizada pela evolução lenta e progressiva** (1, 3). O diagnóstico e tratamento tardios, podem ocasionar um quadro clínico clássico, no qual há comprometimento ocular, esquelético, vascular e neurológico (2).

A **gravidade do quadro clínico da homocistinúria está diretamente relacionado à precocidade diagnóstica, bem como ao quão breve se dá o início do tratamento** (3). Os primeiros sinais da homocistinúria são inespecíficos, podendo surgir nos lactentes, contudo, apesar dos sinais e sintomas específicos não se manifestarem nos recém nascidos, quanto antes o diagnóstico, melhor o manejo do paciente e consequente redução das manifestações graves em idades mais avançadas (2, 4):

Órgão/sistema	Sintomas prováveis	Idade :	Probabilidade do sintoma na idade indicada:	
			Vit B ₆ respondedores	Vit B ₆ não respondedores
Olhos	Ectopia lentis	10	55	82
SNC	Convulsões	12		20
		21	20	
Circulação	Tromboembolismo	15	12	27
Ossos	Osteoporose da coluna	15	36	64
Geral	Mortalidade	30	4	23

Figura 2 – Probabilidade de ocorrência de sintomas por idade na homocistinúria clássica. Adaptado (2)

As manifestações clínicas e a gravidade dos diversos sinais e sintomas clínicos estão diretamente relacionadas aos níveis plasmáticos da homocisteína (4, 5). Elevadas concentrações de homocisteína modificam os grupos sulfidríla presentes nas proteínas, interferindo em proteínas como a elastina, proteína com função estrutural que, quando prejudicada, pode ser uma das justificativas do deslocamento da lente óptica e das anormalidades esqueléticas (5, 16, 17).

Já as anormalidades vasculares, podem ser justificadas pelo fato das concentrações elevadas de homocisteína alterarem a sinalização intracelular, o que causa um estresse do retículo endoplasmático endotelial que, somado a outros mecanismos responsáveis pela trombólise, aumentam significativamente o risco de tromboembolismo (5, 16, 17).

Os eventos vasculares figuram com especial destaque entre as manifestações clínicas, pois podem acontecer tanto de maneira precoce e não fatal, deixando sequelas que impactam na qualidade de vida dos pacientes, quanto de maneira tardia e fatal, sendo considerados as **principais causas de mortes associadas à homocistinúria** (2).

O mecanismo responsável pelos problemas associados ao sistema nervoso central ainda não está bem compreendido, porém, sabe-se que **pacientes não responsivos à piridoxina, comumente, apresentam problemas intelectuais, psiquiátricos e comportamentais com uma maior frequência** (18, 19).

As complicações da homocistinúria, quando não adequadamente tratada, acarretam elevada morbidade, afetando significativamente a saúde e a qualidade de vida dos pacientes afetados, demandando recursos terapêuticos durante toda a vida (3, 6):

- Os fenômenos tromboembólicos podem causar infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE), demandando internações hospitalares e tratamento cardiológico ou fisioterapia para sequelas de AVE;
- O deslocamento das lentes oculares demanda correção cirúrgica e posterior acompanhamento oftalmológico;
- As alterações osteoarticulares podem causar deficiências de locomoção, demandando em alguns casos cirurgias ortopédicas e tratamento fisioterápico;
- As lesões neurológicas podem ser altamente incapacitantes, comprometendo o desenvolvimento neuropsicomotor e gerar dependência acentuada de terceiros, afetando inclusive a previdência social.

A **homocistinúria clássica impacta significativamente a sobrevida**, tanto em pacientes respondedores à B6 quanto em não respondedores, conforme ilustrado abaixo na curva de Kaplan-Meyer (2):

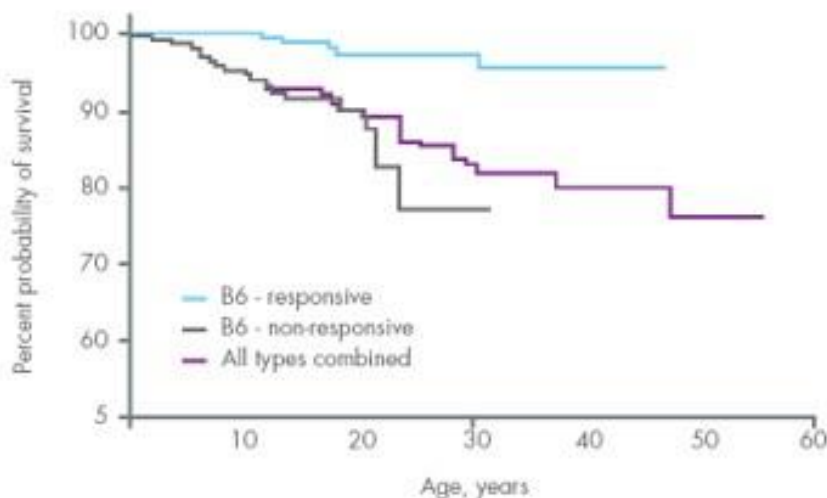


Figura 3 – A homocistinúria clássica impacta significativamente a sobrevida, tanto em pacientes respondedores à B6 quanto em não respondedores (2)

Um estudo desenvolvido no Brasil por Poloni e colaboradores, em 2018, envolvendo 72 pacientes com homocistinúria clássica, avaliou os dados clínicos e bioquímicos de 44 pacientes, dos quais 37 eram não responsivos à piridoxina (84%). As **principais manifestações clínicas nesse grupo foram problemas oculares (97%), no sistema nervoso central (68%), esqueléticos (62%) e vasculares (27%)** (20). Em resumo, as principais manifestações clínicas da homocistinúria são:

Oculares: deslocamento das lentes oculares (*ectopia lentis*), miopia grave, mais raramente glaucoma, catarata, degeneração da retina (2, 3);

Sistema nervoso central: atraso no desenvolvimento mental, déficit intelectual, convulsões, vertigens, manifestações extrapiramidais, problemas psiquiátricos e comportamentais (3, 19). As complicações neurológicas estão associadas principalmente com o diagnóstico e tratamento tardios. Sendo que quanto mais tarde for o diagnóstico e o tratamento, maior será o comprometimento neurológico do indivíduo, podendo, assim, gerar uma demanda maior de cuidados, sejam eles de profissionais especializados, como fisioterapeutas, fonoaudiólogos e outros, como cuidados familiares, visto que os responsáveis pelo indivíduo com homocistinúria tendem a demandar grande parcela de tempo no cuidado desses (2, 18).

Esqueléticos: altura e comprimento excessivos dos membros, osteoporose da coluna, vértebras biconvexas além de deformidades ósseas, como é o caso da escoliose (3);

Vasculares: risco aumentado de formação de trombos, edema cerebral, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (2, 3, 5, 21).

1.3 Epidemiologia da Homocistinúria Clássica

Ainda que sua frequência exata na população seja desconhecida, a homocistinúria é uma condição clínica que atinge pacientes globalmente. Estima-se que sua incidência mundial esteja em torno de 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos (1-3). Não há dados nacionais para o cálculo de incidência brasileira.

O relatório CONITEC Nº 448 de Abril de 2019, sobre a incorporação de fórmula metabólica isenta de metionina (FMIM) para homocistinúria clássica (67), descreve que uma consulta a especialistas considerou superestimada o cálculo de pacientes no Brasil, baseado na epidemiologia internacional, visto que a homocistinúria não está inclusa na triagem neonatal pública e há elevada taxa de subdiagnóstico da doença. Desta forma, foi considerada informação da Associação Brasileira de Homocistinúria de que existiam, em 2016, apenas 80 pacientes diagnosticados no Brasil, diferente de um cenário previsto de 692 pacientes, calculados pela incidência de 1:250.000 nascidos vivos na população brasileira.

Ainda, segundo levantamento brasileiro feito em 2018 por Poloni e colaboradores, estimase que existem pelo menos 72 pacientes diagnosticados com homocistinúria clássica no Brasil, dos quais 61 (84,7%) eram não responsivos à piridoxina (20).

1.4 Impacto da Homocistinúria Clássica

A homocistinúria é uma doença rara sendo caracterizada como uma condição clínica **crônicas e progressivas, que pode ser incapacitante, degenerativa e, se não tratada apresenta prognóstico reservado**, afetando, assim a qualidade de vida não apenas nos pacientes, mas também de suas famílias (1, 4).

Assim como a grande maioria das doenças raras, homocistinúria **não possui cura, sendo o tratamento fundamental para controlar os sintomas ou retardar seu aparecimento** (1, 4).

Dentre os principais problemas associados a homocistinúria, estão os **problemas no desenvolvimento motor e cognitivo, anormalidades esqueléticas e visuais e eventos vasculares que interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares** (1, 4, 5).

Em especial a homocistinúria clássica, são descritos:

- **problemas oculares podem levar a diminuição ou até mesmo perda da visão** (2, 3); algumas das manifestações relacionadas ao sistema nervoso central podem **aumentar a dependência do paciente dos cuidadores**, além da instabilidade de humor que reflete diretamente nas atividades de vida diária (3, 19).
- **os eventos vasculares, visto a influência na sobrevida dos pacientes, devido às mortes por tromboembolismo e à prevalência dos eventos tromboembólicos não fatais**. Mudd e colaboradores, em 1985, acompanharam 629 pacientes, dos quais 59 (9,4%) tiveram mortes associadas a homocistinúria, sendo **71% (42/59) das mortes atribuídas ao tromboembolismo** e 253 eventos tromboembólicos não fatais ocorreram em 158 participantes (2).

A terapêutica e acompanhamento são fundamentais para a **redução dos níveis de homocisteína, visando a estabilização ou redução dos sintomas clínicos** bem como **redução do risco vascular** (7-11).

1.5 Tratamento da Homocistinúria Clássica

O **tratamento da homocistinúria clássica é multifatorial** e fundamentada na **diminuição nas concentrações plasmáticas de homocisteína e metionina**, visando os benefícios clínicos

associados à manutenção de níveis adequados desses metabólitos (7-11). Recomenda-se que os pacientes sejam diagnosticados, tratados e monitorados em centros de referência constituídos de uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas, que assegurem o gerenciamento abrangente dos pacientes com homocistinúria, desde o diagnóstico até o tratamento e seguimento, conforme já preconizado pelo PCDT atual de homocistinúria do Ministério da Saúde (22).

Nos pacientes diagnosticados precocemente o tratamento objetiva prevenir as complicações oculares, ósseas e vasculares em crianças, bem como propiciar desenvolvimento físico e intelectual normais (3). Nos pacientes diagnosticados mais tardiamente, além da correção das alterações visuais e ósseas através de cirurgias e órteses, o tratamento específico visa prevenir eventos tromboembólicos potencialmente fatais, bem como evitar a progressão das lesões já existentes (3, 7-8).

A terapêutica para homocistinúria clássica divide-se em duas linhas principais: tratamento não farmacológico; e tratamento farmacológico (1, 3, 5, 6, 22). Tais recomendações já constam do atual PCDT de homocistinúria clássica (20), conforme apresentado na Figura 4 abaixo:

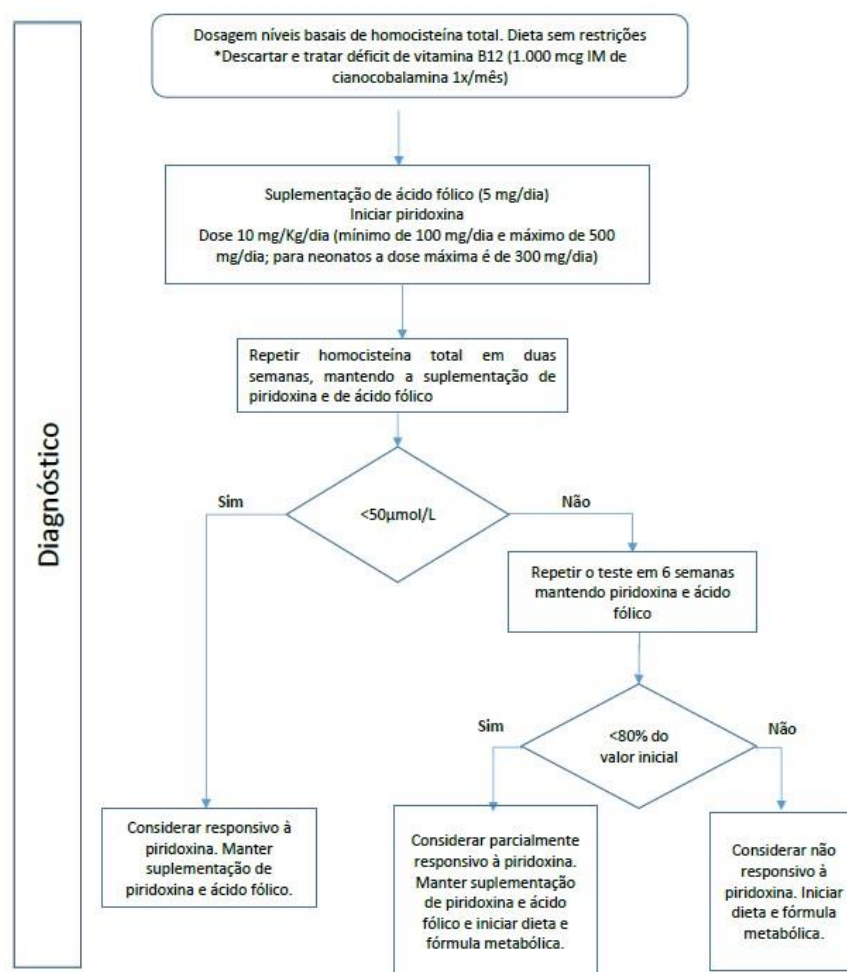


Figura 4 – Fluxograma do tratamento da homocistinúria clássica.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. Ministério da Saúde. 2019 (20).

O **tratamento farmacológico** deve ser realizado em concomitância com as medidas não farmacológicas e **é conduzido em função da resposta do paciente à piridoxina** (3, 6). A partir da responsividade do paciente à piridoxina é possível classificar os pacientes em três grupos (2, 3), sendo eles:

Responsivos à piridoxina: paciente tem os níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos abaixo de 50 $\mu\text{mol/L}$, quando em uso de piridoxina. 13% dos casos são identificados em triagem neonatal e 43,7% identificados tardiamente (2, 3);

Não responsivos à piridoxina: ainda que tratado com piridoxina, o paciente apresenta uma elevação de até 80% dos níveis de homocisteína basais. 78% dos casos são identificados em triagem neonatal e 43,7% identificados tardiamente (2, 3);

Resposta intermediária à piridoxina: paciente que em uso de piridoxina, têm seus níveis de homocisteína reduzidos, para limites inferiores a 80% dos níveis basais, porém não o suficiente para atingir valores inferiores a 50 $\mu\text{mol/L}$. 7% dos casos são identificados em triagem neonatal e 12,7% identificados tardiamente (2, 3).

O tratamento **não farmacológico** envolve, principalmente, **restrições dietéticas e acompanhamentos especializados** (nutricionistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e outros profissionais da saúde) (3, 6). As restrições nutricionais consistem em dieta com baixo teor de metionina e suplementação com aminoácidos livres de metionina enriquecidos com cisteína (1, 3, 5, 6). Os problemas nutricionais e de desenvolvimento infantil podem estar associados a estas restrições alimentares (23).

O **manejo dietético é recomendado para todos os pacientes com deficiência de CBS não responsivos à piridoxina e também como tratamento adicional em indivíduos que são parcialmente responsivos à piridoxina** (2, 23-26). Existem poucas complicações associadas com o tratamento dietético bem administrado, no entanto, a complexidade da dieta a torna difícil, fazendo com que a baixa adesão seja comum (2).

Para os pacientes não responsivos à piridoxina, diversas diretrizes e recomendações internacionais indicam a betaína como terapia complementar, visto que a betaína funciona como um doador do radical metila, transformando a homocisteína novamente em metionina (1, 3, 6). Dessa forma, o uso da betaína se torna importante para pacientes não responsivos à piridoxina, pois possibilitam a redução dos níveis de homocisteína, os quais estão diretamente relacionados ao desenvolvimento ou agravamento de manifestações clínicas (11).

Desse modo, **o tratamento específico da homocistinúria pode contar com a complementação da betaína e ir além das restrições dietéticas de metionina e da suplementação de cofatores do seu metabolismo, como é o caso das vitaminas B12 (hidroxicobalamina), B6 (piridoxina) e ácido fólico** (3, 6, 22, 24).

No Brasil, no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas** (PCDT) da homocistinúria clássica, a conduta terapêutica foi parcialmente contemplada. As recomendações previstas no PCDT preconizam, para os pacientes não responsivos à piridoxina, a dieta restritiva de metionina, que redundava na necessidade de suplementação dos demais aminoácidos com fórmula metabólica isenta de metionina, a fim de minimizar os efeitos de uma dieta necessariamente hipoprotéica. Além disso, tratamentos com ácido acetil salicílico, ácido fólico, cianocobalamina e piridoxina também são indicados. A restrição dietética, entretanto, não costuma ser totalmente eficaz em normalizar os níveis séricos de homocisteína (66). Desta forma, **as diretrizes internacionais e a literatura científica preconizam a ativação de uma via de remetilização acessória, através do uso de betaína** (3, 5, 7, 66). Contudo, embora a betaína seja parte integrante do tratamento da homocistinúria, conforme mencionado, este medicamento não está incluído no PCDT de homocistinúria de 2019 (22).

Ressalta-se que na **ausência de tratamento específico, o prognóstico dos pacientes é reservado**, com a mortalidade na idade de 23 anos sendo aproximadamente de 20% em pacientes não responsivos à piridoxina contra menos de 5% em pacientes responsivos à piridoxina (2). Cerca de 50% dos pacientes não tratados apresentam eventos clínicos afetando a circulação periférica aos 29 anos de idade (2) independentemente de sua resposta à piridoxina.

Em dezembro de 2019 a CONITEC/SCTIE/MS fez público o PCDT de Homocistinúria Clássica (22), descrevendo a conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Entretanto, o tratamento com betaína não foi incluso, apesar das diversas solicitações feitas durante consulta pública. A CONITEC considerou no PCDT, após consulta pública, 7 artigos que descrevem os benefícios clínicos e recomendações terapêuticas de betaína no tratamento da homocistinúria (3, 5-8). Entretanto, a inclusão de betaína não foi considerada à época, justificando que apesar de registro na Anvisa (registro nº 1.7126.0003 de 09/09/2019), ainda não tinha preço na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O preço de Cystadane® (betaína anidra) teve preço aprovado pela CMED em 23 de dezembro de 2019 (Of. 874/2019/SCMED/GADIP/ANVISA).

1.6 Recomendações de Diretrizes

O uso da betaína é recomendado por diretrizes e sociedades internacionais, principalmente para pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina, visto que, seu uso permite a redução nos níveis plasmáticos de homocisteína, resultando em melhor controle da doença (3, 6).

Duas diretrizes publicadas em 2017, por dois grupos de pesquisadores especialistas em homocistinúria reforçam a recomendação do uso de betaína como adjuvante no tratamento de pacientes não responsivos à piridoxina (3, 6):

A diretriz elaborada por Huemer e colaboradores (2017), pesquisadores da *Rare Disease Initiative Zurich*, recomenda fortemente mensurar a homocisteína plasmática total em qualquer paciente que apresente a combinação de sintomas neurológicos e/ou visuais e/ou hematológicos, além de iniciar o **tratamento com hidroxicoBALAMINA parenteral sem demora em qualquer suspeita de distúrbio de remetilação e, a partir de então, em função da responsividade à piridoxina, seguir com as intervenções dietéticas e suplementares de cofatores do metabolismo da metionina, bem como a complementação com betaína, se necessário** (6).

As recomendações elaboradas por Morris e colaboradores (2017), desenvolvida por pesquisadores de diversos países, sugerem que o tratamento empregado na homocistinúria clássica, vise “reduzir a concentração plasmática de homocisteína para um nível seguro, mantendo a nutrição normal, incluindo concentrações normais de metionina e outros aminoácidos essenciais”, sendo que **para pacientes que respondem à piridoxina, a meta para homocisteína plasmática deve ser inferior à 50 µmol/L e para pacientes que respondem parcialmente à piridoxina e estão com restrição do consumo de metionina, a meta para homocisteína plasmática deve ser inferior à 50 µmol/L, enquanto que, para pacientes que não respondem à piridoxina a concentração ideal de homocisteína seria cerca de 120 µmol/L** (3). Mesmo com tal flexibilidade nas metas para o controle da doença, alguns pacientes parcialmente responsivos ou não responsivos à piridoxina, podem ter dificuldade no alcance e manutenção desses níveis plasmáticos de homocisteína, assim **a betaína é recomendada como tratamento adjuvante em pacientes que respondem parcialmente ou não respondem à piridoxina e que estão em tratamento dietético, mas não conseguem atingir um bom controle** (3).

Ambas as diretrizes supracitadas, são utilizadas como recomendações pela sociedade americana *HCU Network America (Classical Homocystinuria Network America)*, corroborando uso de **betaína como parte integrante da terapia da homocistinúria** (27).

A sociedade australiana *HCU Network Australia (Classical Homocystinuria Network Australia)*, traz a **betaína como opção na linha terapêutica para pacientes que não conseguem manter os níveis plasmáticos de homocisteína abaixo da meta, mesmo com outras terapias** (28).

Além disso, no Reino Unido o *National Health Service (NHS)*, recomenda o uso de **betaína como parte integrante da terapia, juntamente com suplementação de vitamina B6 e restrições dietéticas** (29).

Adicionalmente, a agência escocesa *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, aprovou o **uso da betaína como tratamento adjuvante da homocistinúria, envolvendo deficiências ou defeitos na CBS, MTHFR ou cbl, para pacientes não responsivos ao tratamento com**

vitamina B6. O SMC recomenda o uso da betaína anidra (Cystadane®) como complemento de outras terapias, como vitamina B6, B12, folato e uma dieta específica, devido a condição rara da doença órfã de tratamentos adicionais (30).

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Betaínas são aminoácidos metilados. Ocorrem amplamente na natureza em plantas e animais, sob a forma de glicinabetaínas, alaninabetaínas, prolinabetaínas, histidinabetaínas e outros aminoácidos metilados. **A betaína indicada e utilizada para o tratamento e controle da homocistinúria é a trimetil-glicina (ou glicinabetaína), e constitui um dos medicamentos básicos nesta indicação. Esta betaína é um tri metil derivado do aminoácido glicina e atua como um agente doador do radical metil, reduzindo os níveis de homocisteína através da remetilação da metionina (7, 24, 31, 32).**

O Cystadane® (betaína anidra), **designado como medicamento órfão** (medicamentos órfãos são aqueles que tratam doenças que atingem menos de 200.000 indivíduos) pela agência de medicamentos dos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration* (FDA), em 1994 e pela agência europeia de medicamentos, a *European Medicines Agency* (EMA), em 2001 (33, 34).

Em função das evidências científicas disponíveis a betaína anidra (Cystadane®) é considerada a betaína de escolha no tratamento da homocistinúria, como recomendado por diretrizes internacionais (3, 6), e utilizada em diversos países como parte integrante da terapia dessa condição (27-30).

No Brasil, no entanto, o Cystadane® foi aprovado em setembro de 2019 pela resolução número 2.521, tendo o registro de preço do produto pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) estabelecido em 02 de dezembro de 2019, pouco após a publicação do PCDT da homocistinúria clássica (22). Podendo ser a determinação do preço a razão pela qual o Cystadane® não foi avaliado no protocolo clínico brasileiro, visto que **diretrizes (3, 6) e sociedades internacionais (27-30) recomendam a betaína anidra como terapia complementar em pacientes com homocistinúria clássica, principalmente para aqueles não responsivos a piridoxina, os quais são maioria no Brasil (20).**

2.1 Mecanismo de ação

A betaína atua como um doador do grupo metil na remetilação da homocisteína em metionina em pacientes com homocistinúria (Figura 1). Reduzindo as concentrações de homocisteína, para 20 a 30% das concentrações de pré-tratamento (35, 36).

O tratamento com betaína também demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de metionina e S-adenosilmetionina em pacientes com deficiência de MTHFR e defeito no metabolismo do cofator de cbl, porém não houve correlação com níveis tóxicos de metionina (6, 35, 36).

Ainda que os pacientes com deficiência de CBS possam apresentar um aumento das concentrações totais de metionina, devido ao mecanismo de ação da betaína, não foi possível estabelecer uma correlação entre o uso de betaína e níveis de metionina superiores ao tóxico ($>1000 \mu\text{mol/L}$), sendo que, na maioria dos pacientes avaliados no estudo de Valayannopoulos e colaboradores (2019) que fizeram uso de dieta restrita de metionina com o tratamento de betaína, os níveis de metionina permaneceram abaixo do limite de $1000 \mu\text{mol/L}$ (36).

2.2 Apresentação

O Cystadane® é um pó oral e apresenta-se em frasco opaco branco contendo 180 g de betaína na forma anidra, acompanhado de três colheres de medida dosadoras de 1 g (rosa), 150 mg (azul) e 100 mg (verde) (35). Cystadane® é fabricado de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação e cada 1g de pó contém 1g de betaína anidra.

2.3 Farmacodinâmica

Observou-se que o Cystadane® reduz os níveis plasmáticos de homocisteína nos três tipos de homocistinúria, incluindo deficiência de CBS; deficiência de MTHFR; e defeito no gene cbl (35). A betaína (N, N, N-trimetilglicina) é formada no corpo a partir da colina e pequenas quantidades estão presentes na dieta normal (37).

A betaína reduz as concentrações de homocisteína na homocistinúria clássica através da doação de um grupo metil, convertendo homocisteína em metionina (7, 24, 31, 32). Além disso, a betaína pode aumentar os níveis de cisteína, aminoácido essencial no sistema imunológico de recém-nascidos (7, 24, 38), provavelmente de maneira secundária à diminuição da homocisteína ligada à proteína (7, 38).

2.4 Farmacocinética

Após ingestão oral de betaína anidra em doses de 3 e 6 g/ dia, em adultos saudáveis, ocorreu uma diminuição das concentrações plasmáticas de homocisteína total 2 horas após a ingestão da dose mais alta, o que mostrou a rápida absorção da betaína com um pico agudo de concentração plasmática, enquanto a meia-vida de distribuição foi curta após a primeira dose

(39).

Assumindo 100% de biodisponibilidade oral, um volume de distribuição relativamente alto 1,32 L/kg foi calculado, indicando grande absorção da betaína no tecido. A partir de então, foi possível associar a mudança na concentração plasmática total de homocisteína com a ingestão de betaína e a concentração de betaína sérica (39, 40), sendo que, as concentrações séricas de betaína aumentaram de 10 a 20 vezes após uma suplementação de 6 g ao dia com betaína por um período de tempo mais longo (41).

2.5 Diferenciais

A betaína está presente naturalmente no corpo e está presente em pequenas quantidades em alimentos como beterraba, espinafre, cereais e frutos do mar. No entanto, a quantidade de betaína disponível a partir dessas fontes é insuficiente para controlar os níveis plasmáticos muito elevados característicos em pacientes com homocistinúria (35), assim, observa-se a necessidade de suplementação de betaína para melhor controle da doença.

No Brasil, a betaína está disponível na forma anidra, cloridrato e monoidratada. Os sais de cloridrato e hidrocloreto são os princípios manipulados e comercializados por farmácias magistrais, enquanto a forma anidra é o princípio ativo do Cystadane®.

A betaína anidra é um aminoácido modificado que consiste em uma glicina com três grupos metil (42), enquanto que o cloridrato e monoidratada de betaína são produtos da oxidação da colina e agem como um metabólito intermediário transmetilante (43).

O cloridrato de betaína já foi usado nos Estados Unidos da América como um produto de venda livre, com indicação de uso como "acidificante estomacal e auxiliar digestivo". Contudo, em 1993, teve seu uso proibido no país, devido à falta de evidências para classificá-lo como seguro e eficaz, pois suas características físico-químicas podem variar de acordo com o fabricante (43).

Ressalta-se também que **os estudos que demonstraram a segurança e a eficácia da betaína na redução e controle dos níveis plasmáticos de homocisteína foram realizados apenas com a betaína anidra (9-11, 36), desse modo, não é recomendado o uso do cloridrato ou hidrocloreto de betaína como substituto.** Sendo, portanto, a betaína anidra (Cystadane®) a única indicada para o tratamento seguro e eficaz da homocistinúria nas mais diferentes agências regulatórias do mundo, tais como o FDA e o EMA (33, 34).

Além das vantagens já discutidas em relação a segurança e eficácia da betaína anidra (Cystadane®), fatores como garantia de **qualidade na produção e melhor adesão destacam a betaína anidra (Cystadane®) como melhor escolha na complementação do tratamento de pacientes com homocistinúria, principalmente os não responsivos à piridoxina.** O estudo realizado por Osterberg e colaboradores (2005) demonstrou que o sucesso terapêutico está

diretamente relacionado à adesão, havendo forte relação entre a redução das manifestações clínicas causadas pela homocistinúria com a adesão ao tratamento (44). Ainda, a adesão ao Cystadane® é melhor quando comparada ao sal cloridrato, já que a betaína anidra não apresenta odor e paladar característico de peixe, como ocorre no cloridrato.

Destaca-se também o fato do Cystadane® ser um medicamento composto de betaína anidra, produzido de acordo com as normas internacionais de fabricação de medicamentos (*Good Manufacturing Practices* – Boas Práticas de Fabricação – GMP) (32), **sem substituto no mercado** e recomendado por *guidelines* de tratamento com **eficiente opção terapêutica para o tratamento da homocistinúria clássica em pacientes não responsivos à piridoxina.**

3. REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1. Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6)
I - Intervenção	Cystadane® (betaína anidra) como terapia complementar
C - Comparação	Terapia padrão.
O - Desfechos	Avaliações clínicas: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	de Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ECRs, estudos observacionais, série de casos

Fonte: Elaboração própria. ECRs: ensaio clínico randomizado.

Pergunta: Cystadane® (betaína anidra) como terapia complementar é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6)?

3.1.1. Intervenção

Cystadane® (betaína anidra) como terapia complementar.

A betaína é um produto natural do catabolismo da colina capaz de aumentar os níveis de cisteína e, de forma secundária, reduzir os níveis de homocisteína. Isso se dá pois a betaína é capaz de atuar como m doador de metil para homocisteína. Tal doação permite a síntese de metionina pela enzima betaína-homocisteína S-metiltransferase, uma enzima predominantemente presente no fígado e nos rins. Assim, essa enzima é induzida pela betaína, sendo capaz através de tal indução de remetilizar até 25% do fluxo da homocisteína. (31,3)

Em 1968 descobriu-se que a administração de colina (precursor da betaína doadora de metil) em pacientes com homocistinúria não responsivos a piridoxina (B6) era capaz de reduzir as concentrações de homocisteína e aumentar as de metionina. Alguns anos depois, outros pesquisadores observaram resultados similares com o uso de betaína, sendo corroborado por achados seguintes que inclusive demonstraram que seu uso era seguro e eficaz por pelo menos 16 anos. Assim, desde então, a betaína é utilizada para pacientes com homocistinúria não responsivos a piridoxina (B6).⁽⁶⁸⁾

3.1.2. População

Pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6).

3.1.3. Comparação

Terapia padrão. Pacientes não responsivos a piridoxina (B6) não apresentam benefício do uso de piridoxina em longo prazo, apesar de ser mantida em alguns desses pacientes. Ainda, recomenda-se que os pacientes recebam suplemento de vitamina B12 e ácido fólico. Outra terapia padrão é o manejo dietético, que prevê uma baixíssima ingestão de proteína natural com suplementação de lisina livre de metionina. ⁽³⁾

3.2. Estratégia de busca

3.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs, estudos observacionais e/ou séries de casos que avaliaram Cystadane® (betaína anidra) como terapia complementar no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não resposivo a piroxidona (B6). As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2022 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram

complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

3.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na tabela 3.

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
PUBMED	("Homocystinuria"[Mesh] OR "Homocystinuria" OR "Cystathionine beta-Synthase Deficiency Disease" OR "Cystathionine beta Synthase Deficiency" OR "Cystathionine Beta Synthase Deficiency" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta-Synthase" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta Synthase" OR "CBS Deficiency" OR "CBS Deficiencies" OR "Deficiencies, CBS" OR "Deficiency, CBS")	("Betaine"[Mesh] OR "Betaine" OR "Lycine" OR "Oxyneurine" OR "Glycine Betaine" OR "Betaine, Glycine" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "Cystadane" OR "Novobetaine" OR "Hepastyl" OR "C.B.B. " OR "Citrato de Bétaine Beaufour" OR "Citrato de Bétaine UPSA" OR "Stea-16" OR "Stea 16" OR "Stea16" OR "Acidin-Pepsin" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Scorbo-bétaine" OR "Scorbo bétaine" OR "Scorbobétaine")
LILACS	("Homocistinúria" OR "Homocystinuria" OR "Homocistinuria")	("Betaína" OR "Betaine" OR "Acidin Pepsin" OR "Acidin-Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Betaine, Glycine" OR "C.B.B. " OR "Citrato de Bétaine Beaufour" OR "Citrato de Bétaine UPSA" OR "Cystadane" OR "Glycine Betaine" OR "Hepastyl" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "Lycine" OR "Novobetaine" OR "Oxyneurine" OR "Scorbo bétaine" OR "Scorbo-bétaine" OR "Scorbobétaine" OR "Stea 16" OR "Stea-16" OR "Stea16")
CRD	(Homocystinuria)	(Betaine)
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 H descriptor: [Homocystinuria] explode all trees#4 #2"Cystathionine beta-Synthase Deficiency Disease" OR "CBS Deficiencies" OR "CBS Deficiency" OR "Cystathionine beta Synthase Deficiency Disease" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta-Synthase" OR "Cystathionine Beta Synthase Deficiency" OR "Deficiencies, CBS" OR "Deficiency Disease, beta Synthase" OR "Deficiency, CBS" #3 #1 OR #2	MeS MeSH descriptor: [Betaine] explode all trees #5"Acidin-Pepsin" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Stea16" OR "Stea 16" OR "Stea-16" OR "Cystadane" OR "Scorbo-bétaine" OR "Scorbobétaine" OR "Scorbo bétaine" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "C.B.B." OR "Citrato de Bétaine Beaufour" OR "Citrato de Bétaine UPSA" OR "Hepastyl" OR "Oxyneurine" OR "Lycine" OR "Glycine Betaine" OR "Betaine, Glycine" OR Cystathionine "Novobetaine" #6 #4 OR #5
EMBASE	('homocystinuria'/exp OR 'cystathionine beta synthase deficiency syndrome' OR 'homocystinaemia' OR 'homocystinemia' OR 'homocystinuria' OR 'mckusick 23620')	('betaine'/exp OR '(carboxymethyl) trimethylammonium hydroxide inner salt' OR '2 trimethylammonioacetate' OR 'acidin pepsin' OR 'acidol' OR 'acidol pepsin' OR 'betain' OR 'betaine' OR 'betaine anhydrous' OR 'betaine hydrochloride' OR 'betaine, anhydrous' OR 'cystadan' OR 'cystadane' OR 'glycine betaine' OR 'glyocol betaine' OR 'glycocol betaine' OR 'lycine' OR 'oxyneurin' OR 'oxyneurine' OR 'rm 003' OR 'rm003' OR 'trimethylglycine' OR 'trimethylglycine hydroxide inner salt' OR 'trimethylglycocol anhydride')

Fonte: Elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Tabela 3. Estratégias de busca.

PUBMED

+ BUSCA SIMPLES

((("Homocystinuria"[Mesh] OR "Homocystinuria" OR "Cystathionine beta-Synthase Deficiency Disease" OR "Cystathionine beta Synthase Deficiency Disease" OR "Cystathionine Beta Synthase Deficiency" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta-Synthase" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta Synthase" OR "CBS Deficiency" OR "CBS Deficiencies" OR "Deficiencies, CBS" OR "Deficiency, CBS")) AND ((("Betaine"[Mesh] OR "Betaine" OR "Lycine" OR "Oxyneurine" OR "Glycine Betaine" OR "Betaine, Glycine" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "Cystadane" OR "Novobetaine" OR "Hepastyl" OR "C.B.B." OR "Citrate de Bétaïne Beaufour" OR "Citrate de Bétaïne UPSA" OR "Stea-16" OR "Stea 16" OR "Stea16" OR "Acidin-Pepsin" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Scorbo-bétaïne" OR "Scorbo bétaïne" OR "Scorbobétaïne")))) **Resultados: 227 títulos.**

LILACS

+ BUSCA SIMPLES

((("Homocistinúria" OR "Homocystinuria" OR "Homocistinuria") AND ("Betaína" OR "Betaine" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Betaine, Glycine" OR "C.B.B." OR "Citrate de Bétaïne Beaufour" OR "Citrate de Bétaïne UPSA" OR "Cystadane" OR "Glycine Betaine" OR "Hepastyl" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "Lycine" OR "Novobetaine" OR "Oxyneurine" OR "Scorbo bétaïne" OR "Scorbo-bétaïne" OR "Scorbobétaïne" OR "Stea 16" OR "Stea-16" OR "Stea16"))))

Resultados: 2 títulos.

CRD

+ BUSCA SIMPLES

(Homocystinuria) AND (Betaine) **Resultados:**

1 título.

COCHRANE

+ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Homocystinuria] explode all trees

#2 "Cystathionine beta-Synthase Deficiency Disease" OR "CBS Deficiencies" OR "CBS Deficiency" OR "Cystathionine beta Synthase Deficiency Disease" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta-Synthase" OR "Cystathionine Beta Synthase Deficiency" OR "Deficiencies, CBS" OR "Deficiency Disease, Cystathionine beta Synthase" OR "Deficiency, CBS"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Betaine] explode all trees

#5 "Acidin-Pepsin" OR "Acidin Pepsin" OR "AcidinPepsin" OR "Stea16" OR "Stea 16" OR "Stea-16" OR "Cystadane" OR "Scorbo-bétaïne" OR "Scorbobétaïne" OR "Scorbo bétaïne" OR "Betaine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Betaine" OR "C.B.B." OR "Citrate de Bétaïne Beaufour" OR "Citrate de Bétaïne UPSA" OR "Hepastyl" OR "Oxyneurine" OR "Lycine" OR "Glycine Betaine" OR "Betaine, Glycine" OR "Novobetaine"

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos.

EMBASE

+ BUSCA SIMPLES

('homocystinuria'/exp OR 'cystathionine beta synthase deficiency syndrome' OR 'homocystinaemia' OR 'homocystinemia' OR 'homocystinuria' OR 'mckusick 23620') AND ('betaine'/exp OR '(carboxymethyl) trimethylammonium hydroxide inner salt' OR '2 trimethylammonioacetate' OR 'acidin pepsin' OR 'acidol' OR 'acidol pepsin' OR 'betain' OR 'betaine' OR 'betaine anhydrous' OR 'betaine hydrochloride' OR 'betaine, anhydrous' OR 'cystadan' OR 'cystadane' OR 'glycine betaine' OR 'glycocol betaine' OR 'glycocol betaine' OR 'lycine' OR 'oxyneurin' OR 'oxyneurine' OR 'rm 003' OR 'rm003' OR 'trimethylglycine' OR 'trimethylglycine hydroxide inner salt' OR 'trimethylglycocol anhydride') **Resultados: 455 títulos.**

Fonte: Elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs, estudos observacionais ou séries de casos;
- Incluindo pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationinabeta-sintetase, não responsivos a piroxidona (B6) em betaína anidra como terapia complementar;
- Em comparação direta ou indireta com terapia padrão.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

3.4. Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.4.1. Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres TécnicoCientíficos do Ministério da Saúde (46), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés os estudos do tipo coorte e as séries de caso fora utilizadas ferramentas Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for cohort studies and case series studies, respectivamente. (69,70) Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0). (47)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

3.4.2. Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres TécnicoCientíficos do Ministério da Saúde (46), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

3.4.3. Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 685 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram dez citações para leitura na íntegra. Destas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5; Tabela 4).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

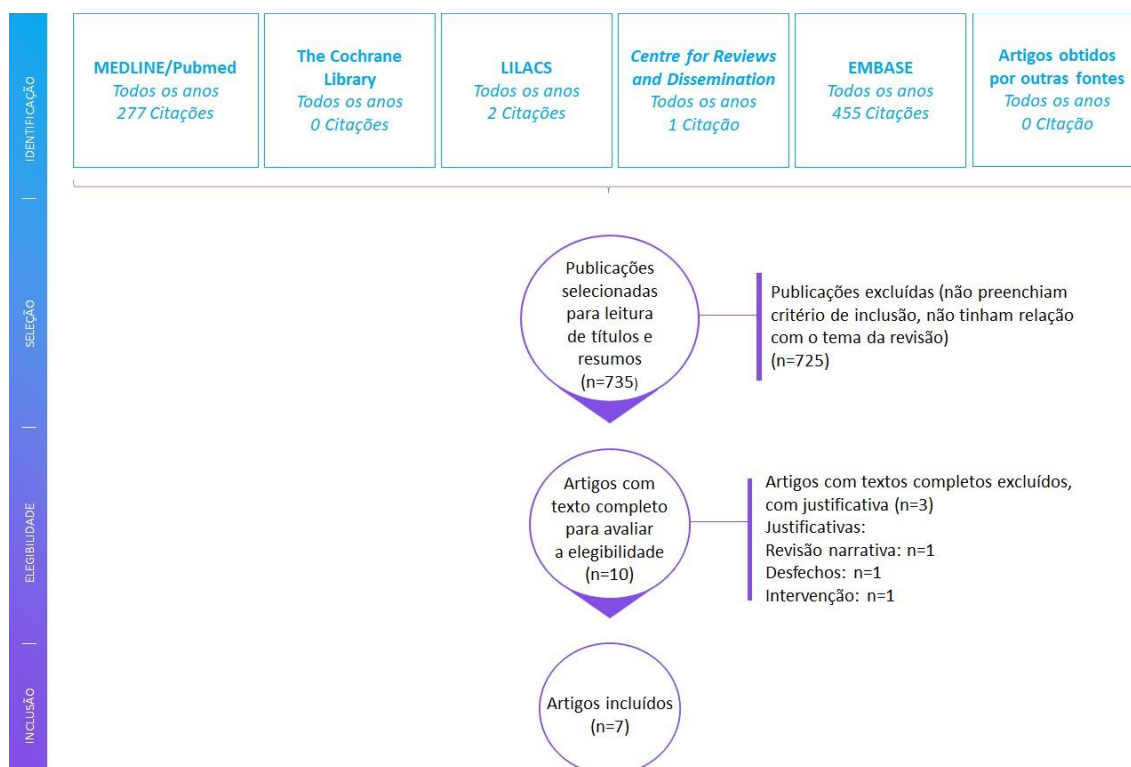


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 4. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Wilcken <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	1983	(8)
2. Gahl <i>et al.</i>	<i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i>	1988	(9)
3. Wiley <i>et al.</i>	<i>Metabolism</i>	1989	(71)
4. Surtees <i>et al.</i>	<i>Pediatric Research</i>	1997	(72)
5. Singh <i>et al.</i>	<i>Genetics in Medicine</i>	2004	(31)
6. Valayannopoulos	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	2019	(36)
7. De Biase <i>et al.</i>	<i>Clinica Chimica Acta</i>	2020	(10)

Fonte: Elaboração própria.

3.4.4. Descrição dos estudos selecionados

Série de casos

Wilcken, 1983

Wilcken et al., 1983 (8), conduziram uma série de casos com o objetivo de reportar as respostas clínica e bioquímica do uso de betaína anidra no tratamento de pacientes com homocistinúria.

Foram incluídos onze pacientes, dez com homocistinúria por deficiência presumida da cistationina-beta-sintetase e não responsivos à piridoxina e um paciente com homocistinúria e acidemia metilmalônica devido à um defeito no metabolismo da cobalamina. Dos dez pacientes com homocistinúria por deficiência presumida da cistationina-beta-sintetase, oito eram não responsivos à piridoxina, e dois apresentavam respostas parciais. Um único paciente tinha defeito na remetilação da homocisteína, o qual apresentava deficiência comprovada no metabolismo da cobalamina, e tinha, portanto, baixos níveis tanto de metilcobalamina quanto adenosilcobalamina.

Para fins dessa revisão, apenas informações referentes aos pacientes com deficiência de cistationina beta-sintetase não responsivos à piridoxina serão descritos, os quais representam a população descrita na pergunta PICO do presente relatório.

Os dez pacientes receberam betaína anidra na dose diária de 6 g (3 g de manhã e 3 g a noite). Um paciente (paciente 5), um homem de 32 anos, pesando 85 kg, recebeu dose diária inicial de 9 g (6 g de manhã e 3 g a noite), a qual foi reduzida para dose diária de 6 g após o terceiro mês de tratamento. No início do tratamento com betaína anidra todos os pacientes estavam recebendo piridoxina na dose diária de pelo menos 100 mg e ácido fólico na dose diária de 5 mg. Um paciente estava em dieta bem controlada com restrição de proteína contendo dose diária de metionina de 17 mg/kg de peso corpóreo, e outros cinco pacientes estavam em dieta com baixo consumo de proteínas. Nenhum paciente teve sua dieta alterada durante o período de tratamento. Todos os dez pacientes com deficiência da cistationina-beta-sintetase participaram de estudo prévio no qual receberam altas doses (até 1 g por dia) de piridoxina e não houve qualquer resposta bioquímica, assim como nenhum efeito posterior nos dois pacientes que apresentaram resposta parcial à piridoxina.

Os desfechos analisados foram parâmetros bioquímicos (variação na concentração de aminoácidos plasmáticos), parâmetros clínicos e segurança.

Com relação aos parâmetros bioquímicos, após três ou quatro semanas de tratamento com betaína anidra, todos os pacientes com deficiência da cistationina-beta-sintetase apresentaram redução substancial de homocisteína total e aumento significativo de cisteína. A resposta para metionina variou muito de paciente para paciente. Dois pacientes apresentaram diminuição significativa nos níveis plasmáticos de metionina, quatro pacientes não apresentaram variações substanciais e quatro pacientes apresentaram aumento de duas a dez vezes nos níveis plasmáticos de metionina. Dois pacientes apresentaram normalização completa nos níveis

plasmáticos de aminoácidos (pacientes 1 e 3, Tabela 5). Um deles (paciente 1) apresentou resposta parcial ao tratamento com piridoxina e folato, e o outro estava entre os pacientes com doença menos grave clinicamente. O outro paciente que teve resposta parcial à piridoxina (paciente 2) apresentou ligeira redução nos níveis de metionina durante o tratamento com betaína anidra. Tais resultados estão apresentados na Tabela 5. As aferições realizadas durante o tratamento com betaína são as mais recentes, medidas no tempo apresentado na coluna 3 da Tabela 5.

Tabela 5. Concentração de aminoácidos no plasma antes e durante tratamento com betaína anidra.

Nº paciente	Sexo/ Idade	Duração de tratamento	Homocisteína		Cisteína		homocisteína		Cistina		Metionina		Homocisteína total		Cisteína total	
			Meses	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	
µmol por litro																
1	F/23	9	15	0.7	28	7	23	50	98	43	58	8	74	107		
2	M/37	13	32	11	37	26	22	36	93	79	100	48	80	98		
3	F/11	11	64	0.4	47	3	11	43	84	41	174	4	69	89		
4	M/13	11	79	15	40	24	4	27	59	648	199	55	47	78		
5	M/32	5	45	7	28	20	11	33	401	624	117	33	50	86		
6	M/16	8	67	5	26	15	7	34	530	963	159	25	40	82		
7	M/11	8	121	5	30	15	6	31	76	668	271	26	42	77		
8	F/13	5	41	5	25	14	10	26	905	887	107	25	44	66		
9	F/6	9	40	12	31	26	16	23	938	983	111	50	63	71		
10	M/19	10	67	17	30	29	8	26	148	988	164	63	46	81		
Média		9	57	8	32	18	12	33	330	592	146	34	56	83		
DP		3	30	6*	7	9**	7	8*	347	396**	61	20*	15	12*		

25 controles (adultos) (média, [DP])	0,5 [0,1]	3 [1]	64 [17]	26 [7]	4 [1]	131 [34]
---	-----------	-------	---------	--------	-------	----------

Fonte: Wilcken, 1983. (8) DP: desvio padrão; *p-valor < 0,001; **p-valor < 0,01. Os p-valores são para comparações nos níveis antes do tratamento nos dez pacientes descritos.

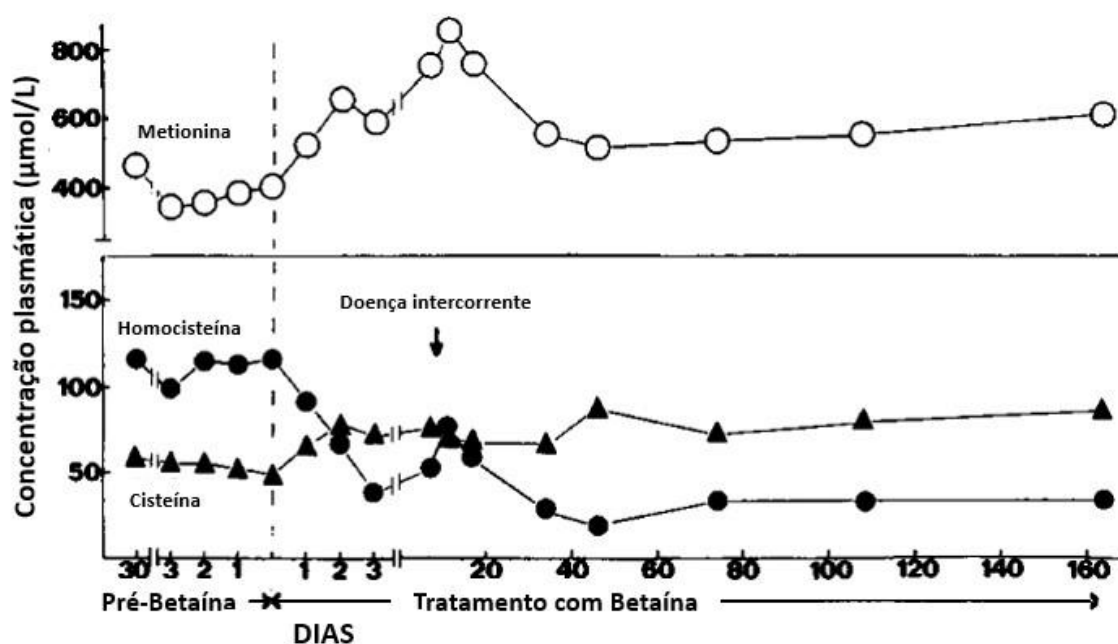
RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B

CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP

CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

A Figura 6 mostra o início e a evolução das variações apresentadas pelo paciente 5, cujos níveis de aminoácidos plasmáticos foram analisados diariamente antes e após o tratamento com betaína anidra. Um efeito significativo foi observado dentro de 24 horas, e um novo estado de equilíbrio foi atingido dentro de quatro semanas. O paciente 5 necessitou ser hospitalizado por quatro dias em outro hospital em decorrência à crise de asma, uma vez que o mesmo apresentava asma brônquica crônica, período no qual sua resposta ao tratamento com betaína foi interrompida. Tal ocorrência foi seguida por nova redução na concentração total de homocisteína e elevação adicional na concentração total de cisteína nas próximas quatro semanas, finalmente com concentração de metionina apenas ligeiramente maior do que antes do início do estudo. Não houve crises subsequentes de asma, o que era frequente anteriormente.



betaína e piridoxina foram administradas concomitantemente, os níveis plasmáticos de aminoácidos no jejum retornaram ao normal.

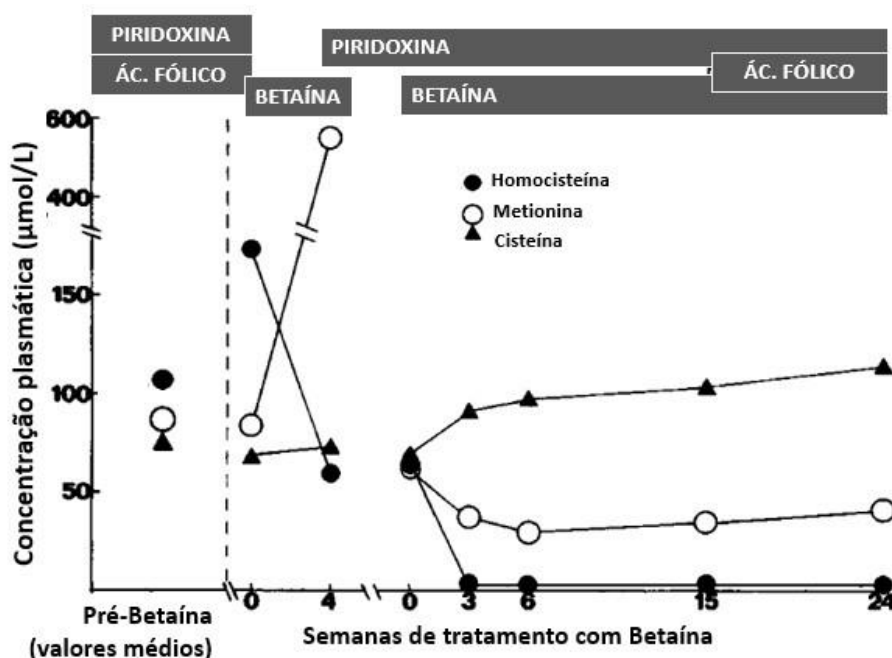


Figura 7. Variações sequenciais nos níveis de aminoácidos plasmáticos após início de tratamento com betaína na dose diária de 6 mg, piridoxina na dose diária de 100 mg e ácido fólico na dose diária de 5 mg (paciente 3).

Fonte: Wilcken, 1983. (8) Os valores pré-betaína representa valores médios de aminoácidos plasmáticos aferidos quatro vezes ao dia durante os três anos que antecederam o estudo. A concentração plasmática de homocisteína imediatamente antes do início de tratamento com betaína foi maior que todas as aferições anteriores. Betaína isolada reduziu a concentração de homocisteína e aumentou expressivamente a concentração de metionina, enquanto betaína e piridoxina administradas concomitantemente resultaram em níveis normais de aminoácidos plasmáticos.

Tratando-se dos efeitos clínicos, alguns pacientes apresentaram variações clínicas expressivas após o início de tratamento com betaína anidra. Dois pacientes apresentaram escurecimento pronunciado de novos fios de cabelo. Pais ou professores de cinco pacientes reportaram, espontaneamente, melhora no comportamento, embora testes formais não pudessem ser realizados para justificar essas observações. Contudo, um paciente do sexo masculino de 19 anos (paciente 10) obteve melhora expressiva e inequívoca. Este paciente tinha um longo histórico de comportamento difícil e muitas vezes violento. Durante o tratamento com betaína anidra, ele interrompeu o uso excessivo de bebida alcoólica, conseguiu um emprego de meio período, e de acordo com sua mãe "tornou-se agradável de conviver". Essa mudança de comportamento persistiu durante os 10 meses de tratamento.

De três pacientes (pacientes 4, 5 e 8) com histórico de asma brônquica, dois (pacientes 5 e 8) apresentavam crises frequentes. Com exceção de uma crise apresentada pelo paciente 5 no

início do período pós-tratamento (Figura 6), durante o tratamento tais pacientes não apresentaram crises adicionais de asma.

Todos os pacientes reportaram que a betaína anidra tinha um sabor agradável e que foi conveniente administrá-la duas vezes ao dia. Não houve casos de disfunção hepática, renal ou de medula óssea e nenhum relato de efeito indesejado. Todos os pacientes aderiram ao tratamento.

Conclui-se, portanto que o tratamento com betaína anidra na dose diária de 6 mg, associada à piridoxina e ácido fólico, proporcionou benefício prolongado de diminuir a concentração de homocisteína plasmática em pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationina-betasintetase e não responsivos à piridoxina.

Wiley, 1989

Wiley et al., 1989 (71), realizaram uma série de casos com o objetivo de avaliar o efeito cinético de intervenções nas concentrações de homocisteína e cisteína livre e conjugada no plasma de pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase.

Os critérios de inclusão foram pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationinabeta-sintetase com níveis plasmáticos e urinários elevados de homocistina e dissulfetos mistos de homocisteína-cisteína, níveis plasmáticos elevados de metionina e reduzidos de cistina, e que estavam recebendo ácido fólico na dose diária de 5 mg e piridoxina na dose diária de pelo menos 100 mg. Seis pacientes eram responsivos à piridoxina e sete eram não responsivos à piridoxina.

Para fins dessa revisão, apenas informações referentes aos pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina serão descritos, os quais representam a população especificada na pergunta PICO do presente relatório.

Os sete pacientes não responsivos à piridoxina receberam, adicionalmente aos medicamentos iniciados anteriormente ao estudo, betaína por via oral na dose de 3 g duas vezes ao dia.

Os desfechos avaliados foram as concentrações plasmáticas de homocisteína e cisteína livres e conjugadas durante tratamento com betaína.

A partir dos resultados, observou-se o tratamento com betaína resultou em normalização nos níveis de aminoácidos nos sete pacientes não responsivos à piridoxina (Tabela 10). Contudo, a partir das amostras coletadas nas visitas de seguimento, incluindo todas as detalhadas na Tabela 10, verificou-se que enquanto os níveis de homocisteína livre e conjugada foram diminuídos e os níveis de cisteína livre e conjugada foram elevados, a variação na concentração dos aminoácidos livres e conjugados não ocorreu na mesma proporção. Como demonstrado na Figura 8, seis de sete pacientes apresentaram aumento ao longo do tempo na proporção homocisteína e cisteína

livres e conjugadas em direção à valores previamente obtidos em pacientes sadios (50 [DP: 18 $\mu\text{mol/g}$ de proteína $\times 10^3$]/ $\mu\text{mol/L}$ para homocisteína e 19 [DP: 2 $\mu\text{mol/g}$ de proteína $\times 10^3$]/ $\mu\text{mol/L}$) para cisteína.

Ainda, dois pacientes foram avaliados detalhadamente de forma a avaliar os efeitos à curto prazo do tratamento com betaína. Para o primeiro paciente, um homem de 34 anos, as amostras foram coletadas diariamente quatro dias antes e três dias após o início do tratamento com betaína, assim como nas visitas de acompanhamento subsequentes até 160 dias (Figura 9). Para o segundo paciente, um homem de 23 anos, o tratamento com betaína foi interrompido por um mês e então reintroduzido. Sete amostras foram coletadas após a interrupção de betaína e, em seguida, após reintrodução, as amostras foram coletadas diariamente por quatro dias e semanalmente por 3 semanas (Figura 10). Verificou-se que no geral os níveis de homocisteína e cisteína livres e conjugadas variaram paralelamente com o tempo (Figura 9 e Figura 10).

Tabela 6. Concentração plasmática de homocisteína e cisteína livres e conjugadas durante tratamento com betaína.

Paciente	Tempo de tratamento com betaína (dias)	Homocisteína (μmol/L)	livre Homocisteína (μmol/g proteína)	conjugada Cisteína livre (μmol/L)	Cisteína conjugada (μmol/g proteína)
SL	0	58	0,44	74	0,75
	30	8	0,16	98	1,79
	110	6	0,32	102	1,83
IW	0	100	0,62	80	0,47
	30	19	0,27	106	1,36
	210	38	0,56	102	1,44
AG	0	174	1,62	69	0,13
	30	60	0,92	72	0,48
	300	4	0,15	115	1,98
SG	0	199	1,43	47	0,13
	30	188	1,48	38	0,17
	300	113	1,23	72	0,53
ST	0	111	1,21	63	0,33
	30	74	0,68	32	0,78

	300	40	0,57	55	0,48
BP	0	117	0,75	50	0,27
	7	53	0,60	76	1,06
	45	19	0,48	88	0,56
	160	33	0,44	86	0,40
JG	0	163	1,49	71	0,52
	4	97	0,99	72	0,81
	30	49	0,69	98	1,37
Valores normais		4 (DP: 1)*	0,15 (DP: 0,03)**	131 (DP: 34)*	2,30 (DP: 0,23)**

Fonte: Wiley, 1989 (71); *Média (DP) para níveis plasmáticos em jejum de 25 pacientes adultos e sadios; ** Média (DP) para níveis plasmáticos em jejum de 17 pacientes adultos e sadios.

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B

CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP

CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

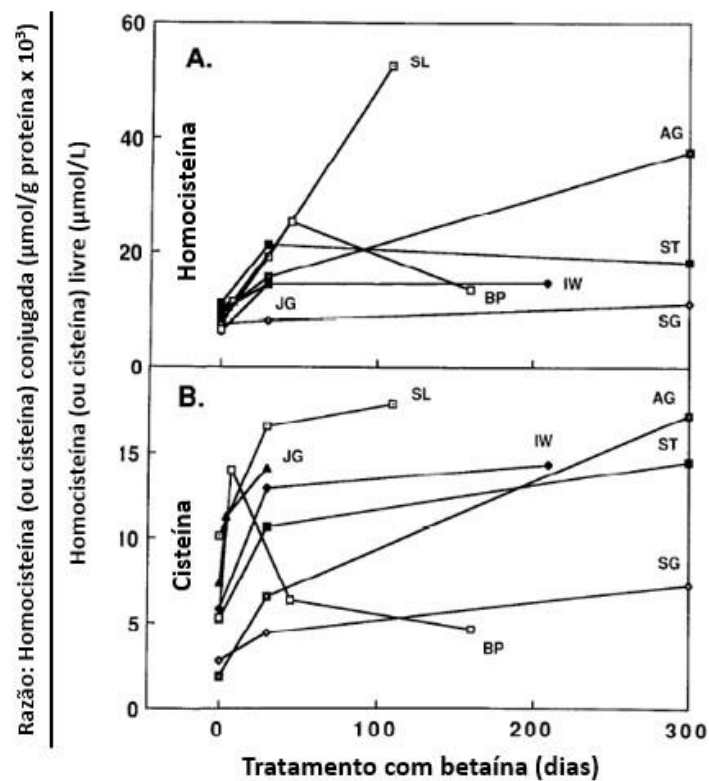


Figura 8. Variações na razão de concentração plasmática de homocisteína (ou cisteína) conjugada pela concentração plasmática de homocisteína (ou cisteína) livre em 7 pacientes não responsivos à piridoxina durante terapia com betaína até 300 dias de duração.

Fonte: Wiley, 1989 (71);

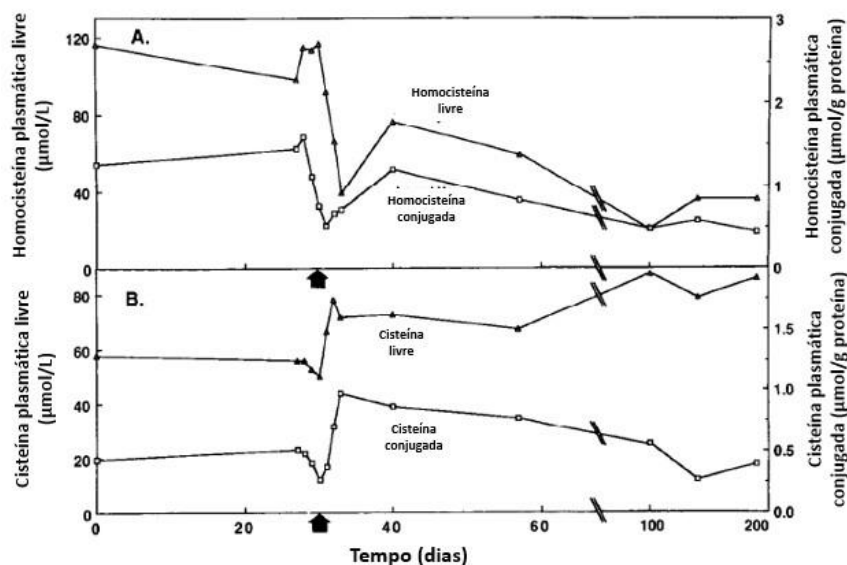


Figura 9. Variações na concentração plasmática de homocisteína (A) e cisteína (B) livres e conjugadas antes e durante terapia com betaína no paciente BP.

Fonte: Wiley, 1989. (71) Betaína foi iniciada no dia 30 (seta).

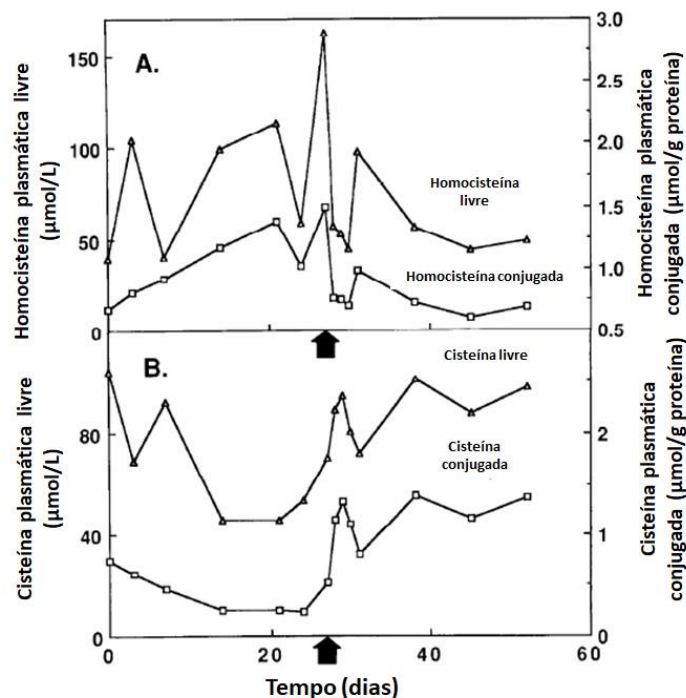


Figura 10. Variações na concentração plasmática de homocisteína (A) e cisteína (B) livres e conjugadas antes e durante terapia com betaína no paciente JG.

Fonte: Wiley, 1989. (71) Betaína foi interrompida no dia 0 e reintroduzida no dia 27 (seta).

Conclui-se, portanto, que variações na concentração das proteínas plasmáticas livres e conjugadas ocorrem em quatro horas e que a elevação ou diminuição nos níveis de homocisteína e cisteína livres e conjugadas variam de forma paralela e em curtos intervalos de quatro ou menos horas e também em longo prazo de até 300 dias. Ainda, o estudo demonstrou que quando betaína é administrada como terapia adicional nos pacientes com homocistinúria, os níveis de homocisteína e cisteína livres e conjugadas são alterados substancialmente em direção à níveis dentro dos parâmetros normais

Surtees, 1997

Surtees et al., 1997 (72), conduziram uma série de casos com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento com betaína nas concentrações de homocisteína e metabólitos relacionados no fluido cefalorraquidiano e plasma de pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationinabeta-sintetase.

O estudo incluiu cinco pacientes com idades entre 6 e 14 anos com homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase com níveis plasmáticos elevados de homocisteína (tanto homocistina como homocisteína total) e metionina, e ausência de resposta bioquímica à estudo prévio com piridoxina. Durante todo o estudo dois pacientes foram tratados com dose diária ácido fólico de 10 mg e dieta que restringiu metionina. Os outros pacientes não receberam tratamento prévio.

Os pacientes receberam monodrato de betaína na dose de 250 mg/kg/dia cuja duração de tratamento variou entre três e seis meses. Adicionalmente, analisou-se variações nos metabólitos plasmáticos isolados em cinco pacientes adicionais (pacientes 6 a 10). Uma população referência de 27 pacientes com idades próximas (0,4 a 12,5 anos) foi analisada. Tais pacientes apresentavam doença neurológica que não interferia nos parâmetros em análise. Amostras de plasma e fluido cefalorraquidiano foram coletadas simultaneamente de todos os pacientes da população referência para fins de diagnóstico.

Os desfechos avaliados foram os níveis de homocisteína, metionina e metabólitos relacionados no fluido cefalorraquidiano e plasma dos pacientes antes e durante o tratamento com betaína.

A partir dos resultados observou-se que houve uma elevação significativa, acima do valor de referência, na concentração total de homocisteína no líquido cefalorraquidiano antes e durante o tratamento com betaína, porém o tratamento resultou em uma redução significativa da concentração. Observou-se também elevação significativa na concentração de metionina no líquido cefalorraquidiano antes do tratamento e, embora a média da concentração tenha aumentado durante o tratamento com betaína, tal aumento não foi estatisticamente significativo. Contudo, notou-se que o tratamento com betaína levou a um aumento significativo na razão metionina-homocisteína no líquido cefalorraquidiano. O tratamento com betaína também

resultou em elevação significativa, acima do valor de referência, na concentração de S-adenosilmetionina no líquido cefalorraquidiano. A concentração de serina do líquido cefalorraquidiano estava significativamente menor antes do tratamento, mas normalizou com o tratamento. A concentração de glicina no líquido cefalorraquidiano também estava significativamente menor antes do tratamento e tal redução foi potencializada após o tratamento. O tratamento com betaína levou à redução na concentração média de 5-metiltetraidrofolato, contudo, houve apenas três medidas após o tratamento, resultados que não foram estatisticamente significativos.

Todos os pacientes apresentavam elevação, acima do valor de referência, na concentração plasmática total de homocisteína. O tratamento com betaína levou à uma redução significativa nas concentrações de homocisteína, mas as mesmas permaneceram significativamente acima do valor de referência. Houve também uma elevação, acima do valor de referência, na concentração plasmática de metionina antes e durante o tratamento com betaína, contudo, não houve diferença significativa entre as concentrações tratadas e não tratadas. A razão plasmática metionina-homocisteína aumentou de forma significativa antes e durante a terapia com betaína, contudo, embora o tratamento tenha potencializado essa elevação, o valor não foi estatisticamente significativo. Betaína aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de serina e reduziu as de glicina.

Duas crianças (pacientes 1 e 10) receberam, durante um mês, dose maior de betaína (500 mg/kg/dia), o que não levou à uma redução adicional nas concentrações plasmáticas totais de homocisteína.

Os resultados obtidos para concentrações plasmática e do líquido cefalorraquidiano estão descritas nas Tabela 7 e Tabela 8, e os resultados para metabólitos no líquido cefalorraquidiano podem ser visualizados na Figura 11.

Tabela 7. Concentração de homocisteína, metionina e outros metabólitos no líquido cefalorraquidiano antes e durante tratamento com betaína.

Metabólito	Concentração no líquido cefalorraquidiano (µM)					
	Antes de betaína		Durante betaína		Depois betaína	
	Média geométrica	IC 95%	Média geométrica	IC 95%	Média geométrica	IC 95%
Homocisteína (total)	1,18 ^a	0,70 a 1,99	0,32 ^{a,d}	0,27 a 0,37	< 0,10	
Metionina	35 ^a	14 a 90	78 ^a	65 a 94	4	3 a 5
S-adenosilmetionina	0,249	0,207 a 0,300	0,385 ^a	0,229 a 0,645	0,214	0,189 a 0,243
5-metiltetraidrofolato	0,050	0,031 a 0,080	0,031*		0,061	0,051 a 0,072
Serina	23 ^b	18 a 32	34	27 a 42	61	51 a 72
Glicina	4,8 ^c	3,6 a 6,5	3,3 ^c	1,8 a 5,9	7,8	6,7 a 9,1

Fonte: Surtees, 1997. (72) IC: intervalo de confiança; ^aelevação significativa comparada ao valor de referência; ^dredução significativa comparada ao valor antes de betaína; ^bredução significativa comparada ao valor de referência; ^credução significativa comparada ao valor de referência; *apenas três valores.

Tabela 8. Concentração de homocisteína, metionina e outros metabólitos no plasma antes e durante tratamento com betaína.

Metabólito	Concentração plasmática (µM)					
	Antes de betaína		Durante betaína		Depois betaína	
	Média geométrica	IC 95%	Média geométrica	IC 95%	Média geométrica	IC 95%
Homocisteína (total)	99 ^a	72 a 136	43 _{a,c}	30 a 60	6	5 a 7
Metionina	275 ^a	152 a 496	275 ^a	129 a 585	21	18 a 26
Serina	272	232 a 317	178 ^b	148 a 216	221	195 a 250
Glicina	110	101 a 120	161 ^c	143 a 182	130	113 a 150

Fonte: Surtees, 1997. (72) IC: intervalo de confiança; ^aelevação significativa (p-valor < 0,05) comparada ao valor de referência; ^bredução significativa comparada ao valor antes de betaína;;

^celevação significativa comparada ao valor antes de betaína.

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B

CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP

CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

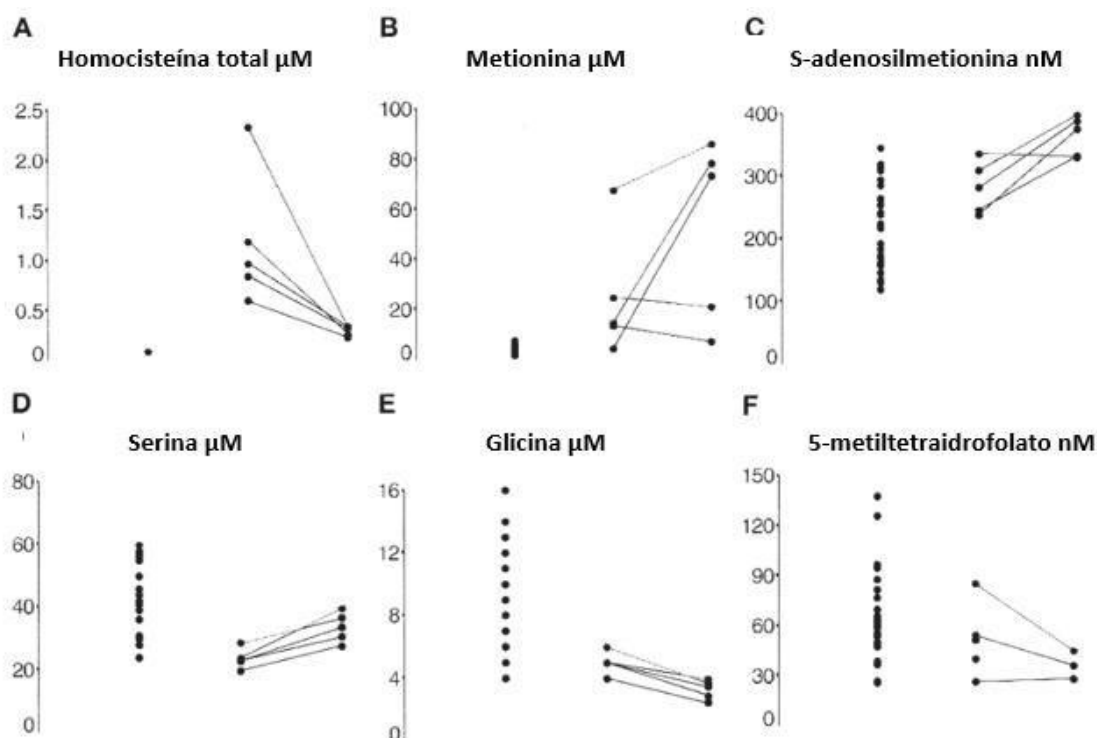


Figura 11. Concentração de metabólitos no líquido cefalorraquidiano antes e durante tratamento com betaína.

Fonte: Surtees, 1997. (72) Concentração disposta no eixo y e os resultados dispostos no eixo x em três grupos: valor de referência à esquerda, antes do tratamento com betaína no centro e durante tratamento com betaína à direita. Cada paciente está representado por uma linha.

Conclui-se, portanto, o tratamento com betaína reduziu significativamente a concentração plasmática de homocisteína total (não para o valor de referência) e teve um efeito variável sobre a metionina. No líquido cefalorraquidiano, houve uma elevação na concentração total de homocisteína antes do tratamento a qual foi significativamente reduzida com o tratamento no líquido cefalorraquidiano aumentou antes e durante o tratamento, mas a betaína não resultou em aumento adicional significativo.

Singh, 2004

Singh et al., 2004 (31), conduziram uma série de casos com o objetivo de avaliar a resposta metabólica frente à suplementação com betaína após dieta com restrição de metionina em pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase e não responsivos à piridoxina.

Foram incluídos no estudo cinco pacientes com diagnóstico de homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase confirmado de forma bioquímica e molecular.

Todos os pacientes receberam inicialmente dieta com restrição de metionina (< 30 mg/kg de peso corpóreo), suplementação com dieta livre de metionina e rica em L-cistina, e dose diária de piridoxina de até 20 mg/kg de peso corpóreo. Após obtenção da menor concentração plasmática de metionina e homocisteína total, os pacientes iniciaram tratamento com betaína na dose diária de 20 mg a 50 mg/kg de peso corpóreo, a qual foi posteriormente aumentada para 120 mg a 150 mg/kg de peso corpóreo divididas em três doses diárias.

Os desfechos avaliados foram as concentrações plasmáticas, antes e durante o tratamento com betaína, de metionina, homocisteína total, cisteína total e razão metionina por homocisteína total. Adicionalmente, identificou-se o genótipo molecular para a deficiência da cistationina-betasintetase e o correlacionaram com a etnia e falta de resposta à piridoxina.

Para fins dessa revisão, serão descritos apenas os resultados relacionados aos níveis de aminoácidos plasmáticos, uma vez que os demais desfechos não se relacionam com eficácia ou segurança de betaína.

A partir dos resultados observou-se que a concentração plasmática de metionina aumentou em duas vezes nos pacientes 2, 3 e 5 e em quatro vezes no paciente 1. Nenhum desses pacientes reportou alteração na ingesta diária de metionina. A concentração plasmática de metionina reduziu em aproximadamente 16% no paciente 4, o qual reportou uma diminuição da ingesta de metionina, adesão à suplementação metabólica e falta de adesão ao tratamento com betaína. Tais fatos foram considerados como uma explicação alternativa para a avaliação do paciente 4.

Todos os pacientes apresentaram redução significativa na concentração plasmática de homocisteína total, independentemente do genótipo e concentração plasmática de metionina. Os pacientes 1, 2 e 3 apresentaram normalização na concentração plasmática de homocisteína total durante o tratamento com betaína, apesar da alta concentração plasmática do aminoácido antes do tratamento. Os pacientes 4 e 5, que eram adolescentes com adesão variável ao tratamento, também apresentaram redução na concentração plasmática de homocisteína total.

A concentração plasmática de cisteína não variou de forma significativa antes e durante o tratamento com betaína no grupo de pacientes. O paciente 4 apresentou duplicação no valor de concentração plasmática de cisteína durante o tratamento com betaína, contudo ele também reportou aumento da ingesta de suplementos ricos em cistina.

Ainda, todos os pacientes apresentaram aumento na razão metionina por homocisteína total durante o tratamento com betaína, independentemente dos níveis de ingesta de metionina, adesão à restrição de metionina ou ao tratamento com betaína. Como demonstrado na Tabela

9, mesmo o paciente 4 apresentou aumento de até quatro vezes na razão metionina por homocisteína total durante o tratamento com betaína.

Todos os valores plasmáticos de aminoácidos obtidos no estudo estão descritos na Tabela 9.

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.
AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B
CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP
CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

47



Conclui-se, portanto, que apesar de variações na adesão às recomendações do estudo por parte dos pacientes, o uso de betaína demonstrou benefício no controle metabólico. Ainda, betaína foi responsável pela normalização na concentração plasmática de homocisteína total em três de cinco pacientes. Tal benefício foi obtido entre três e seis meses de tratamento sem reações ou eventos adversos, e sugere-se que uma dieta com restrição de metionina contribua com a eficácia terapêutica do tratamento com betaína.

Tabela 9. Metabólitos plasmáticos antes e durante tratamento com betaína.

Paciente	Idade	Metionina ($\mu\text{mol/L}$) (antes)	Metionina ($\mu\text{mol/L}$) (durante) ^a	Homocisteína total ($\mu\text{mol/L}$) (antes)	Homocisteína total ($\mu\text{mol/L}$) (durante)	Cisteína total ($\mu\text{mol/L}$) (antes) ^d	Cisteína total ($\mu\text{mol/L}$) (durante)	Metionina/ho mocisteína total (antes)	Metionina/ho mocisteína total ^d (durante)
1	1	24	116	28,4	7,2	109	118	0,85	16,1
2	10	21	38	38,1	5,6	203	150	0,55	6,8
3	11	12	21	31,3	10,7	194	217	0,38	2,0
4	18	123	103	134,7	30,7	138	284	0,91	3,4
5	19	69	140	118,9	60,3	97	144	0,58	2,3
t-teste pareado/variação média (p-valor)			33,8/0,18		-47,4/0,02		34,4/0,35		5,45/0,05

Fonte: Singh, 2004. (31) ^aValor de referência 20 a 41: inclui todos os valores “normais”, que aumentam de acordo com idade e sexo; ^dValor de referência desconhecido no momento do estudo;

Valores significativos em negrito.

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B

CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP

CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

ECRs

Gahl, 1988

Gahl et al., 1988 (9), realizaram um estudo clínico randomizado com crossover, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar efeito do uso de cloridrato de betaína na densidade mineral óssea vertebral em pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina.

O estudo incluiu cinco pacientes entre sete e 32 anos com diagnóstico de homocistinúria com deficiência da cistationina-beta-sintetase e não responsivos à piridoxina. Nenhum paciente apresentou evidência clínica ou radiológica de deformidade na curvatura espinhal antes da inclusão no estudo. Todos os pacientes permaneceram com seus tratamentos iniciados antes da inclusão, e a betaína foi adicionada ao tratamento vigente no início do estudo.

Os cinco pacientes foram randomizados para receberem cloridrato de betaína na dose de 3 g duas vezes ao dia ou placebo durante o período de um ano (primeira fase), e após esse período cada paciente alternou para o regime complementar (cloridrato de betaína ou placebo, de acordo com o que recebeu na primeira fase), tratamento que teve duração de mais um ano. Os pacientes foram avaliados a cada seis meses durante os dois anos do estudo. É importante destacar que conforme mencionado, as terapias anteriores foram mantidas em ambos os braços.

Os desfechos avaliados foram a densidade mineral óssea vertebral em 6 e 12 meses de tratamento, concentração plasmática de homocisteína e metionina antes e após início do estudo e segurança.

De acordo com os resultados, observou-se que o tratamento com cloridrato de betaína diminuiu os níveis plasmáticos de homocisteína com valores estatisticamente significativos (p -valor < 0,01) (Tabela 10). Variações nos níveis de metionina não foram significativas. A densidade mineral óssea vertebral em seis e 12 meses de tratamento não diferiu entre os grupos que receberam cloridrato de betaína e placebo. Os valores de densidade mineral óssea vertebral também não diferiram entre os grupos quando se avaliou os subgrupos separadamente considerando a ordem entre os tratamentos. O paciente 3 apresentava colapso parcial nas vertebral L3 e L4, o qual foi normalizado após um ano de tratamento com cloridrato de betaína. Os pais do paciente 2 reportaram melhora no comportamento enquanto o paciente utilizou cloridrato de betaína, comparado à quando o mesmo paciente utilizou placebo. Os pais do paciente 1 reportaram piora no controle temperamental durante o tratamento com cloridrato de betaína, quando o mesmo paciente utilizou placebo.

Não foram reportados eventos adversos ou intolerância ao tratamento. Funcionalidade física não diferiu entre os grupos cloridrato de betaína e placebo, e não houve suspeita de disfunção renal, hepática ou hematológica.

Tabela 10. Concentração plasmática de homocisteína e metionina e densidade mineral óssea vertebral durante tratamento com betaína e placebo.

Paciente	Plasma				Densidade óssea (mg cm ⁻³)					
	Homocisteína (μmol L ⁻¹)		Metionina (μmol L ⁻¹)		Placebo			Betaína		
	Placebo	Betaína	Placebo	Betaína	Início	6 meses	12 meses	Início	6 meses	12 meses
1	40	4	108	163	122 ^a	123	95	95	Não determinado	122
2	48	3	55	255	104	94	83	118 ^a	100	104
3	34	8	627	672	135	114	121	114 ^{a, b}	102 ^b	135
4	55	24	79	134	122	127	125	116 ^a	137	122
5	2	0	34	29	120 ^a	123	124	124	147	129
Média	36	8	181	251	121	116	110	113	122	122
Erro padrão da média	9	4	112	111	5	6	9	5	12	5
p-valor*	< 0,01		Não significativo				Não significativo			Não significativo

Fonte: Gahl, 1988. (9) ^aPrimeira medida na primeira fase da terapia; ^bBaseado em duas (114) ou três (102) aferições, uma vez que os corpos vertebrais L3 e L4 já se apresentavam colapsados durante os primeiros seis meses de estudo; *Placebo *versus* betaína; teste t pareado.

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B

CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP

CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

Conclui-se, portanto, que o tratamento com cloridrato de betaína reduziu significativamente o nível plasmático médio de homocisteína com aumento numérico no nível plasmático de metionina e sem eventos adversos. A densidade mineral óssea, aferida através de tomografia computadorizada de corpos vertebrais já estava abaixo dos níveis normais antes do início do estudo, e não foi alterada após tratamento com cloridrato de betaína.

Estudo observacional

Valayannopoulos, 2019

Valayannopoulos et al., 2019 (36), realizaram um estudo observacional, multicêntrico, aberto, não comparativo, que avaliou a segurança do uso de betaína anidra no tratamento de pacientes com homocistinúria.

O estudo coletou dados retrospectivamente de 2007 a 2013, e prospectivamente até fevereiro de 2014 de pacientes de todas as idades com diagnóstico de homocistinúria que tinham recebido betaína anidra concomitantemente com outras terapias e que tinham dados clínicos disponíveis de pelo menos duas visitas (antes e depois do tratamento com betaína anidra).

O estudo incluiu 125 pacientes de 29 centros da França e Espanha, 50 adultos com idade > 18 anos e 75 pediátricos com idade ≤ 18 anos. A média de idade foi de 16,80 anos [DP: 14,4 anos]). O diagnóstico mais comum entre os pacientes foi homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase e não responsivos à piridoxina (49 pacientes, 39,2%), seguido por defeitos no metabolismo da cobalamina (45 pacientes, 36,0%), defeito na remetilação da homocisteína (21 pacientes, 16,8%) e deficiência da cistationina-beta-sintetase responsivos à piridoxina (9 pacientes, 7,2%).

Para fins dessa revisão, serão descritos resultados apenas para o subgrupo de pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina, os quais representam a população especificada na pergunta PICO do presente relatório. Contudo, os resultados de segurança se referem à população geral do estudo.

Todos os pacientes receberam betaína anidra por tempo médio de 7,4 anos (DP: 4,3 anos) e mediana de 7 anos [0,0 a 22,8]). A mediana da dose diária total de betaína anidra recebida por pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina entre a primeira e última visitas foi de 6 a 9 g. Tais pacientes receberam suplementação de vitamina B6 (91,8%), ácido fólico (83,7%) e vitamina B12 (61,2%), seguida por dieta com restrição de metionina (87,8%).

A partir dos resultados, verificou-se que a concentração média total de homocisteína plasmática na última visita foi 24,9% menor comparada ao valor observado na primeira visita no subgrupo de pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina

(Figura 12). Ainda, observou-se que o mesmo subgrupo de pacientes apresentou aumento na concentração média de metionina plasmática atingindo 374,9 $\mu\text{mol/L}$ (Figura 13).

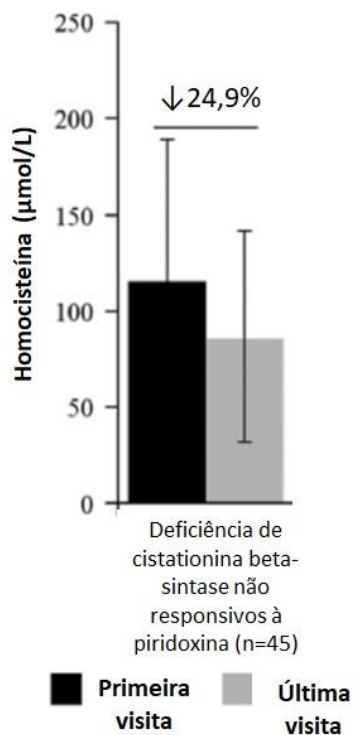


Figura 12. Concentração média de homocisteína plasmática por grupos de diagnóstico.

Fonte: Valayannopoulos, 2019. (36)

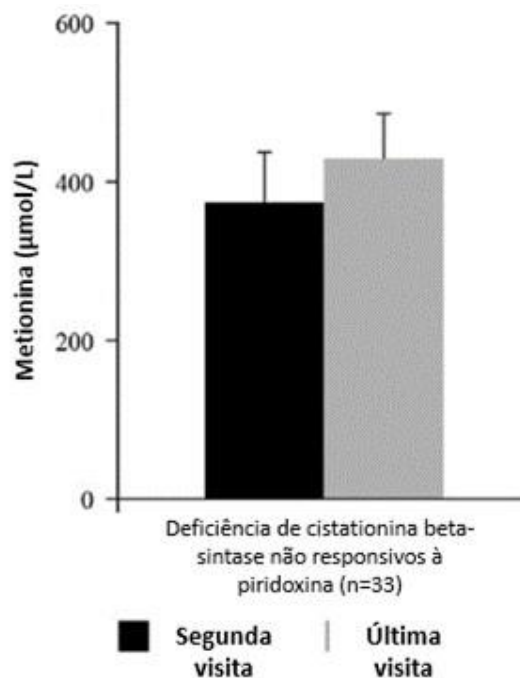


Figura 13. Concentração média de metionina plasmática por grupos de diagnóstico.

Fonte: Valayannopoulos, 2019 (36).

Na população geral, os sintomas clínicos da homocistinúria melhoraram em 28,7%, estabilizaram em 69,7% e pioraram em 1,6% dos pacientes. Dos pacientes que apresentaram melhora, 26,6% eram pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivos à piridoxina.

Com relação à segurança, foram reportados 277 eventos adversos durante o estudo, sendo 109 eventos adversos graves. Os eventos adversos mais reportados foram lesão, intoxicação e complicações de procedimento (16,1%), infecções e infestações (15,5%), distúrbios gastrointestinais (9,75%), distúrbios no sistema nervoso central (9,0%), distúrbios dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético (7,2%) e distúrbios respiratório, torácico e do mediastino (7,2%). Apenas dois eventos não graves (sabor desagradável e cefaléia) e um evento grave (doença pulmonar intersticial) foram considerados relacionados ao uso de betaína anidra.

Ocorreram três mortes, a primeira devido à doença pulmonar intersticial em um paciente do sexo masculino de dois anos de idade com defeito no metabolismo da cobalamina que recebeu dose diária de betaína anidra de 2 g, o qual apresentou insuficiência respiratória relacionada à hipertensão pulmonar e doença pulmonar intersticial. A segunda morte ocorreu em um paciente do sexo masculino de 9 anos de idade com deficiência de cistationina beta-sintase não responsivo à piridoxina que recebeu dose diária de betaína anidra de 6 g (data de início da terapia posterior à data de início do evento), que apresentou trombose venosa cerebral que evoluiu para edema cerebral e hipertensão intracraniana. Tal diagnóstico ocorreu 2 dois dias antes do início do tratamento, e no dia anterior ao óbito a concentração plasmática de metionina era de 433

$\mu\text{mol/L}$. A terceira morte ocorreu devido à insuficiência respiratória que ocorreu em uma paciente do sexo feminino de 15 meses de idade com defeito na remetilação da homocisteína que recebeu dose diária de betaína anidra de 3 g. Nenhum dos três óbitos foram considerados relacionados ao tratamento com betaína anidra.

Houve oito casos de exposição à betaína anidra durante a gravidez. Cinco casos resultaram no nascimento de bebês saudáveis e três resultaram em aborto espontâneo, contudo, nenhum deles foram considerados relacionados à betaína anidra.

Conclui-se, portanto, que o tratamento com betaína anidra foi bem tolerado entre os pacientes com homocistinúria com eventos adversos manejáveis. Notou-se uma única questão de segurança que seria a possibilidade de a betaína anidra elevar os níveis plasmáticos de metionina por remetilação da homocisteína, salientando a importância de manter os níveis plasmáticos de metionina abaixo do limite de $1000 \mu\text{mol/L}$ principalmente nos pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase que apresentam maior risco de hipermetionemia.

Debiase, 2020

Debiase et al., 2020 (10) realizaram um estudo observacional retrospectivo que comparou os parâmetros laboratoriais de pacientes com distúrbio isolado ou combinado de remetilação da homocisteína e pacientes com homocistinúria por deficiência da cistationina-beta-sintetase. As respostas metabólicas ao tratamento com betaína também foram avaliadas.

O estudo incluiu 274 amostras de 56 pacientes (aproximadamente cinco amostras por paciente) com distúrbios de remetilação e 534 amostras de 67 pacientes (aproximadamente oito amostras por paciente) com homocistinúria por deficiência de cistationina beta-sintase. Valores de homocisteína total plasmática estavam disponíveis em 195 amostras de pacientes com distúrbio isolado ou combinado de remetilação da homocisteína e em 283 amostras de pacientes com homocistinúria por deficiência de cistationina beta-sintase.

Os desfechos analisados foram as concentrações plasmáticas de homocisteína total e ácido metilmalônico.

Para fins dessa revisão, serão descritos resultados apenas para pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase, os quais representam a população especificada na pergunta PICO do presente relatório.

A partir dos resultados observou-se que apesar de tratamento, a concentração total de homocisteína estava dentro dos valores de referência em apenas 3% das amostras, enquanto a concentração de metionina estava baixa ou dentro dos valores de referência em 16% das amostras. Notou-se que a concentração de homocisteína total foi positivamente correlacionada com a concentração de metionina ($r_s = 0,51$, $p\text{-valor} < 0,0001$, Figura 14) e negativamente correlacionada com a concentração de cistina ($r_s = -0,57$, $p\text{-valor} < 0,0001$, Figura 14), posterior produto na via de transsulfuração. Houve uma correlação positiva entre sarcosina e metionina

($r_s = 0,25$, $p\text{-valor} < 0,0001$, Figura 14) e nenhuma correlação significativa entre sarcosina e homocisteína total ($r_s = -0,10$, $p\text{-valor} = 0,1011$, Figura 14). Entretanto, a concentração de sarcosina nas amostras com homocisteína total $> 200 \mu\text{mol/L}$ foi $8 \mu\text{mol/L}$ (DP: $3 \mu\text{mol/L}$), valor significativamente menor que nas amostras com homocisteína total $< 200 \mu\text{mol/L}$ ($18 \mu\text{mol/L}$ [DP: $14 \mu\text{mol/L}$], $p\text{-valor} < 0,0001$).

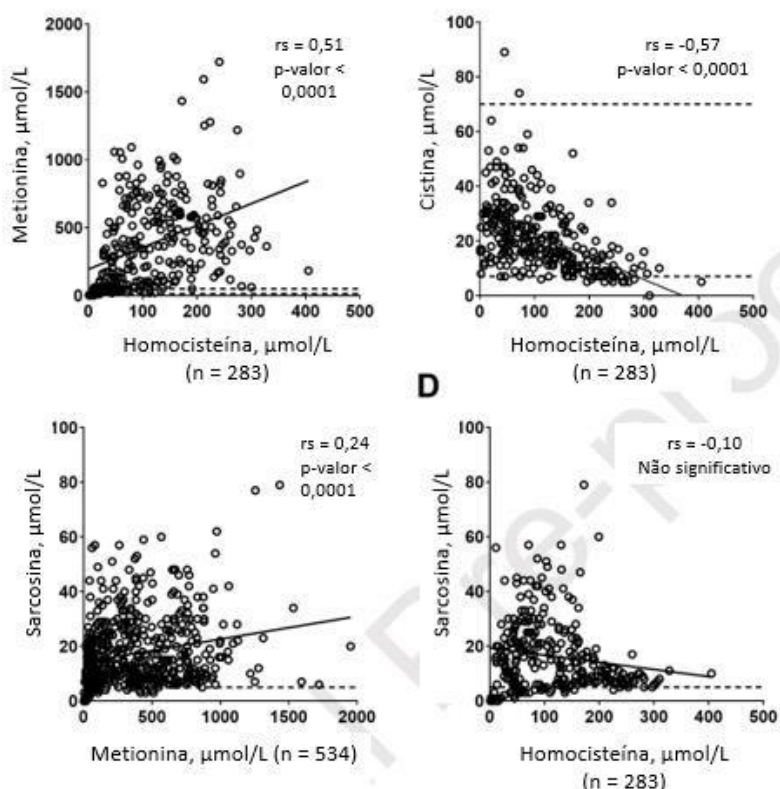


Figura 14. Correlação entre concentrações plasmáticas de homocisteína total, metionina, cistina e sarcosina em pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase.

Fonte: Debiase, 2020. (10) Linha tracejada indica valores de referência; linha sólida indica linha de regressão linear mais adequada; rs: coeficiente de Spearman.

Ainda, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de homocisteína total e metionina entre as amostras coletadas durante o uso de betaína (16 pacientes) daquelas nas quais betaína não estava sendo administrada (24 pacientes) (Figura 15), possivelmente refletindo a efeito confundidor de outros tratamentos (dieta com restrição de metionina, suplementação com vitamina B6, B12 e ácido fólico) nas amostras com ausência de betaína. A concentração de sarcosina foi significativamente maior nas amostras coletadas durante o uso de betaína (24 $\mu\text{mol/L}$ [DP: 18 $\mu\text{mol/L}$]) comparadas com aquelas nas quais betaína não estava sendo administrada (10 $\mu\text{mol/L}$ [DP: 9 $\mu\text{mol/L}$]; Figura 15; p-valor = 0,0002).

Apenas cinco pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase tinham amostras coletadas antes e após o início da betaína. Dessas, observou-se que o tratamento com betaína não alterou a concentração de metionina (Figura 16), contudo, houve redução de 1,3 a 3 vezes na concentração de homocisteína total (2 vezes em média; não estatisticamente significativo; Figura 16), e um aumento de 1,3 a 5 vezes na concentração de sarcosina (3 vezes em média; Figura 16). Os níveis de sarcosina já estavam elevados em alguns pacientes com deficiência de

cistationina beta-sintase mesmo sem betaína. Dessa forma, apenas 11% das amostras apresentaram valores normais de sarcosina.

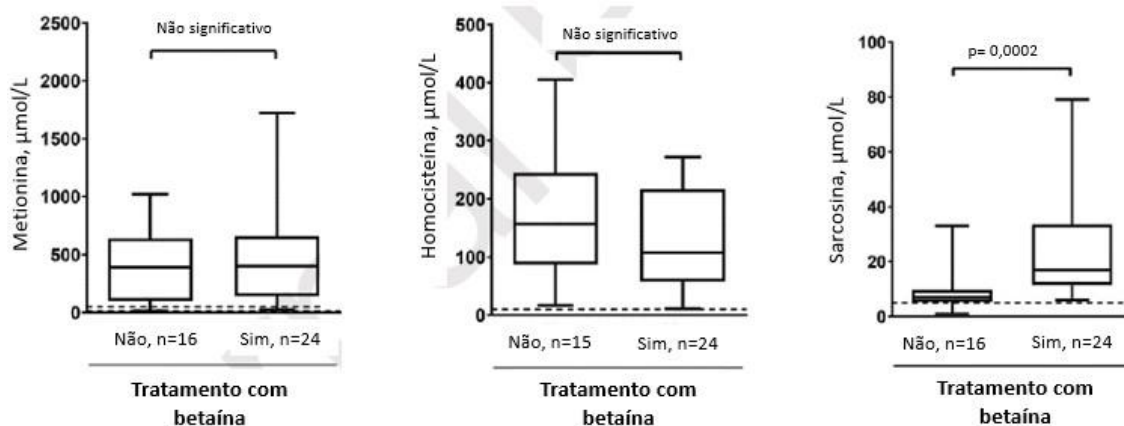


Figura 15. Concentrações plasmáticas de metionina, homocisteína total e sarcosina em pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase.

Fonte: Debiase, 2020. (10) Calculou-se a média de múltiplas aferições com ou sem betaína; valores médios foram utilizados na análise estatística; a linha sólida dentro da caixa indica os valores medianos; linha tracejada indica valores de referência.

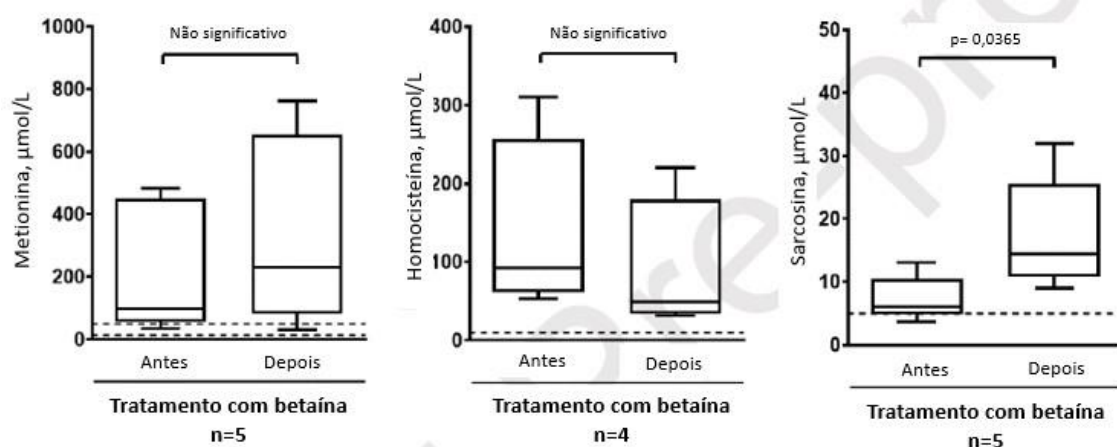


Figura 16. Concentrações plasmáticas de metionina, homocisteína total e sarcosina em cinco pacientes com deficiência de cistationina beta-sintase antes e depois do tratamento com betaína.

Fonte: Debiase, 2020. (10) Calculou-se a média de múltiplas aferições com ou sem betaína; valores médios foram utilizados na análise estatística; a linha sólida dentro da caixa indica os valores medianos; linha tracejada indica valores de referência.

Dessa forma, para excluir a contribuição não específica da alta concentração de metionina ou glicina no aumento de produção de sarcosina pelo deslocamento da reação de glicina

metiltransferase, avaliaram-se os níveis de sarcosina em 109 amostras de pacientes com hipermetioninemia (função hepática imatura/comprometida, hiperalimentação) e 535 amostras de pacientes com hiperglicinemia (encefalopatia por glicina; acidemias propiônica, metilmalônica ou isovalérica). Apesar da elevação acentuada de metionina (785 $\mu\text{mol/L}$ [DP: 251 $\mu\text{mol/L}$]; normal < 50 $\mu\text{mol/L}$) ou glicina (847 $\mu\text{mol/L}$ [DP: 299 $\mu\text{mol/L}$]; normal < 450 $\mu\text{mol/L}$), mais de 96% das amostras apresentaram valores normais de sarcosina, sugerindo que altas concentrações isoladas de metionina ou glicina parecem não contribuir com a elevação nos níveis de sarcosina. A concentração de sarcosina também estava normal em um paciente com concentração elevada de metionina (269 $\mu\text{mol/L}$) devido à deficiência de metionina adenosiltransferase I/III, em acordo com estudos previamente realizados.

Conclui-se, portanto, que o uso de betaína foi parcialmente eficaz na normalização da concentração plasmática de homocisteína em pacientes com homocistinúria por deficiência de cistationina beta-sintase.

3.4.5. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

Tabela 11. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Níveis de aminoácidos plasmáticos	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Níveis de aminoácidos no líquido cefalorraquidiano	() Alta () Moderada () Baixa (x) Muito baixa
Melhora clínica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Densidade mineral óssea	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

3.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de Cystadane® (betaína anidra) como terapia complementar no tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-betasintetase, não responsivos a piridoxina (B6) foi avaliada por meio de uma revisão sistemática

da literatura. Foram incluídos sete estudos, sendo quatro séries de caso, dois estudos observacionais e um ECR. (8-10, 31, 36, 71-72)

Observou-se que na maioria dos estudos, o uso de betaína levou a redução pelo menos numérica dos níveis de homocisteína. (8-9, 31, 36, 71-72) Destaca-se que em ECR, essa redução foi significativa para o grupo betaína frente ao placebo. (9) Ainda, foi observado aumento também pelo menos numérico da cisteína e da metionina em pacientes em uso de betaína. (89, 31, 36, 71-72) Entretanto, no ECR, o aumento da metionina no grupo betaína apesar de numericamente maior não apresentou significância estatística na comparação frente ao placebo. (9) Tais desfechos relacionados aos níveis de aminoácidos plasmáticos são de extrema relevância para avaliar a eficácia das terapias uma vez que na homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase há um comprometimento da conversão da homocisteína (formada pela metionina) em cistationina que depois é transformada em cisteína. Isso leva a um acúmulo de cistationina, o que leva a homocistinúria. (2) Assim, um fármaco capaz de atuar favorecendo o funcionamento adequado dessa via, deve reduzir os níveis de homocisteína e aumentar os níveis de cisteína e metionina, como foi o caso da betaína nos estudos apresentados.

Os valores de densidade mineral óssea avaliados por Gahl et al., 1988 (9), não foram observadas diferenças significativas entre betaína e placebo, apesar de pacientes em uso de betaína apresentarem resultados numericamente melhores. Outro desfecho relevante reportado por dois estudos foi a melhora clínica dos pacientes com o uso de betaína, inclusive com alterações comportamentais e com redução de recorrência de outras doenças como a asma. (89, 31, 36, 71-72)

Em termos de segurança, a betaína foi considerada tolerável, sem relatos de disfunção hepática, renal ou de medula óssea e nenhum relato de efeito indesejado. (8) Ainda, não foram reportados eventos adversos ou intolerância ao tratamento. (8,9)

A qualidade da evidência incluída variou de muito baixa a moderada. Isso se deu principalmente pela inconsistência (nem todos os estudos apresentavam evidência para betaína anidra), pela evidência indireta e pela inclusão de estudos considerados de menor qualidade como série de casos. É importante destacar que a homocistinúria é uma doença rara (73) e que estudos em doenças raras tem importantes limitações. De fato, a condução de ECRs, que seriam um dos melhores níveis de evidência, são limitadas em doenças raras pela dificuldade de se obter um tamanho amostral adequado, além da alta variabilidade entre os pacientes observada nesse tipo de doença e que diminuem ainda mais o poder dos estudos. Adicionalmente, o uso de grupos controles, também aumentaria a força da evidência, entretanto há preocupações éticas quanto ao uso de placebo em doenças raras. (74) De fato, mesmo no ECR incluído na presente revisão sistemática, os pacientes foram mantidos em suas terapias iniciadas antes da inclusão do estudo, sendo só a betaína ou o placebo adicionado. Nesse caso, os pacientes não ficaram sem tratamento. Ainda, apesar da pergunta PICO sinalizar que apenas estudos com comparador terapia padrão sejam incluídos, foram incluídos estudos sem comparador. Ainda, também foram incluídos estudos em uso de outros tipos de betaína que não a anidra, o que levou a redução da inconsistência. Em ambos os casos (estudos sem comparador e outros tipos de betaína),

considerou-se que a betaína em suas diferentes formas é a única alternativa medicamentosa disponível para o tratamento da homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6). Além disso, seu uso vem sendo feito desde 1968 e é recomendada por guidelines de manejo do paciente. Assim, dificilmente há a elaboração de estudos recentes específicos e com comparadores da forma como os estudos são orientados a serem conduzidos atualmente para obtenção de evidência com melhor qualidade. (3,68)

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1 Análise de custo-efetividade

Essa análise de custo-efetividade (ACE) tem por objetivo comparar economicamente o tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina versus o tratamento padrão complementado com a betaína anidra (Cystadane®).

Considerando que a homocistinúria clássica é uma doença crônica e o tratamento padrão complementado com Cystadane® reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares, optou-se por realizar uma análise de custo-efetividade, a qual foi feita por meio de modelo de Markov.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados, na tabela a seguir, conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (56).

Tabela 12 – Características do modelo da análise de custo-efetividade.

Tipo de Análise	Análise de custo-efetividade (ACE) acoplada a análise de impacto orçamentário (AIO)
População-alvo	Pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Tratamento padrão previsto no PCDT + Betaína (Cystadane®)
Comparador	Tratamento padrão previsto no PCDT

Medidas de efetividade	AVL de ECV (anos de vida livre de evento cardiovascular) QALY (do inglês <i>quality-adjusted life year</i> , anos de vida ajustados pela qualidade)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Markov
Tempo dos ciclos	1 ano
Horizonte temporal (ACE)	20 anos
Horizonte temporal (AIO)	5 anos
Análise de sensibilidade	Probabilística multivariada
Premissas	Considerou-se o QALY de pacientes com e sem ECV da população geral.

4.1.1 População

A população-alvo da análise econômica consistiu em pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (vitamina B6).

4.1.2 Intervenção e comparadores

A intervenção analisada foi o tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina complementado com a betaína anidra (Cystadane®), conforme preconizado em diretrizes internacionais e utilizado em diversos países (ver tópico “1.6 Recomendação de diretrizes”).

O comparador foi o tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina.

4.1.3 Modelo escolhido

Foi desenvolvido um modelo analítico de transição de estados (Markov) para comparação da intervenção e do comparador, com ciclos de 1 ano e horizonte temporal de 20 anos. Visto o benefício direto da redução de risco cardiovascular do uso da betaína anidra (Cystadane®) no tratamento dos pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina, considerou-se os estados apresentados esquematicamente na figura a seguir.

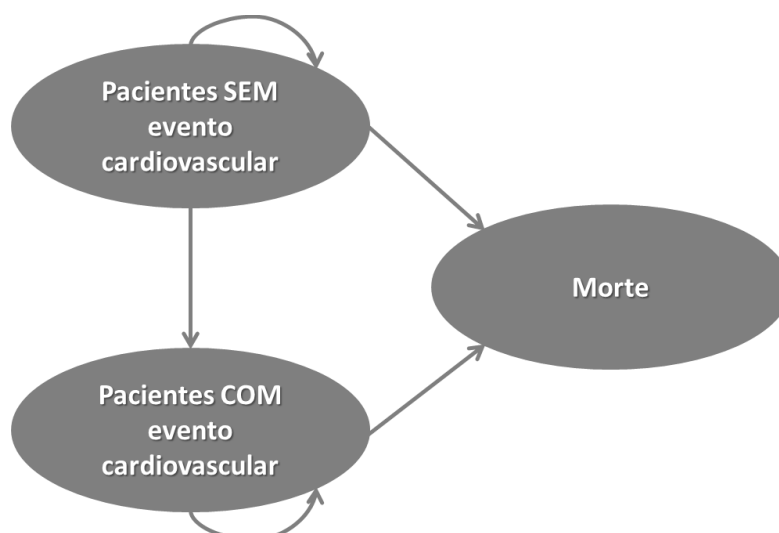


Figura 17 – Modelo de transição de estados.

4.1.4 Parâmetros

Os parâmetros utilizados no modelo de Markov foram: a) probabilidade de ocorrência ECV, b) taxa de óbito em pacientes sem ECV; c) taxa de óbito em pacientes com ECV; d) QALY sem ECV; e) QALY com ECV. Os valores utilizados na análise caso base são apresentados a seguir (Tabela 13).

Tabela 13 – Parâmetros utilizados no modelo da análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Probabilidade	Fonte
Probabilidade de ECV com uso de betaína anidra (Cystadane®)	0,0063	Yap, et al 2001 (54)
Probabilidade de ECV sem uso de betaína anidra (Cystadane®)	0,0120	Yap, et al 2001 (54)
Probabilidade de óbito sem ECV	0,0302	Mudd, et al 1985 (2)
Probabilidade de óbito com ECV	0,0715	Mudd, et al 1985 (2)
QALY sem ECV	0,86	Luengo-Fernandez, et al 2013 (57)
QALY com ECV	0,68	Luengo-Fernandez, et al 2013 (57)

Legendas: ECV: evento cardiovascular; QALY: *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados pela qualidade).

4.1.5 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

4.1.6 Custos

No presente modelo, foram considerados: os custos das opções terapêuticas descritas no PCDT e custo de tratamento complementar com betaína anidra (Cystadane®). Os preços foram extraídos da lista CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), considerando preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) de 17% e para os custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS, considerando a proporção de ocorrência desses eventos nos pacientes com homocistinúria, conforme descrito no Anexo 5 (Tabela 14).

Para as análises de sensibilidade, considerou-se a variação do manejo dos eventos cardiovasculares de 20%.

Tabela 14 – Custo considerados na análise de custo-efetividade.

Item	Valor anual médio (Mínimo – Máximo)	Fonte
Betaína anidra (Cystadane®)	R\$ 20.510,16 (PMVG17%)	CMED, 5/2022
Cianocobalamina – B12	R\$ 35,11 (PMVG17%)	CMED, 5/2022
Ácido Fólico	R\$ 173,81 (PMVG17%)	CMED, 5/2022
Fórmula Metabólica Isenta de Metionina - FMIM	R\$ 83.933,85 (R\$ 77.267,69 – R\$ 90.600,00)	MS/2019 CONITEC - Relatório nº 448
Manejo do ECV no ano do evento	R\$ 10.599,09 (R\$ 8.479,27 – R\$ 12.718,90)	Vide Anexo 5
Manejo do ECV nos anos pós-evento	R\$ 2.849,87 (R\$ 2.279,90 – R\$ 3.419,84)	Vide Anexo 5

Legendas: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ECV: evento cardiovascular.

4.1.7 Análise de sensibilidade probabilística multivariada

Análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem. Foi utilizada distribuição beta para probabilidades (que variam de 0 a 1) e gama para custos (que variam de 0 a ∞).

4.1.8 Premissas

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. No presente modelo, as premissas tornam o modelo conservador, no sentido de que, no mundo real, os benefícios observados poderiam ser maiores do que aqueles apresentados.

As premissas consideradas no modelo foram:

- Considerou-se o QALY de pacientes com e sem ECV da população geral.

4.1.9 Resultados da análise de custo-efetividade

Resultados – caso base

Os resultados da análise estão expressos, na tabela a seguir, como razão de custoefetividade incremental (RCEI) comparando o grupo intervenção [tratamento padrão previsto no PCDT complementado com a betaína anidra (Cystadane®)] e o grupo comparador (tratamento padrão previsto no PCDT).

A análise de custo-efetividade do emprego do Cystadane® na complementação do tratamento padrão para paciente com homocistinúria clássica não responsiva à piridoxina previsto no PCDT demonstra que para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL de ECV) é necessário investir financeiramente aproximadamente R\$ 492 mil reais. E para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena (1 QALY) o investimento necessário é de aproximadamente R\$ 1,5 milhões.

Tabela 15 – Resultado da análise de custo-efetividade.

	Custos	AVL de ECV	QALY
Padrão + Cystadane	R\$ 1.592.275,79	14,37	12,80
Padrão	R\$ 1.255.132,67	13,69	12,57
Incremento	R\$ 337.143,12	0,69	0,22
RCEI		R\$ 492.124,91	R\$ 1.525.349,65

Legendas: AVL: anos de vida livre; ECV: evento cardiovascular; QALY: *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados pela qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Vale ressaltar alguns tópicos importantes nessa análise:

- A homocistinúria clássica é uma doença rara, com uma pequena população elegível;
- O Cystadane® é um medicamento órfão para o tratamento de pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (33, 34);
- A incorporação do Cystadane® na terapêutica da homocistinúria possibilita a estabilização ou redução dos sintomas clínicos bem como redução do risco cardiovascular (7-11);
- A redução do risco cardiovascular reflete diretamente da qualidade e expectativa de vida dos pacientes com homocistinúria clássica, pois podem acontecer tanto de maneira precoce e não fatal, deixando sequelas, quanto de maneira tardia e fatal, sendo considerados as principais causas de mortes associadas à homocistinúria (2, 54).

Desse modo que, apesar do aparente alto investimento financeiro, os resultados econômicos do uso do Cystadane® são muito inferiores quando comparados com outras

tecnologias para esse tipo de doença, a exemplo da atrofia muscular espinhal, doença de Pompe e doença de Fabry.

Resultados – análise de sensibilidade probabilística

A seguir estão apresentados os gráficos de dispersão de custo-efetividade incremental (Figura 18 e 20) e o gráfico de limiar de disposição a pagar (Figura 19 e 21); para a comparação entre tratamento padrão previsto no PCDT complementado com a betaína anidra (Cystadane®) e o tratamento padrão previsto no PCDT, considerando os desfechos de AVL de ECV e QALY, respectivamente. Os resultados da análise de sensibilidade corroboraram com os resultados do caso base, garantindo a robustez dos resultados obtidos.

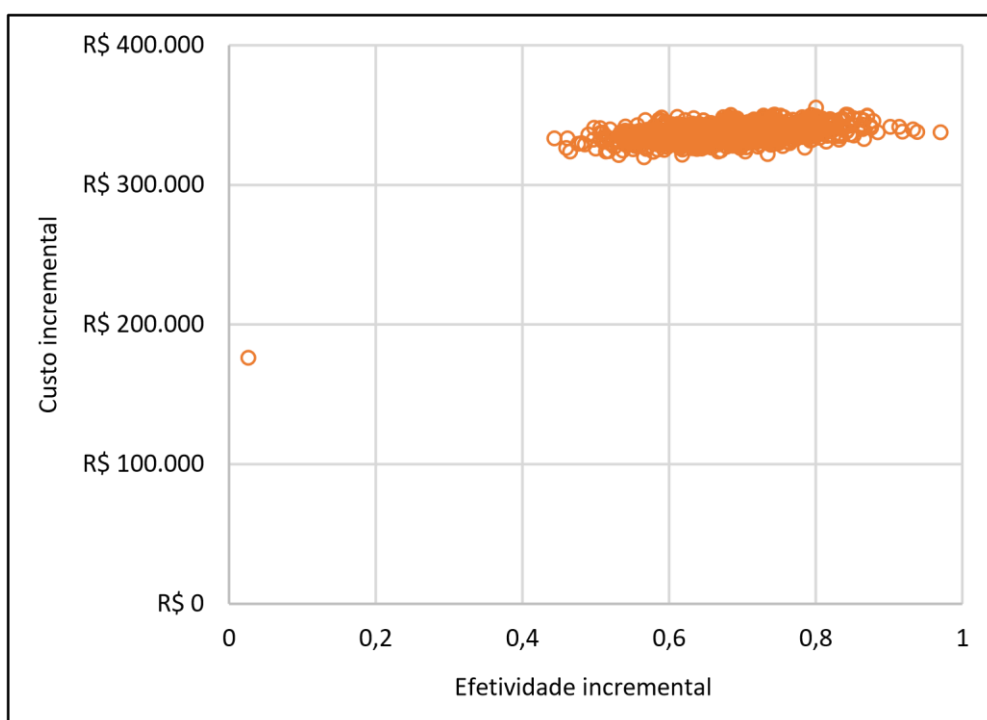


Figura 18 – Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando AVL de ECV.

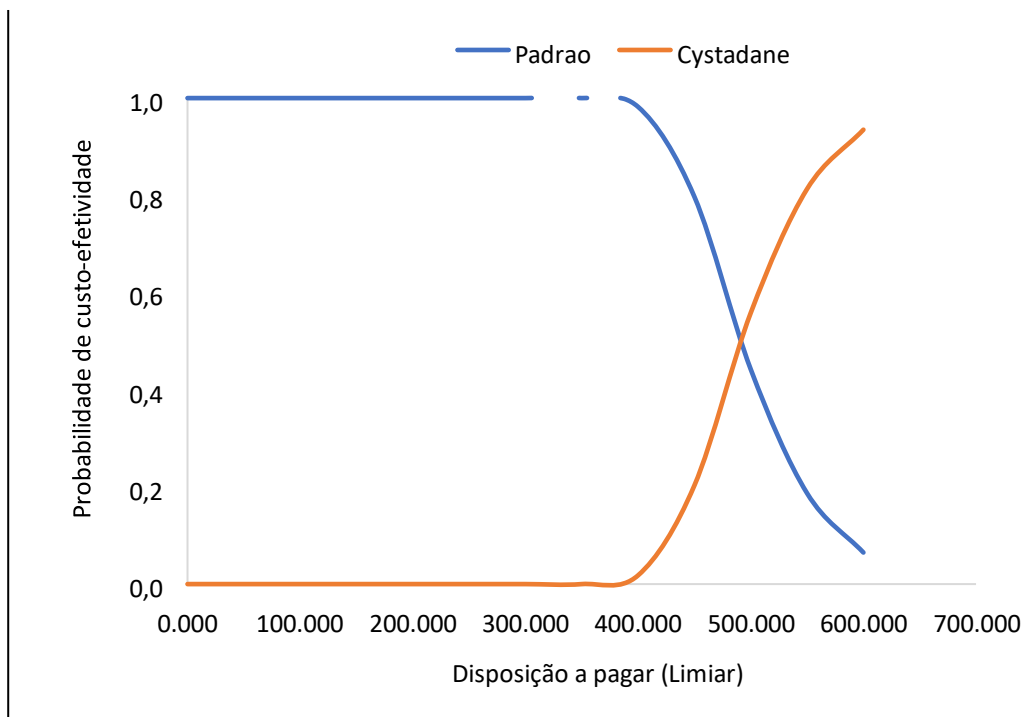


Figura 19 – Gráfico de disposição a pagar - Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando AVL de ECV.

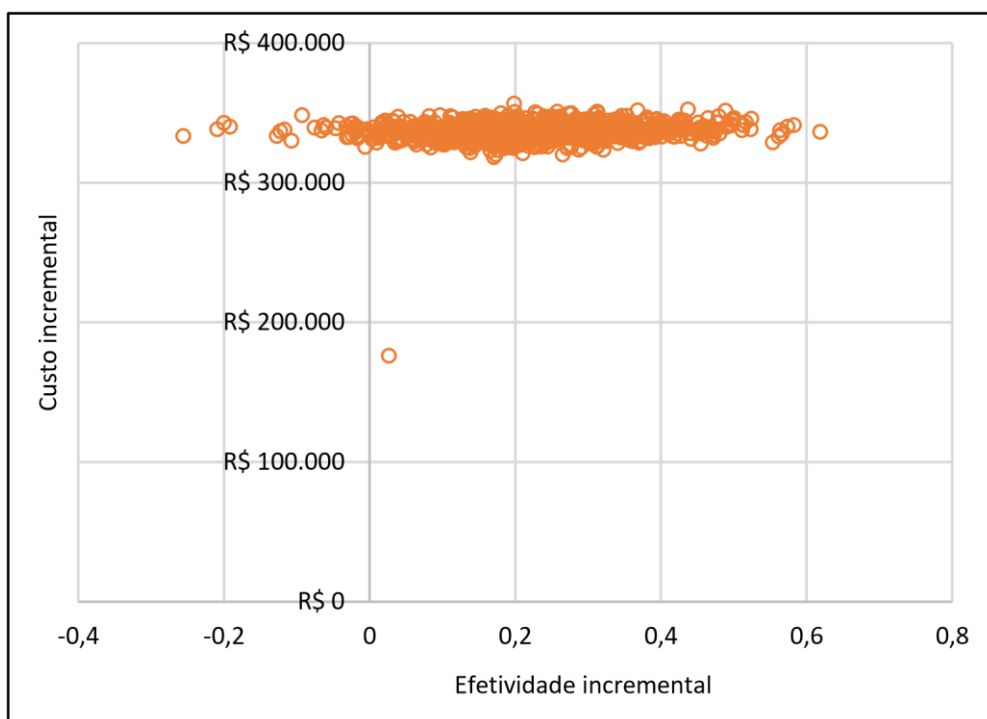


Figura 20 – Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando QALY.

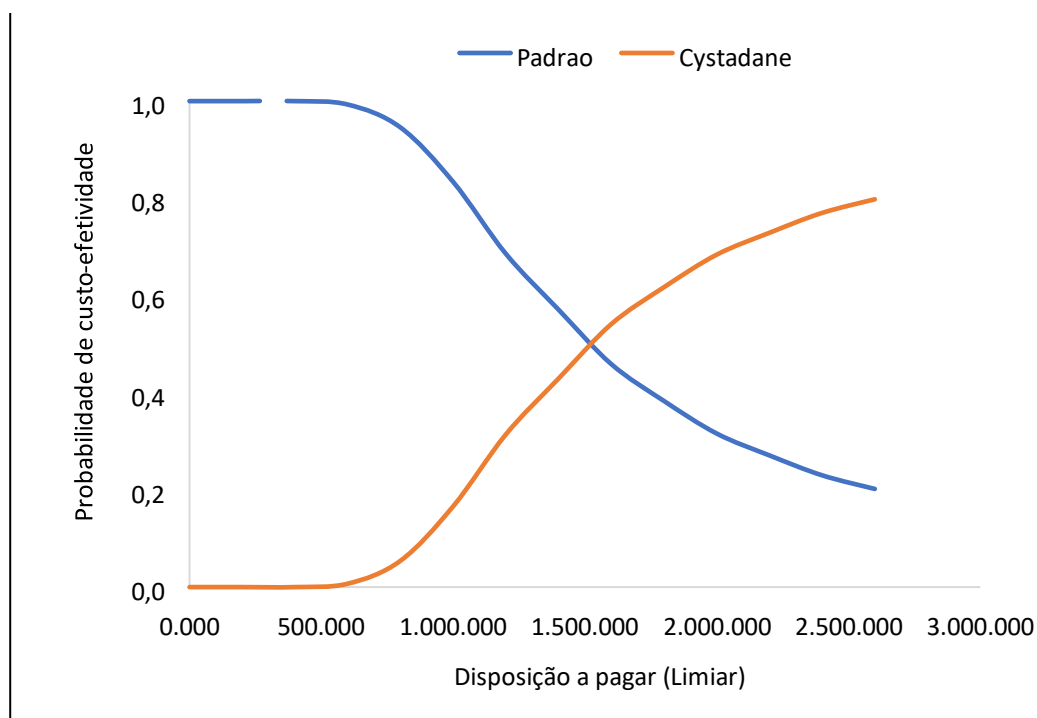


Figura 21 – Gráfico de disposição a pagar - Cystadane versus Tratamento Padrão previsto no PCDT, considerando QALY.

4.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação da betaína anidra (Cystadane®) ao tratamento padrão previsto no PDCT para pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR (58, 59). A estrutura do modelo é representada esquematicamente na figura a seguir.

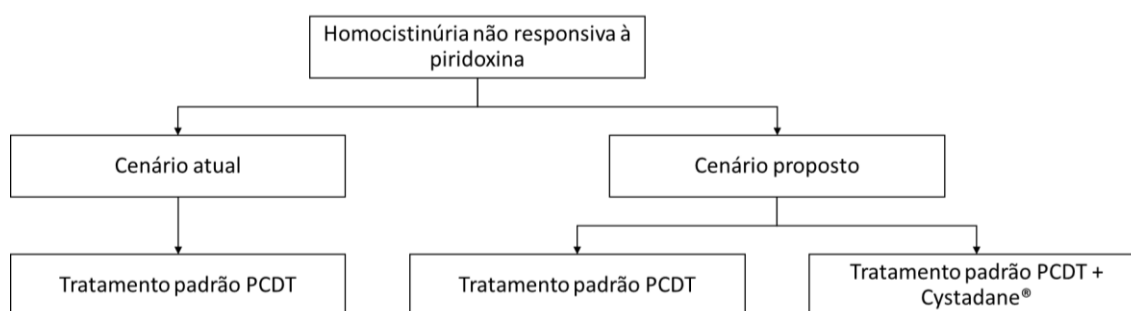


Figura 22 – Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

4.2.1 População

A população-alvo é composta por pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina (vitamina B6).

Para o cálculo de pacientes elegíveis ao tratamento complementar com Cystadane® foram criados dois cenários, um baseado em dados epidemiológicos e outro baseado em demanda aferida.

Para o **Cenário Epidemiológico** partiu-se inicialmente da projeção da população brasileira (60), sobre a qual foi aplicada a incidência de 1 caso de homocistinúria a cada 1:250.000 nascidos vivos. A incidência internacional da homocistinúria é estimada em 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos vivos (3) e, para esse estudo, considerou-se a média de 1:250.000, conforme também descrito no relatório CONITEC Nº 448 de Abril de 2019. Sobre o número apurado aplicou-se uma taxa de mortalidade média de 20%, conforme descrito por Mudd (1985), seguido do cálculo de pacientes não responsivos à piridoxina (84,7%) (20). A tabela a seguir descreve os cálculos de pacientes para 5 anos (2021-2025) no cenário epidemiológico.

Tabela 16 – Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – **Cenário Epidemiológico.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População Brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Pacientes com homocistinúria	859	865	871	876	881
Desconto de taxa de mortalidade (20%)	687	692	697	701	705
Pacientes não responsivos à piridoxina	583	587	591	594	598

Alternativamente, foi criado um **Cenário de Demanda Aferida**, em que se considerou o número de pacientes apurado de acordo com dados da Associação Brasileira de Homocistinúria (Mães Matabólicas), que estima haver, atualmente, 90 pacientes com homocistinúria clássica identificados no Brasil (dados não publicados). No levantamento feito em 2019 pela CONITEC, considerou-se dado da Associação de que existiam, em 2016, 80 pacientes diagnosticados (67). Para este estudo, considerou-se que a identificação de pacientes aumente no decorrer dos anos seguintes: 15% nos anos 2 e 3; 20% nos anos 4 e 5. Por fim, adotou-se a porcentagem de pacientes não responsivos à piridoxina (84,7%) (20), estimando-se o grupo de pacientes elegíveis ao tratamento com betaína anidra Cystadane®. A tabela abaixo descreve os cálculos de pacientes para 5 anos (2021-2025) para o cenário baseado em demanda aferida.

Tabela 17 – Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário – **Cenário de Demanda Aferida.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População Brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530

Pacientes com homocistinúria	859	865	871	876	881
Desconto de taxa de mortalidade (20%)	687	692	697	701	705
Pacientes Identificados	90	130	151	182	220
Taxa de identificação	13,1%	15,1%	17,3%	20,8%	24,9%
Pacientes não responsivos à piridoxina	77	111	128	155	187

4.2.2 Dinâmica do mercado – Market share

A análise da difusão da adição da betaína anidra (Cystadane®) para a complementação do tratamento da homocistinúria não responsiva à piridoxina foi estimada em 50% no primeiro ano, com incrementos de 10% a cada ano, devido as seguintes premissas:

- Apesar do subdiagnóstico reportado no Brasil (67), pacientes com homocistinúria clássica são atendidos em centro de referência, o que garante melhor manejo clínico;
- A terapia complementar com Cystadane® é o único medicamento aprovado para o tratamento complementar da homocistinúria clássica (alternativas terapêuticas substitutas).

A tabela abaixo descreve a difusão (*market share*) da tecnologia proposta por este estudo.

Tabela 18 – Dinâmica de mercado – *Market share*.

<i>Market share atual</i>	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	0%	0%	0%	0%	0%
Padrão	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Market share proposto</i>	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	50%	60%	70%	80%	90%
Padrão	50%	40%	30%	20%	10%

4.2.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado foi de 5 anos, como recomendado pelo Ministério da Saúde (61).

4.2.4 Perspectiva

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema Único de Saúde.

4.2.5 Custos

Os custos anuais por pacientes foram aqueles obtidos e calculados para análise de custo-efetividade.

4.2.6 Premissas do modelo

Foram consideradas as mesmas premissas da análise de custo-efetividade.

4.2.7 Resultados da análise de impacto orçamentário

Resultados – caso base

A análise do caso base **Cenário Epidemiológico** demonstra que a incorporação do Cystadane® para a complementação do tratamento da homocistinúria clássica não responsiva à piridoxina, resulta em um investimento incremental, acumulados em 5 anos, de R\$ 44 milhões, conforme tabela abaixo:

Tabela 19 – Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário Epidemiológico.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	-	-	-	-	-
Padrão	R\$ 49.055.232	R\$ 47.984.412	R\$ 46.861.415	R\$ 45.665.297	R\$ 44.568.899
Total atual	R\$ 49.055.232	R\$ 47.984.412	R\$ 46.861.415	R\$ 45.665.297	R\$ 44.568.899
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	R\$ 31.157.410	R\$ 36.681.940	R\$ 42.099.832	R\$ 47.340.539	R\$ 52.569.345
Padrão	R\$ 24.527.616	R\$ 19.053.026	R\$ 13.626.737	R\$ 8.269.735	R\$ 3.025.520
Total proposto	R\$ 55.685.026	R\$ 55.734.966	R\$ 55.726.569	R\$ 55.610.273	R\$ 55.594.864
Impacto orçamentário	R\$ 6.629.794	R\$ 7.750.554	R\$ 8.865.154	R\$ 9.944.976	R\$ 11.025.966

Importante, porém, salientar que esse impacto orçamentário calculado pode não refletir a realidade brasileira em caso de incorporação de Cystadane®. Isto porque hoje se verifica uma baixa identificação de pacientes, sendo conhecida uma média de 90 pacientes com homocistinúria clássica, de acordo com dados da associação de pacientes (dados não publicados). Desta forma, apresenta-se um **Cenário de Demanda Aferida**, onde o impacto orçamentário investimento incremental, acumulados em 5 anos, é estimado em R\$ 10,5 milhões, conforme descrito na tabela abaixo:

Tabela 20 – Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário de Demanda Aferida.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	-	-	-	-	-
Padrão	R\$ 6.478.993	R\$ 9.153.965	R\$ 10.310.817	R\$ 12.268.347	R\$ 14.584.428
Total atual	R\$ 6.478.993	R\$ 9.153.965	R\$ 10.310.817	R\$ 12.268.347	R\$ 14.584.428
Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Padrão + Cystadane	R\$ 4.115.130	R\$ 6.991.388	R\$ 9.230.768	R\$ 12.616.663	R\$ 16.953.242
Padrão	R\$ 3.239.496	R\$ 3.642.998	R\$ 3.028.149	R\$ 2.310.940	R\$ 1.201.461
Total proposto	R\$ 7.354.626	R\$ 10.634.386	R\$ 12.258.917	R\$ 14.927.603	R\$ 18.154.703
Impacto orçamentário	R\$ 875.633	R\$ 1.480.421	R\$ 1.948.100	R\$ 2.659.256	R\$ 3.570.275

Apesar do aparente alto investimento, destaca-se que:

- A homocistinúria é uma condição clínica rara, apresentando uma pequena população de pacientes elegíveis;
- Foi considerado um filtro adicional sobre os dados epidemiológicos, levando em consideração um cenário de sub diagnóstico de homocistinúria no Brasil, como descrito no estudo de Poloni e colaboradores (2018) (20), no qual identificou-se apenas 72 pacientes diagnosticados com homocistinúria, e do dado verificado pela CONITEC, no relatório 448/2019, considerando população de 80 pacientes identificados no Brasil (67).
- O Cystadane® é um medicamento órfão para os pacientes com homocistinúria clássica não responsivos à piridoxina que permite a estabilização ou regressão e manifestações clínicas, bem como reduz o risco cardiovascular (ver tópico “3 Revisão Sistemática”);
- Foi considerada uma entrada e difusão no mercado agressiva, visto a ausência de alternativas terapêuticas substitutas.

Ademais, os resultados econômicos do emprego do Cystadane® são muito inferiores quando comparados com outras tecnologias para doenças raras, incluindo o tratamento com FMIM, recomendado para o tratamento da homocistinúria clássica (67).

Resultados – análise de sensibilidade probabilística

A seguir estão apresentados os resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

Tabela 21 – Resultados da análise de sensibilidade probabilística da análise de impacto orçamentário.

<i>Análise de sensibilidade - AIO - Cenário Epidemiológico</i>					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

Cenário Atual	R\$ 49.474.709	R\$ 48.391.830	R\$ 47.256.780	R\$ 46.048.223	R\$ 44.940.478
Cenário Proposto	R\$ 56.104.503	R\$ 56.142.033	R\$ 56.121.369	R\$ 55.992.480	R\$ 55.965.635
Diferença [Proposto-Atual]	R\$ 6.629.794	R\$ 7.750.554	R\$ 8.865.154	R\$ 9.944.976	R\$ 11.025.966
IC95% inferior	R\$ 6.629.794	R\$ 7.729.058	R\$ 8.819.736	R\$ 9.872.205	R\$ 10.922.576
IC95% superior	R\$ 6.629.794	R\$ 7.771.348	R\$ 8.909.443	R\$ 10.016.307	R\$ 11.127.737

Análise de sensibilidade - AIO - Cenário Demanda Aferida

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual	R\$ 6.508.154	5176979 - 7839330	R\$ 9.195.475	R\$ 7317142 - 11073807	R\$ 10.357.997
Cenário Proposto	R\$ 7.383.787	6052612 - 8714963	10.675.943	8797656 - 12554229	R\$ 12.306.231
Diferença [Proposto-Atual]	R\$ 875.633	R\$ 1.480.421	R\$ 1.948.100	R\$ 2.659.256	R\$ 3.570.275
IC95% inferior	R\$ 875.633	R\$ 1.477.812	R\$ 1.941.226	R\$ 2.646.782	R\$ 3.550.144
IC95% superior	R\$ 875.633	R\$ 1.483.124	R\$ 1.955.241	R\$ 2.672.231	R\$ 3.591.239

A análise de sensibilidade do impacto orçamentário demonstra que a incorporação do Cystadane® para a complementação do tratamento da homocistinúria não responsiva à piridoxina, pode resultar em um investimento acumulados em 5 anos de R\$ 43,973 a R\$ 44,455 milhões para o Cenário Epidemiológico e de R\$ 10,491 a R\$ 10,577 milhões para o Cenário de Demanda Aferida.

4.3 Conclusões sobre análises econômicas

A análise de custo-efetividade do uso do Cystadane® na complementação do tratamento padrão previsto no PCDT para pacientes não responsivos à piridoxina mostrou que para um paciente viver um ano livre da ocorrência de eventos cardiovasculares (1 AVL de ECV) é necessário investir financeiramente 492 mil reais.

Em um cenário de incorporação, foi adotado um filtro adicional sobre os dados de incidência de homocistinúria clássica sobre a população brasileira, para ajuste à realidade de identificação de pacientes, de acordo com dados de entidades de representação de pacientes, Associação Brasileira de Homocistinúria, e conforme também avaliado pela CONITEC no relatório de incorporação de FMIM (67). Para um total de 90 pacientes com homocistinúria clássica no ano 1, estima-se um impacto orçamentário adicional de R\$ 876 mil reais para o tratamento de 39 pacientes com Cystadane® (50% de *market share*) e atingindo, no ano 5 de incorporação, impacto orçamentário adicional de R\$ 3,57 milhões para o tratamento de 168 pacientes (90% de *market share*).

É importante ressaltar que a homocistinúria clássica é uma doença rara e, os resultados econômicos do uso do Cystadane® são muito inferiores quando comparados com demais

tecnologias para outras patologias raras já incorporadas pelo Ministério da Saúde, incluindo impacto econômico estimado para incorporação de FMIM (67). O Cystadane® é considerado um medicamento órfão para os pacientes com homocistinúria não responsivos à piridoxina.

A análise de sensibilidade corroborou a análise do caso base, garantindo a robustez dos resultados obtidos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações apresentadas neste estudo demonstram que:

1. A homocistinúria clássica é uma doença rara crônica e progressiva, que pode ser incapacitante, degenerativa e, se não tratada apresenta prognóstico reservado.
2. Diversos são os impactos clínicos da homocistinúria nos pacientes: dentre os principais estão os problemas no desenvolvimento motor e cognitivo, anormalidades esqueléticas e visuais e eventos vasculares que interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.
3. Os eventos cardiovasculares, possuem especial importância, visto a influência na sobrevida dos pacientes, devido às mortes por tromboembolismo e à alta prevalência dos eventos tromboembólicos não fatais.
4. A terapêutica e acompanhamento são fundamentais para a redução dos níveis de homocisteína, visando a estabilização ou redução dos sintomas clínicos bem como redução do risco vascular.
5. O Cystadane® é medicamento composto de betaína anidra, produzido de acordo com as normas internacionais de fabricação de medicamentos, sem produtos substitutos existentes no mercado.
6. O tratamento com Cystadane® é seguro e bem tolerado pelos pacientes e promove:
 - A redução dos níveis de homocisteína em pacientes com homocistinúria sem eventos adversos graves;
 - A estabilização ou redução dos sintomas clínicos;
 - Redução do risco vascular potencialmente fatal, bem como postergar sintomas e eventos vasculares.
7. O tratamento com Cystadane® traz benefícios adicionais que refletem não apenas na qualidade de vida dos pacientes, como também, na sobrevida, ao reduzir ou postergar eventos que podem ser fatais.

8. A análise econômica do uso do Cystadane® mostrou que o investimento financeiro adicional para incorporação é moderado e adequado, considerando que a homocistinúria é uma doença rara e cujos resultados econômicos são muito inferiores em comparação com outras tecnologias para doenças raras já incorporadas, incluindo FMIM para homocistinúria clássica.

REFERÊNCIAS

1. Mandava P. Homocystinuria/Homocysteinemia. Medscape. Disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/1952251>>. Acesso em 10/04/2018. 2018.
2. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. American journal of human genetics. 1985;37(1):1-31.
3. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49-74.
4. Mudd S, Levy H, Kraus J. Disorders of transsulfuration In: The metabolic and molecular bases of inherited disease; 8th ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), McGraw-Hill, New York. p. 2016–40. 2001.
5. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. J Inherit Metab Dis. 2003;26(2-3):259-65.
6. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):21-48.
7. Wilcken DE, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency--the effects of betaine treatment in pyridoxine-responsive patients. Metabolism. 1985;34(12):1115-21.
8. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria--the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med. 1983;309(8):448-53.
9. Gahl WA, Bernardini I, Chen S, Kurtz D, Horvath K. The effect of oral betaine on vertebral body bone density in pyridoxine-non-responsive homocystinuria. J Inherit Metab Dis. 1988;11(3):291-8.

10. De Biase I, Gherasim C, La'ulu SL, Asamoah A, Longo N, Yuzyuk T. Laboratory evaluation of homocysteine remethylation disorders and classic homocystinuria: Longterm follow-up using a cohort of 123 patients. *Clin Chim Acta*. 2020;509:126-34.
11. Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P, Froese DS, Suormala T, Zeev BB, et al. Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(1):115-24.
12. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):686-705.
13. Carson NA, Cusworth DC, Dent CE, Field CM, Neill DW, Westall RG. Homocystinuria: a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch Dis Child*. 1963;38(201):425-36.
14. Orphanet DDR-DDW. Homocistinúria sem acidúria metilmalónica 2012 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=622].
15. Orphanet PPD. Deficiência de metilenotetraidrofolato redutase 2008 [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pt&Expert=395].
16. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *American journal of clinical pathology*. 1996;106(6):709-22.
17. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015;67(1):1-12.
18. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet*. 1987;26(4):959-69.
19. El Bashir H, Dekair L, Mahmoud Y, Ben-Omran T. Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar. *JIMD reports*. 2015;21:89-95.
20. Poloni S, Hoss GW, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR, Leão EKEA, et al. Diagnosis and Management of Classica Homocystinuria in Brazil: A Summary of 72 LateDiagnosed Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6.
21. Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(2):295-300.
22. Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. Ministério da Saúde. 2019.

23. Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):454-9.
24. Betaine. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
25. Keating AK, Freehauf C, Jiang H, Brodsky GL, Stabler SP, Allen RH, et al. Constitutive induction of pro-inflammatory and chemotactic cytokines in cystathionine beta-synthase deficient homocystinuria. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):330-7.
26. Komrower GM. Dietary treatment of homocystinuria. *Am J Dis Child.* 1967;113(1):98-100.
27. HCU Network America. Guidelines for diagnosis and management. 2016. Disponível em www.hcunetworkamerica.org/guidelines-for-the-diagnosis-and-management-ofcystathionine-beta-synthase-deficiency/. Acesso em 03/05/2021.
28. HCU Network Australia. About Classical Homocystinuria - Guidelines. 2016. Disponível em www.hcunetworkaustralia.org.au/hcu/. Acesso em 03/05/2021.
29. NHS. Homocystinuria. 2021. Disponível em www.hcunetworkaustralia.org.au/hcu/. Acesso em 03/05/2021.
30. SMC. Resubmission - betaine anhydrous oral powder (Cystadane) No. (407/07) - Orphan Europe (UK) Limited. 2010.
31. Singh RH, Kruger WD, Wang L, Pasquali M, Elsas LJ. Cystathionine β -synthase deficiency: Effects, of betaine supplementation after methionine restriction in B6nonresponsive homocystinuria. *Genetics in Medicine.* 2004;6(2):90-5.
32. Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatr.* 1981;99(3):467-72.
33. FDA. Betaine, Cystadane - Orphan Drug Designations and Approvals. 2013. Disponível em www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=081794. Acesso em 03/05/2021.
34. EMA. Cystadane - betaine anhydrous. EMA/704352/2016 / EMEA/H/C/000678. 2016. Disponível em www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cystadane-epar-summarypublic_en.pdf. Acesso em 03/05/2021.
35. Rare Diseases Canada Inc. Recordati. Product Monograph, Cystadane®; betaine anhydrous powder for oral solution 1 gram/1.7 cc scoop. Disponível em www.recordatirarediseases.com/sites/www.recordatirarediseases.com/files/inlinefiles/Cystadane-Product-Monograph-ENG.pdf. Acesso em 29/04/2021. Toronto, ON: Recordati Rare Diseases Canada Inc; 2018.
36. Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N, Nadjar Y, García-Cazorla A, Martinez-Pardo Casanova M, et al. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the RoCH registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):66.

37. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, Holden JM. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr.* 2003;133(5):1302-7.
38. Benevenga NJ. Betaine in the treatment of homocystinuria. *N Engl J Med.* 1984;310(4):265-6.
39. Schwab U, Törrönen A, Meririnne E, Saarinen M, Alfthan G, Aro A, et al. Orally Administered Betaine Has an Acute and Dose-Dependent Effect on Serum Betaine and Plasma Homocysteine Concentrations in Healthy Humans. *The Journal of Nutrition.* 2006;136(1):34-8.
40. Schwahn BC, Hafner D, Hohlfeld T, Balkenhol N, Laryea MD, Wendel U. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(1):6-13.
41. Schwab U, Törrönen A, Toppinen L, Alfthan G, Saarinen M, Aro A, et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):961-7.
42. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 247, Betaine 2004 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betaine>].
43. Information NCfB. Betaine hydrochloride.: PubChem Compound Summary for CID 11545; 2004 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betainehydrochloride>].
44. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine.* 2005;353(5):487-97.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
46. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
47. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7).
49. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
50. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence-based medicine.* 2016;21(4):125-7.

51. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(12):921-9.
52. Wilcken D. Is homocyst(e)ine a cardiovascular risk factor. *Australian Journal of Medical Science*. 1997;18(4):146.
53. Cella G, Burlina A, Sbarai A, Motta G, Girolami A, Berrettini M, et al. Tissue factor pathway inhibitor levels in patients with homocystinuria. *Thromb Res*. 2000;98(5):375-81.
54. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2080-5.
55. Yap S. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. *J. Inherit. Metab. Dis*. 26 259-265. 2003.
56. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health*. 2013;16:231-50.
57. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM, et al. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. *Neurology*. 2013;81(18):1588-95.
58. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
59. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
60. IBGE. Estimativa da população brasileira. 2019.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
62. Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo T, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2019;77(6):404-11.
63. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;111(1):29-36.
64. Sampaio TBP, Renni MJP, Costa RS. Analysis of Cost-effectiveness and Budget Impact of Anticoagulants in the Treatment of Deep Venous Thrombosis in Oncology Patients. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2019;65(3).

65. Neyeloff JL, Moreira LB. Cost-utility analysis of ankle brachial index screening for intermediate cardiovascular risk patients. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina. 2012.
66. McLean KN. Betaine treatment of cystathionine β -synthase-deficient homocystinuria; does it work and can it be improved? Orphan Drugs: Research and Reviews 2012:2
67. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação Nº 448. Abril de 2019.
68. Yap S. Homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. Orphanet encyclopedia. 2005. p. 13.
69. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
70. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evid Synth. 2020 Oct;18(10):2127–33.
71. Wiley VC, Dudman NPB, Wilcken DEL. Free and protein-bound homocysteine and cysteine in cystathionine β -synthase deficiency: Interrelations during short- and long-term changes in plasma concentrations. Metabolism. 1989 Aug;38(8):734–9.
72. Surtees R, Leung DYM, Bowron A, Leonard J. Cerebrospinal Fluid and Plasma Total Homocysteine and Related Metabolites in Children with Cystathionine β -Synthase Deficiency: The Effect of Treatment. Pediatr Res. 1997 Nov;42(5):577–82.
73. Morrison T, Bösch F, Landolt MA, Kožich V, Huemer M, Morris AAM. Homocystinuria patient and caregiver survey: experiences of diagnosis and patient satisfaction. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 10;16(1):124.
74. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical Trials in Rare Disease: Challenges and Opportunities. Natl Inst Heal. 2013;28(9):1142–50.

ANEXOS

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
----------------	----------	--------

Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino a Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (47), que, conforme apresentado na Figura 23, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O estudo publicado por Gahl *et al.*, 1988 (9) apresentou risco de viés incerto, uma vez que há ausências de dados descritos sobre o processo de alocação.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D5	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Gahl, 1988	Betaina	Comparador	Níveis plasmáticos de aminoácidos	!	+	+	+	+	+	!	Low risk
2	Gahl, 1988	Betaina	Comparador	Densidade mirenal óssea	!	+	+	+	+	+	!	Some concerns
3	Gahl, 1988	Betaina	Comparador	Segurança	!	+	+	+	+	+	!	High risk

D1	Randomisation process
D5	Bias arising from period and carryover effects
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Figura 23. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (47)

Abaixo são descritas as avaliações críticas das séries de casos.

Were there
clear

criteria for inclusion in the case series ?

2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?

Were valid methods

used for
identification of the
condition for all
participants
included in the case
series?

4. Did the case series have consecutive

inclusion of participants?

Did the case series

have complete
inclusion of
participants?

☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐

6. Was there clear
the

☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ reporting of

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B

CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP

CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

84



demographics of the
participants in the
study?

Was there clear

reporting of clinical
information of the
participants?

☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐

8. Were the outcomes or
follow up results

X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ ☐

of cases clearly
reported?

Was there clear

reporting of the
presenting
site(s)/clinic(s)
demographic
information?

☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ X ☐ ☐

10. Was statistical
analysis

X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ X ☐ ☐ ☐ appropriate?

Fonte: Munn, 2020. (70)

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.
AVENIDA PIRAÍBA, 296, SALA 9 PARTE B
CEP 06460-121 – CENTRO COMERCIAL JUBRAN - BARUERI - SP
CNPJ sob o nº 53.056.057/0001-79

Abaixo, estão descritas as avaliações dos estudos observacionais incluídos.

	Valayannopoulos, 2019 (36)				Debiase, 2020 (10)			
	Yes	No		Unclear applicable	Not	Yes	No	Unclear Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	X		☐	☐	☐ X
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐		X	☐	☐	☐ X
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐		☐	X	☐	☐
4. Were confounding factors identified?		☐	☐	X	☐	☐	☐	X ☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?		☐	X	☐	☐	☐	X	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?		☐	X	☐	☐	☐	X	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐	☐	X	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be enough for outcomes to occur?	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐ long

ANEXO

9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☐	X	☐	☐	☐	X	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	X	☐	☐	☐	X	☐	☐	☐

Fonte: Tufanaru, 2020. (69)

3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Cella <i>et al.</i>	2000	(53)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
2. Yap <i>et al.</i>	2003	(55)	Desfechos apresentados não de acordo com a PICO.
3. Poloni <i>et al.</i>	Tipo de publicação (revisão narrativa) não de 2018	(20)	acordo com a PICO.

Fonte: Elaboração própria.

ANEXO

4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Níveis de aminoácidos plasmáticos							
7	estudo não observacional	grave grave	grave ^a Muito	não grave	nenhum	⊕○○○	baixa
Níveis de aminoácidos no líquido cefalorraquidiano							
1	estudo ⊕○○○	não observacional	não grave grave	grave ^a Muito	não grave	nenhum	baixa
Melhora clínica							
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Densidade mineral óssea							
1	ensaios randomizados ⊕⊕⊕○	não clínicos	não grave grave	grave ^a Moderada	não grave	nenhum	
Segurança							
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

ANEXO

a. Inclui estudos em pacientes com outros tipos de betaína que não a anidra.

5. Custos do manejo dos eventos cardiovasculares no SUS, considerando a proporção de ocorrência desses eventos nos pacientes com homocistinúria

Proporção dos ECV	Fonte: Yap, 2001 (54)
ACV	29%
IAM	12%
EP + TVP	18%
TVP - sem complicações	29%
Outros	12%

Eventos Cardiovasculares (ECV) - ano do evento	Custo ponderado	R\$ 10.599,09
--	-----------------	---------------

Acidente Vascular Cerebral (AVC)		
Descrição	Custo unitário	Fonte
Custo médio por paciente	R\$ 9.670,00	Safanelli et al, 2019 (62)
CUSTO TOTAL	R\$ 9.670,00	

Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)		
Descrição	Custo unitário	Fonte
Custo médio por paciente	R\$ 48.011,00	Stevens et al, 2018 (63)
CUSTO TOTAL	R\$ 48.011,00	

Embolia Pulmonar (EP)			
Descrição	Código	Custo unitário	Fonte
TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR	0303060140	R\$ 1.724,02	DATASUS - Julho/2019
CUSTO TOTAL		R\$ 1.724,02	

Trombose Venosa Profunda (TVP)		
Descrição	Custo unitário	Fonte
Custo médio por paciente - enoxaparina	R\$ 6.785,30	Sampaio et al, 2019 (64)
Custo médio por paciente - rivaroxabana	R\$ 1.470,86	Sampaio et al, 2019 (64)
CUSTO TOTAL	R\$ 4.128,08	

Outros ECV		
Descrição	Custo unitário	Fonte

ANEXO

Custo médio	R\$ 5.000,00	Inferência com base no estudo de Stevens et al, 2018 (63)
CUSTO TOTAL	R\$ 5.000,00	

Pós Eventos Cardiovasculares (ECV)	Custo ponderado	R\$ 2.849,87
---	------------------------	---------------------

Descrição	Custo anual	Fonte
Custo anual pós AVC	R\$ 3.350,10	Neyeloff, 2012 (65)
Custo anual pós IAM	R\$ 4.282,07	Neyeloff, 2012 (65)
Custo anual estatina	R\$ 1.360,77	CMED v.5/2022

--