



# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

**TRIAGEM NEONATAL POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS EM TANDEM (MS/MS)  
para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)**

## **2023 Ministério da Saúde.**

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

### **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec/pt-br](http://gov.br/conitec/pt-br)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

### **Layout e diagramação**

Clarice Macedo Falcão

Rômulo Barbosa Filho

### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

# TRIAGEM NEONATAL POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS EM TANDEM (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)

## O que é Homocistinúria Clássica?

A Homocistinúria Clássica (HCU) é a deficiência na produção de cistationina-beta-sintetase (C $\beta$ S), enzima fundamental para evitar o acúmulo da homocisteína em níveis tóxicos e prejudiciais à saúde, uma vez que é a enzima responsável por transformar homocisteína em cistationina. A C $\beta$ S é dependente de piridoxina (vitamina B6), envolvendo também ácido fólico (vitamina B9) e vitamina B12. As anormalidades bioquímicas resultantes da doença levam ao comprometimento dos sistemas ocular, esquelético e vascular e causam atraso ou deficiência intelectual. As manifestações da HCU podem ser notadas a partir do terceiro ano de vida, mas existem relatos de casos que identificaram a doença apenas na fase adulta.

A HCU pode ser classificada de três formas, a saber: **1) forma responsiva à piridoxina** refere-se aos pacientes com níveis plasmáticos de homocisteína total abaixo de 50 micromol/L após teste de suplementação da vitamina (cerca de 13% dos casos são identificados por triagem neonatal e 47% com diagnóstico tardio); **2) forma não-responsiva à piridoxina** remete-se aos pacientes que não apresentam a diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína em uso de piridoxina após teste de suplementação, com níveis de homocisteína acima de 80% do valor de referência (cerca de 78% dos casos são identificados em triagem neonatal e 43,7% em diagnóstico tardio); **3) forma com resposta intermediária à piridoxina** refere-se aos pacientes em uso de piridoxina com níveis plasmáticos de homocisteína igual ou superior a 50 micromol/L e com níveis abaixo de 80% do valor de referência após teste (cerca de 9% dos casos são identificados na triagem neonatal e 12,7% com diagnóstico tardio).

A prevalência mundial de casos de HCU diagnosticados por triagem neonatal é de 1,09 a cada 100.000 nascidos vivos. Segundo estudo realizado em 2014, existem 72 pacientes com HCU no Brasil, todos com diagnóstico tardio. Atualmente no país, a triagem neonatal contempla a detecção de doenças por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) no Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, apenas o Distrito Federal inclui a detecção de HCU por MS/MS.

## Como os pacientes HCU são tratados no SUS?

O tratamento da homocistinúria centra-se na diminuição da homocisteína total. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado em janeiro de 2020, existem três modalidades de tratamento medicamentoso da HCU, são elas:

---

Responsivos à piridoxina	Administração de cloridrato de piridoxina em combinação com ácido fólico
Parcialmente responsivos à piridoxina	Administração de cloridrato de piridoxina em combinação com ácido fólico, dieta com restrição de metionina e Fórmula Metabólica Isenta de Metionina (FMIM)
Não responsivos à piridoxina	Dieta isenta de proteínas de alto valor biológico, de origem animal, e restrita em alimentos de origem vegetal com alto teor de metionina e utilização de FMIM

## Procedimento analisado: triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS)

A Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS) solicitou à Conitec a incorporação da triagem neonatal MS/MS para detecção da HCU.

O procedimento avaliado refere-se à quantificação de metionina no organismo realizada a partir de amostras de sangue seco colhidas em papel-filtro com o equipamento da MS/MS. Embora o teste tenha como objetivo detectar a HCU, pode haver um alto percentual de falso-negativo (50%) em formas mais leves da doença, como aquelas responsivas à piridoxina.

A análise de evidências clínicas da tecnologia contou com sete estudos observacionais, que apontaram: a) maior frequência de óbitos por complicações da doença; b) incidência de complicações ou condições resultantes da doença inferior no grupo que realizou a intervenção; c) benefícios em complicações oftalmológicas, cognitivas, intelectuais, neuropsiquiátricas e escoliose e d) possibilidade de a qualidade de vida dos pacientes ser prejudicada pelo diagnóstico tardio. Desse modo, os resultados da análise indicaram que os pacientes com HCU seriam beneficiados com a inclusão da triagem neonatal para a detecção da doença, com uma certeza da evidência muito baixa.

A avaliação econômica considerou que não haverá gastos adicionais com a primeira etapa da triagem, momento em que todos os recém-nascidos são testados, tendo em vista que a MS/MS foi recomendada pela Conitec para a detecção de outras duas doenças (deficiência de Acil-CoA desidrogenase de cadeia média e fenilcetonúria). O custo adicional ocorreria por meio de uma segunda coleta necessária na detecção da HCU. Assim, a análise de impacto orçamentário considerou os custos necessários para a segunda testagem e no custo do tratamento de forma precoce àqueles com HCU, em particular para os pacientes não responsivos à piridoxina, que são maioria nos casos identificados na triagem neonatal. No horizonte temporal de cinco anos, o valor gasto seria de 2,8 milhões de reais, aproximadamente 560 mil reais por ano.

---

## Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação ao SUS da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da homocistinúria clássica. Esse tema foi discutido durante a 114ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada no dia 9 de novembro de 2022. Na ocasião, os membros do Plenário concordaram que os resultados apresentados foram favoráveis para um número pequeno de crianças, com impacto orçamentário e razão de custo-efetividade baixos à luz do limiar de custo-efetividade proposto para doenças raras.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 96, durante 20 dias, no período de 19/12/2022 a 09/01/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## Resultado da consulta pública

Foram recebidas duas contribuições, ambas pelo formulário de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Um participante teve experiência com a tecnologia avaliada e destacou que o diagnóstico e tratamento precoce é mais custo-efetivo por meio dela.

## Recomendação final da Conitec

A 117ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 28 e 29 de março de 2023. No dia 29 de março de 2023, o Comitê de Produtos e Procedimentos recomendou a incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da HCU, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Na ocasião, os membros do Comitê consideraram que não foram apresentados novos elementos de análise pela consulta pública.

## Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação do espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está [disponível aqui](#).