



Brasília, DF | Março de 2023

## Relatório de Recomendação

---

PROCEDIMENTO

nº 816

### **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 da Conitec.

#### **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 Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

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

#### **Elaboração do Relatório**

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Alícia Dorneles Dornelles – HCPA

Dévora Natalia Randon – HCPA

Rafael Hencke Tresbach - HCPA

Mônica Vinhas de Souza – HCPA

Ana Paula Pedroso Junges – HCPA

Eduardo Augusto Schutz - HCPA

Ida Vanessa Doederlein Schwartz – HCPA

#### **Revisão**

Stéfani Sousa Borges – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## QUADROS

Quadro 1. Diferentes estudos sobre a frequência da Homocistinúria Clássica e/ou dos genótipos mais comuns no Brasil. ....	11
Quadro 2. Pergunta PICO (População, Intervenção, Comparação E "Outcomes" [Desfechos]).....	12
Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos (n = 7).....	15
Quadro 4. Ocorrência de complicações descritas nos estudos incluídos nos grupos avaliados. ....	17
Quadro 5. Incidência de complicações nos diferentes grupos avaliados (Mulvihill e cols., 2001) <sup>18</sup> . ....	18
Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos.....	21
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico a partir de triagem neonatal ao diagnóstico sintomático na Homocistinúria Clássica.....	23
Quadro 8. Características principais da avaliação econômica.....	24
Quadro 9. Variáveis utilizadas no modelo de Markov (custos, probabilidades e utilidades). ....	27
Quadro 10. Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções de avaliadas (com e sem triagem para HCU).....	31
Quadro 11. Dados populacionais e epidemiológicos de interesse.....	34
Quadro 12. Custos associados e dados econômicos. ....	34
Quadro 13. Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrômetro de massas para HCU .....	36

## FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas. ....	14
Figura 2. Estados possíveis daqueles com HCU, utilizados no Modelo de Markov.....	28
Figura 3. Modelo de markov construído para avaliação econômica da inclusão da triagem neonatal para HCU MS/MS..	30
Figura 4. Análise de custo-efetividade (utilidade) da adoção da triagem neonatal para HCU, comparada com a não adoção da triagem.....	31

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>7</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>8</b>
<b>4. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	10
<b>5. TECNOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>12</b>
6.1 Pergunta de pesquisa .....	12
6.2 Busca por evidências .....	13
6.3 Caracterização dos estudos .....	15
6.4 Síntese dos resultados .....	16
6.4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	17
6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	20
6.4.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	21
6.5 Avaliação do risco de viés .....	21
6.6 Avaliação da certeza da evidência .....	22
<b>7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS .....</b>	<b>24</b>
7.1 Avaliação Econômica .....	24
7.1.2. Metodologia .....	25
7.1.3. Resultados .....	29
7.2 Análise de Impacto Orçamentário (AIO) .....	32
7.2.1. Resultados .....	35
<b>8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS .....</b>	<b>36</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>37</b>
<b>10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....</b>	<b>38</b>
<b>11. CONSULTA PÚBLICA .....</b>	<b>39</b>
11.1 Contribuições técnico-científicas .....	39
11.2 Contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema .....	40
<b>12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....</b>	<b>41</b>
<b>13. DECISÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>14. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>92</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório de recomendação refere-se à análise das evidências científicas acerca dos efeitos (benefícios e riscos) da detecção da Homocistinúria Clássica (HCU) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) em sangue seco, colhido em papel-filtro.

**Indicação: triagem neonatal de Homocistinúria Clássica (HCU)**

**Demandante:** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS)

**Introdução:** a HCU representa o distúrbio mais frequente do metabolismo da metionina. No entanto, os dados disponíveis sugerem que essa condição pode ser classificada na categoria de doença ultrarrara no Brasil. As anormalidades bioquímicas resultantes da doença (hipermetioninemia, hiperhomocisteinemia e diminuição de cisteína) levam a comprometimento ocular (subluxação do cristalino ou ectopia *lentis*, miopia, glaucoma, descolamento de retina, entre outros), comprometimento do sistema esquelético (escoliose, *pectus excavatum*, osteoporose, membros longos, hábito marfanóide), vascular (tromboembolismo, *flush* malar, livedo *reticularis*) e atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual, entre outros. O tratamento para HCU tem como principal objetivo a diminuição da homocisteína total e está descrito em PCDT. O método baseado em MS/MS tem sido a base para a detecção de HCU em programas de triagem neonatal em vários países, a partir de amostras de sangue impregnado em papel filtro.

**Pergunta de pesquisa:** a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por MS/MS, para a detecção da HCU, em recém-nascidos (RN) assintomáticos, é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo naqueles RN nos quais a doença é detectada, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas?

**Evidências Clínicas:** em uma busca sistemática da literatura científica, realizada em 22 de setembro de 2022, foram encontradas 548 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS) e PROSPERO. Foram identificados 7 estudos observacionais que atendiam aos critérios de inclusão deste PTC. Considerando os 4 desfechos primários avaliados, não foram encontrados estudos sobre apenas um deles (Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações). Os estudos incluídos descrevem maior frequência de óbitos por complicações da doença. Com relação à incidência de complicações ou condições resultantes da doença, independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos, sendo a mesma inferior no grupo que recebeu a intervenção. As complicações que apresentaram benefício pela intervenção foram alterações oftalmológicas, prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual, alterações neuropsiquiátricas e escoliose. A Qualidade de Vida dos pacientes com HCU também parece ser prejudicada pelo diagnóstico tardio. Os resultados sugerem, portanto, que os indivíduos com HCU seriam beneficiados com a inclusão da triagem neonatal para a detecção dessa doença, com uma certeza de evidência *muito baixa*.

**Avaliação Econômica:** propôs-se uma análise de custo-utilidade construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde, na perspectiva do SUS, tendo como população alvo todos os RN no país. Recentemente a CONITEC emitiu um parecer no qual recomenda a incorporação da MS/MS para a triagem neonatal da Deficiência de Acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Média (em inglês, MCADD) e da fenilcetonúria (PKU); como a triagem para HCU seria neste mesmo equipamento e com o uso do mesmo kit reagente utilizado nestas duas doenças (MCADD e PKU), não haverá gasto adicional com a primeira etapa da triagem (1ª amostra) quando todos os RN são testados. O custo adicional, com a possível inclusão da HCU na triagem neonatal, advém da necessidade de repetir o teste em MS/MS, através de uma 2ª coleta, quando a 1ª coleta for alterada. Os pacientes com diagnóstico de HCU devem ser tratados, seguindo-se o PCDT específico para esta doença. O valor obtido ao se calcular o custo incremental da adoção da estratégia de triagem neonatal de HCU dividido pelo incremento na efetividade (na forma de utilidade) é R\$ 2.818,95/19,80, resultando em uma Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 142,39/QALY.

**Análise de Impacto Orçamentário:** A análise de impacto orçamentário (AIO) desenvolvida considerou então os custos necessários para realizar a 2ª coleta da triagem (a 2ª testagem da triagem). Os cálculos indicaram que ao longo de 5 anos, o valor gasto seria de R\$ 2.850,00, uma média anual de R\$ 575,00.

**Recomendações Internacionais:** Reino Unido, Canadá, Austrália e Estados Unidos da América apresentam recomendações a favor da triagem neonatal para HCU. A Holanda recomendou a exclusão da triagem de HCU de seu



programa em 2015, o motivo foi a baixa acurácia do teste. O conselho de saúde da Holanda, no entanto, considera possível a reintrodução da HCU, se novos testes forem validados.

**Considerações Finais:** a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção de HCU reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico em fase sintomática. Esses resultados são baseados em evidências de certeza muito baixa, conforme revelado pela avaliação GRADE. Por fim, tão importante quanto a inclusão da triagem neonatal com MS/MS para a detecção de HCU é a correta orientação por equipe especializada do tratamento adequado a fim de evitar as complicações da doença. Os laboratórios responsáveis pela triagem neonatal deverão determinar adequadamente os seus pontos-de-corte para metionina e razão metionina/fenilalanina, de forma a tornar adequada a sensibilidade do teste. O custo incremental da adoção da estratégia de triagem neonatal de HCU dividido pelo incremento na efetividade (na forma de utilidade) é R\$ 2.818,95/19,80, resultando em uma Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 142,39/QALY. Em síntese, os resultados encontrados mostram que há um incremento relevante em anos de vida associados à melhor qualidade de vida, por um custo incremental relativamente baixo. Ao longo de 5 anos, o valor gasto com a incorporação da triagem neonatal para HCU no SUS seria de cerca de 2,8 milhões de reais, uma média anual de aproximadamente 560 mil reais.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes na 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU). Para esta recomendação os membros do Plenário concordaram que foram apresentados resultados favoráveis para um número pequeno de crianças, com impacto orçamentário e razão de custo-efetividade baixos sob o aspecto do limiar de custo-efetividade proposto para doenças raras.

**Consulta pública:** A consulta pública nº 96 ficou vigente no período entre 19/12/2022 e 09/01/2023. Foram recebidas duas contribuições, sendo ambas pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições (n=2; 100%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a Triagem neonatal por MS/MS para detecção da HCU no SUS.

**Recomendação final da Conitec:** os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Não foram apresentados elementos, durante a consulta pública, que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o registro de deliberação nº 813/2023.

**Decisão:** Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 89, seção 1, página 222, em 11 de maio de 2023.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A homocistinúria clássica (HCU, OMIM #236200) ou deficiência de cistationina  $\beta$ -sintase (*CBS*, EC 4.2.1.22) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva ocasionado por variantes patogênicas bialélicas no gene *CBS*, que codifica a enzima *CBS*, responsável pela conversão de homocisteína em cistationina. A *CBS* é dependente de piridoxina (vitamina B6); a rota metabólica afetada na HCU envolve também a participação do ácido fólico (vitamina B9) e da vitamina B12.<sup>1</sup>

A HCU representa o distúrbio mais frequente do metabolismo da metionina. As anormalidades bioquímicas resultantes da doença (hipermetioninemia, hiperhomocisteinemia e diminuição de cisteína) levam a comprometimento ocular (subluxação do cristalino ou ectopia *lentis*, miopia, glaucoma, descolamento de retina, entre outros), comprometimento do sistema esquelético (escoliose, *pectus excavatum*, osteoporose, membros longos, hábito marfanóide), vascular (tromboembolismo, *flush* malar, livedo *reticularis*) e atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual, entre outros <sup>2,3</sup>. Mais de 228 variantes patogênicas foram identificadas no gene *CBS*, sendo a transição c.833T>C (p.Ile278Thr) a mais frequente no Brasil <sup>4,5</sup>. As manifestações clínicas podem ser notadas a partir do terceiro ano de vida, porém há relatos de casos em que somente se identificou a doença na fase adulta.<sup>6</sup>

A HCU pode ser classificada em três formas: **1. forma responsiva à piridoxina**, onde os pacientes que utilizam a piridoxina apresentam a redução dos níveis de homocisteína no plasma, para quantidades inferiores a 50 micromol/L. Cerca de 13% dos casos de HCU identificados por triagem neonatal e 47% dos casos com diagnóstico tardio possuem este fenótipo; **2. forma não responsiva à piridoxina** engloba os pacientes que não apresentam a diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína, com o uso de piridoxina, apresentando níveis basais acima de 80% após o teste de responsividade. Esse grupo engloba cerca de 78% dos pacientes identificados na triagem neonatal e 43,7% dos casos com diagnóstico tardio; e **3. forma com resposta intermediária à piridoxina**, a qual inclui os pacientes que, quando utilizando a piridoxina, os níveis plasmáticos de homocisteína não ficam abaixo de 50 micromol/L, mas esses níveis ficam abaixo de 80% dos níveis basais após o teste de responsividade. Esse grupo engloba cerca de 9% dos casos identificados na triagem neonatal e 12,7% dos casos com diagnóstico tardio.<sup>2,6</sup>

Em relação à história natural de casos com diagnóstico tardio (n=629), pacientes responsivos e não-responsivos à piridoxina apresentam, aos 10 anos de idade, subluxação de cristalino em 55 e 82% dos casos, respectivamente. Quanto a eventos tromboembólicos, aos 15 anos, a chance está entre 12% e 15%, respectivamente. Osteoporose da coluna aos 15 anos de idade ocorre em 36% e 64% dos casos, respectivamente. O quociente de inteligência igual ou acima de 90 está presente em 22% e 4% dos casos, respectivamente. Convulsões podem ocorrer em 16,8% e 23,4% dos casos, respectivamente. A mortalidade, por sua vez, aos 30 anos de vida, é de 4% e 23% dos casos, respectivamente<sup>7</sup>.

Os pacientes com HCU que apresentam a forma responsiva à piridoxina têm um fenótipo mais leve em relação aos não-responsivos. Independente da forma, os pacientes apresentam redução de eventos tromboembólicos, das complicações neurológicas e oftalmológicas e das manifestações esqueléticas da doença quando em tratamento.<sup>2,7</sup>

O tratamento para HCU tem como principal objetivo a diminuição da homocisteína total e está descrito em PCDT. De uma forma geral, pacientes responsivos são tratados com piridoxina e ácido fólico somente; pacientes parcialmente responsivos necessitam, adicionalmente, de dieta restrita em ingestão de metionina e fórmula metabólica específica; pacientes não-responsivos são tratados por meio de dieta restrita em ingestão de metionina e fórmula metabólica específica.<sup>2</sup>

A prevalência mundial de HCU, estimada por metanálise de casos diagnosticados por triagem neonatal, é de 1,09:100.000 recém-nascidos (RN; IC 95%= 0,34-3,55)<sup>8</sup>. Não há dados disponíveis sobre a prevalência exata da HCU no Brasil. No país, a triagem neonatal atualmente contempla a detecção de doenças por MS/MS no âmbito do SUS, incluindo a HCU, somente no Distrito Federal, havendo programas piloto ou em fase de pesquisa em outros estados. Um estudo realizado em 2014, identificou 72 pacientes com HCU no Brasil <sup>2,3</sup>, todos com diagnóstico tardio. Os dados disponíveis sugerem que essa condição pode ser classificada na categoria de doença ultrarrara no país (Brasil. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017<sup>9</sup>).

O Quadro 1 resume os estudos e diferentes metodologias utilizadas para avaliar a frequência da HCU no Brasil.

Quadro 1. Diferentes estudos sobre a frequência da Homocistinúria Clássica e/ou dos genótipos mais comuns no Brasil.

Autor (ano)	Objetivo do estudo	Número de indivíduos analisados	Região do Brasil	Período analisado	Resultado e observações
Poloni e cols. (2018) <sup>3</sup>	Caracterização clínica e bioquímica de pacientes brasileiros diagnosticados com HCU	72 pacientes com HCU, de 60 famílias diferentes. 61 (84,7%) pacientes não-responsivos à piridoxina, 10 pacientes responsivos e 1 paciente com responsividade indeterminada	- Sul (n = 13) - Sudeste (n = 37) - Nordeste (n = 8) - Norte (n = 1) - Centro-Oeste (n = 1)	2018	Prevalência mínima estimada para HCU no Brasil = 1:2.909.722 (0,034:100.000)
Hoss e cols (2020) <sup>5</sup>	Análise das 25 variantes mais frequentes do gene <i>CBS</i> em bancos de dados	609 idosos hígidos*	Especialmente o Sudeste**	Não disponível	- No Sudeste do Brasil, a incidência da HCU é estimada em ~9,7:100.000.
Naves e cols. (dados apresentados em aula virtual para a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo, em 2021)	Triagem neonatal por MS/MS	262.940 RN	Brasília	2014-2019	- Incidência de hipermetioninemia de 1:262.940 RN (0,37:100.000)

\* Estudo com bancos de dados de variantes. \*\* O estudo coleta dados de dois bancos de dados de variantes, um da cidade de São Paulo e outro não específica a região do país. HCU, Homocistinúria; RN, Recém-nascido.

## 5. TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório refere à quantificação de metionina, realizada a partir de amostras de sangue seco colhidas em papel-filtro, em equipamento de MS/MS. O teste tem como objetivo a triagem neonatal para a detecção de HCU. Irlanda<sup>10</sup>, Espanha, Itália, Hungria, Portugal, Reino Unido, República Tcheca, Suécia<sup>11</sup> e Qatar<sup>12</sup> são alguns dos países que incorporaram a triagem neonatal de HCU. No entanto, em formas mais leves da doença, como as responsivas à piridoxina, pode haver um alto percentual de falso-negativo (50%) na triagem neonatal, por não resultar em hipermetioninemia nos primeiros dias de vida<sup>13</sup>. A sensibilidade do teste pode ser melhorada utilizando a razão metionina/fenilalanina<sup>14</sup>.

A MS/MS é uma técnica da química analítica usada para a identificação de compostos, a quantificação de substâncias e análise das estruturas e propriedades físicas dos íons. Nesta técnica dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. O sistema separa e quantifica os íons com base na relação peso molecular/carga e os resultados são apresentados em forma de espectro que mostra cada molécula de uma maneira específica, o que permite avaliar simultaneamente várias espécies iônicas com alta sensibilidade e rendimento.<sup>15,16</sup>

Frisa-se que alguns países também incorporam a análise de homocisteína na triagem neonatal por MS/MS para HCU, mas isto implica na utilização de um kit específico de reagentes e, portanto, em custos adicionais.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1 Pergunta de pesquisa

A triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção da HCU é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico sintomático?

O Quadro 2 ilustra a pergunta PICO para nortear o desenvolvimento deste PTC.

Quadro 2. Pergunta Pico (População, Intervenção, Comparação E "Outcomes" [Desfechos]).

População	Recém-nascidos elegíveis à triagem neonatal
Intervenção (tecnologia)	Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro.
Comparador	Indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de HCU.

Desfechos (outcomes)	<p><b>Desfechos primários</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Óbito por complicações da doença.</li> <li>2 - Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações.</li> <li>3 - Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar.</li> </ol> <p>Complicações de interesse para os desfechos 1, 2 e 3: alterações oftalmológicas; eventos tromboembólicos; prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; prejuízos no estado nutricional; redução na densidade mineral óssea; alterações neuropsiquiátricas; escoliose; crises convulsivas.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4 - Qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado.</li> </ol> <p><b>Desfechos secundários</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5 - Efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado).</li> <li>6 - Todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo.</li> <li>7 - Todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos).</li> </ol>
Delineamento de estudo	Ensaio clínico controlado e estudos observacionais com <i>n</i> igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção vs comparador).

## 6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão sistemática, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS) e PROSPERO. A busca (Anexo 1) foi realizada em 22 de setembro de 2022, sem restrição para idioma, comparadores, desfechos e tipos de estudo.

### Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

### Crítérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos estudos clínicos ou observacionais que comparassem os resultados para os desfechos de interesse de pacientes com HCU identificados por triagem neonatal com os de pacientes diagnosticados clinicamente para HCU, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 5. Por tratar-se de uma doença rara, e considerando que alguns países triam HCU desde a década de 1960 – cerca de 30 anos antes do lançamento da MS/MS –, foram incluídos estudos sobre triagem neonatal independentemente do método utilizado.

## Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não incluir pacientes com HCU identificados por triagem neonatal; (b) não avaliar os desfechos elencados neste PTC; (c) ter tamanho amostral menor que 5 por grupo (intervenção vs comparador); e (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas ou sistemáticas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais.

## Seleção dos estudos

Foram encontradas 548 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 25 publicações para a avaliação por texto completo (Anexo 1). Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 7 estudos observacionais. A Figura 1 resume o processo de elegibilidade.

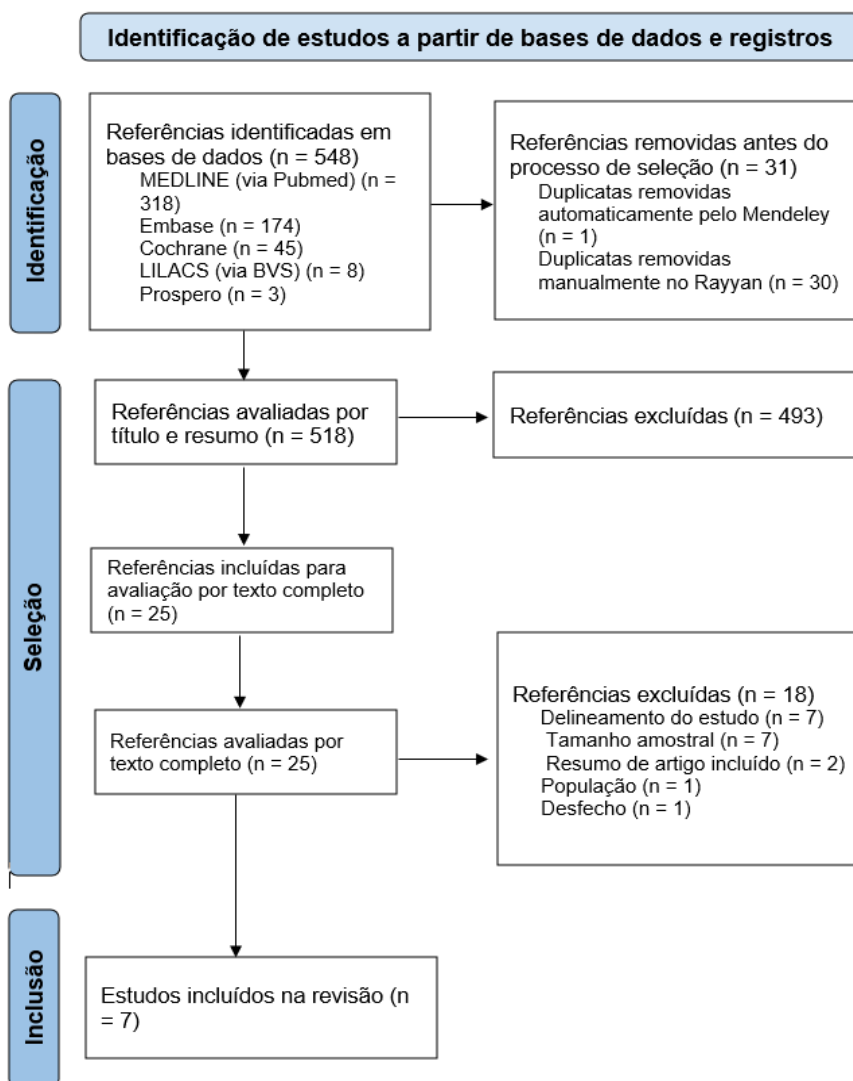


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.

Fonte: Autoria própria.

### 6.3 Caracterização dos estudos

O Quadro 3 mostra as principais características dos estudos incluídos, enquanto o Anexo 1 apresenta uma caracterização mais completa.

Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos (n = 7).

Autores (país)	Delineamento	Grupo triagem neonatal		Grupo comparador		Desfechos avaliados	
		Características da amostra		Metabólito analisado (triagem)	Características da amostra		
Taylor e cols. 1998 (Irlanda e Reino Unido) <sup>17</sup>	Observacional retrospectivo	N = 19, mediana de idade no estudo: 11 anos (1 a 20 anos); 14 (73%) responsivos ou parcialmente responsivos		Metionina	N = 17, mediana de idade diagnóstico: 7 anos (5 a 63 anos); mediana de idade no estudo: 16 anos; 8 (47%) responsivos		Óbito; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 2, 3</sup>
Mulvihill e cols. 2001 (Irlanda) <sup>18</sup>	Observacional retrospectivo	Tratamento Adequado	Sem Tratamento Adequado	Metionina	Falso-negativo	Diagnóstico sintomático	Incidência de complicações ou condições resultantes da doença <sup>1, 2, 5</sup> ; efeitos adversos da triagem resultantes de falso-negativo.
		N = 15, mediana de idade no estudo: 18 anos (7 a 28 anos)	N = 6, mediana de idade no estudo: 21 anos (16 a 27 anos)		N = 9, mediana de idade no estudo: 22 anos (7 a 29 anos); mediana de idade ao diagnóstico: 6 anos	N = 5, mediana de idade no estudo: 33 anos (30 a 37 anos); mediana de idade ao diagnóstico: 4 anos	
		Todos não-responsivos			4/14 (28%) responsivos à piridoxina		
El Bashir e cols. 2015 (Catar) <sup>19</sup>	Observacional, prospectivo e parte retrospectiva	N = 9, média de idade (±desvio padrão) no estudo: 4,2±1,7 anos; todos não-responsivos		Homocisteína total	N = 23, média de idade (±desvio padrão) no estudo: 14 ±6,2 anos; todos não-responsivos		Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 3</sup>
Purcell e cols. 2017 (Irlanda) <sup>20</sup>	Observacional e retrospectivo	N = 36, média de idade no estudo: 23,7 anos (5 meses a 46 anos); todos não-responsivos		Metionina	N = 12, média de idade no estudo: 34,6 anos (11,9 a 52,5 anos); média de idade ao diagnóstico: 5 anos (1,3 a 11,7 anos); todos não-responsivos		Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>4</sup>
Al-Dewik e cols. 2019 (Catar) <sup>21</sup>	Observacional, retrospectivo e parte prospectiva	N = 44, mediana de idade no estudo: 6,2 anos (1 a 13 anos); todos não-responsivos		Metionina e Homocisteína total	N = 69, mediana de idade no estudo: 24 anos (5 a 41 anos); mediana de idade ao diagnóstico: 7 anos; todos não-responsivos		Óbito; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença <sup>1, 3, 6, 7, 8</sup> ; Qualidade de vida.



Autores (país)	Delineamento	Grupo triagem neonatal		Grupo comparador	Desfechos avaliados
		Características da amostra	Metabólito analisado (triagem)	Características da amostra	
Almuqbil e cols. 2019 (EUA) <sup>22</sup>	Observacional retrospectivo	N = 14	Não descrito	N = 11	Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 2, 5, 7</sup>
Yamada e cols. 2020 (Japão) <sup>23</sup>	Observacional, retrospectivo	N = 9, mediana de idade no estudo: 25,8 anos (21 a 36 anos); 2 (22%) responsivos e 1 indefinido	Homocisteína total	N = 9, mediana de idade no estudo: 44,3 anos (32 a 59 anos); 5 (55%) não-responsivos e 4 indefinidos	Óbito; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>
<b>TOTAL</b>		N = 152		N = 155	

Abreviações: MS/MS, Espectrometria de Massas em Tandem; LC, Cromatografia líquida; Idades expressas em anos e amplitude. Complicações: 1. alterações oftalmológicas; 2. eventos tromboembólicos; 3. prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; 4. prejuízos no estado nutricional; 5. redução na densidade mineral óssea; 6. alterações neuropsiquiátricas; 7. escoliose; 8. crises convulsivas.

## 6.4 Síntese dos resultados

Neste PTC, foram definidos como desfechos primários: óbito por complicações da doença, internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações, incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar e qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. Destes, não foram encontradas evidências apenas para internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações. Com relação às complicações ou condições resultantes da doença, foi possível avaliar a evidência disponível para todas: alterações oftalmológicas; eventos tromboembólicos; prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; prejuízos no estado nutricional; redução na densidade mineral óssea; alterações neuropsiquiátricas; escoliose; crises convulsivas.

Como desfechos secundários foram incluídos: efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado), todos os efeitos adversos da triagem (incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo) e todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos). Para estes, foram encontrados apenas evidências sobre efeitos adversos da triagem.

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados sem restrição de tempo de acompanhamento. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise, portanto os resultados são apresentados descritivamente.



### 6.4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Redução do número de óbitos por complicações da doença

Apenas três estudos descrevem diferenças no número de óbitos entre os grupos diagnóstico precoce e diagnóstico tardio, sendo a frequência maior no grupo de diagnóstico tardio, geralmente decorrentes de complicações da doença. No estudo de **Taylor e cols. (1998)**<sup>17</sup>, um paciente do grupo diagnóstico sintomático evoluiu para óbito após AVC isquêmico (pobre adesão ao tratamento) e nenhum paciente do grupo diagnóstico precoce evoluiu para óbito. O estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>21</sup> descreve que 4/69 (5,7%) dos pacientes do grupo com diagnóstico tardio desenvolveram eventos tromboembólicos que resultaram em óbitos na vida adulta (adesão ao tratamento não descrita), o que não ocorreu no grupo com diagnóstico precoce. Já no estudo de **Yamada e cols. (2020)**<sup>23</sup>, 3/9 (33%) pacientes evoluíram para óbito no grupo de diagnóstico tardio (AVC hemorrágico, pneumonia e causa desconhecida; adesão ao tratamento não descrita), enquanto no grupo de diagnóstico precoce não foram observados óbitos. Assim, considerando-se os três estudos em conjunto, não houve óbito por complicações da doença no grupo triagem neonatal (n= 0/72 pacientes avaliados) e houve 8 óbitos no grupo diagnóstico sintomático (n=8/95; 8,4%).

#### Redução da incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar

Os sete estudos relataram as complicações apresentadas por pacientes com HCU com diagnóstico precoce através de triagem neonatal (assintomáticos) e com diagnóstico tardio, quando sintomáticos, sendo a síntese das complicações apresentada no Quadro 4. A síntese das complicações apresentadas no estudo de **Mulvihill e cols. (2001)**<sup>18</sup> está descrita no Quadro 5, separadamente, por apresentar 4 grupos distintos e não apenas dois grupos como os demais estudos.

Quadro 4. Ocorrência de complicações descritas nos estudos incluídos nos grupos avaliados.

Grupo de complicações	Estudo	Triagem neonatal (n/N)	Não-Triagem Neonatal	Medida de efeito
Subluxação do cristalino	Taylor e cols. (1998)	1/19 (5%)	15/17 (88%)	--
	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	5/9 (55,5%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	61/69 (88,4%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	4/14 (28%)	8/11 (72%)	--
Miopia	Taylor e cols. (1998)	8/17 (47%)	7/8 (87%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	13/69 (18,8%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	0/14 (0%)	1/11 (9%)	--
Alterações oftalmológicas*	El Bashir e cols. (2015)	0/9 (0%)	18/23 (78%)	p<0,001

Grupo de complicações	Estudo	Triagem neonatal (n/N)	Não-Triagem Neonatal	Medida de efeito
Eventos tromboembólicos	Taylor e cols. (1998)	0/17 (%)	4/17 (23%)	--
	Yamada e cols. (2020)	2/9 (22,2%)	4/9 (44,4%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	3/14 (21%)	3/11 (27%)	--
Prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual	Taylor e cols. (1998)	1/19 (5%)	2/17 (11%)	--
	Yamada e cols. (2020)	1/9 (11,1%)	7/9 (77,7%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	60/69 (86,9%)	--
QI (média)	El Bashir e cols. (2015)	101	66	p=0,002
	Al-Dewik e cols. (2018)	99,89	80,3	--
Prejuízo no estado nutricional	Yamada e cols. (2020)			
Crises convulsivas	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	3/9 (33,3%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	Não disponível	10/69 (14,4%)	--
Alterações neuropsiquiátricas	Yamada e cols. (2020)	2/9 (22,2%)	1/9 (11,1%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	10/44 (22,7%)	56/69 (81,1%)#	--
Redução na densidade mineral óssea	Yamada e cols. (2020)	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	4/14 (28%)	3/11 (27%)	--
Escoliose	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	5/9 (55,5%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	35/69 (50,7%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	1/14 (7%)	1/11 (9%)	--

\*Não detalhado o tipo de alteração oftalmológica. #Agressividade ou alterações de comportamento

No estudo de **Mulvihill e cols. (2001)**<sup>18</sup>, mesmo pacientes diagnosticados a partir de triagem neonatal que deixaram de aderir ao tratamento apresentam benefício com o diagnóstico precoce em relação aos pacientes com diagnóstico tardio: os pacientes triados apresentam menores taxas de subluxação de cristalino e de redução de acuidade visual.

Quadro 5. Incidência de complicações nos diferentes grupos avaliados (Mulvihill e cols., 2001)<sup>18</sup>.

Desfecho avaliado	Grupo avaliado			
	Triagem com tratamento adequado	Triagem sem tratamento adequado	Falso-negativos	Diagnóstico sintomático sem tratamento adequado
Responsivos à piridoxina	0/15	0/6	1/9 (11,1%)	3/5 (60%)
Subluxação de cristalino	0/15 (0%)	3/6 (50%)	9/9 (100%)	5/5 (100%)

Baixa Acuidade Visual	0/15 (0%)	3/6 (50%)	7/9 (77,7%)	5/5 (100%)
Outras complicações	Não disponível	2/6 osteoporose 1/6 evento tromboembólico	Não disponível	Não disponível

Em estudo de **El Bashir e cols. (2015)**<sup>19</sup>, apesar das diferenças entre os grupos relatadas no Quadro 4, vale ressaltar que os autores levantam a hipótese de que, provavelmente, uma parcela significativa da performance inferior nos testes cognitivos dos pacientes do grupo controle possa ser atribuída aos seus problemas visuais, decorrente de um possível prejuízo na aprendizagem global. A função cognitiva foi avaliada nos pacientes incluídos usando a Stanford-Binet Intelligence Scale (versões 4 e 5), assim como no estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>21</sup>.

**Purcell e cols. (2017)**<sup>20</sup> descreveram que os pacientes com HCU diagnosticados tardiamente apresentaram maior peso e estatura (efeito estimado do peso de +4,97 Kg,  $p=0,0058$  e efeito estimado da altura de +7,97 cm,  $p=0,0204$ ). Pode-se pensar em justificar o acréscimo na altura como uma característica "marfanoide", conferida aos indivíduos com HCU não tratada. No entanto, a hipótese não pode ser corroborada já que os pacientes não são mais magros. O Índice de Massa Corporal (IMC) de ambos os grupos aos 18 anos também foi semelhante ( $p=0,4636$ ). Além disso, a taxa de crescimento entre os dois grupos além dos 10 anos de idade não apresentou diferença significativa.

Verificou-se ainda que 77% ( $n=10$ ) dos participantes com diagnóstico tardio e 75% ( $n=25$ ) dos participantes com diagnóstico por triagem cresceram dentro da faixa de altura média dos pais. Entre aqueles que cresceram mais que a faixa de altura média dos pais estão: 2 (15,4%) participantes do grupo de diagnóstico tardio e 6 (16,7%) do grupo triado. Nenhum participante do grupo de diagnóstico tardio cresceu menos que a média dos pais, enquanto 2 (5,6%) participantes do grupo triado que não atingiram a média de altura dos pais aos 18 anos.

No estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>21</sup> foi demonstrada correlação negativa significativa entre tempo para diagnóstico e Quociente Intelectual (QI) ( $r = -.636$ ,  $n = 89$ ,  $p \leq .001$ ) (forte), indicando que quanto mais precoce o diagnóstico, maior o QI desses pacientes. Apesar de o estudo descrever presença de anormalidades cardiovasculares no grupo diagnóstico tardio apenas, não fica claro se essas anormalidades são eventos tromboembólicos, sendo optado pela sua não-descrição neste relatório.

A síntese das complicações apresentadas no estudo de **Almukbil e cols. (2019)**<sup>22</sup> está descrita no Quadro 4. Os sintomas psiquiátricos não estão incluídos no quadro uma vez que cada paciente poderia apresentar mais de uma manifestação clínica. A presença de sintomas psiquiátricos foi associada com idade mais avançada ao diagnóstico ( $r=9,07$ ,  $p=0,065$ ) e pacientes diagnosticados pela triagem neonatal foram menos propensos a apresentarem sintomas psiquiátricos ( $X^2 = 3,9$ ,  $p=0,048$ ; Fisher's exact, 1-tailed  $p=0,058$ ). Ressalte-se que os pacientes poderiam apresentar mais de um sintoma psiquiátrico, devendo-se levar em consideração esse aspecto para a interpretação dos resultados. Não foi encontrada diferença no número ou no tipo de sintomas psicológicos entre os pacientes diagnosticados por triagem neonatal com tratamento precoce em comparação aos diagnosticados e tratados após 2 anos de idade.

O estudo de **Yamada e cols. (2020)**<sup>23</sup> descreve que os pacientes com diagnóstico por triagem neonatal manifestaram menos sintomas cardiovasculares, porém, todos os pacientes desse grupo são tratados preventivamente com aspirina, o que não ocorreu no grupo de diagnóstico sintomático. Ressalta-se ainda, que há diferença de idade entre os grupos triagem neonatal e diagnóstico sintomático. Além disso, a forma de aferição do grau de deficiência intelectual não é clara, devendo-se levar em consideração isso na interpretação dos resultados.

Em resumo, apesar da heterogeneidade das amostras e de outras limitações metodológicas, sugere-se que a triagem neonatal para HCU leva à redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados nas seguintes complicações de interesse definidas *a priori*: alterações oftalmológicas (especialmente subluxação de cristalino), prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual, alterações neuropsiquiátricas e escoliose.

#### Qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado.

Apenas o estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>21</sup> avaliou qualidade de vida (QV) através de questionário validado (PedsQL) e descreve que o grupo com diagnóstico tardio (dado disponível para 60/69 pacientes avaliados) apresenta menor qualidade de vida com relação ao grupo com diagnóstico precoce (dado disponível para 34/44 pacientes avaliados) (média de 96,5±3,6 no grupo que realizou triagem neonatal vs média de 82,6±13,5 no grupo com diagnóstico tardio). Além disso, o estudo demonstrou correlação negativa significativa entre tempo para diagnóstico e QV ( $r=-0,509$ ,  $n=107$ ,  $p\leq 0,001$ ) (moderada), indicando que quanto mais precoce o diagnóstico, maior a QV desses pacientes. Os autores sugerem que essa diferença está relacionada a deficiências em diferentes domínios, incluindo físico, emocional, social, e escola, indicando que a triagem neonatal pode detectar precocemente e, assim, proporcionar aos pacientes tratamento e intervenções adequados. Essa diferença permaneceu significativa ao ajustar para a idade ao diagnóstico, mas desapareceu ao ajustar para a idade atual. Isso significa que a idade atual dos pacientes determina as diferenças nos níveis de QV.

#### 6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

##### Todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo

Apenas dois estudos descrevem efeitos adversos da triagem, através da descrição de resultados falso-negativos, ou seja, descrevem pacientes que não foram detectados na triagem neonatal. O estudo de **Mulvihill e cols. (2001)**<sup>18</sup> descreve pacientes que não foram detectados em triagem neonatal e que apresentaram complicações relevantes da doença como subluxação de cristalino e redução de acuidade visual (Quadro 4). Em estudo de **Yamada e cols. (2020)**<sup>23</sup>, relata-se a existência de falso-negativo em um paciente que foi submetido à triagem neonatal, porém recebeu o diagnóstico tardiamente quando sintomático, sendo seus dados analisados em conjunto com o grupo de diagnóstico tardio, sem especificar qual seria esse paciente para que o impacto desse falso-negativo pudesse ser quantificado.

### 6.4.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados dos estudos avaliados sugerem que a triagem neonatal para HCU reduz a morbidade e mortalidade na HCU, além de possibilitar uma melhor qualidade de vida dos pacientes. No entanto, existem fatores que limitam a comparação entre os estudos, e, portanto, impedem conclusões mais robustas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia.

O efeito indesejável identificado foi a preocupação com resultados falso-negativos nos testes de triagem neonatal para HCU, revelada tanto em dois dos estudos incluídos nesta síntese quanto na literatura em geral, apresentada ao longo deste parecer.

### 6.5 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais e está demonstrado no Quadro 6. As publicações incluídas apresentaram um risco de viés grave a moderado, principalmente devido a grande diferença de idade entre os grupos de pacientes triados e diagnosticados tardiamente e a falta de padronização na medida dos desfechos.

Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos.

Estudo Observacional	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Taylor e cols. 1998 (Irlanda e Reino Unido)	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>1</sup>
Mulvihill e cols. 2001 (Irlanda)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado <sup>2</sup>
El Bashir e cols. 2015 (Catar)	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>3</sup>
Purcell e cols. 2017 (Irlanda)	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico <sup>4</sup>
Al-Dewik e cols. 2019 (Catar)	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>5</sup>

Almuqbil e cols. 2019 (EUA)	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>6</sup>
Yamada e cols. 2020 (Japão)	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>2</sup>Medida dos desfechos não padronizadas. <sup>3</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>4</sup>Idades dos grupos não comparáveis, estudo longitudinal cujos resultados foram coletados retrospectivamente, dificultando a padronização das medidas; os autores não apresentam o número de resultados recuperados por ponto de coleta. <sup>5</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>6</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>7</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas.

## 6.6 Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Todos os desfechos tiveram certeza de evidência *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas. Uma análise completa está disponível no Quadro 7.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico a partir de triagem neonatal ao diagnóstico sintomático na Homocistinúria Clássica

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Triagem neonatal em sangue seco, colhido em papel-filtro	Diagnóstico sintomático de HCU	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Óbito por complicações da doença (desfecho primário)												
3	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	0/72 (0.0%)	8/95 (8,4%)	RR 0.077 (0.004 para 1.318)	84 menos por 1.000 (de -- para 27 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar (desfecho primário)												
7	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	A triagem neonatal para HCU leva a redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados.			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Qualidade de Vida (desfecho primário)												
1	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	O grupo com diagnóstico tardio (dado disponível para 60/69 pacientes avaliados) apresenta menor qualidade de vida com relação ao grupo com diagnóstico precoce (dado disponível para 34/44 pacientes avaliados); Média do escore PedsQL de 96,5±3,6 no grupo que realizou triagem neonatal vs média de 82,6±13,5.			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	

IC: intervalo de confiança; RR: Risco Relativo; a. corpo de evidências com alto risco de viés, devido à ausência de controle para fatores de confusão e outros problemas metodológicos; b. Pequeno tamanho amostral.

## 7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação Econômica

Em outubro de 2022, foi discutida, aprovada e encaminhada para Consulta Pública pela CONITEC<sup>24</sup> a recomendação preliminar de incorporação da espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a triagem da deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; OMIM #20145) em conjunto com a triagem para fenilcetonúria (PKU)— o método atual de triagem para PKU é a imunofluorimetria, mas o referido PTC prevê que com a incorporação da triagem por MS/MS, ocorra uma troca na técnica e ambas as doenças (MCAD e PKU) sejam triadas em conjunto por espectrometria de massas (MS/MS).

Sendo assim, a eventual incorporação da homocistinúria clássica (HCU) na triagem a ser realizada, não implicará em gastos adicionais de nota para a sua realização. O mesmo cartão de papel filtro, com as gotas de sangue coletadas dos pés dos neonatos, o mesmo kit diagnóstico e os reagentes podem ser utilizados para testar estas 3 doenças genéticas (HCU, MCADD e PKU) a um só tempo e com o mesmo custo da testagem isolada de uma delas por esta técnica (um valor de R\$ 25,00 segundo o levantamento da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde/ SAES). Porém os pacientes tiverem a 1ª amostra da triagem realizada, alteração indicando a possibilidade de HCU, tem de repetir o mesmo teste de triagem (a chamada 2ª coleta).

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), propôs-se uma análise de custo-utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde<sup>25,26</sup>.

As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no Quadro 8 (a seguir):

Quadro 8. Características principais da avaliação econômica.

População-alvo e subgrupos	Todos os recém-nascidos no país
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-utilidade
Perspectiva do estudo	SUS
Horizonte temporal	77 anos, a atual expectativa média de vida do brasileiro segundo o IBGE
Taxa de desconto	5 % ao ano.
Escolha dos desfechos de saúde	A frequência de complicações (luxação de cristalino, eventos tromboembólicos e óbitos— relacionados a eventos tromboembólicos e/ou vasculares) comparando-se os grupos de pacientes com HCU: submetidos à triagem neonatal para a doença e não submetidos à triagem neonatal (prática atual).
Mensuração da efetividade	A efetividade (na forma de utilidade) foi avaliada com base na comparação das frequências das complicações (luxação de cristalino, eventos tromboembólicos e óbitos— relacionados a eventos tromboembólicos e/ou vasculares) da HCU nos grupos submetidos à triagem com aqueles não triados para esta doença
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Anos de vida ajustado por qualidade (QALY)



<b>Estimativa de recursos e custos</b>	Os custos diretos de avaliações, consultas médicas e de demais profissionais de saúde, de internação na emergência, no setor de internação hospitalar e do tratamento para as complicações (luxação de cristalino e evento tromboembólico) foram obtidos no DATASUS, SIGTAB, Tabela SUS, SIASG, da portaria 981/2014 e da literatura avaliada. Em relação ao custo da triagem por MS/MS, os valores foram fornecidos pela equipe da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, do Ministério da Saúde (CGSH/DAET/SAES/MS).
<b>Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$).
<b>Método de modelagem</b>	Optou-se por um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com ciclos anuais.

## 7.1.2. Metodologia

### População alvo

A população alvo corresponde a todos os recém-nascidos (RN) no Brasil. Segundo dados do IBGE o número de nascidos vivos no Brasil em 2021 foi de 2.673.913, a taxa de natalidade brasileira estimada em foi de 13,79/1.000 habitantes<sup>27</sup>. Ainda, segundo o Ministério da Saúde, atualmente são testadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) cerca de 2,4 milhões de crianças ao ano, cerca de 80% de todos os nascidos vivos no país<sup>28</sup>. Dentro da população de nascidos vivos no Brasil, a frequência estimada daqueles com aqueles com HCU seria de 1:100.000 nascidos-vivos, conforme Moorthie et al<sup>29</sup>, ou seja, entre 24 a 26 crianças com HCU nascidas por ano no Brasil.

### Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS

### Comparadores

Foram definidos 2 grupos de comparação:

- Recém-nascidos com HCU que não foram submetidos à triagem neonatal para HCU (= cenário atual do Plano Nacional de Triagem Neonatal/PNTN), e que foram diagnosticados a partir de suspeita clínica ou de manifestações clínicas;
- Recém-nascidos com HCU identificados em fase assintomática, a partir de triagem neonatal por MS/MS (com a '1ª coleta' alterada).

### Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de 77 anos, a expectativa de vida medida do brasileiro, segundo o IBGE<sup>27</sup>.

### Taxa de desconto.

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicaram-se taxas de 5% de desconto ao ano.

### Desfechos de interesse propostos

Foram utilizados no modelo: morte (secundária a evento tromboembólico ou vascular), luxação de cristalino, evento tromboembólico e o estado sem complicações clínicas.

## Utilidade

A unidade utilizada no modelo para avaliar a efetividade da triagem neonatal foi de anos de vida ajustado por qualidade (QALY), estes valores foram extraídos da literatura<sup>30,31</sup>. Estes valores são apresentados no Quadro 9.

## Desfechos de interesse

As probabilidades para os desfechos selecionados foram calculadas com base nos achados da revisão da literatura feita para o atual documento técnico (Ver ‘**Parecer Técnico-Científico**’).

A estrutura do modelo de estados transicionais adotados está representada na Figura 2. Para os cálculos utilizou-se o programa TreeAge Pro 2020.

Foi calculada também, através do TreeAge Pro 2020 a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as duas opções avaliadas (HCU com triagem e sem triagem).

## Custos

O custo do exame MS/MS, adveio de cotação feita pelo SAES/MS (valor de R\$ 25,00).

Os custos adotados para hospitalizações advindas de tromboembolismo, do tratamento da luxação de cristalino foram obtidos da tabela SUS, TABNET-DATASUS<sup>32</sup>. O valor da consulta de avaliação genética para aqueles que recebem o diagnóstico de HCU foi extraída da portaria 981/2014<sup>33</sup>.

Os custos do tratamento dos eventos tromboembólicos e da luxação de cristalino seguiram o descrito no item a seguir (‘Tratamento’).

## Tratamento

Adicionalmente para uso no modelo de Markov foram calculados custos para o tratamento do evento ‘episódios tromboembólicos’, segundo as recomendações nacionais de 2022, conjuntas da sociedade brasileira de Cardiologia, internacionais para tratamento destes, o uso do anticoagulante oral (varfarina) foi contabilizado por 6 meses<sup>34</sup>, foi ainda incluído o uso contínuo de AAS após o episódio de tromboembolismo, seguindo as recomendações para tratamento do HCU contidas no PCDT específico.<sup>2</sup>

Outro aspecto importante é que a fórmula metabólica indicada para os pacientes com HCU (forma não responsiva à piridoxina) está contemplada no PCDT de 2019<sup>2</sup>, tendo sido avaliada tecnicamente em parecer técnico específico de 2018<sup>35</sup>. Segundo a literatura, dentre os pacientes com HCU triados no período neonatal, 78% são do grupo “não responsiva à piridoxina”<sup>35</sup>. Em pacientes diagnosticados por suspeição clínica este valor seria 43%<sup>35</sup>. Estes pacientes devem ser tratados com a fórmula metabólica isenta de metionina<sup>35</sup>. No modelo adotou-se 85% de pacientes que necessitariam uso da fórmula metabólica no grupo submetido à triagem neonatal e de 40% no grupo dos pacientes com diagnóstico por suspeição clínica.

Em relação ao tratamento da luxação de cristalino, adotaram-se as recomendações dos artigos de Brow et al e por simplificação, no modelo, optou-se por incluir apenas uma forma de tratamento para todos, a terapia adotada para todos os casos foi a facoemulsificação com implante de lente intra-ocular/LIO<sup>36</sup>.

A variáveis utilizadas no modelo de Markov se encontram no Quadro 9, a seguir.

Quadro 9. Variáveis utilizadas no modelo de Markov (custos, probabilidades e utilidades).

Variáveis	Valor	Variação	Fonte dos dados
<b>Custos</b>			
Custo internação para TBE (5d)	698,00	(±10%)	Tabela SUS-TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo enoxaparina 60mg	20,29	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo varfarina 5mg	0,07	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo exames TP	2,73	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo AAS 100mg	0,05	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo avaliação geneticista	800,00	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo Avaliação GeneticistaPacInternado	600,00	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo oftalmologista-avaliação com exames	57,74	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo facoemulsificação com implante de LIO	771,60	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
Custo enoxaparina 60mg	20,29	(±10%)	Tabela SUS—TABNET DATASUS <sup>32</sup>
2ª coleta para HCU para Tandem	25,00	20,00-40,00	*
Custo avaliação Geneticista para diagnóstico e avaliação EIM (ambulatorial)	800,00	(±10%)	Portaria nº. 981, de 21 de maio de 2014 <sup>33</sup>
<b>Utilidade-QALY</b>			
Utilidade_sem complicações.Triado	0,90	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al <sup>30,31</sup>
Utilidade_sem complicações.NTriado	0,80	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al <sup>30,31</sup>
Utilidade_tromboembolismo (TBE)	0,75	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al <sup>30,31</sup>
Utilidade_Alt visão moderada_(p.Luxação Cristalino).	0,77	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al <sup>30,31</sup>
Utilidade_Alt visão grave_(p.Luxação Cristalino).	0,54	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al <sup>30,31</sup>
<b>Probabilidades de desfechos</b>			
Probabilidade de óbito(associado a eventos TBE e vasculares)-triados	0**	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico-científico
Probabilidade de óbito(associado a eventos TBE e vasculares)-não triados	0,116	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de luxação de cristalino-triados	0,058	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de luxação de cristalino- não triados	0,839 <sup>&amp;</sup>	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de tromboembolismo (TBE)-triados	0,119	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de tromboembolismo (TBE)-não triados	0,297	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico

\* Estimativa fornecida pela SAES/MS (no valor de R\$ 25,00). \*\* Adotou-se uma taxa de mortalidade de 1% ao invés de 0 para os cálculos no modelo. & Como os eventos não são exclusivos em pacientes com HCU e a adoção de tal taxa resultaria numa probabilidade acima de 100% no grupo de não-triados', aplicou-se uma correção matemática de proporcionalidade.

TBE- tromboembolismo, TP- tromboembolismo, LIO- lente intra-ocular, HCU- homocistinúria clássica, EIM- erro inato do metabolismo, QALY- Quality Adjusted Life Year.

## Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade, conduzida através de uma simulação de Monte Carlo, no TreeAge, foi realizada a fim de verificar possíveis mudanças no RCEI final.

Para os valores descritos na literatura acompanhados de intervalo de confiança ou com mínimos e máximos, estes foram utilizados, em caso negativo adotou-se o seguinte: probabilidades e custos foram variados em  $\pm 10\%$  de forma arbitrária, já para os valores de utilidade, utilizaram-se  $\pm 0,05$ . Toda a modelagem foi feita no programa TreeAge Pro 2020 (programa que tem como linguagem original o inglês, sendo assim gráficos e figuras produzidos neste programa são automaticamente construídos nesta língua).

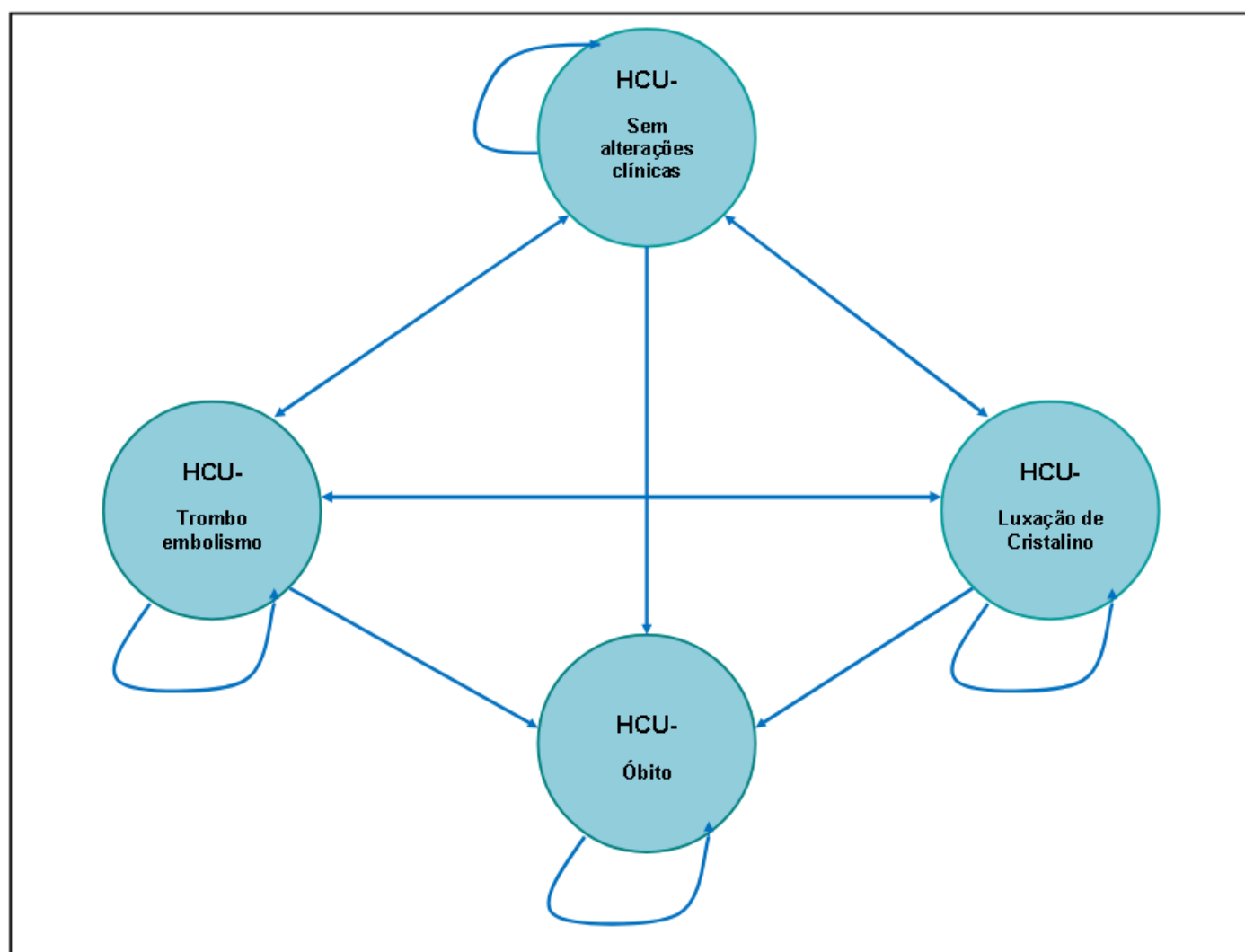


Figura 2. Estados possíveis daqueles com HCU, utilizados no Modelo de Markov.

### 7.1.3. Resultados

Os estados possíveis dentro do modelo construído estão representados na Figura 2.

O modelo de Markov completo que foi desenhado para a análise, pode ser visto representado na Figura 3. Esta mostra os dois 'braços' avaliados: a) pacientes submetidos à triagem neonatal com MS/MS (que tiveram o resultado da 1ª coleta para HCU positivo e necessitam passar pela 2ª coleta) e; b) pacientes com HCU com diagnóstico posterior, por suspeita clínica e não por triagem (realidade atual).

A Figura 4 representa a análise de custo-efetividade (na forma de utilidade) empreendida, mostrando que a estratégia de triagem, não se encontra dominada, sendo, portanto custo-efetiva. Os valores de custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER), entre as duas estratégias avaliadas estão no Quadro 10.

De acordo com a análise empreendida, a diferença entre adotar a triagem neonatal para HCU com MS/MS implica num custo incremental de R\$ 2.818,95 quando se compara com a não-realização da triagem neonatal para esta doença. No entanto, a efetividade comparada da triagem neonatal por MS/MS foi também superior à estratégia de não triar a doença, havendo um incremento de cerca de 20 pontos nesta. Por fim, a RCEI encontrada foi de R\$ 142,39/QALY.

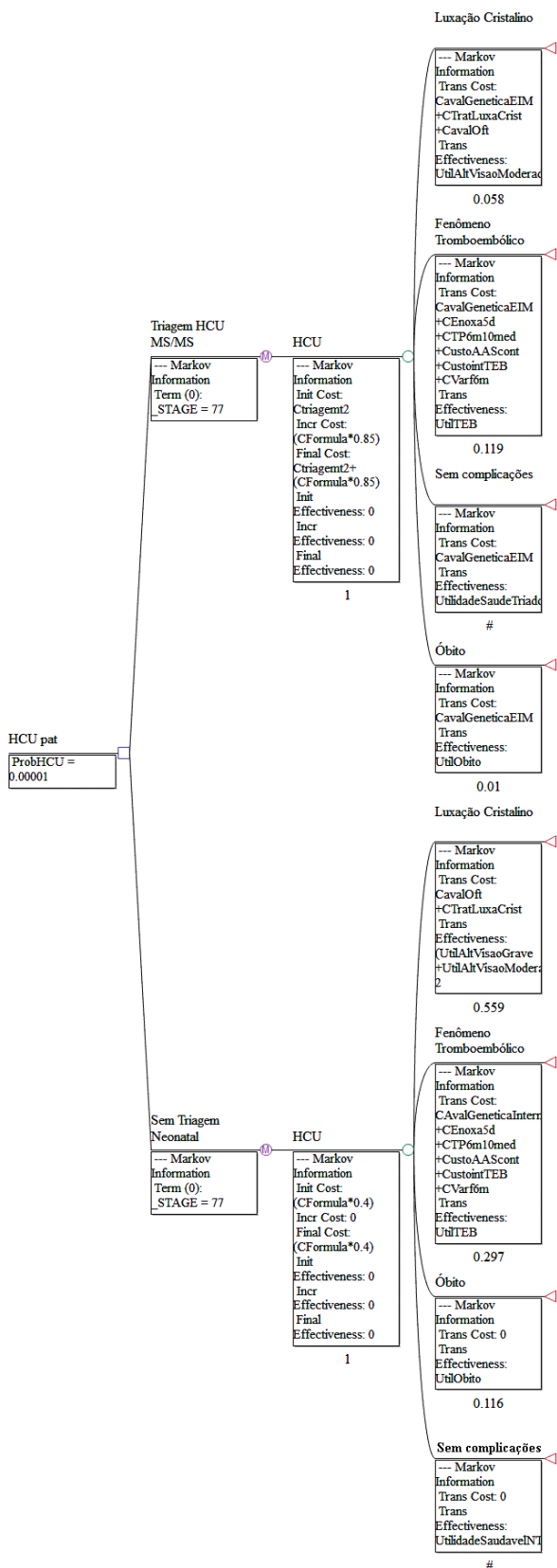


Figura 3. Modelo de markov construído para avaliação econômica da inclusão da triagem neonatal para HCU MS/MS.

## Cost-Effectiveness Analysis

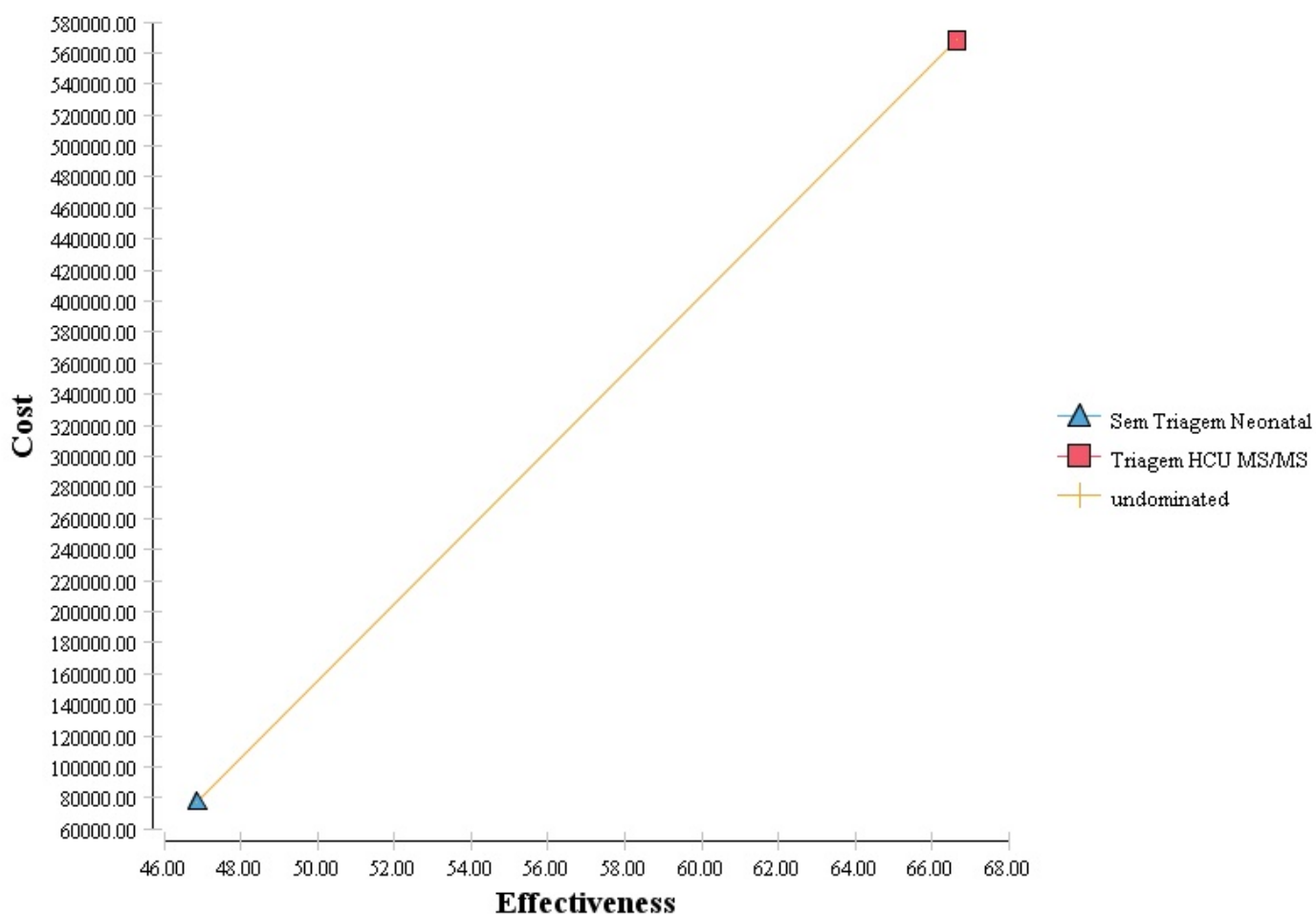


Figura 4. Análise de custo-efetividade (utilidade) da adoção da triagem neonatal para HCU, comparada com a não adoção da triagem.

Quadro 10. Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções de avaliadas (com e sem triagem para HCU)

Rank	Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI/ICER
<b>Não-dominado</b>						
1	Sem Triagem HCU (atual)	71.318,24	0	46,79	0	
2	Triagem HCU por MS/MS	74.138,30	2.818,95	66,60	19,80	142,39/QALY
(todos não-dominados)						

## 7.2 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação da triagem neonatal, por MS/MS para a detecção de HCU. Atualmente nenhuma triagem é empreendida para a detecção desta doença através do Programa de Triagem Neonatal do SUS. No entanto, em outubro de 2022, foi discutida, aprovada e encaminhada para Consulta Pública pela CONITEC<sup>24</sup> a recomendação preliminar de incorporação da espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a triagem da deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; OMIM #20145) em conjunto com a triagem para fenilcetonúria (PKU)— o método atual de triagem para PKU é a imunofluorimetria, mas o referido PTC prevê que com a incorporação da triagem por MS/MS, ocorra uma troca na técnica e ambas as doenças (MCAD e PKU) sejam triadas em conjunto por espectrometria de massas (MS/MS). Sendo assim, a eventual incorporação da HCU na triagem a ser realizada, não implicará em gastos adicionais para a sua realização. O mesmo cartão de papel filtro, com as gotas de sangue coletadas dos pés dos neonatos, o mesmo kit diagnóstico e os reagentes podem ser utilizados para testar estas 3 doenças genéticas (HCU, MCADD e PKU) a um só tempo e com o mesmo custo da testagem isolada de uma delas por esta técnica (um valor de R\$ 25,00— segundo o levantamento da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde/SAES).

Tendo esses aspectos em vista, foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do referido teste ao longo de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde<sup>37</sup>.

Segundo o IBGE, em 2021 o Brasil teve 2.673.913 nascidos vivos, sendo a taxa de natalidade estimada no mesmo ano de 13,79/1mil habitantes<sup>27</sup>. Ainda, segundo dados do MS são submetidos aos testes de triagem neonatal anualmente, cerca de 80% dos nascidos vivos no país, segundo esta mesma fonte, em 2020 foram testados cerca de 2,4 milhões de recém-nascidos no Brasil<sup>28</sup>.

Para fazer o cálculo da AIO, em relação à HCU, considerou-se que: a) a chamada 1ª coleta para triagem já está coberta pelos procedimentos incorporados recentemente, então esta etapa, não gera custo adicional; b) apenas uma pequena parcela de pacientes que tiverem a 1ª coleta alterada, precisarão então passar pela 2ª coleta para triagem (a prevalência HCU é de 1:100.000, conforme Moorthie et al<sup>29</sup>); c) as manifestações clínicas que necessitam de intervenções específicas, como problemas oculares (por exemplo: luxação de cristalino, tratada com facoemulsificação com implante de lente intra-ocular/LIO<sup>36</sup>), costumam aparecer bem após os primeiros 5 anos de vida destes pacientes (período que, segundo as 'Diretrizes Metodológicas de AIO' já referidas, deve ser utilizado nesta análise); d) o tratamento primário da HCU no SUS está descrito no PCDT específico para Homocistinúria Clássica, de 2019.<sup>2</sup> e envolve nos chamados 'casos responsivos a piridoxina', que necessitam o uso regular desta, em alguns momentos acompanhada de B12 e folato (todos estes três itens fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/RENAME<sup>38</sup>) e outra parte das crianças com HCU, os casos denominados de 'não-responsivos a piridoxina', grupo que mais frequentemente se apresenta com testes de triagem positivo, necessitam receber a fórmula alimentar isenta de metionina, incorporada no SUS desde 2018<sup>35</sup>.



Foi construído o seguinte cenário: realização da 2ª coleta de triagem naqueles que tiveram a 1ª coleta positiva para HCU, seguida do uso de fórmula metabólica específica naqueles chamados 'não responsivos a piridoxina'. Aqui é importante ressaltar que as percentagens de responsivos e não responsivos a piridoxina são diversas em pacientes com triagem neonatal positiva e aqueles com diagnóstico posterior da doença e não pela triagem (situação atual do país)

Para o cálculo da AIO, foram feitas estimativas da seguinte forma:

- I. A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;
- II. No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta se iniciaria em 60% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 10% anualmente e atingindo 100% desta no 5º ano.
- III. A população inicial a ser atingida foi calculada como 60% de cerca de 2,6 milhões de nascidos vivos
- IV. Acrescentou-se sobre este número inicial estimado a possibilidade de demandas adicionais: pais de crianças que não realizaram a triagem no período neonatal (mas com menos de 2 anos de idade) de 4%, acrescido de 3% de migração daqueles que faziam teste na saúde suplementar e mais 3% de judicialização, tendo sido assim a população inicial estimada em 2.028.000 recém-nascidos.
- V. A prevalência adotada para HCU foi de 1:100.000<sup>29</sup>.
- VI. Não foram contabilizados custos evitados, posto que as manifestações clínicas nos primeiros anos de vida dos pacientes com HCU, passam frequentemente despercebidas, se relacionam principalmente a aspectos de desenvolvimento neurológico/cognitivo e são difíceis de valorar monetariamente. Segundo artigo de Poloni et al<sup>3</sup>, a média de idade do diagnóstico é aos 10 anos de idade.

Quadro 11. Dados populacionais e epidemiológicos de interesse.

Dados Populacionais	Valor	Fonte
Prevalência HSU em RNs	1:100.000 (1: 344.000 - 1: 65.000)	7,29
Testes do Pezinho realizados no Brasil em 2021	2,4 milhões, (cerca de 80% dos nascidos fazem o Teste do Pezinho)	28
Número de nascidos vivos no Brasil em 2021	2.673.913	27
Taxa de Natalidade Brasil 2021(estimada)	13,79/1mil habitantes	27
Expectativa de vida 2021 (estimada)	77 (76,97) anos	27
Frequência de pacientes com forma não responsiva a piridoxina na triagem	78%	2
Frequência de pacientes com forma não responsiva a piridoxina com diagnóstico por suspeição clínica	43%	2

Quadro 12. Custos associados e dados econômicos.

Exame	Valor (R\$)	Fonte
Triagem HCU- 2ª coleta	25,00 (variação 20-40,00)	§
Fórmula metabólica livre de metionina- 1 ano adulto de 60kg	60 latas**: ano (R\$ 90.660,00) 1kg=1 lata: ano (R\$ 1.510,00)	2,35

§ Estimativas fornecidas pela SAES/MS. \*\*Marca HCYSMED B PLUS (conforme PTC-compras recentes).

Para a análise do impacto orçamentário, foi utilizada a 'Planilha Brasileira de Impacto orçamentário de tecnologias'.

### 7.2.1. Resultados

Os resultados do impacto orçamentário são apresentados no Quadro 13 (a seguir), anualmente e ao final de 5 anos.

Os custos associados à realização da chamada segunda coleta para triagem, são baixos, pois trata-se de uma doença rara, de baixa prevalência. Sendo assim, ao longo de 5 anos, o valor dispendido não chega a 3 mil reais com estes exames para a 2ª coleta.

Os custos com o fornecimento das fórmulas metabólicas, dá-se continuamente e de acordo com o peso. Por isso que a cada ano que passa ocorre um salto no valor gasto com esta, ainda assim o gasto ao longo de 5 anos com a fórmula para todas as crianças diagnosticadas, que se encaixem no subtipo 'não responsivos a piridoxina'.

No período de 5 anos, avaliado na AIO empreendida este valor situou-se em R\$ 2.875,00, o que redonda num custo anual de R\$ 575,00. Ressalta-se ainda que os custos evitados não foram abordados nesta análise devido a uma combinação de características intrínsecas da doença e das dificuldades de valorar monetariamente as manifestações mais precoces da HCU.

Quadro 13. Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrômetro de massas para HCU.

	População testada	População com 1ª amostra positiva	Custo realização da 2ª coleta para triagem	Custos da triagem neonatal para HCU
1º ano (novo teste 60%)	2.028.000	20	R\$ 500,00	R\$ 500,00
2º ano (novo teste 70%)	2.157.995	22	R\$ 550,00	R\$ 550,00
3º ano (novo teste 80%)	2.296.322	23	R\$ 575,00	R\$ 575,00
4º ano (novo teste 90%)	2.443.517	24	R\$ 600,00	R\$ 600,00
5º ano (novo teste 100%)	2.600.146	26	R\$ 650,00	R\$ 650,00
Em 5 anos	<b>11.525.980</b>	<b>112</b>	<b>R\$ 2.875,00</b>	<b>R\$ 2.875,00</b>

Obs: taxa de prevalência de HCU 1:100.000.

## 8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Países como Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*)<sup>40</sup>, Canadá (*Health Canada / Santé Canada*)<sup>41</sup>, Austrália (*Therapeutics Goods Administration*)<sup>42</sup>, Estados Unidos da América (*U.S. Food and Drug Administration*)<sup>43</sup> apresentam recomendações a favor da triagem neonatal para HCU. Já a Holanda (*National Institute for Public Health and the Environment*), que incluiu a HCU no seu programa de triagem neonatal em 2005<sup>44</sup>, recomendou a sua exclusão em 2015<sup>45</sup>, o motivo foi a baixa acurácia do teste. O conselho de saúde da Holanda, no entanto, considera possível a reintrodução da HCU ao programa de triagem, se novos testes forem validados<sup>45</sup>.

No Reino Unido, há a triagem neonatal para HCU e a economia, neste cenário, é de aproximadamente £\$622.267, no impacto ao longo prazo em relação a atenção pelo sistema de saúde e social<sup>40,46</sup>. O Canadá realiza a triagem neonatal para HCU em algumas províncias, como Ontário e Colúmbia Britânica<sup>41,47</sup>. A determinação de quais doenças entram na triagem fica a critério das províncias.

Na Austrália, a triagem ocorre desde 2015, mas não foram encontrados documentos oficiais sobre custo-efetividade do rastreio de HCU<sup>42</sup>. Por fim, nos Estados Unidos da América, segundo as definições no painel recomendado para triagem uniforme, a HCU está incluída para o diagnóstico em caráter primário<sup>43</sup> e os custos estão entre US\$ 1.629 a US\$ 2.570 por paciente, mensalmente<sup>48</sup>.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

HCU é uma doença rara, grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam nos primeiros anos de vida, sendo os pacientes geralmente diagnosticados a partir de alterações oftalmológicas. Seu tratamento tem como principal objetivo a diminuição da homocisteína total, visando a redução da morbidade e mortalidade pela doença.<sup>49</sup> A interpretação da evidência disponível deve levar esses fatos em consideração, como abaixo exposto.

Foram incluídos 7 estudos observacionais que avaliaram os desfechos primários elencados neste parecer (exceto internação hospitalar), com evidência de benefícios da triagem neonatal para HCU para todos eles. Os estudos descrevem maior frequência de óbitos em pacientes com diagnóstico na fase sintomática nos estudos que apresentaram óbitos durante seu seguimento. Ressalta-se que, apesar de em nenhum dos estudos incluídos foram descritos óbitos no grupo triagem neonatal, a amplitude de idade desse grupo de pacientes é inferior à do grupo diagnóstico sintomático. O mesmo foi observado para a frequência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar, especialmente nos seguintes desfechos de interesse definidas: alterações oftalmológicas (especialmente subluxação de cristalino), prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual, alterações neuropsiquiátricas e escoliose. No entanto, mesmo nos pacientes do grupo de triagem neonatal, alguns sintomas podem não ser evitáveis e os resultados a longo prazo podem piorar se o tratamento for interrompido.<sup>23</sup>

Com relação aos efeitos adversos da triagem, avaliado em apenas um estudo, os participantes com resultados falso-negativos experimentaram manifestações clínicas da doença equivalentes às de pacientes que não realizaram triagem neonatal, não sendo possível iniciar o tratamento de forma precoce e prevenir essas manifestações. A triagem pode produzir resultados falso-negativos em indivíduos responsivos à piridoxina, em pessoas em dieta pobre em proteínas ou em aleitamento materno.<sup>23</sup> Não foram descritas outras repercussões, de forma que os resultados não são suficientes para contraindicar a realização da triagem.

De acordo com os autores dos estudos incluídos, a triagem neonatal por MS/MS permitiu a detecção precoce de HCU e, portanto, o tratamento profilático para essas crianças foi realizado de maneira mais adequada e oportuna. É importante ressaltar que a tomada de decisão definitiva sobre a expansão dos programas de triagem neonatal também requer informações sobre os resultados potenciais do tratamento precoce dessas condições por meio de estudos de acompanhamento de crianças identificadas a partir do momento da instalação da ampliação do programa. Além disso, ressaltar-se que, mesmo levado em consideração na avaliação do risco de vieses, quão comparáveis são os pacientes diagnosticados clinicamente ou por triagem em termos de genótipo e fenótipo bioquímico ao longo dos estudos incluídos é de difícil avaliação, também por diferenças no tempo de seguimento entre os grupos.

Assim, a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção de HCU reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico em fase sintomática. Esses resultados são baseados em evidências de certeza muito baixa, conforme revelado pela avaliação GRADE. Por fim, tão

importante quanto à inclusão da triagem neonatal com MS/MS para a detecção de HCU é a correta orientação por equipe especializada do tratamento adequado a fim de evitar as complicações da doença. Os laboratórios responsáveis pela triagem neonatal deverão determinar adequadamente os seus pontos-de-corte para metionina e razão metionina/fenilalanina, de forma a tornar adequada a sensibilidade do teste.

Em relação à análise econômica empreendida, o custo incremental da adoção da estratégia de triagem neonatal de HCU, dividido pelo incremento na efetividade (na forma de utilidade) é R\$ 2.818,95/19,80, resultando em uma RCEI de R\$ 142,39/QALY, um valor baixo, em especial se àqueles que vêm sendo considerados no documento sobre limiares de custo e efetividade que se encontra atualmente em consulta pública na CONITEC (Comunicação Pessoal - Reunião 113ª Conitec), sendo o ganho oferecido àqueles com HCU relevante, ainda mais se considerarmos que a análise empreendida levou em conta aspectos de qualidade de vida destes pacientes. Ou seja, os resultados encontrados mostram que há um incremento em anos de vida associados à melhor qualidade de vida.

A análise de impacto orçamentário, por sua vez, considerando-se que a tecnologia para a realização da triagem de HCU por MS/MS, já está em processo de incorporação para a realização de triagem neonatal de outros erros inatos do metabolismo, os custos adicionais com a triagem para HCU seriam praticamente inexistentes (valores muito baixos, advindos da necessidade de fazer uma 2ª coleta ou “2ª testagem” naqueles que tiveram o 1º teste alterado). Assim, o gasto ao longo de 5 anos com isso, situou-se em torno de 2.800 reais, um valor anual médio de R\$ 575,00.

Em conclusão a triagem neonatal por MS/MS permitiria a detecção precoce de HCU e ao receberem o diagnóstico no nascimento e não em média aos 10 anos de idade, como indica o estudo de Poloni et al (2018)<sup>3</sup>, realizado com pacientes brasileiros com HCU, estas crianças são tratadas precocemente e têm grande probabilidade de se desenvolverem bem, com riscos bem menores de complicações como luxação de cristalino e eventos tromboembólicos, tornando-se adultos com boa saúde geral e plenamente produtivos. O custo anual, que incluiria a 2ª amostra de triagem e o tratamento com a fórmula metabólica, seria de cerca de 500 mil reais, um valor que em termos de saúde pública não é considerado muito elevado.

## 10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes na 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU).

Para esta recomendação os membros do Plenário concordaram que foram apresentados resultados favoráveis para um número pequeno de crianças, com impacto orçamentário e razão de custo-efetividade baixos sob o aspecto do limiar de custo-efetividade proposto para doenças raras.

## 11. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 96 ficou vigente no período entre 19/12/2022 e 09/01/2023. Foram recebidas duas contribuições, sendo ambas pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes: a primeira contém questões sobre características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta. Trata-se de um formulário estruturado em cinco blocos de perguntas: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

- a) leitura de todas as contribuições,
- b) identificação e categorização das ideias centrais, e
- c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/participamaissbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-96-2022-tecnico-cientifico-triagem-neonatal-por-espectrometria-de-massas-em-tandem-ms-ms-para-a-deteccao-da-homocistinuria-classica-hcu>).

### 11.1 Contribuições técnico-científicas

Não houve contribuições técnico-científicas para esta matéria. Uma contribuição recebida referia-se à outra matéria de Consulta Pública aberta no mesmo período, no site da Conitec, e não foi contabilizada.

## 11.2 Contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema

Todas as contribuições (n=2; 100%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a Triagem neonatal por MS/MS para detecção da HCU no SUS. Não foram enviados anexos.

### Perfil dos participantes

Os participantes eram classificados como pessoa física (n=2). Ambas participantes eram do sexo feminino, sendo uma autodeclarada parda (n=1; 50%) e uma autodeclarada branca (n=1; 50%). Uma participante residia na região nordeste (n=1; 50%), enquanto a outra participante residia na região norte (n=1; 50%). A faixa etária na qual se enquadram as participantes é a de 40 a 59 anos. Uma participante contribuiu como profissional da saúde (n=1; 50%), e uma participante contribuiu como familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=1; 50%).

### Contribuições acerca da Recomendação da Conitec

Todos os participantes (n=2; 100%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável para incorporação da Triagem neonatal por MS/MS para detecção da HCU no SUS. As alegações foram as seguintes:

*“A possibilidade de prevenir complicações da doença com a triagem neonatal torna o acompanhamento com esse paciente mais barato. No caso dos pacientes não triados o arsenal para diagnóstico e o tratamento das complicações são caros e demorados”*

### Contribuições acerca da Experiência com a Tecnologia

Um participante (n=1; 50%) já teve alguma experiência com a tecnologia em avaliação, como profissional da saúde. Entre os pontos positivos e facilidades, foram destacados:

*“Diagnóstico e tratamento precoce é mais custo-efetivo. Tratar complicações de não triados é ver diariamente que não precisava ser assim”.*

Já em relação aos pontos negativos e dificuldades, foram destacados:

*“Necessidade de organização do SUS para ter atendimento adequado para esses pacientes, necessidade de educação em saúde para médicos e outros profissionais”*

### Contribuições acerca da Experiência com outra Tecnologia

Todos os participantes (n=2; 100%) negaram experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para HCU.



## 12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Não foram apresentados elementos, durante a consulta pública, que pudessem alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o registro de deliberação nº 813/2023.

## 13. DECISÃO

### PORTARIA SECTICS/MS Nº 21, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.028632/2022-82, 0033151150.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

## 14. REFERÊNCIAS

1. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct;17(10).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. 2019.
3. Poloni S, Hoss GW, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR, Leão EKEA, et al. Diagnosis and Management of Classical Homocystinuria in Brazil. *J Inborn Errors Metab Screen* [Internet]. 2018;6:232640981878890. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2326409818788900>
4. Stenson PD, Mort M, Ball E v, Chapman M, Evans K, Azevedo L, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet*. 2020 Oct;139(10):1197–207.
5. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Jun;8(6):e1214.
6. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Jan;40(1):49–74.
7. 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. *Am J Hum Genet*. 1985 Jan;37(1):1–31.
8. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2014 Nov 1;37(6):889–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9729-0>
9. Brasil. Resolução Normativa (RN) nº 563/2017, de 10 de novembro de 2017. Define doenças ultrarraras.
10. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr*. 1998 Apr;157 Suppl:S84–7.
11. Keller R, Chrastina P, Pavlíková M, Gouveia S, Ribes A, Kölker S, et al. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Jan;42(1):128–39.
12. Zschocke J, Kebbewar M, Gan-Schreier H, Fischer C, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat* [Internet]. 2009;30(6):1021–2. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/19370759>
13. Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem*. 2004 Oct;50(10):1769–84.
14. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1007–19.
15. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard J v, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess*. 1997;1(7):i–iv, 1–202.
16. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology*. 2008 Feb;40(2):104–15.
17. Taylor RH, Burke J, O’Keefe M, Beighi B, Naughton E. Ophthalmic abnormalities in homocystinuria: the value of screening. *Eye (Lond)*. 1998;12 ( Pt 3a):427–30.
18. Mulvihill A, Yap S, O’Keefe M, Howard PM, Naughten ER. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS*. 2001 Oct;5(5):311–5.
19. el Bashir H, Dekair L, Mahmoud Y, Ben-Omran T. Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar. *JIMD Rep*. 2015;21:89–95.
20. Purcell O, Coughlan A, Grant T, McNulty J, Clark A, Devereil D, et al. Growth Patterns in the Irish Pyridoxine Nonresponsive Homocystinuria Population and the Influence of Metabolic Control and Protein Intake. *J Nutr Metab*. 2017;2017:8570469.
21. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):818–30.

22. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, Picker JD. Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genet Med*. 2019 Aug;21(8):1827–31.
23. Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, Yamaguchi S. Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Jul;6(3).
24. 113ª Reunião ordinária da CONITEC (05/10/2022). Comunicação pessoal (Discussão em plenário, conclusões após apresentação do Relatório: “V Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD).
25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília; 2014.
26. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2016 Dec;8(3):174–84.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da expectativa média de vida do Brasileiro . [https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box\\_popclock.php](https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php). 2022.
28. Brasil, Ministério da Saúde. Educomunicação em doenças raras: Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) . <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educucomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho>. . 2022.
29. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Nov 15;37(6):889–98.
30. Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-Effectiveness of Expanded Newborn Screening in Texas. *Value in Health*. 2012 Jul;15(5):613–21.
31. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive Cost-Utility Analysis of Newborn Screening Strategies. *Pediatrics*. 2006 May 1;117(Supplement\_3):S287–95.
32. TABNET DATASUS. Conecte SUS . : <http://tabnet.datasus.gov.br/>. 2022.
33. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº. 981, de 21 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio. . 2014 May.
34. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SN dos, Alcantara ML de, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Apr 7;118(4):797–857.
35. Conitec. Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_fmim\\_homocistinuria\\_final\\_448\\_2019.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_fmim_homocistinuria_final_448_2019.pdf). 2019.
36. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. Health Care Economic Analyses and Value-Based Medicine. *Surv Ophthalmol*. 2003 Mar;48(2):204–23.
37. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1. ed. Brasília; 2014.
38. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência TI e IE em S, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-RENAME. Brasília; 2022.
39. WHO. Child Growth Standards. <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>. 2022.
40. Reino Unido. Public Health England. Newborn blood spot screening: programme overview. 2018.
41. Canadá. Newborn Screening Ontario. Homocystinuria. 2022.
42. HCU Network Australia. Classical Homocystinuria: A treatable disorder. 2018.
43. Estados Unidos. Secretary of the Department of Health and Human Services. Recommended Uniform Screening Panel. 2022.
44. Holanda. Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening. 2005;
45. Holanda. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening: new recommendations. 2015;
46. Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The Cost-Effectiveness of Expanding the UK Newborn Bloodspot Screening Programme to Include Five Additional Inborn Errors of Metabolism. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Nov;6(4).
47. Canada. Perinatal Services BC. Neonatal Guideline: Newborn Metabolic Screening. 2018;
48. Sellos-Moura M, Glavin F, Lapidus D, Evans K, Lew CR, Irwin DE. Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based

- comparison. BMC Health Serv Res [Internet]. 2020;20(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-5054-5>
49. Barić I, Kozich V, Fowler B. Disorders of Sulfur Amino Acid and Hydrogen Sulfide Metabolism. In 2022. p. 365–90.

## ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### Parecer Técnico-Científico

#### **Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências acerca dos efeitos (benefícios e riscos) da detecção da deficiência da Homocistinúria Clássica (HCU) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas. Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):** A triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU) em recém-nascidos assintomáticos, é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo naqueles recém-nascidos nos quais a doença é detectada, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas?

**Título/pergunta:** Triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por MS/MS para a detecção da HCU.

**População-alvo:** Recém-nascidos elegíveis à triagem neonatal.

**Tecnologia:** Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro.

**Comparador:** Indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de HCU.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram encontradas 548 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS) e PROSPERO, em uma busca realizada em 22 de setembro de 2022. A seleção e avaliação dos estudos foram realizadas em duas etapas (título/resumo e texto completo), por dois revisores treinados e de forma independente. Foram identificados 7 estudos observacionais que atendiam aos critérios de inclusão deste PTC.

**Síntese das evidências:** Considerando os 4 desfechos primários avaliados, não foram encontrados estudos sobre apenas um deles (Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações). Os estudos incluídos descrevem maior frequência de óbitos por complicações da doença. Com relação à incidência de complicações ou condições resultantes da doença, independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos, sendo a mesma inferior no grupo que recebeu a intervenção. As complicações que apresentaram benefício pela intervenção foram alterações oftalmológicas, prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual, alterações neuropsiquiátricas e escoliose. A Qualidade de Vida dos pacientes com HCU também parece ser prejudicada pelo diagnóstico tardio. Os resultados sugerem, portanto, que os indivíduos com HCU seriam beneficiados com a inclusão da triagem neonatal para a detecção dessa doença, mas com uma certeza de evidência *muito baixa*.

#### Qualidade da evidência (GRADE):

Óbito por complicações da doença	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Qualidade de vida	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC é avaliar, através de evidências científicas, se a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU), é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo naqueles recém-nascidos nos quais a doença é detectada, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas.

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em: (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real, enquanto eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde<sup>1</sup>. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).<sup>2</sup>

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 1):

**Pergunta:** A triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção da HCU é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico sintomático?



Quadro 1. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]).

<b>População</b>	Recém-nascidos elegíveis à triagem neonatal
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro.
<b>Comparador</b>	Indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de HCU.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<p><b>Desfechos primários</b></p> <p>1 - Óbito por complicações da doença.</p> <p>2 - Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações.</p> <p>3 - Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar.</p> <p>Complicações de interesse para os desfechos 1, 2 e 3: alterações oftalmológicas; eventos tromboembólicos; prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; prejuízos no estado nutricional; redução na densidade mineral óssea; alterações neuropsiquiátricas; escoliose; crises convulsivas.</p> <p>4 - Qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado.</p> <p><b>Desfechos secundários</b></p> <p>5 - Efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado).</p> <p>6 - Todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo.</p> <p>7 - Todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos).</p>
<b>Delineamento de estudo</b>	Ensaios clínicos controlados e estudos observacionais com <i>n</i> igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção vs comparador).

## 5.1 População

### Definição

A homocistinúria clássica (HCU, OMIM #236200) ou deficiência de cistationina  $\beta$ -sintase (CBS, EC 4.2.1.22) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva ocasionado por variantes patogênicas bialélicas no gene CBS, que codifica a enzima CBS, responsável pela conversão de homocisteína em cistationina. A CBS é dependente de

piridoxina (vitamina B6); a rota metabólica afetada na HCU envolve também a participação do ácido fólico (vitamina B9) e da vitamina B12.<sup>3</sup>

A HCU representa o distúrbio mais frequente do metabolismo da metionina. As anormalidades bioquímicas resultantes (hipermetioninemia, hiperhomocisteinemia e diminuição de cisteína) resultam em comprometimento ocular (subluxação do cristalino ou ectopia lentis, miopia, glaucoma, descolamento de retina, entre outros), comprometimento do sistema esquelético (escoliose, pectus excavatum, osteoporose, membros longos, hábito marfanóide), vascular (tromboembolismo, flush malar, livedo reticularis) e atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual, entre outros.<sup>4,5</sup> Mais de 228 variantes patogênicas foram identificadas no gene CβS, sendo a transição c.833T>C (p.Ile278Thr) a mais frequente no Brasil.<sup>6,7</sup> As manifestações clínicas podem ser notadas a partir do terceiro ano de vida, porém há relatos de casos em que somente se identificou a doença na fase adulta.<sup>8</sup>

A HCU pode ser classificada em três formas: **1. forma responsiva à piridoxina**, onde os pacientes que utilizam a piridoxina apresentam a redução dos níveis de homocisteína no plasma, para quantidades inferiores a 50 micromol/L. Cerca de 13% dos casos de HCU identificados por triagem neonatal e 47% dos casos com diagnóstico tardio possuem este fenótipo; **2. forma não responsiva à piridoxina** engloba os pacientes que não apresentam a diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína, com o uso de piridoxina, apresentando níveis basais acima de 80% após o teste de responsividade. Esse grupo engloba cerca de 78% dos pacientes identificados na triagem neonatal e 43,7% dos casos com diagnóstico tardio; e **3. forma com resposta intermediária à piridoxina**, a qual inclui os pacientes que, quando utilizando a piridoxina, os níveis plasmáticos de homocisteína não ficam abaixo de 50 micromol/L, mas esses níveis ficam abaixo de 80% dos níveis basais após o teste de responsividade. Esse grupo engloba cerca de 9% dos casos identificados na triagem neonatal e 12,7% dos casos com diagnóstico tardio.<sup>4,8</sup>

Em relação à história natural de casos com diagnóstico tardio (n=629), pacientes responsivos e não-responsivos à piridoxina apresentam, aos 10 anos de idade, subluxação de cristalino em 55 a 82% dos casos, respectivamente. Quanto a eventos tromboembólicos, aos 15 anos, a chance está entre 12% e 15%, respectivamente. Osteoporose da coluna aos 15 anos de idade ocorre em 36% e 64% dos casos. O quociente de inteligência igual ou acima de 90 está presente em 22% e 4% dos casos, respectivamente. Convulsões podem ocorrer em 16,8% e 23,4% dos casos, respectivamente. A mortalidade, por sua vez, aos 30 anos de vida, é de 4% e 23% dos casos, respectivamente.<sup>9</sup>

O tratamento para HCU tem como principal objetivo a diminuição da homocisteína total e está descrito no PCDT brasileiro. De uma forma geral, pacientes responsivos são tratados com piridoxina e ácido fólico somente; pacientes parcialmente responsivos necessitam, adicionalmente, de dieta restrita em ingestão de metionina e fórmula metabólica específica; pacientes não-responsivos são tratados por meio de dieta restrita em ingestão de metionina e fórmula metabólica específica<sup>4</sup>.

#### Aspectos epidemiológicos

A HCU representa o fenótipo mais comum de homocistinúria. A sua prevalência mundial, estimada por metanálise de casos diagnosticados por triagem neonatal, é de 1,09:100.000 nascidos-vivos (NV; IC 95%= 0,34-3,55)<sup>10</sup>

Não há dados disponíveis sobre a prevalência exata da HCU no Brasil. No país, a triagem neonatal atualmente contempla a detecção de doenças por MS/MS no âmbito do SUS, incluindo a HCU, somente no Distrito Federal, havendo programas piloto ou em fase de pesquisa em outros estados. Estudo realizado em 2014, identificou 72 pacientes com HCU no Brasil<sup>4,5</sup>, todos com diagnóstico tardio. Os dados disponíveis sugerem que essa condição pode ser classificada na categoria de doença ultrarrara no país (Brasil. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017).<sup>11</sup>

O Quadro 2 resume os estudos e diferentes metodologias utilizadas para avaliar a frequência da HCU no Brasil.

Quadro 2. Diferentes estudos sobre a frequência da Homocistinúria Clássica e/ou dos genótipos mais comuns no Brasil.

Autor (ano)	Objetivo do estudo	Número de indivíduos analisados	Região do Brasil	Período analisado	Resultado e observações
Poloni e cols. (2018) <sup>5</sup>	Caracterização clínica e bioquímica de pacientes brasileiros diagnosticados com HCU	72 pacientes com HCU, de 60 famílias diferentes. 61 (84,7%) pacientes não-responsivos à piridoxina, 10 pacientes responsivos e 1 paciente com responsividade indeterminada	- Sul (n = 13) - Sudeste (n = 37) - Nordeste (n = 8) - Norte (n = 1) - Centro-Oeste (n = 1)	2018	Prevalência mínima estimada para HCU no Brasil = 1:2.909.722 (0,034:100.000)
Hoss e cols. (2020) <sup>7</sup>	Análise das 25 variantes mais frequentes do gene C6S em bancos de dados	609 idosos hígidos*	Especialmente o Sudeste**	Não disponível	- No Sudeste do Brasil, a incidência da HCU é estimada em ~9,7:100.000.
Naves e cols. (dados apresentados em aula virtual para a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo, em 2021)	Triagem neonatal por MS/MS	262.940 RN	Brasília	2014-2019	- Incidência de hipermetioninemia de 1:262.940 RN (0,37:100.000)

\* Estudo com bancos de dados de variantes. \*\* O estudo coleta dados de dois bancos de dados de variantes, um da cidade de São Paulo e outro não específica a região do país. HCU, Homocistinúria; RN, Recém-nascido.

## Aspectos diagnósticos

### Diagnóstico de HCU

O método baseado em MS/MS por ser rápido, automatizável, altamente sensível e específico, tem sido a base para a detecção de HCU em programas de triagem neonatal em vários países, a partir de amostras de sangue impregnado em papel filtro. O metabólito a ser analisado é a metionina, uma vez que a quantificação desse aminoácido é feita a partir do

mesmo kit de reagentes utilizado para a quantificação de fenilalanina (biomarcador para a triagem neonatal da Fenilcetonúria), por exemplo. Em caso de hipermetioninemia na amostra 1 da triagem neonatal, uma nova amostra é coletada e a análise é repetida. Se o resultado permanecer alterado na coleta 2, a triagem é considerada positiva, e o indivíduo deve ser encaminhado para o Serviço de Referência em Triagem Neonatal ou de Doenças Raras para seguimento e investigação complementar, conforme a Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras e o PCDT específico.<sup>4</sup>

### Aspectos prognósticos

Os pacientes com HCU que apresentam a forma responsiva à piridoxina têm um fenótipo mais leve em relação aos não-responsivos. Independente da forma, os pacientes apresentam redução de eventos tromboembólicos, das complicações neurológicas e oftalmológicas e das manifestações esqueléticas da doença quando em tratamento<sup>4,9</sup>.

## 5.2 Tecnologia

A tecnologia avaliada neste relatório refere à quantificação de metionina, realizada a partir de amostras de sangue seco colhidas em papel-filtro, em equipamento de MS/MS. O teste tem como objetivo a triagem neonatal para a detecção de HCU. Irlanda<sup>12</sup>, Espanha, Itália, Hungria, Portugal, Reino Unido, República Tcheca, Suécia<sup>13</sup> e Qatar<sup>14</sup> alguns dos países que incorporaram a triagem neonatal de HCU. No entanto, em formas mais leves da doença, como as responsivas à piridoxina, pode haver um alto percentual de falso-negativo (50%), por não resultar em hipermetioninemia nos primeiros dias de vida.<sup>15</sup> A sensibilidade do teste pode ser melhorada utilizando a razão metionina/fenilalanina.<sup>16</sup>

A MS/MS é uma técnica da química analítica usada para a identificação de compostos, a quantificação de substâncias e análise das estruturas e propriedades físicas dos íons. Nesta técnica dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. O sistema separa e quantifica os íons com base na relação peso molecular/carga e os resultados são apresentados em forma de espectro que mostra cada molécula de uma maneira específica, o que permite avaliar simultaneamente várias espécies iônicas com alta sensibilidade e rendimento.<sup>17,18</sup>

Frisa-se que alguns países também incorporam a análise de homocisteína na triagem neonatal por MS/MS para HCU, mas isto implica na utilização de um kit específico de reagentes e, portanto, em custos adicionais.

### Disponibilidade no SUS

A quantificação de metionina, por MS/MS, está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para auxílio no diagnóstico em casos suspeitos de homocistinúrias. O exame está disponível para a modalidade de atendimento ambulatorial e faz parte dos procedimentos relativos à atenção à pessoa com doença rara no SUS, de acordo com a Portaria nº 981, de 21 de maio de 2014.<sup>19</sup>

Atualmente, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), inclui o rastreamento para 6 doenças no recém-nascido: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, identificados conforme o Quadro 3. Adicionalmente, a triagem da Toxoplasmose Congênita está em implementação. A Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021, que regulamenta a ampliação do teste de triagem neonatal no SUS, prevê a inclusão de aminoacidopatias, como a HCU, na etapa II da ampliação, desde que, com base em evidências científicas, sejam comprovados os benefícios do rastreamento, diagnóstico e tratamento precoce.<sup>20</sup>

Quadro 3. Doenças atualmente incluídas na Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde do Brasil e métodos de triagem.

Doença	Biomarcador analisado	Técnica utilizada para investigação do biomarcador nas coletas 1 e 2 (sangue seco em papel-filtro)
Fenilcetonúria	Fenilalanina	Imunofluorimetria
Hipotireoidismo congênito	TSH	Imunofluorimetria
Doença falciforme	Perfil de Hemoglobina	Cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e focalização isoeletrica (IEF)
Fibrose cística	Tripsina Imunorreativa	Imunofluorimetria
Hiperplasia adrenal congênita	17-OH-Progesterona	Imunofluorimetria
Deficiência de Biotinidase	Atividade da Biotinidase	Imunofluorimetria

### Disponibilidade na Saúde Suplementar

O procedimento de triagem neonatal por MS/MS para a detecção da HCU não faz parte do rol da Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS).

## 5.3 Comparador

O grupo comparador neste PTC é composto por indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de HCU.

## 5.4 Desfechos

Os desfechos de maior relevância (primários) deste PTC são: (1) óbito por complicações da doença; (2) internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações; (3) incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar; e (4) qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. As complicações consideradas de interesse para os desfechos 1, 2 e 3 são: alterações oftalmológicas; eventos tromboembólicos; prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; prejuízos no estado nutricional; redução na densidade mineral óssea; alterações neuropsiquiátricas; escoliose; crises convulsivas. Os desfechos considerados de menor relevância nesta avaliação (secundários) são: (5) efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado); (6) todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo; e (7) todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos).

## 5.5 Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos controlados e estudos observacionais com tamanho amostral igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção vs comparador).

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre os efeitos (benefícios e riscos) da triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por MS/MS para a detecção de HCU.

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

#### Identificação dos estudos

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS) e PROSPERO. A busca foi realizada em 22 de setembro de 2022, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O Quadro 4 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	("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 ("Neonatal Screening"[Mesh] OR (Neonatal Screenings) OR (Screening, Neonatal) OR (Screenings, Neonatal) OR (Infant, Newborn, Screening) OR (Newborn Infant Screening) OR (Newborn Infant Screenings) OR (Screening, Newborn Infant) OR (Screenings, Newborn Infant) OR (Newborn Screening) OR (Newborn Screenings) OR (Screening, Newborn) OR (Screenings, Newborn) OR "Tandem Mass Spectrometry"[Mesh] OR (Mass Spectrometry, Tandem) OR (Mass Spectrometry-Mass Spectrometry) OR (Mass Spectrometry Mass Spectrometry))	318
EMBASE (via Elsevier)	('homocystinuria'/exp OR (cystathionine AND beta AND synthase AND deficiency AND syndrome) OR homocystinaemia OR homocystinemia OR (mckusick AND 23620)) AND ('newborn screening'/exp OR (mass AND screening, AND newborn) OR (neonatal AND screening) OR (screening, AND newborn) OR 'tandem mass spectrometry'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	174
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Homocystinuria] explode all trees #2 (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) 3# #1 OR #2	45
LILACS (via BVS)	(MH:Homocystinuria OR (Homocystinuria) OR (Homocistinúria) OR (Homocistinuria) OR (Homocystinurie) OR (Deficiência de CBS) OR (Doença da Deficiência de Cistationina beta-Sintase) OR	8

	(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) OR MH:C10.228.140.163.100.365\$ OR MH:C16.320.565.100.480.500\$ OR MH:C16.320.565.189.365\$ OR MH:C17.300.428\$ OR MH:C18.452.132.100.365\$ OR MH:C18.452.648.100.480.500\$ OR MH:C18.452.648.189.365\$) AND (MH:"Neonatal Screening" OR (Neonatal Screening) OR (Tamizaje Neonatal) OR (Triagem Neonatal) OR (Infant, Newborn, Screening) OR (Neonatal Screenings) OR (Newborn Infant Screening) OR (Newborn Infant Screenings) OR (Newborn Screening) OR (Newborn Screenings) OR (Screening, Neonatal) OR (Screening, Newborn) OR (Screening, Newborn Infant) OR (Screenings, Neonatal) OR (Screenings, Newborn) OR (Screenings, Newborn Infant) OR MH:E01.370.225.910\$ OR MH:E01.370.500.580\$ OR MH:E05.200.910\$ OR MH:E05.318.308.980.438.580.580\$ OR MH:N02.421.726.233.443.816\$ OR MH:N05.715.360.300.800.438.500.575\$ OR MH:N06.850.520.308.980.438.580.580\$ OR MH:N06.850.780.500.580\$ OR MH:"Tandem Mass Spectrometry" OR (Tandem Mass Spectrometry) OR (Espectrometria de Masas en Tándem) OR (Espectrometria de Massas em Tandem) OR (Mass Spectrometry Mass Spectrometry) OR (Mass Spectrometry, Tandem) OR (Mass Spectrometry-Mass Spectrometry) OR MH:E05.196.566.880\$)	
PROSPERO	Homocystinuria	3
<b>Total</b>		<b>548</b>

## 6.2 Seleção de estudos

### Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

### Crítérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos estudos clínicos ou observacionais que comparassem os resultados para os desfechos de interesse de pacientes com HCU identificados por triagem neonatal com os de pacientes diagnosticados clinicamente para HCU, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 5. Por tratar-se de uma doença rara, e considerando que alguns países triam HCU desde a década de 1960 – cerca de 30 anos antes do lançamento da MS/MS –, foram incluídos estudos sobre triagem neonatal independentemente do método utilizado.

### Crítérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não incluir pacientes com HCU identificados por triagem neonatal; (b) não avaliar os desfechos elencados neste PTC; (c) ter tamanho amostral menor

que 5 por grupo (intervenção vs comparador); e (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas ou sistemáticas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais.

## Seleção dos estudos

Foram encontradas 548 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 25 publicações para a avaliação por texto completo (Quadro 5). Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 7 estudos observacionais. A Figura 1 resume o processo de elegibilidade.

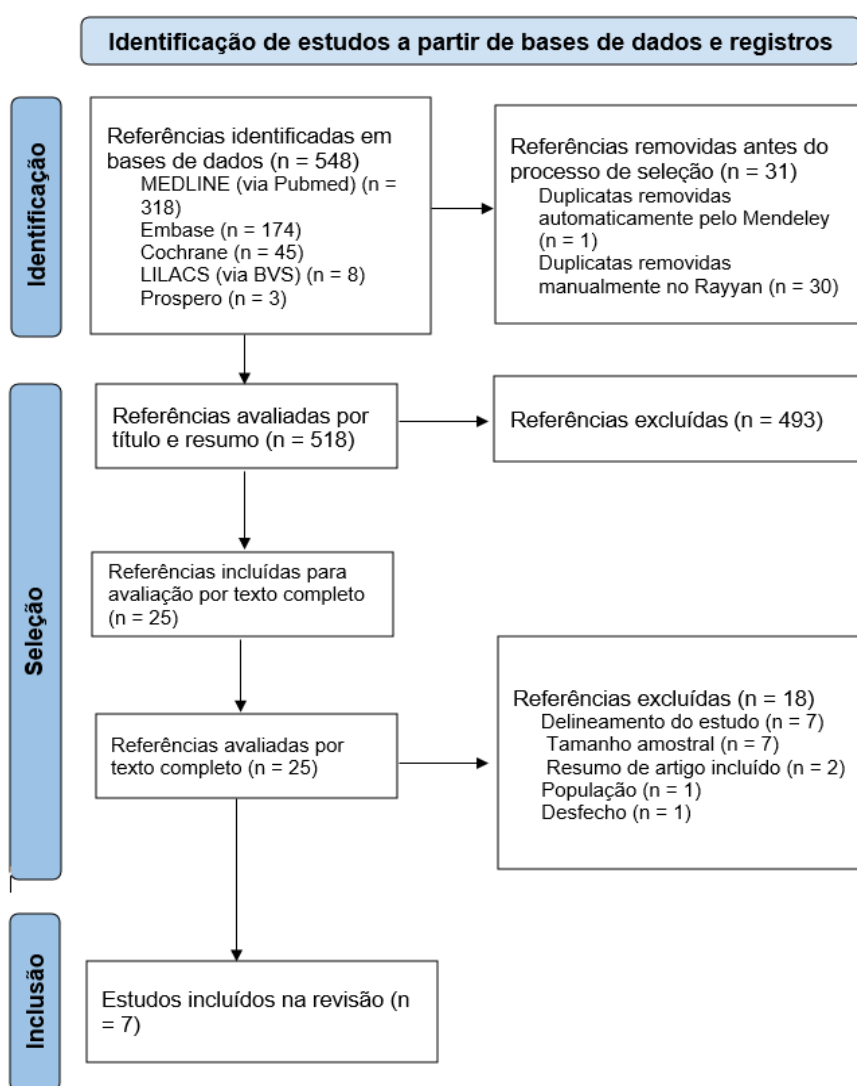


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.

Fonte: Autoria própria.



Quadro 5. Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

Delineamento do estudo
Champion, M P; Turner, C; Bird, S; Dalton, R N. Delay in diagnosis of homocystinuria. Neonatal screening avoids complications of delayed treatment.. BMJ. 1997 Feb 1; 314(7077): 369–370.
Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet. 1985 Jan;37(1):1-31.
Al-Essa M, Rashed M, Ozand PT. Saudi experience with classic homocystinuria. Ann Saudi Med. 1998 May-Jun;18(3):230-3.
Allen J, Power B, Abedin A, Purcell O, Knerr I, Monavari A. Plasma methionine concentrations and incidence of hypermethioninemic encephalopathy during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland. JIMD Rep. 2019 Mar 26;47(1):41-46.
Ben-Omran, T and Shabeck, N and Ali, R and Abdoh, G and Chandra, P and Al Rifai, H and Elbashir, H and Hoffmann, G F. Newborn population screening for classic homocystinuria in Qatar "7 years of success". JIMD. 2013; 36(S2):91-342.
Allen, J A and Power, B D and Purcell, O and Crushell, E and Monavari, A A and Knerr, I. Incidence of hypermethioninaemic encephalopathy and plasma methionine concentrations during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland. Monatsschrift fur Kinderheilkunde. 2018; 166.
Alsharhan H, Ahmed AA, Ali NM, Alahmad A, Albash B, Elshafie RM, Alkanderi S, Elkazzaz UM, Cyril PX, Abdelrahman RM, Elmonairy AA, Ibrahim SM, Elfeky YME, Sadik DI, Al-Enezi SD, Salloum AM, Girish Y, Al-Ali M, Ramadan DG, Alsafi R, Al-Rushood M, Bastaki L. Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience. Int J Neonatal Screen. 2021 Aug 17;7(3):56.
Tamanho amostral
Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2001 Aug;24(4):437-47.
Waisbren SE, Read CY, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Greenstein R, Ingham CL, Korson M, Msall M, Pueschel S, Seashore M, Shih VE, Levy HL; New England Consortium of Metabolic Programs. Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic disorders. J Inherit Metab Dis. 2002 Nov;25(7):599-600.
Gunes, S and Gunes, D and Balci, M C and Selamioglu, A and Demirkol, M and Gokcay, G. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: Long-term follow-up results of thirty five patients. JIMD. 2019; 42(1).
Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inherit Metab Dis. 1998 Oct;21(7):738-47.
Karaca M, Hismi B, Ozgul RK, Karaca S, Yilmaz DY, Coskun T, Sivri HS, Tokatli A, Dursun A. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands. Gene. 2014 Jan 25;534(2):197-203.
Aktuglu Zeybek, A C and Cigdem, H and Kiykim, E and Uygur, E and Zubarioglu, T and Cansever, M S. Dietary adherence in pyridoxine nonresponsive homocystinuria patients: Coping with noncomplaine. J Inherit Metab Dis. 2018; 41 (Suppl 1), 37–219.
Li DX, Chen ZH, Jin Y, Song JQ, Li MQ, Liu YP, Li XY, Chen YX, Zhang YN, Lyu GY, Sun LY, Zhu ZJ, Zhang Y, Yang YL. [Clinical characteristics and CBS gene analysis of 13 cases with classic homocystinuria]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2022 Jun 2;60(6):533-538.
Resumo de artigo incluído
Aldewik, N and Ali, A and Shahbeck, N and Ali, R and Mahmoud, L and Nasrallah, G and HaÿBerle, J and ThÄny, B and Kruger, W and Blom, H and Ben-Omran, T. Natural history, characterization, and outcome of classical homocystinuria in the Qatari population. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017;5.
Purcell, O and Carey, A and Grant, T and McNulty, J and Clark, A and Deverell, D and Mayne, P and Hughes, J and Monavari, A and Knerr, I and Crushell, E. Growth patterns in the Irish pyridoxine non-responsive homocystinuria population and the influence of metabolic control and protein intake. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017; 5.
População

Yap, S and Ryan, A and Gallagher, R and Srivastava, S and Pittock, S and Brennan, P and Hardiman, O and Annesley-Williams, D. An unusual cause of stroke in young patients: MRI findings in cerebrovascular disease in patients with treated homocystinuria. *Neuroradiology*. 2015; 57 (Suppl 1), 1–169.

#### Desfecho

Wojtylo, M and Rokicki, D and Taybert, J and Medrano, C and Pokora, P and Perkowska-Sumila, B and Tylki-Szymanska, A. Dietary practices and betaine administration in pyridoxine non-responsive homocystinuria: A Polish experience. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37 (Suppl 1), 27–185.

## Caracterização dos estudos

O Quadro 6 apresenta as principais características dos estudos incluídos.

QUADRO 6. Principais características dos estudos incluídos (n = 7)

Autores (país)	Delineamento	Grupo triagem neonatal		Grupo comparador		Desfechos avaliados	
		Características da amostra		Metabólito analisado na triagem	Características da amostra		
Taylor e cols. 1998 (Irlanda e Reino Unido) <sup>21</sup>	Observacional retrospectivo	N = 19, mediana de idade no estudo: 11 anos (1 a 20 anos); 14 (73%) responsivos ou parcialmente responsivos		Metionina	N = 17, mediana de idade diagnóstico: 7 anos (5 a 63 anos); mediana de idade no estudo: 16 anos; 8 (47%) responsivos		Óbito; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 2, 3</sup>
Mulvihill e cols. 2001 (Irlanda) <sup>22</sup>	Observacional retrospectivo	Tratamento Adequado	Sem Tratamento Adequado	Metionina	Falso-negativo	Diagnóstico sintomático	Incidência de complicações ou condições resultantes da doença <sup>1, 2, 5</sup> ; efeitos adversos da triagem resultantes de falso-negativo.
		N = 15, mediana de idade no estudo: 18 anos (7 a 28 anos)	N = 6, mediana de idade no estudo: 21 anos (16 a 27 anos)		N = 9, mediana de idade no estudo: 22 anos (7 a 29 anos); mediana de idade ao diagnóstico: 6 anos	N = 5, mediana de idade no estudo: 33 anos (30 a 37 anos); mediana de idade ao diagnóstico: 4 anos	
		Todos não-responsivos			4/14 (28%) responsivos à piridoxina		
El Bashir e cols. 2015 (Catar) <sup>23</sup>	Observacional, prospectivo e parte retrospectiva	N = 9, média de idade (±desvio padrão) no estudo: 4,2±1,7 anos; todos não-responsivos		Homocisteína total	N = 23, média de idade (±desvio padrão) no estudo: 14 ±6,2 anos; todos não-responsivos		Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 3</sup>
Purcell e cols. 2017 (Irlanda) <sup>24</sup>	Observacional e retrospectivo	N = 36, média de idade no estudo: 23,7 anos (5 meses a 46 anos); todos não-responsivos		Metionina	N = 12, média de idade no estudo: 34,6 anos (11,9 a 52,5 anos); média de idade ao diagnóstico: 5 anos (1,3 a 11,7 anos); todos não-responsivos		Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>4</sup>
Al-Dewik e cols. 2019 (Catar) <sup>25</sup>	Observacional, retrospectivo e parte prospectiva	N = 44, mediana de idade no estudo: 6,2 anos (1 a 13 anos); todos não-responsivos		Metionina e Homocisteína total	N = 69, mediana de idade no estudo: 24 anos (5 a 41 anos); mediana de idade ao diagnóstico: 7 anos; todos não-responsivos		Óbito; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença <sup>1, 3, 6, 7, 8</sup> ; Qualidade de vida.

Almuqbil e cols. 2019 (EUA) <sup>26</sup>	Observacional retrospectivo	N = 14	Não descrito	N = 11	Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 2, 5, 7</sup>
Yamada e cols. 2020 (Japão) <sup>27</sup>	Observacional, retrospectivo	N = 9, mediana de idade no estudo: 25,8 anos (21 a 36 anos); 2 (22%) responsivos e 1 indefinido	Homocisteína total	N = 9, mediana de idade no estudo: 44,3 anos (32 a 59 anos); 5 (55%) não-responsivos e 4 indefinidos	Óbito; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença. <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>
<b>TOTAL</b>		N = 152		N = 155	

Abreviações: MS/MS, Espectrometria de Massas em Tandem; LC, Cromatografia líquida; Idades expressas em anos e amplitude. Complicações: 1. alterações oftalmológicas; 2. eventos tromboembólicos; 3. prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; 4. prejuízos no estado nutricional; 5. redução na densidade mineral óssea; 6. alterações neuropsiquiátricas; 7. escoliose; 8. crises convulsivas

**Taylor e cols. (1998)**<sup>21</sup> compararam a presença de complicações gerais em pacientes com HCU que tiveram diagnóstico tardio (sintomático) (n=17) com pacientes que tiveram diagnóstico precoce e início de tratamento até 6 semanas de vida (n=19). O diagnóstico dos pacientes do grupo tardio (controle) ocorreu a partir da investigação de diversas manifestações clínicas, sendo que 5/17 pacientes foram diagnosticados a partir de subluxação do cristalino. Os pacientes do grupo intervenção, realizaram triagem neonatal entre o 3º e o 6º dia de vida, exceto por 1 paciente que teve diagnóstico com 4 semanas a partir de investigação de doença sistêmica grave (não detalhada). Todos iniciaram tratamento até 6 semanas de vida.

**Mulvihill e cols. (2001)**<sup>22</sup> compararam as manifestações oculares de pacientes com HCU que tiveram diagnóstico tardio ou sem boa adesão ao tratamento (n=14) com pacientes que tiveram diagnóstico precoce e baixa adesão ao tratamento (n= 6) e pacientes com diagnóstico precoce e bem controlados (n=15). Os 14 pacientes do grupo controle tinham subluxação/luxação do cristalino ao diagnóstico. Os pacientes do grupo de diagnóstico precoce foram diagnosticados assintomáticos a partir de triagem neonatal (idade da coleta e do resultado não descritas). No grupo de pacientes com diagnóstico tardio foram incluídos pacientes que não foram detectados através do teste de triagem neonatal e serão analisados separadamente (n=9/14), considerados como falso-negativos, conforme desfecho secundário definido *a priori*. Desses pacientes, 2/9 estavam em aleitamento materno e 1/9 era responsivo à piridoxina.

**El Bashir e cols. (2015)**<sup>23</sup> comparam o desenvolvimento neurocognitivo entre 9 indivíduos que foram diagnosticados pela triagem neonatal durante o primeiro mês de vida e 23 indivíduos que foram diagnosticados tardiamente, cuja média de idade no diagnóstico não está descrita.

**Purcell e cols. (2017)**<sup>24</sup> compararam o padrão de crescimento de pacientes com HCU diagnosticados por triagem neonatal (n=36) com pacientes com HCU diagnosticados tardiamente (n=12), levando em consideração também a associação entre o controle metabólico e o crescimento. Somente foram incluídos pacientes com HCU não-responsivos à piridoxina (razão da exclusão não descrita).

**Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>25</sup> compararam a frequência de complicações gerais da doença e qualidade de vida (QV) em pacientes com HCU que tiveram diagnóstico tardio (n=69) com pacientes que tiveram diagnóstico precoce através de triagem neonatal, assintomáticos (n=44), sendo que a responsividade à piridoxina não foi descrita para essa amostra. Para os pacientes com diagnóstico tardio, a complicação que levou à suspeita clínica foram manifestações oculares em 49% dos pacientes, manifestações neurológicas em 45%, eventos tromboembólicos em 4% e manifestações psiquiátricas em 2%.

**Almuqbil e cols. (2019)**<sup>26</sup> compararam a presença de complicações gerais em pacientes com HCU que tiveram diagnóstico tardio (sintomáticos) (n=11) com pacientes que tiveram diagnóstico precoce (n=14). A amostra total incluiu 13/25 pacientes do sexo masculino, com mediana de idade no estudo de 29 anos. O método utilizado para triagem

neonatal não foi claramente descrito e a amostra tinha 20 pacientes (80%) não-responsivos à piridoxina (sem separar por momento do diagnóstico).

**Yamada e cols. (2020)<sup>27</sup>**, em estudo realizado por meio de questionários em pacientes adultos, compararam os desfechos a longo prazo de pacientes adultos com HCU antes e após a triagem neonatal. Não é especificado o método de triagem utilizado. Ambos os grupos tinham 9 pacientes, sendo que um dos pacientes do grupo diagnóstico tardio era um falso-negativo da triagem neonatal. No entanto, não é detalhado qual dos 9 casos seria esse paciente ao apresentar as complicações desenvolvidas pelo grupo, tampouco as possíveis consequências desse resultado para este paciente.

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais e está demonstrado no Quadro 7. As publicações incluídas apresentaram um risco de viés grave a moderado, principalmente devido a grande diferença de idade entre os grupos de pacientes triados e diagnosticados tardiamente e a falta de padronização na medida dos desfechos.

Quadro 7. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos.

Estudo Observacional	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Taylor e cols 1998 (Irlanda e Reino Unido) <sup>21</sup>	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>1</sup>
Mulvihill e cols 2001 (Irlanda) <sup>22</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado <sup>2</sup>
El Bashir e cols. 2015 (Catar) <sup>23</sup>	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>3</sup>
Purcell e cols 2017 (Irlanda) <sup>24</sup>	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico <sup>4</sup>
Al-Dewik e cols 2019 (Catar) <sup>25</sup>	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>5</sup>

Almuqbil e cols. 2019 (EUA) <sup>26</sup>	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>6</sup>
Yamada e cols. 2020 (Japão) <sup>27</sup>	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>2</sup>Medida dos desfechos não padronizadas. <sup>3</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>4</sup>Idades dos grupos não comparáveis, estudo longitudinal cujos resultados foram coletados retrospectivamente, dificultando a padronização das medidas; os autores não apresentam o número de resultados recuperados por ponto de coleta. <sup>5</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>6</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas. <sup>7</sup>Idades dos grupos não comparáveis; medida dos desfechos não padronizadas.

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Neste PTC, foram definidos como desfechos primários: óbito por complicações da doença, internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações, incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar e qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. Destes, não foram encontradas evidências apenas para internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações. Com relação às complicações ou condições resultantes da doença, foi possível avaliar a evidência disponível para todas: alterações oftalmológicas; eventos tromboembólicos; prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual; prejuízos no estado nutricional; redução na densidade mineral óssea; alterações neuropsiquiátricas; escoliose; crises convulsivas.

Como desfechos secundários foram incluídos: efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado), todos os efeitos adversos da triagem (incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo) e todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos). Para estes, foram encontrados apenas evidências sobre efeitos adversos da triagem.

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados sem restrição de tempo de acompanhamento. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise, portanto os resultados são apresentados descritivamente.

### Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Redução do número de óbitos por complicações da doença

Apenas três estudos descrevem diferenças no número de óbitos entre os grupos diagnóstico precoce e diagnóstico tardio, sendo a frequência maior no grupo de diagnóstico tardio, geralmente decorrentes de complicações da doença. No estudo de **Taylor e cols. (1998)**<sup>21</sup>, um paciente do grupo diagnóstico sintomático evoluiu para óbito após AVC isquêmico (pobre adesão ao tratamento) e nenhum paciente do grupo diagnóstico precoce evoluiu para óbito. O estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>25</sup> descreve que 4/69 (5,7%) dos pacientes do grupo com diagnóstico tardio desenvolveram eventos

tromboembólicos que resultaram em óbitos na vida adulta (adesão ao tratamento não descrita), o que não ocorreu no grupo com diagnóstico precoce. Já no estudo de **Yamada e cols. (2020)**<sup>27</sup>, 3/9 (33%) pacientes evoluíram para óbito no grupo de diagnóstico tardio (AVC hemorrágico, pneumonia e causa desconhecida; adesão ao tratamento não descrita), enquanto no grupo de diagnóstico precoce não foram observados óbitos. Assim, considerando-se os três estudos em conjunto, não houve óbito por complicações da doença no grupo triagem neonatal (n= 0/72 pacientes avaliados) e houve 8 óbitos no grupo diagnóstico sintomático (n=8/95; 8,4%).

#### Redução da incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar

Os sete estudos relataram as complicações apresentadas por pacientes com HCU com diagnóstico precoce através de triagem neonatal (assintomáticos) e com diagnóstico tardio, quando sintomáticos, sendo a síntese das complicações apresentada no Quadro 8. A síntese das complicações apresentadas no estudo de **Mulvihill e cols. (2001)**<sup>22</sup> está descrita no Quadro 9, separadamente, por apresentar 4 grupos distintos e não apenas dois grupos como os demais estudos.

Quadro 8. Ocorrência de complicações descritas nos estudos incluídos nos grupos avaliados.

Grupo de complicações	Estudo	Triagem neonatal (n/N)	Não-Triagem Neonatal	Medida de efeito
Subluxação do cristalino	Taylor e cols. (1998)	1/19 (5%)	15/17 (88%)	--
	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	5/9 (55,5%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	61/69 (88,4%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	4/14 (28%)	8/11 (72%)	--
Miopia	Taylor e cols. (1998)	8/17 (47%)	7/8 (87%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	13/69 (18,8%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	0/14 (0%)	1/11 (9%)	--
Alterações oftalmológicas*	El Bashir e cols. (2015)	0/9 (0%)	18/23 (78%)	p<0,001
Eventos tromboembólicos	Taylor e cols. (1998)	0/17 (%)	4/17 (23%)	--
	Yamada e cols. (2020)	2/9 (22,2%)	4/9 (44,4%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	3/14 (21%)	3/11 (27%)	--
Prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual	Taylor e cols. (1998)	1/19 (5%)	2/17 (11%)	--
	Yamada e cols. (2020)	1/9 (11,1%)	7/9 (77,7%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	60/69 (86,9%)	--
QI (média)	El Bashir e cols. (2015)	101	66	p=0,002
	Al-Dewik e cols. (2018)	99,89	80,3	--



Grupo de complicações	Estudo	Triagem neonatal (n/N)	Não-Triagem Neonatal	Medida de efeito
Prejuízo no estado nutricional	Yamada e cols. (2020)			
Crises convulsivas	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	3/9 (33,3%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	Não disponível	10/69 (14,4%)	--
Alterações neuropsiquiátricas	Yamada e cols. (2020)	2/9 (22,2%)	1/9 (11,1%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	10/44 (22,7%)	56/69 (81,1%)#	--
Redução na densidade mineral óssea	Yamada e cols. (2020)	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	4/14 (28%)	3/11 (27%)	--
Escoliose	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	5/9 (55,5%)	--
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	35/69 (50,7%)	--
	Almukbil e cols. (2019)	1/14 (7%)	1/11 (9%)	--

\*Não detalhado o tipo de alteração oftalmológica. #Agressividade ou alterações de comportamento

No estudo de **Mulvihill e cols. (2001)**<sup>22</sup>, mesmo pacientes diagnosticados a partir de triagem neonatal que deixaram de aderir ao tratamento apresentam benefício com o diagnóstico precoce em relação aos pacientes com diagnóstico tardio: os pacientes triados apresentam menores taxas de subluxação de cristalino e de redução de acuidade visual.

Quadro 9. Incidência de complicações nos diferentes grupos avaliados (**Mulvihill e cols., 2001**<sup>22</sup>).

Desfecho avaliado	Grupo avaliado			
	Triagem com tratamento adequado	Triagem sem tratamento adequado	Falso-negativos	Diagnóstico sintomático sem tratamento adequado
Responsivos à piridoxina	0/15	0/6	1/9 (11,1%)	3/5 (60%)
Subluxação de cristalino	0/15 (0%)	3/6 (50%)	9/9 (100%)	5/5 (100%)
Baixa Acuidade Visual	0/15 (0%)	3/6 (50%)	7/9 (77,7%)	5/5 (100%)
Outras complicações	Não disponível	2/6 osteoporose 1/6 evento tromboembólico	Não disponível	Não disponível

Em estudo de **El Bashir e cols. (2015)**<sup>23</sup>, apesar das diferenças entre os grupos relatadas no Quadro 8, vale ressaltar que os autores levantam a hipótese de que, provavelmente, uma parcela significativa da performance inferior nos testes cognitivos dos pacientes do grupo controle possa ser atribuída aos seus problemas visuais, decorrente de um possível prejuízo na aprendizagem global. A função cognitiva foi avaliada nos pacientes incluídos usando a Stanford-Binet Intelligence Scale (versões 4 e 5), assim como no estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>25</sup>.

**Purcell e cols. (2017)**<sup>24</sup> descreveram que os pacientes com HCU diagnosticados tardiamente apresentaram maior peso e estatura (efeito estimado do peso de +4,97 Kg,  $p=0,0058$  e efeito estimado da altura de +7,97 cm,  $p=0,0204$ ). Pode-se pensar em justificar o acréscimo na altura como uma característica "marfanoide", conferida aos indivíduos com HCU não tratada. No entanto, a hipótese não pode ser corroborada já que os pacientes não são mais magros. O Índice de Massa Corporal (IMC) de ambos os grupos aos 18 anos também foi semelhante ( $p=0,4636$ ). Além disso, a taxa de crescimento entre os dois grupos além dos 10 anos de idade não apresentou diferença significativa.

Verificou-se ainda que 77% ( $n=10$ ) dos participantes com diagnóstico tardio e 75% ( $n=25$ ) dos participantes com diagnóstico por triagem cresceram dentro da faixa de altura média dos pais. Entre aqueles que cresceram mais que a faixa de altura média dos pais estão: 2 (15,4%) participantes do grupo de diagnóstico tardio e 6 (16,7%) do grupo triado. Nenhum participante do grupo de diagnóstico tardio cresceu menos que a média dos pais, enquanto 2 (5,6%) participantes do grupo triado que não atingiram a média de altura dos pais aos 18 anos.

No estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>25</sup> foi demonstrada correlação negativa significativa entre tempo para diagnóstico e Quociente Intelectual (QI) ( $r = -.636$ ,  $n = 89$ ,  $p \leq .001$ ) (forte), indicando que quanto mais precoce o diagnóstico, maior o QI desses pacientes. Apesar de o estudo descrever presença de anormalidades cardiovasculares no grupo diagnóstico tardio apenas, não fica claro se essas anormalidades são eventos tromboembólicos, sendo optado pela sua não-descrição neste relatório.

A síntese das complicações apresentadas no estudo de **Almuqbil e cols. (2019)**<sup>26</sup> está descrita no Quadro 8. Os sintomas psiquiátricos não estão incluídos no quadro uma vez que cada paciente poderia apresentar mais de uma manifestação clínica. A presença de sintomas psiquiátricos foi associada com idade mais avançada ao diagnóstico ( $r=9,07$ ,  $p=0,065$ ) e pacientes diagnosticados pela triagem neonatal foram menos propensos a apresentarem sintomas psiquiátricos ( $X^2 = 3,9$ ,  $p=0,048$ ; Fisher's exact, 1-tailed  $p=0,058$ ). Ressalte-se que os pacientes poderiam apresentar mais de um sintoma psiquiátrico, devendo-se levar em consideração esse aspecto para a interpretação dos resultados. Não foi encontrada diferença no número ou no tipo de sintomas psicológicos entre os pacientes diagnosticados por triagem neonatal com tratamento precoce em comparação aos diagnosticados e tratados após 2 anos de idade.

O estudo de **Yamada e cols. (2020)**<sup>27</sup> descreve que os pacientes com diagnóstico por triagem neonatal manifestaram menos sintomas cardiovasculares, porém, todos os pacientes desse grupo são tratados preventivamente com aspirina, o que não ocorreu no grupo de diagnóstico sintomático. Ressalta-se ainda, que há diferença de idade entre os grupos triagem neonatal e diagnóstico sintomático. Além disso, a forma de aferição do grau de deficiência intelectual não é clara, devendo-se levar em consideração isso na interpretação dos resultados.

Em resumo, apesar da heterogeneidade das amostras e de outras limitações metodológicas, sugere-se que a triagem neonatal para HCU leva à redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados nas seguintes complicações de interesse definidas *a priori*: alterações oftalmológicas (especialmente subluxação de cristalino), prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual, alterações neuropsiquiátricas e escoliose.

### Qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado.

Apenas o estudo de **Al-Dewik e cols. (2018)**<sup>25</sup> avaliou qualidade de vida (QV) através de questionário validado (PedsQL) e descreve que o grupo com diagnóstico tardio (dado disponível para 60/69 pacientes avaliados) apresenta menor qualidade de vida com relação ao grupo com diagnóstico precoce (dado disponível para 34/44 pacientes avaliados) (média de  $96,5 \pm 3,6$  no grupo que realizou triagem neonatal vs média de  $82,6 \pm 13,5$ ). Além disso, o estudo demonstrou correlação negativa significativa entre tempo para diagnóstico e QV ( $r = -0,509$ ,  $n = 107$ ,  $p \leq 0,001$ ) (moderada), indicando que quanto mais precoce o diagnóstico, maior a QV desses pacientes. Os autores sugerem que essa diferença está relacionada a deficiências em diferentes domínios, incluindo físico, emocional, social, e escola, indicando que a triagem neonatal pode detectar precocemente e, assim, proporcionar aos pacientes tratamento e intervenções adequados. Essa diferença permaneceu significativa ao ajustar para a idade ao diagnóstico, mas desapareceu ao ajustar para a idade atual. Isso significa que a idade atual dos pacientes determina as diferenças nos níveis de QV.

### Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso-negativo

Apenas dois estudos descrevem efeitos adversos da triagem, através da descrição de resultados falso-negativos, ou seja, descrevem pacientes que não foram detectados na triagem neonatal. O estudo de **Mulvihill e cols. (2001)**<sup>22</sup> descreve pacientes que não foram detectados em triagem neonatal e que apresentaram complicações relevantes da doença como subluxação de cristalino e redução de acuidade visual (Quadro 8). Em estudo de **Yamada e cols. (2020)**<sup>27</sup>, relata-se a existência de falso-negativo em um paciente que foi submetido à triagem neonatal, porém recebeu o diagnóstico tardiamente quando sintomático, sendo seus dados analisados em conjunto com o grupo de diagnóstico tardio, sem especificar qual seria esse paciente para que o impacto desse falso-negativo pudesse ser quantificado.

### Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

Os resultados dos estudos avaliados sugerem que a triagem neonatal para HCU reduz a morbidade e mortalidade na HCU, além de possibilitar uma melhor qualidade de vida dos pacientes. No entanto, existem fatores que limitam a comparação entre os estudos, e, portanto, impedem conclusões mais robustas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia.

O efeito indesejável identificado foi a preocupação com resultados falso-negativos nos testes de triagem neonatal para HCU, revelada tanto em dois dos estudos incluídos nesta síntese quanto na literatura em geral, apresentada ao longo deste parecer.

## 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Todos os desfechos tiveram certeza de evidência *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas. Uma análise completa está disponível no Quadro 9.

QUADRO 9. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico a partir de triagem neonatal ao diagnóstico sintomático na Homocistinúria Clássica

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Triagem neonatal em sangue seco, colhido em papel-filtro	Diagnóstico sintomático de HCU	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Óbito por complicações da doença (desfecho primário)												
3	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	0/72 (0.0%)	8/95 (8,4%)	RR 0.077 (0.004 para 1.318)	84 menos por 1.000 (de -- para 27 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar (desfecho primário)												
7	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	A triagem neonatal para HCU leva a redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados.			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Qualidade de Vida (desfecho primário)												
1	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	O grupo com diagnóstico tardio (dado disponível para 60/69 pacientes avaliados) apresenta menor qualidade de vida com relação ao grupo com diagnóstico precoce (dado disponível para 34/44 pacientes avaliados); Média do escore PedsQL de 96,5±3,6 no grupo que realizou triagem neonatal vs média de 82,6±13,5.			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	

IC: intervalo de confiança; RR: Risco Relativo; a. corpo de evidências com alto risco de viés, devido à ausência de controle para fatores de confusão e outros problemas metodológicos; b. Pequeno tamanho amostral.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

HCU é uma doença rara, grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam nos primeiros anos de vida, sendo os pacientes geralmente diagnosticados a partir de alterações oftalmológicas. Seu tratamento tem como principal objetivo a diminuição da homocisteína total, visando a redução da morbidade e mortalidade pela doença.<sup>28</sup> A interpretação da evidência disponível deve levar esses fatos em consideração, como abaixo exposto.

Foram incluídos 7 estudos observacionais que avaliaram os desfechos primários elencados neste parecer (exceto internação hospitalar), com evidência de benefícios da triagem neonatal para HCU para todos eles. Os estudos descrevem maior frequência de óbitos em pacientes com diagnóstico na fase sintomática nos estudos que apresentaram óbitos durante seu seguimento. Ressalta-se que, apesar de em nenhum dos estudos incluídos foram descritos óbitos no grupo triagem neonatal, a amplitude de idade desse grupo de pacientes é inferior à do grupo diagnóstico sintomático. O mesmo foi observado para a frequência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar, especialmente nos seguintes desfechos de interesse definidas: alterações oftalmológicas (especialmente subluxação de cristalino), prejuízos no desenvolvimento cognitivo/deficiência intelectual, alterações neuropsiquiátricas e escoliose. No entanto, mesmo nos pacientes do grupo de triagem neonatal, alguns sintomas podem não ser evitáveis e os resultados a longo prazo podem piorar se o tratamento for interrompido.<sup>27</sup>

Com relação aos efeitos adversos da triagem, avaliado em apenas um estudo, os participantes com resultados falso-negativos experimentaram manifestações clínicas da doença equivalentes às de pacientes que não realizaram triagem neonatal, não sendo possível iniciar o tratamento de forma precoce e prevenir essas manifestações. A triagem pode produzir resultados falso-negativos em indivíduos responsivos à piridoxina, em pessoas em dieta pobre em proteínas ou em aleitamento materno.<sup>27</sup> Não foram descritas outras repercussões, de forma que os resultados não são suficientes para contraindicar a realização da triagem.

De acordo com os autores dos estudos incluídos, a triagem neonatal por MS/MS permitiu a detecção precoce de HCU e, portanto, o tratamento profilático para essas crianças foi realizado de maneira mais adequada e oportuna. É importante ressaltar que a tomada de decisão definitiva sobre a expansão dos programas de triagem neonatal também requer informações sobre os resultados potenciais do tratamento precoce dessas condições por meio de estudos de acompanhamento de crianças identificadas a partir do momento da instalação da ampliação do programa. Além disso, ressalta-se que, mesmo levado em consideração na avaliação do risco de vieses, quão comparáveis são os pacientes diagnosticados clinicamente ou por triagem em termos de genótipo e fenótipo bioquímico ao longo dos estudos incluídos é de difícil avaliação, também por diferenças no tempo de seguimento entre os grupos.

Assim, a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção de HCU reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos

adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico em fase sintomática. Esses resultados são baseados em evidências de certeza muito baixa, conforme revelado pela avaliação GRADE. Por fim, tão importante quanto à inclusão da triagem neonatal com MS/MS para a detecção de HCU é a correta orientação por equipe especializada do tratamento adequado a fim de evitar as complicações da doença. Os laboratórios responsáveis pela triagem neonatal deverão determinar adequadamente os seus pontos-de-corte para metionina e razão metionina/fenilalanina, de forma a tornar a adequar a sensibilidade do teste.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS, Brasília, maio de 2009. Brasília: MS; (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Estratégias de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
3. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016 out;17(10).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. 2019.
5. Poloni S, Hoss GW, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR, Leão EKEA, et al. Diagnosis and Management of Classical Homocystinuria in Brazil. *J Inborn Errors Metab Screen [Internet]*. 2018;6:232640981878890. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2326409818788900>
6. Stenson PD, Mort M, Ball E v, Chapman M, Evans K, Azevedo L, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet*. 2020 out;139(10):1197–207.
7. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 jun;8(6):e1214.
8. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017 jan;40(1):49–74.
9. 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. *Am J Hum Genet*. 1985 jan;37(1):1–31.
10. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis [Internet]*. 2014 nov 1;37(6):889–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9729-0>
11. Brasil. Resolução Normativa (RN) nº 563/2017, de 10 de novembro de 2017. Define doenças ultrarraras.
12. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr*. 1998 abr;157 Suppl:S84-7.
13. Keller R, Chrastina P, Pavlíková M, Gouveia S, Ribes A, Kölker S, et al. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis*. 2019 jan;42(1):128–39.
14. Zschocke J, Kebbewar M, Gan-Schreier H, Fischer C, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat [Internet]*. 2009;30(6):1021–2. Available from: <http://europemc.org/abstract/MED/19370759>
15. Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem*. 2004 out;50(10):1769–84.
16. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis*. 2015 nov;38(6):1007–19.
17. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard J v, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess*. 1997;1(7):i–iv, 1–202.
18. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology*. 2008 fev;40(2):104–15.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no. 981, de 21 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial da União* 21 mai 2014; Seção 1.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Lei no. 14,154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei no 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências. 2021; *Diário Oficial da União*.
21. Taylor RH, Burke J, O’Keefe M, Beighi B, Naughton E. Ophthalmic abnormalities in homocystinuria: the value of screening. *Eye (Lond)*. 1998;12 ( Pt 3a):427–30.
22. Mulvihill A, Yap S, O’Keefe M, Howard PM, Naughten ER. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS*. 2001 out;5(5):311–5.



23. el Bashir H, Dekair L, Mahmoud Y, Ben-Omran T. Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar. *JIMD Rep.* 2015;21:89–95.
24. Purcell O, Coughlan A, Grant T, McNulty J, Clark A, Devereil D, et al. Growth Patterns in the Irish Pyridoxine Nonresponsive Homocystinuria Population and the Influence of Metabolic Control and Protein Intake. *J Nutr Metab.* 2017;2017:8570469.
25. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis.* 2019 set;42(5):818–30.
26. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, Picker JD. Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genet Med.* 2019 ago;21(8):1827–31.
27. Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, Yamaguchi S. Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen.* 2020 jul;6(3).
28. Barić I, Kozich V, Fowler B. Disorders of Sulfur Amino Acid and Hydrogen Sulfide Metabolism. Em 2022. p. 365–9

## ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### Avaliação Econômica

#### **Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação econômica da detecção da Homocistinúria Clássica (HCU) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas. Esta avaliação foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3.RESUMO EXECUTIVO

**Avaliação Econômica:** propôs-se uma análise de custo-utilidade construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde, na perspectiva do SUS, tendo como população alvo todos os recém-nascidos (RN) no país.

Recentemente a CONITEC emitiu um parecer no qual recomenda a incorporação da espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) para a triagem neonatal da Deficiência de Acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Média (em inglês MCADD) e da fenilcetonúria (PKU), como a triagem para homocistinúria clássica (HCU) seria neste mesmo equipamento e com o uso do mesmo kit reagente utilizado estas duas doenças (MCADD e PKU), não haverá gasto adicional com a primeira etapa da triagem (1ª amostra) quando todos os RNs são testados. O custo adicional em triagem, com a possível inclusão da HCU na triagem neonatal, advém da necessidade repetir inicialmente, o teste em MS/MS, através de uma 2ª coleta. Os pacientes com diagnóstico de HCU devem ser tratados, seguindo-se o PCDT específico para esta doença.

O valor obtido ao se calcular o custo incremental da adoção da estratégia de triagem neonatal de HCU dividido pelo incremento na efetividade (na forma de utilidade) é 2.818,95/19,80, resultando em uma RCEI de R\$ 142,39/QALY. Em síntese, os resultados encontrados mostram que há um incremento relevante em anos de vida associados à melhor qualidade de vida, por um custo incremental relativamente baixo.

## 4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A homocistinúria clássica (HCU, OMIM #236200) ou deficiência de cistationina  $\beta$ -sintase (C $\beta$ S, EC 4.2.1.22) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva (1). Esta representa o distúrbio mais frequente do metabolismo da metionina. As anormalidades bioquímicas resultantes (hipermetioninemia, hiperhomocisteinemia e diminuição de cisteína) resultam em comprometimento ocular (subluxação do cristalino ou ectopia *lentis*, miopia, glaucoma, descolamento de retina, entre outros), comprometimento do sistema esquelético (escoliose, *pectus excavatum*, osteoporose, membros longos, hábito marfanóide), vascular (tromboembolismo, *flush* malar, livedo *reticularis*) e atraso no desenvolvimento ou deficiência intelectual, entre outros (2,3). Mais de 228 variantes patogênicas foram identificadas no gene C $\beta$ S, sendo a transição c.833T>C (p.Ile278Thr) a mais frequente no Brasil (4). As manifestações clínicas podem ser notadas a partir do terceiro ano de vida, porém há relatos de casos em que somente se identificou a doença na fase adulta (5).

Em outubro de 2022, foi discutida, aprovada e encaminhada para Consulta Pública pela CONITEC (6) a recomendação preliminar de incorporação da espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a triagem da deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; OMIM #20145) em conjunto com a triagem para fenilcetonúria (PKU)— o método atual de triagem para PKU é a imunofluorimetria, mas o referido PTC prevê que com a incorporação da triagem por MS/MS, ocorra uma troca na técnica e ambas as doenças (MCADD e PKU) sejam triadas em conjunto por espectrometria de massas (MS/MS).

Sendo assim, a eventual incorporação da HCU na triagem a ser realizada, da HCU não implicará em gastos adicionais de nota para a sua realização. O mesmo cartão de papel filtro, com as gotas de sangue coletadas dos pés dos neonatos, o mesmo kit diagnóstico e reagentes podem ser utilizados para testar estas 3 doenças genéticas (HCU, MCADD e PKU) a um só tempo e com o mesmo custo da testagem isolada de uma delas por esta técnica (um valor de R\$ 25,00 segundo o levantamento da SAES). Porém os pacientes tiverem a 1ª amostra da triagem realizada, alteração indicando a possibilidade de HCU, tem de repetir o mesmo teste de triagem (a chamada 2ª coleta).

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), propôs-se uma análise de custo-utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (7,8).

As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no QUADRO 1 (a seguir):

**QUADRO 1. Características principais da avaliação econômica**

<b>População-alvo e subgrupos</b>	Todos os recém-nascidos no país,
<b>Tipo de estudo</b>	A avaliação escolhida foi custo-utilidade
<b>Perspectiva do estudo</b>	SUS
<b>Horizonte temporal</b>	77 anos, a atual expectativa média de vida do brasileiro segundo o IBGE
<b>Taxa de desconto</b>	5 % ao ano.
<b>Escolha dos desfechos de saúde</b>	A frequência de complicações (luxação de cristalino, eventos tromboembólicos e óbitos—relacionados a eventos tromboembólicos e/ou vasculares) naqueles com MCADD, comparando-se os grupos de pacientes com HCU: submetidos a triagem neonatal para a doença e não submetidos a triagem neonatal (prática atual).
<b>Mensuração da efetividade</b>	A efetividade (na forma de utilidade) foi avaliada com base na comparação das frequências das complicações da MCADD nos grupos submetidos a triagem com aqueles não triados para esta doença
<b>Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)</b>	Anos de vida ajustado por qualidade (QALY)
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	Os custos diretos de avaliações, consultas médicas e de demais profissionais de saúde, de internação na emergência, no setor de internação hospitalar e do tratamento para as complicações (luxação de cristalino e evento tromboembólico) a reabilitação foram obtidos no DATASUS, SIGTAB, Tabela SUS, SIASG, da portaria 981/2014 e da literatura avaliada. Em relação ao custo da triagem por MS/MS, os valores foram fornecidos pela equipe da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, do Ministério da Saúde (CGSH/DAET/SAES/MS).
<b>Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$).
<b>Método de modelagem</b>	Optou-se por um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com ciclos anuais.

## 5. METODOLOGIA

### População alvo

A população alvo corresponde a todos os recém-nascidos, nascidos no Brasil. Segundo dados do IBGE o número de nascidos vivos no Brasil em 2021 foi de 2.673.913, a taxa de natalidade brasileira estimada em foi de 13,79/1.000 habitantes (9).

Ainda, segundo o Ministério da Saúde, atualmente são testadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) cerca de 2,4 milhões de crianças ao ano, cerca de 80% de todos os nascidos vivos no país (10).

Dentro da população de nascidos vivos no Brasil, a frequência estimada daqueles com aqueles com HCU seria de 1:100.000 nascidos-vivos, conforme Moorthie et al (11), redundando em cerca de 24 a 26 crianças com HCU nascidas por ano no Brasil.

### Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS

## Comparadores

Foram definidos 2 grupos de comparação:

- c) Recém-nascidos com HCU que não foram submetidos à triagem neonatal para HCU (= cenário atual do PNTN), e que foram diagnosticados a partir de suspeita clínica ou de manifestações clínicas;
- d) Recém-nascidos com HCU identificados em fase assintomática, a partir de triagem neonatal por MS/MS.

## Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de 77 anos, a expectativa de vida medida do brasileiro, segundo o IBGE (9).

## Taxa de desconto.

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicaram-se taxas de 5% de desconto ao ano.

## Desfechos de interesse propostos

Foram utilizados no modelo: morte (secundária a evento tromboembólico ou vascular), luxação de cristalino, evento tromboembólico e estado assintomático.

## Utilidade

A unidade utilizada no modelo para avaliar a efetividade da triagem neonatal foi de anos de vida ajustado por qualidade (QALY), estes valores foram extraídos da literatura (12,13). Estes valores são apresentados no QUADRO 2.

## Desfechos de interesse

As probabilidades para os desfechos selecionados foram calculadas com base nos achados da revisão da literatura feita para o atual documento técnico (Ver '**Parecer Técnico-Científico**').

A estrutura do modelo de estados transicionais adotados está representada na FIGURA 1. Para os cálculos utilizou-se o programa TreeAge Pro 2020.

Foi calculada também, através do TreeAge Pro 2020 a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as duas opções avaliadas (HCU com triagem e sem triagem).

## Custos

O custo do exame MS/MS, adveio de cotação feita pelo SAES/MS (valor de R\$ 25,00). Para análise de sensibilidade do custo do referido exame, foi usada uma cotação em um fornecedor de kit de testes de triagem para uso em MS/MS, que provê um laboratório de um centro de referência de genética num hospital de referência (testes feitos em ambiente

de pesquisa- comunicação pessoal). Um kit de cerca de R\$ 30 mil, deveria ser capaz de realizar 900 testes, adotou-se, no entanto, uma perda de cerca de 10-12%, tendo sido calculado então que cada kit realizaria 800 testes, sendo o valor em torno de R\$ 40,00 por teste de espectrometria de massas em tandem (MS/MS) considerado como o custo máximo (FIGURA 2).

O valor do equipamento não foi incluído nos custos, uma vez que, caso o teste seja incorporado ao SUS, a aquisição do equipamento é de responsabilidade de outras esferas e formas de financiamento público, aquisição que é ainda precedida de solicitação da sua inclusão na RENEM, junto ao Fundo Nacional de Saúde. O papel filtro, por sua vez, já é regularmente usado na testagem feita atualmente no Programa de Triagem Neonatal.

Os custos adotados para hospitalizações advindas de tromboembolismo, do tratamento da luxação de cristalino foram obtidos da tabela SUS, TABNET-DATASUS (14). O valor da consulta de avaliação genética para aqueles que recebem o diagnóstico de HCU foi extraída da portaria 981/2014 (15).

Os custos do tratamento dos eventos tromboembólicos e da luxação de cristalino seguiram o descrito no item a seguir ('Tratamento')

## Tratamento

Adicionalmente para uso no modelo de Markov foram calculados custos para o tratamento do evento 'episódios tromboembólicos': para tais se considerou cinco dias de hospitalização para uso de enoxaparina, com uso sequencial de varfarina e necessidade de exames de 'tempo de protrombina' ao longo do tempo de uso deste. Segundo as recomendações nacionais de 2022, conjuntas da sociedade brasileira de Cardiologia, internacionais para tratamento destes, o uso do anticoagulante oral (varfarina) foi contabilizado por 6 meses (16), foi ainda incluído o uso contínuo de AAS após o episódio de tromboembolismo, seguindo as recomendações para tratamento do HCU contidas no PCDT específico (17).

Outro aspecto importante é que a fórmula metabólica indicada para o pacientes com HCU (forma não responsiva a piridoxina) está contemplada no PCDT de 2019 (17) e tendo sido avaliada tecnicamente em parecer técnico específico de 2018 (18). Segundo a literatura, dentre os pacientes com HCU triados no período neonatal, cerca de 80% (78%) são do grupo "não responsivo a piridoxina"; já em pacientes diagnosticados por suspeição clínica este valor varia em torno de 42% (3- 5). Estes pacientes devem ser tratados com a fórmula metabólica isenta de metionina. No modelo adotou-se 85% de pacientes que necessitariam uso da fórmula metabólica no grupo submetido a triagem neonatal e de 40% no grupo dos pacientes com diagnóstico por suspeição clínica.

Em relação ao tratamento da luxação de cristalino, adotaram-se as recomendações dos artigos de Brow et al (19,20) e por simplificação, no modelo, optou-se por incluir apenas uma forma de tratamento para todos: a terapia adotada para todos os casos foi a facoemulsificação com implante de lente intra-ocular/LIO (19,20).

Todas as variáveis utilizadas no modelo de Markov se encontram no QUADRO 2, a seguir.



**QUADRO 2. Variáveis utilizadas no Modelo de Markov (custos, probabilidades e utilidades)**

Variáveis	Valor	Variação	Fonte dos dados
<b>Custos</b>			
Custo internação para TBE (5d)	698,00	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo enoxaparina 60mg	20,29	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo varfarina 5mg	0,07	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo exames TP	2,73	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo AAS 100mg	0,05	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo avaliação geneticista	800,00	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo Avaliação GeneticistaPacInternado	600,00	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo oftalmologista-avaliação com exames	57,74	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo facoemulsificação com implante de LIO	771,60	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
Custo enoxaparina 60mg	20,29	(±10%)	Tabela SUS— TABNET DATASUS (14)
2ª coleta para HCU para Tandem	25,00	20,00- 40,00	*
Custo avaliação Geneticista para diagnóstico e avaliação EIM (ambulatorial)	800,00	(±10%)	Portaria nº. 981, de 21 de maio de 2014 (15)
<b>Utilidade-QALY</b>			
Utilidade_sem complicações.Triado	0,90	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al (12,13)
Utilidade_sem complicações.NTriado	0,80	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al (12,13)
Utilidade_tromboembolismo (TBE)	0,75	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al (12,13)
Utilidade_Alt visão moderada_(p.Luxação Cristalino).	0,77	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al (12,13)
Utilidade_Alt visão grave_(p.Luxação Cristalino).	0,54	±0,05	Tiwana et al, Carrol et al (12,13)
<b>Probabilidades de desfechos</b>			
Probabilidade de óbito(associado a eventos TBE e vasculares)-triados	0**	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico-científico
Probabilidade de óbito(associado a eventos TBE e vasculares)-não triados	0,116	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de luxação de cristalino-triados	0,058	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de luxação de cristalino- não triados	0,839 <sup>&amp;</sup>	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de tromboembolismo (TBE)-triados	0,119	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico
Probabilidade de tromboembolismo (TBE)-não triados	0,297	±10%	Dados compilados pelo atual Parecer Técnico

\* Estimativa fornecida pela SAES/MS (no valor de R\$ 25,00).

\*\* Adotou-se uma taxa de mortalidade de 1% ao invés de 0 para os cálculos no modelo.

& Como os eventos não são exclusivos em pacientes com HCU e a adoção de tal taxa resultaria numa probabilidade acima de 100% no grupo de não-triados, aplicou-se uma correção matemática de proporcionalidade.

TBE- tromboembolismo, TP- tromboembolismo, LIO- lente intra-ocular, HCU- homocistinúria clássica, EIM- erro inato do metabolismo, QALY- Quality Adjusted Life Year.

## Pressupostos do Modelo

- I. A história natural e possíveis eventos foram considerados semelhante independente do sexo.
- II. Adotaram-se, para o modelo de Markov (que por definição tem ciclos temporais fixos) taxas médias, relatadas na literatura tanto para mortalidade, quanto para as morbidades associadas. As probabilidades de transição utilizadas foram aquelas relatadas no atual documento técnico, no “parecer Técnico-científico” a partir da compilação dos levantados na literatura nos artigos de Taylor et al, 1998 (21); Al Dewik et al, 2019 (22); Almukbil et al, 2019 (23) e Yamada et al, 2020 (24) (QUADRO 3).
- III. A despeito da complexidade da HCU, adotou-se o princípio de que os pacientes apresentavam um tipo de padrão de manifestação da doença, durante o tempo de cada ciclo. Ainda sobre este ponto, adotou-se a impossibilidade de concomitância de eventos a um só tempo, em um mesmo indivíduo, segundo os princípios dos modelos markovianos.
- IV. Definiu-se que as probabilidades para cada evento não se alteravam ao longo do tempo ou do momento em que ocorriam.
- V. Baseando-se na literatura (4,6), para os pacientes com HCU triados no período neonatal admitiu-se que 80% seriam do grupo “não responsivo a piridoxina”. No grupo com diagnóstico de HCU posterior, por suspeição clínica utilizou-se 50%. Estes pacientes devem receber, para tratamento, a fórmula metabólica isenta de metionina (17,18).
- VI. As utilidades utilizadas, foram encontradas na literatura, nos artigos de Tiwana et al, 2012 e Carroll et al, 2006 (12,13).
- VII. Os ciclos utilizados no modelo foram de 1 ano, pois os desfechos de maior interesse no modelo foram em sua maioria reportados como taxas de ocorrência ao longo de 1 ano.
- VIII. O custo do tratamento foi computado para ambos os grupos analisados (triados e não triados), seguindo-se as proporções esperadas de pacientes ‘não responsivos a piridoxina’ nos grupos triados e não triados.
- IX. Para os custos adotou-se uma distribuição gama, para as probabilidades e utilidades uma distribuição beta.

**QUADRO 3- Ocorrência de complicações descritas nos estudos incluídos nos grupos avaliados.**

Grupo de complicações	Estudo	Triagem neonatal (n/N)	Não-Triagem Neonatal (n/N)
Subluxação do cristalino	Taylor e cols. (1998)	1/19 (5%)	15/17 (88%)
	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	5/9 (55,5%)
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	61/69 (88,4%)
	Almukbil e cols. (2019)	4/14 (28%)	8/11 (72%)
Eventos tromboembólicos	Taylor e cols. (1998)	0 /19 (0%)	4/17 (23%)
	Almukbil e cols. (2019)	3/14 (21%)	3/11 (27%)
	Yamada e cols. (2020)	2/9 (22,2%)	4/9 (44,4%)
Óbito (associado a eventos tromboembólicos ou vasculares, ex. TEP, AVC)	Taylor e cols. (1998)	0/19 (0%)	4/17 (23,5 %)
	Al-Dewik e cols. (2018)	0/44 (0%)	3/69 (4,3 %)
	Yamada e cols. (2020)	0/9 (0%)	4/9(44,4%)

TEP- tromboembolismo pulmonar, AVC- acidente vascular cerebral

### Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade, conduzida através de uma simulação de Monte Carlo, no TreeAge, foi realizada a fim de verificar possíveis mudanças no RCEI final.

Para os valores mínimos e máximos foram utilizados os descritos na literatura; os custos foram variados em  $\pm 10\%$  de forma arbitrária (exceto pelo custo da MS/MS, cujo valor máximo escolhido foi baseado na cotação realizada pela

equipe elaboradora do PTC— FIGURA 2). As probabilidades foram também submetidas a variações de  $\pm 10\%$  e os valores de utilidade a  $\pm 0,05$ . Toda a modelagem foi feita no programa TreeAge Pro 2020.

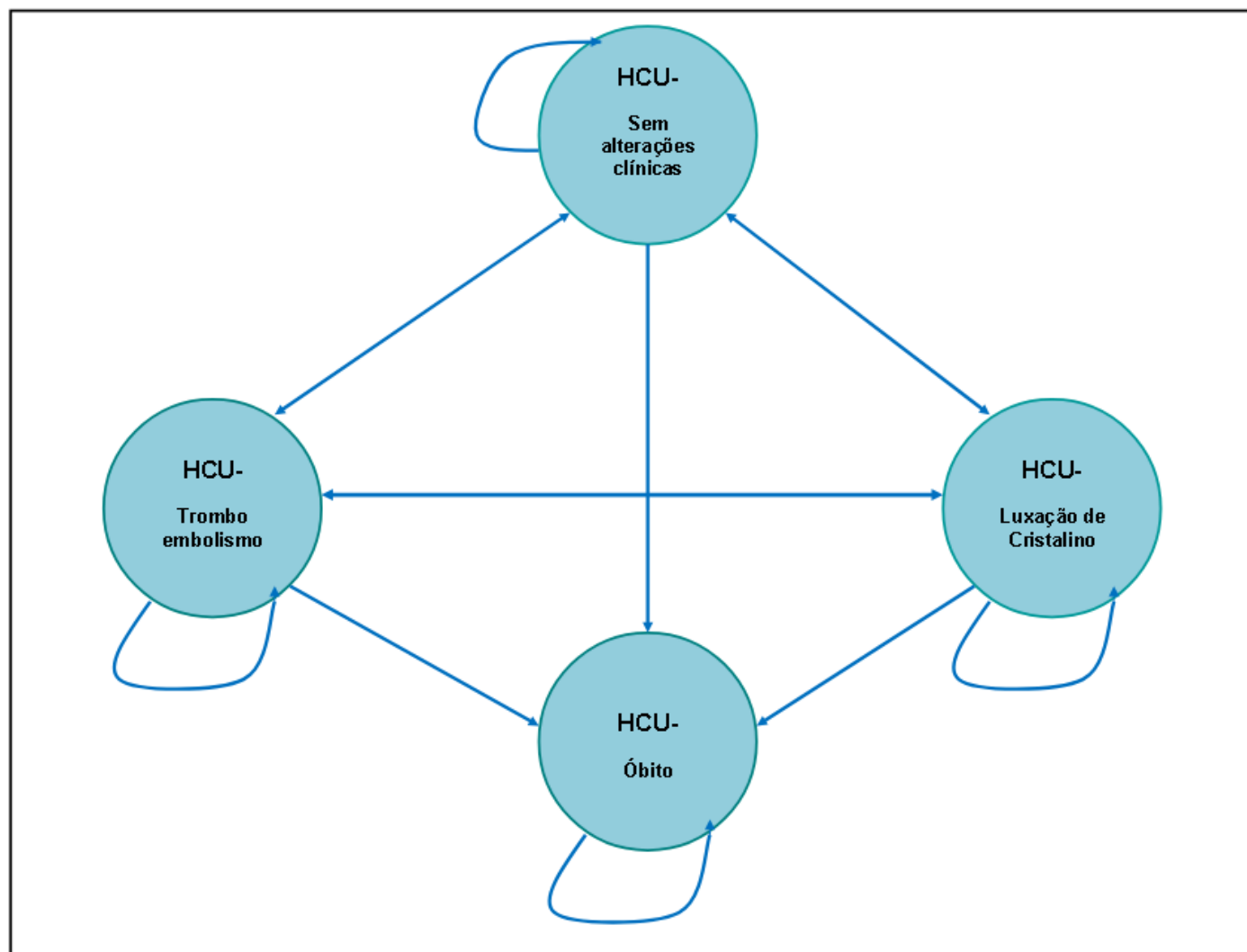


FIGURA 1. Estados possíveis daqueles com HCU, utilizados no Modelo de Markov.

## 6. RESULTADOS

Os estados possíveis dentro do modelo construído estão representados na FIGURA 1.

O modelo de Markov completo que foi desenhado para a análise, pode ser visto representado na FIGURA 2. Esta mostra os dois 'braços' avaliados: a) pacientes submetidos à triagem neonatal com MS/MS (que tiveram o resultado da 1ª coleta para HCU positivo e necessitam passar pela 2ª coleta) e; b) pacientes com HCU com diagnóstico posterior, por suspeita clínica e não por triagem (realidade atual).

A FIGURA 3 representa a análise de custo-efetividade (na forma de utilidade) empreendida, indicando que a estratégia de triagem não se encontra dominada, sendo, portanto, custo-efetiva. Os valores de custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER), entre as duas estratégias de triagem avaliadas estão no QUADRO 3.

A FIGURA 4 representa a análise probabilística empreendida e indica que a imensa maioria dos valores encontrados se mantém no quadrante superior direito. A FIGURA 5 representa a curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade *vs willingness-to-pay*, esta é favorável à adoção da triagem por MS/MS para HCU.

De acordo com a análise empreendida, a diferença entre adotar a triagem neonatal para HCU com MS/MS implica num custo incremental de R\$ 2.818,95 quando se compara a utilização de triagem para HCU neonatal em comparação com a não-realização da triagem neonatal para esta doença, no entanto, a efetividade comparada da triagem por MS/MS foi também superior à estratégia de não triar esta doença, havendo um incremento de cerca de 20 pontos nesta. Por fim, a RCEI encontrada foi de R\$ 142,39/QALY.

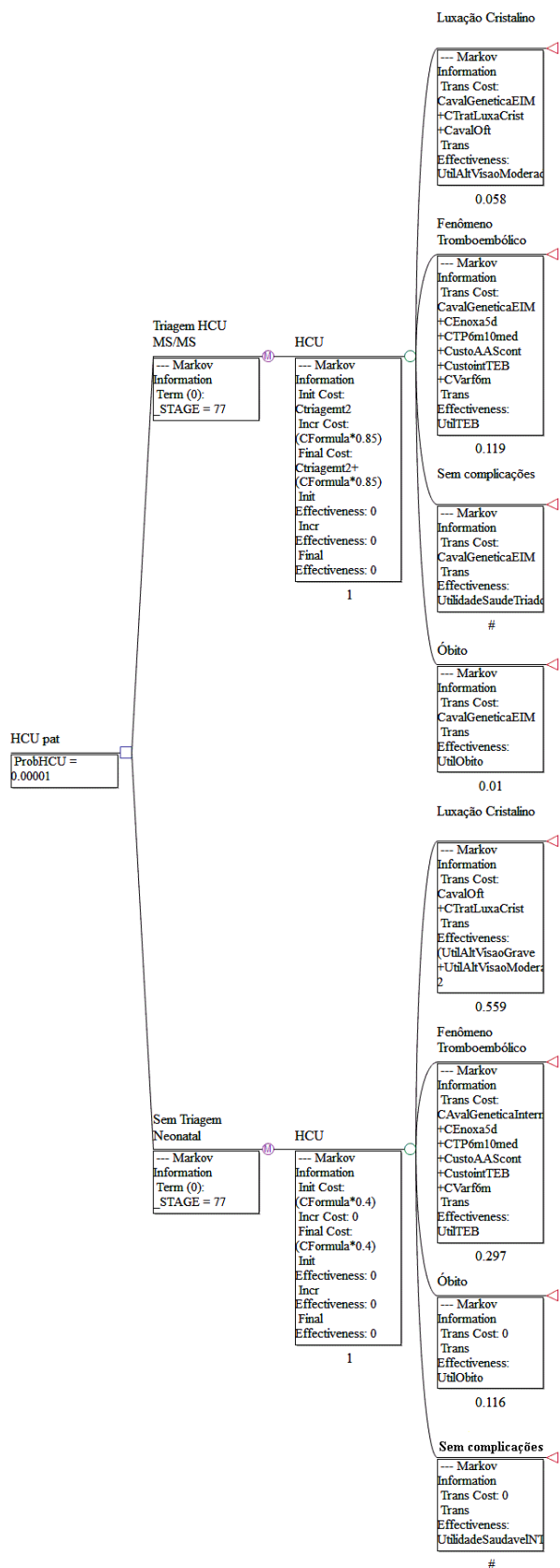


FIGURA 2. Modelo de Markov construído para avaliação econômica da inclusão da triagem neonatal para HCU MS/MS.

### Cost-Effectiveness Analysis

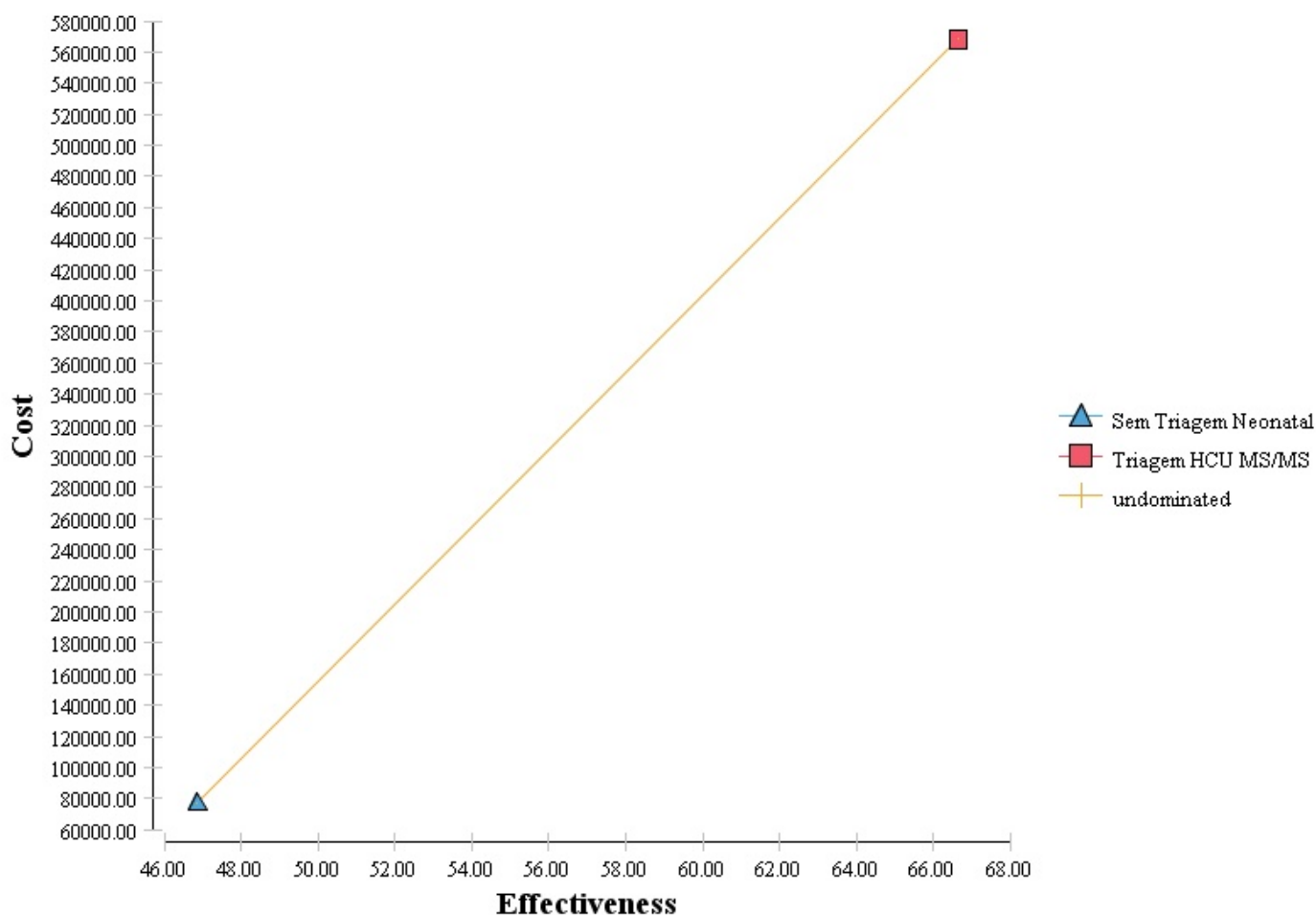


FIGURA 3. Análise de custo-efetividade (utilidade) da adoção da triagem neonatal para HCU, comparada com a não adoção da triagem.

QUADRO 4. Razão de Custo-efetividade e Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI/ICER) entre as opções de avaliadas (com e sem triagem para HCU)

Rank	Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI/ICER
Não-dominado						
1	Sem Triagem HCU (atual)	71.318,24	0	46,79	0	
2	Triagem HCU por MS/MS	74.138,30	2.818,95	66,60	19,80	142,39/QALY
(todos não-dominados)						

### Incremental Cost-Effectiveness, Triagem HCU MS/MS v. Sem Triagem Neonatal

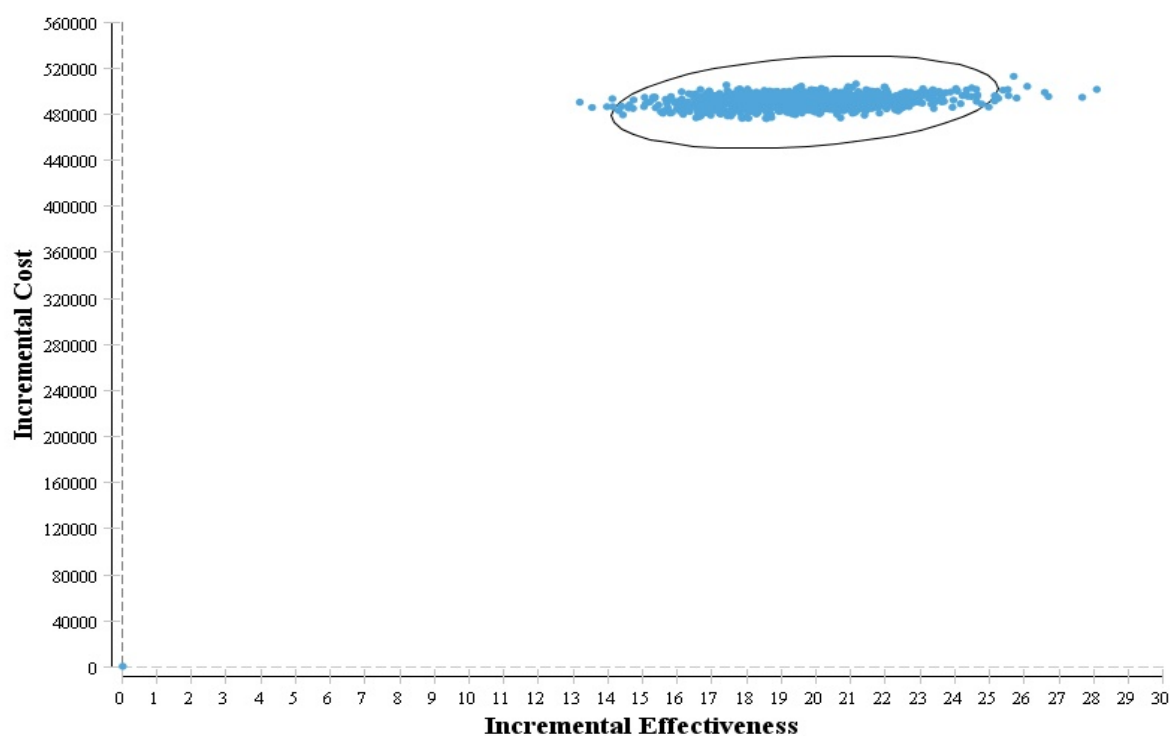


FIGURA 4. Diagrama representando a análise de sensibilidade probabilística do ICER

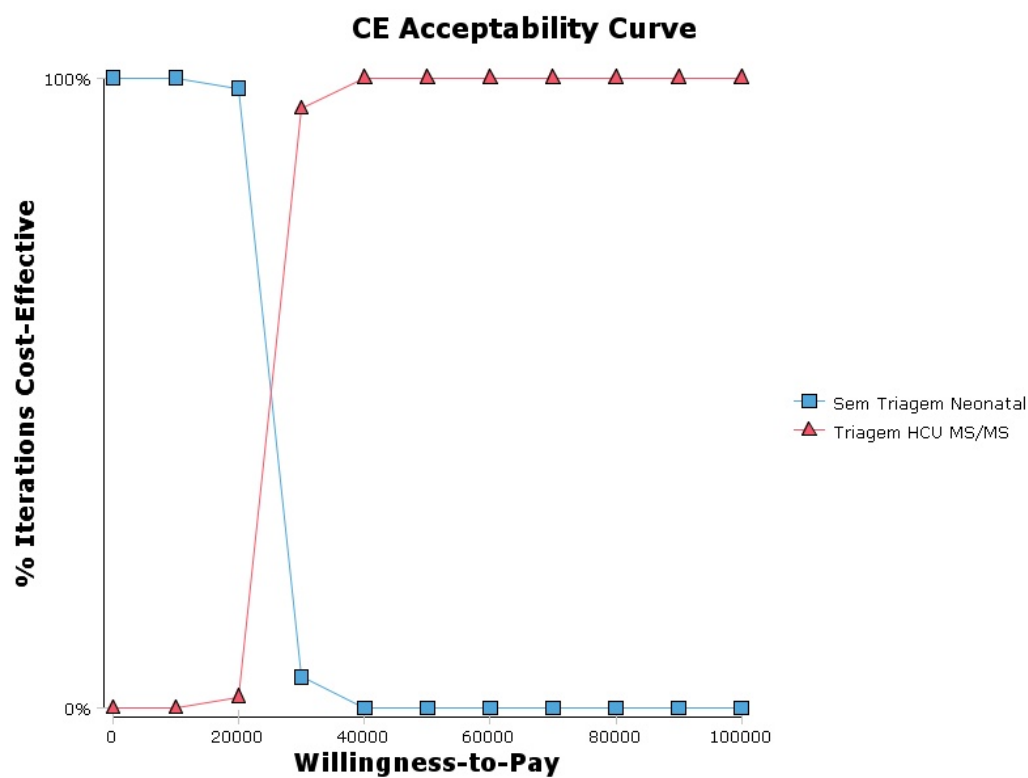


FIGURA 5. Curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade vs *willingness-to-pay*



## 7.DISSCUSSÃO

O valor obtido ao se calcular o custo incremental da adoção da estratégia de triagem neonatal de HCU dividido pela incremento na efetividade (na forma de utilidade) é R\$ 2.818,95/19,80, resultando em uma RCEI de R\$ 142,39/QALY, um valor muito inferior àquele proposto pela OMS (que é de 3 vezes o valor do PIB per capita) ou àqueles que vêm sendo considerados no documento sobre limiares de custo e efetividade que se encontra atualmente em consulta pública na CONITEC (25), sendo o ganho oferecido àqueles com HCU muito relevante, ainda mais se considerarmos que a análise utilizada levou em conta aspectos de qualidade de vida destes pacientes. Assim, os resultados encontrados mostram que há um incremento relevante em anos de vida associados à melhor qualidade de vida.

Ao receberem o diagnóstico no nascimento, e não em média aos 10 anos de idade, como indica o estudo de Poloni et al (2), realizado com pacientes brasileiros com HCU, estas crianças são tratadas precocemente e têm grande probabilidade de se desenvolverem bem, com riscos bem menores de complicações como luxação de cristalino e eventos tromboembólicos, tornando-se adultos com boa saúde geral e plenamente produtivos.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2016.;17(10):1733. doi: 10.3390/ijms17101733.
2. Poloni S, Hoss GW, MD, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR et al. Diagnosis and Management of Classical Homocystinuria in Brazil: A Summary of 72 Late-Diagnosed Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening.* 2018; 6: 1–6. DOI: 10.1177/2326409818788900
3. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: 1–31. Hoss GRW, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(6): e1214. doi: 10.1002/mgg3.1214
4. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(1):49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.
5. Reunião da CONITEC número 113, em 05/10/2022. Comunicação pessoal (Discussão em plenário, conclusões após apresentação do Relatório: “V Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
7. Ribeiro RA, Neyllof JL, Itria A, Santos VCC, Viana CMM, da Silva EN, Elias FTS, Wichmann RM, Souza KM, Cruz LN, Azeredo-da-Silva ALF. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Bras Econ Saúde.* 2016;8(3):174-84.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Projeção da expectativa média de vida do Brasileiro [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: [https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box\\_popclock.php](https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php).
9. Brasil. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Educomunicação em doenças raras: Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) [acesso em 7 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educucomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho>.
10. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis.* 2014. DOI 10.1007/s10545-014-9729-0
11. Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-Effectiveness of Expanded Newborn Screening in Texas. *Value in Health.* 2012; 15: 613–621
12. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive Cost-Utility Analysis of Newborn Screening Strategies. *PEDIATRICS.* 2006; 117(5): S287-95.
13. TABNET DATASUS [homepage da internet]. Conecte SUS [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 981, de 21 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial da União* 21 mai 2014; Seção 1.
15. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SN, Alcantara ML, Saleh MH, et al. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022 (Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC/SBC), Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) e Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN). Joint Guideline on Venous Thromboembolism – 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(4):797-857
16. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. 2019. Em [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_Homocistinuria\\_Classica\\_CP\\_61\\_2019.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Homocistinuria_Classica_CP_61_2019.pdf)
17. CONITEC. Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. Relatório de Recomendação. 2018. Em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/cosultas/relatorios/2018/ptc\\_fmim\\_homocistinuria\\_2018\\_cp.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/cosultas/relatorios/2018/ptc_fmim_homocistinuria_2018_cp.pdf).
18. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):204-23. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00457-5.
19. Brown GC, Brown MM, Sharma S. Value-based medicine: evidence-based medicine and beyond. *Ocul Immunol Inflamm.* [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term="Ocul+Immunol+Inflamm"\[jour\]&sort=date&sort\\_order=desc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term="Ocul+Immunol+Inflamm"\[Title+Abbreviation](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14566642/> 2003; 11(3):157-70. doi: 10.1076/ocii.11.3.157.17355.
20. Taylor RH, Burke J, O'Keefe M, Beighi B, Naughton E. Ophthalmic abnormalities in homocystinuria: the value of screening. *Eye.* 1998; 12:427-430.

21. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, Picker JD. Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genetics in Medicine*. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0419-4>
22. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:818–830. DOI: 10.1002/jimd.12099.
23. Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, Yamaguchi S. Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening. *Int. J. Neonatal Screen*. 2020; 6: 60. Doi:10.3390/ijns6030060
24. O uso de Limiares de Custo-efetividade nas decisões em saúde. Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220620\\_relatorio\\_oficina\\_limiares\\_2022-2.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220620_relatorio_oficina_limiares_2022-2.pdf)

## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### Impacto Orçamentário

**Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de impacto orçamentário da introdução da detecção da deficiência de Homocistinúria Clássica (HCU) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas. Esta análise foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Análise de Impacto Orçamentário:** Análise de impacto orçamentário (AIO) desenvolvida considerou então os custos necessários para realizar a 2ª coleta da triagem (a 2ª testagem da triagem) e no custo do fornecimento do tratamento de forma precoce àqueles com HCU, em particular no tratamento para aqueles ‘não-responsivos a piridoxina’, que são a grande maioria dos casos identificados na triagem neonatal. Os cálculos indicaram que ao longo de 5 anos o valor gasto seria de cerca de 2,8 milhões de reais, uma média anual de aproximadamente 560 mil reais.

## 4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação da triagem neonatal, por MS/MS para a detecção de HCU. Atualmente nenhuma triagem é empreendida para a detecção desta doença através do Programa de Triagem Neonatal do SUS. No entanto, em outubro de 2022, foi discutida, aprovada e encaminhada para Consulta Pública pela CONITEC (6) a recomendação preliminar de incorporação da espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a triagem da deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; OMIM #20145) em conjunto com a triagem para fenilcetonúria (PKU)— o método atual de triagem para PKU é a imunofluorimetria, mas o referido PTC prevê que com a incorporação da triagem por MS/MS, ocorra uma troca na técnica e ambas as doenças (MCADD e PKU) sejam triadas em conjunto por espectrometria de massas (MS/MS). Sendo assim, a eventual incorporação da HCU na triagem a ser realizada, da HCU não implicará em gastos adicionais para a sua realização. O mesmo cartão de papel filtro, com as gotas de sangue coletadas dos pés dos neonatos, o mesmo kit diagnóstico e reagentes podem ser utilizados para testar estas 3 doenças genéticas (HCU, MCADD e PKU) a um só tempo e com o mesmo custo da testagem isolada de uma delas por esta técnica (um valor de R\$ segundo o levantamento da SAES).

Tendo esses aspectos em vista, foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do referido teste ao longo de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde (7).

Segundo o IBGE, em 2021 o Brasil teve 2.673.913 nascidos vivos, sendo a taxa de natalidade estimada no mesmo ano de 13,79/1mil habitantes 9 (8). Ainda, segundo dados do MS são submetidos aos testes de triagem neonatal anualmente, cerca de 80% dos nascidos vivos no país, segundo esta mesma fonte, em 2020 foram testados cerca de 2,4 milhões de recém-nascidos no Brasil (9).

Para fazer o cálculo da AIO, em relação à HCU, considerou-se que: a) a chamada 1ª coleta para triagem já está coberta pelos procedimentos incorporados recentemente, então não gera custo adicional; b) apenas uma pequena parcela de pacientes que tiverem a 1ª coleta alterada, precisarão então passar pela 2ª coleta para triagem (a prevalência da HCU é de 1:100.000, conforme Moorthie et al- 10); c) as manifestações clínicas que necessitam de intervenções específicas, como problemas oculares (por exemplo: luxação de cristalino, tratada com facoemulsificação com implante de LIO - 11,12), ou eventos tromboembólicos que necessitam do uso de anticoagulantes e muitas vezes internação, costumam aparecer bem após os primeiros 5 anos de vida destes pacientes (período que, segundo as Diretrizes Metodológicas de AIO, deve ser utilizado nesta análise), em particular, estes dois aqui mencionados (luxação de cristalino e eventos tromboembólicos) são mais comuns a partir da 2ª ou 3ª décadas de vida- 4,13); d) o tratamento primário da HCU no SUS está descrito no PCDT específico para Homocistinúria Clássica, de 2019 (3) e envolve nos chamados casos responsivos a B6-Piridoxina, o uso regular desta, em alguns momentos acompanhada de B12 e folato (todos estes três itens fazem parte da RENAME- 14) e outra parte das crianças com HCU, aquelas que mais frequentemente se apresentam

com testes de triagem positivo, necessitam receber a fórmula alimentar isenta de metionina, incorporada no SUS desde 2018 (15).

Foi construído o seguinte cenário: realização da 2ª coleta de triagem naqueles que tiveram a 1ª coleta positiva para HCU, seguida do uso de fórmula metabólica específica naqueles chamados ‘não responsivos a piridoxina’

Para o cálculo da AIO, foram feitas estimativas da seguinte forma:

- I. A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;
- II. No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta se iniciaria em 60% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 10% anualmente e atingindo 100% desta no 5º ano.
- III. A população inicial a ser atingida foi calculada como 60% de cerca de 2,6 milhões de nascidos vivos
- IV. Acrescentou-se sobre este número inicial estimado a possibilidade de demandas adicionais: pais de crianças que não realizaram a triagem no período neonatal (mas com menos de 2 anos de idade) de 4%, acrescido de 3% de migração daqueles que faziam teste na saúde suplementar e mais 3% de judicialização, tendo sido assim a população inicial estimada em 2.028.000 recém-nascidos.
- V. A prevalência adotada para HCU foi de 1:100.000 (10)
- VI. Não foram contabilizados custos evitados, posto que as manifestações clínicas nos primeiros anos de vida dos pacientes com HCU passam frequentemente despercebidas, se relacionam principalmente a aspectos de desenvolvimento neurológico/cognitivo e são difíceis de valorar monetariamente. Segundo artigo de Poloni et al (2) a média de idade das primeiras manifestações da HCU no Brasil é justamente aos 5 anos.



**QUADRO 1. Dados populacionais e epidemiológicos de interesse**

Dados Populacionais	Valor	Fonte
Prevalência HSU em RNs	1:100.000	10
Testes do Pezinho realizados no Brasil em 2021	2,4 milhões, (cerca de 80% dos nascidos fazem o Teste do Pezinho)	9
Número de nascidos vivos no Brasil em 2021	2.673.913	IBGE-8
Taxa de Natalidade Brasil 2021(estimada)	13,79/1mil habitantes	IBGE-8
Expectativa de vida 2021 (estimada)	77 (76,97) anos	IBGE-8
Frequência de pacientes com forma não responsiva à piridoxina na triagem	78%	3
Frequência de pacientes com forma não responsiva a piridoxina com diagnóstico por suspeição clínica	43%	

**QUADRO 2. Custos associados e dados econômicos**

Exame	Valor (R\$)	Fonte
Triagem HCU- 2ª coleta	25,00 (variação 20-40,00) #	§
Fórmula metabólica livre de metionina- 1 ano adulto de 60kg	60 latas**:ano (R\$ 90.660,00) 1kg=1 lata:ano (R\$ 1.510,00)	3,15

# A variação do valor do exame foi a mesma adotada na avaliação econômica \* Valor do exame para HCU para tandem no espectrômetro de massas (para a primeira e segunda coletas). § Estimativas fornecidas pela SAES/MS. \*\*Marca HCYSMED B PLUS (conforme PTC - compras recentes)

Para a análise do impacto orçamentário, foi utilizada a 'Planilha Brasileira de Impacto orçamentário de tecnologias'.

## 5. RESULTADOS

Os resultados do impacto orçamentário são apresentados no QUADRO 3 (a seguir), anualmente e ao final de 5 anos.

Os custos associados à realização da chamada 'segunda coleta' para triagem, são baixos, pois se trata de uma doença rara, de baixa prevalência. Sendo assim, o número de indivíduos que se espera encontrar com o 1º exame de triagem alterado é baixo (cerca de 20 RNs ao ano), considerando este aspecto, ao longo de 5 anos, o valor dispendido não chega a 3 mil reais com os exames para a 2ª coleta.

No período de 5 anos, na AIO empreendida, o custo total com a realização dos testes e fornecimento da fórmula metabólica isente de metionina, para aqueles com HCU, situou-se em cerca de 2.800 reais, o que redundou num custo anual médio de 575,00 reais.

Ressalta-se ainda que os custos evitados não foram abordados nesta análise devido a uma combinação de características intrínsecas da doença e das dificuldades de valorar monetariamente as manifestações mais precoces da HCU.

**QUADRO 3 - Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrômetro de massas para HSU, com e sem custos evitados\***

	População testada	População com 1ª amostra positiva	Custo realização da 2ª coleta para triagem	Custos da triagem neonatal para HCU.
1º ano (novo teste 60%)	2.028.000	20	R\$ 500,00	R\$ 500,00
2º ano (novo teste 70%)	2.157.995	22	R\$ 550,00	R\$ 550,00
3º ano (novo teste 80%)	2.296.322	23	R\$ 575,00	R\$ 575,00
4º ano (novo teste 90%)	2.443.517	24	R\$ 600,00	R\$ 600,00
5º ano (novo teste 100%)	2.600.146	26	R\$ 650,00	R\$ 650,00
<b>Em 5 anos</b>	<b>11.525.980</b>	<b>112</b>	<b>R\$ 2.875,00</b>	<b>R\$ 2.875,00</b>

Obs: taxa de prevalência de HCU 1:100.000.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que a tecnologia para a realização da triagem de HCU por MS/MS, já está em processo de incorporação para a realização de triagem neonatal de outros erros inatos do metabolismo, os custos adicionais com a triagem para HCU são praticamente inexistentes (valores muito baixos, média anual de R\$ 575,00, advindos da necessidade de fazer uma 2ª coleta ou “2ª testagem” naqueles que tiveram o 1º teste alterado).

Há que se considerar, ainda alguns aspectos adicionais importantes:

1) Os custos evitados não foram abordados nesse cálculo de AIO, devido ao fato de as manifestações mais relevantes surgirem predominantemente apenas em momentos posteriores da vida destes pacientes e não na primeira infância.

2) Neste tipo de análise de impacto orçamentário, o custo de óbitos evitados não é computado, posto que o mesmo se atém a custos diretos, sendo também difícil valorar financeiramente problemas associados à doença, como as alterações de desenvolvimento cognitivo (as quais por sua vez aparecem mais precocemente naqueles com HCU- infância);

3) Custos indiretos que neste caso, se traduziriam em ganhos monetários a médio e longo prazo, para a sociedade, como consequência da produtividade dos indivíduos com HCU diagnosticados por triagem ao nascer, e que por tal diagnóstico precoce, podem vir a ter (em sua imensa maioria) uma vida normal e perfeitamente produtiva, também não são abordados neste tipo de AIO; e,

4) Por fim, é essencial considerar, o que a literatura internacional indica o acréscimo de outras doenças genéticas ao processo de triagem por MS/MS, possibilitando a testagem simultânea de outras doenças, reduziria significativamente o impacto orçamentário da introdução desta tecnologia, ao longo do tempo.

A cada doença ainda não triada, que é adicionada ao processo de triagem por MS/MS haverá, provavelmente, complicações clínicas e significativos custos evitados (diretos e indiretos) para doença que virá a ser diagnosticada precocemente.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2016.;17(10):1733. doi: 10.3390/ijms17101733.
2. Poloni S, Hoss GW, MD, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, Doriqui MJR et al. Diagnosis and Management of Classical Homocystinuria in Brazil: A Summary of 72 Late-Diagnosed Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening.* 2018; 6: 1–6. DOI: 10.1177/2326409818788900
3. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Homocistinúria Clássica. 2019. Em [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_Homocistinuria\\_Classica\\_CP\\_61\\_2019.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Homocistinuria_Classica_CP_61_2019.pdf)
4. Hoss GRW, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(6): e1214. doi: 10.1002/mgg3.1214
5. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM et al. *J Inher Metab Dis.* 2017;40(1):49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.
6. Reunião da CONITEC número 113, em 05/10/2022. Comunicação pessoal (Discussão em plenário, conclusões após apresentação do Relatório: “V Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Projeção da expectativa média de vida do Brasileiro [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: [https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box\\_popclock.php](https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php).
9. Brasil. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Educomunicação em doenças raras: Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) [acesso em 7 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educucomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho>.
10. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inher Metab Dis.* 2014. DOI 10.1007/s10545-014-9729-0
11. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(2):204-23. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00457-5.
12. Brown GC, Brown MM, Sharma S. Value-based medicine: evidence-based medicine and beyond. *Ocul Immunol Inflamm.* [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term="Ocul+Immunol+Inflamm"\[jour\]&sort=date&sort\\_order=desc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term="Ocul+Immunol+Inflamm"\[Title+Abbreviation\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=)<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14566642/> 2003; 11(3):157-70. doi: 10.1076/ocii.11.3.157.17355.
13. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: 1–31.
14. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-RENAME. 2022. Em <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>
15. CONITEC. Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. Relatório de Recomendação. 2018. Em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/ptc\\_fmim\\_homocistinuria\\_2018\\_cp.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/ptc_fmim_homocistinuria_2018_cp.pdf).
16. WHO- Child Growth Standards. Em <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**