

Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Nº 889

Dosagem de porfobilinogênio urinário
para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas
agudas

2024 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 do Complexo Econômico-Industrial 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

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

CAMPUS DIADEMA (NUD)

Daniele Yukari Kawakami - NUD

Elene Patrínieiri Nardi – NUD

Gabrielle Ferrante Alves de Moraes – NUD

Ísis Nalin Fernandes Nonato - NUD

Lucas Caetano Araújo Silva - NUD

Daniela Oliveira de Melo – NUD

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brigida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - 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 Econômico-Industrial 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 Econômico-Industrial 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.

Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.....	23
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos de teste diagnóstico sobre dosagem de porfobilinogênio para diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.	25
Figura 3. Árvore de decisão – análise de custo-utilidade: Dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) versus pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu).	33
Figura 4. Gráfico de tornado - Resultados na análise de sensibilidade determinística - Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.....	37
Figura 5. Resultados na análise de sensibilidade probabilística- Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.....	37
Figura 6. Modelo de impacto orçamentário da incorporação do procedimento de dosagem de porfobilinogênio para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas no Sistema Único de Saúde.....	39
Figura 7. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade para o cenário por dados epidemiológicos.....	44
Figura 8. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade para o cenário por demanda aferida.	47

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica sobre o método aprovado no Brasil.	17
Quadro 2. Preços do teste de dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) na urina e do procedimento disponível no Sistema Único de Saúde relacionados à pesquisa do porfobilinogênio urinário (pPBGu).	19
Quadro 3. Pergunta PIROS (população, “index test” [teste índice], “reference standard” [padrão de referência], “outcomes” [desfecho] e delineamento dos estudos).	20
Quadro 4. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.	21
Quadro 5. Características dos estudos que utilizaram a dosagem (quantificação) de porfobilinogênio urinário para diagnóstico ou prognóstico de PHA.....	24
Quadro 6. Resultados da avaliação de sensibilidade dos estudos que realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste de dosagem (quantificação) de PBG urinário.....	27
Quadro 7. Resultados da avaliação de especificidade dos estudos que realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste de dosagem (quantificação) de PBG urinário.....	28
Quadro 8. Certeza do conjunto de evidências a partir do sistema da abordagem GRADE para o desfecho de sensibilidade	30
Quadro 9. Certeza do conjunto de evidências a partir do sistema da abordagem GRADE para o desfecho de especificidade	31
Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-utilidade da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.	34
Quadro 11 Aspectos relativos ao posicionamento favorável à incorporação da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.	62
Quadro 12 Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.	64
Quadro 13 Efeitos positivos e negativos de outras tecnologias mencionados pelos participantes.	66

Tabelas

Tabela 1. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade.....	35
Tabela 2. Resultados da Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.	36
Tabela 3. Resultados na análise de sensibilidade determinística - Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.....	36

Tabela 4. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o uso do procedimento de dosagem de porfobilinogênio urinário (perspectiva epidemiológica).	40
Tabela 5. Estimativa do número de pessoas com porfirias hepáticas agudas no Brasil elegíveis para uso de dosagem de porfobilinogênio, de acordo com os dados epidemiológicos e ataques agudos.....	41
Tabela 6. Impacto orçamentário do uso de dosagem de PBG junto à pesquisa dele para o cenário por dados epidemiológicos.....	42
Tabela 7. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade do cenário por dados epidemiológicos (cenário por dados epidemiológicos).	43
Tabela 8. Resultado da análise de sensibilidade – uso de dosagem de PBG urinário para diagnóstico de porfirias no SUS para o cenário por dados epidemiológicos.	43
Tabela 9. Dados da quantidade aprovada de atendimentos realizados do procedimento “Pesquisa de porfobilinogênio na urina” para os últimos seis anos (até 2022) e projeção de procedimentos para os próximos cinco anos (2024 a 2028)	45
Tabela 10. Estimativa do número de pessoas com porfirias no Brasil elegíveis para uso de dosagem de porfobilinogênio urinário, de acordo com os dados do DATASUS (demanda aferida).	45
Tabela 11. Impacto orçamentário do uso de dosagem de PBG junto à pesquisa dele para o cenário por demanda aferida.....	46
Tabela 12. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade do cenário por demanda aferida.	46
Tabela 13. Resultado da análise de sensibilidade – uso de dosagem de PBG para diagnóstico de porfirias no SUS para o cenário por demanda aferida.	47
Tabela 14. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 66/2023, de acordo com a origem.	53
Tabela 15. Características sociodemográficas dos participantes da consulta pública nº 66/2023 no formulário técnico-científico.	54
Tabela 16 Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 66/2023 - Dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas, janeiro de 2024, Brasil (n=16).	60

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2. Tratamento recomendado	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5.1. Preço disponível para a tecnologia	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1. Pergunta de pesquisa	20
6.2. Busca por evidências	20
6.3. Seleção dos estudos	23
6.4. Caracterização dos estudos	24
6.5. Síntese dos resultados	25
6.5.1. Sensibilidade	26
6.5.2. Especificidade	28
6.6. Certeza geral das evidências (GRADE)	29
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1. Avaliação econômica	32
7.2. Impacto orçamentário	38
7.2.1. Cenário por dados epidemiológicos	39
7.2.2. Cenário por demanda aferida	44
8. ACEITABILIDADE	48
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	48
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	49
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	50
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	51
14. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	52
14.1. Contribuições técnico-científicas	52
14.1.1. Perfil dos participantes	53
14.1.2. Síntese e análise das contribuições técnico-científicas	54
14.1.2.1. Contribuições quanto às evidências clínicas	54
14.1.2.2. Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”	55
14.1.2.3. Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”	56

14.1.2.4.	Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec.....	57
14.1.2.5.	Contribuições para o tópico “Além dos aspectos citados”	58
14.1.3.	Anexos enviados	59
14.1.3.1.	Publicações em jornais e revistas científicas	59
14.1.3.2.	Documentos com considerações acerca da tecnologia	59
14.2.	Avaliação global das contribuições – formulário técnico-científico	59
14.3.	Contribuições sobre experiência e opinião	60
14.3.1.	Método de análise dos dados qualitativos	60
14.3.2.	Análise.....	60
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL	67
16.	DECISÃO	68
17.	REFERÊNCIAS	69
ANEXO 1 -	SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	71
ANEXO 2 –	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	105
ANEXO 3 –	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	117

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da dosagem de porfobilinogênio (PBG) urinário (dPBGu – análise quantitativa) para a confirmação diagnóstica ou prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de porfiria aguda no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica da dPBGu para confirmação diagnóstica ou prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de porfiria na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dosagem de porfobilinogênio (PBG) urinário (dPBGu; análise quantitativa).

Indicação: Confirmação diagnóstica ou prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de porfiria aguda.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: As porfirias são distúrbios metabólicos raros hereditários ou adquiridos em que há uma deficiência parcial ou completa em uma das oito enzimas da via de biossíntese do heme, que é grupo prostético que consiste de um átomo de ferro contido no centro de um largo anel orgânico heterocíclico. Esse grupo tem importância biológica por ser grupo prostético de proteínas, conhecidas como hemeoproteínas. Com base no tecido afetado, as porfirias podem ser classificadas como eritropoiéticas ou hepáticas e, com base na apresentação dos sintomas, podem ser classificadas como porfirias hepáticas agudas (PHA) ou cutâneas. Os testes de primeira linha recomendados para diagnóstico da PHA incluem dosagem de PBG (dPBG; análise quantitativa), ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfirinas em uma amostra de urina aleatória. Atualmente, há disponível no SUS apenas o procedimento para a realização da pesquisa de PBG urinário (pPBGu; análise qualitativa). Tendo em vista a recorrência de falso-positivos ou falso-negativos provenientes da pPBGu urinário, foram analisadas as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia diagnóstica da dPBGu para confirmação diagnóstica ou prognóstico de PHA, visando avaliar a possibilidade de incorporação do procedimento no SUS.

Pergunta: Qual é a acurácia diagnóstica do teste de dosagem de PBG urinário (dPBGu) para o diagnóstico ou o prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA) quando comparado ao teste de pesquisa de PBG urinário (pPBGu)?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura a partir de buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e BVS, considerando dPBGu para confirmação diagnóstica ou prognóstico de PHA. Foram identificados inicialmente 2.633 registros. Após a exclusão das duplicatas, a triagem pela leitura de títulos e resumos e a elegibilidade por texto completo, quatro estudos foram incluídos sobre a comparação entre o teste padrão de referência, pPBGu, com o teste índice, dPBGu. Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2). A qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Nesses estudos foram incluídos apenas pacientes com PHA, a maioria não especificados por sexo ou idade, e o tamanho de amostra urinária variou entre 1 e 520. Nenhum dos cinco estudos avaliou todos os desfechos de interesse (medidas de desempenho), relatando descritivamente apenas sobre dois desfechos, sensibilidade e especificidade. Além disso, não reportaram curva ROC ou tabela de contingência 2x2 na apresentação dos resultados. Apesar disso, com base no estudo de Deacon (1998), foi possível extrair os dados e calcular a sensibilidade e especificidade dos testes. Para a dPBGu, a sensibilidade e a especificidade encontrada foi de 95,3% (IC 95% 91,6% a 99,0%) e 81,3% (IC 95% 73,3% a 89,3%), respectivamente. Para a pPBGu, a sensibilidade relatada foi de 37,8% (IC 95% 29,1% a 46,5%) e a especificidade de 77,4% (IC 95% 68,8% a 86,0%). Um dos estudos utilizou a técnica robusta de LC-MS/MS para quantificação de PBG urinário, demonstrando maior sensibilidade e especificidade analítica do método quando comparado ao método qualitativo. Além disso, 3 dos 4 estudos utilizaram o método quantitativo de coluna de troca iônica como teste controle das análises, ratificando a importância da confirmação quantitativa na confiabilidade dos resultados. Considerando o desfecho sensibilidade, todos os estudos sugerem que os testes quantitativos abordados são mais sensíveis quando comparados aos resultados obtidos a partir de testes qualitativos. Os estudos apresentaram algumas preocupações na avaliação do risco de viés, principalmente por problemas relacionados ao tamanho da amostra, falta de cegamento para interpretação dos resultados dos testes, falta de relato sobre o intervalo de tempo entre as análises e dados de análise estatística incompletos. A certeza da evidência foi classificada como baixa para os dois desfechos, sensibilidade e especificidade.

Avaliação econômica: Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi realizada análise de custo-utilidade da dPBGu em comparação à pPBGu. Para isso, foi construída uma árvore de decisão simulando o diagnóstico de um paciente durante um ataque agudo de porfiria. Os dados de sensibilidade e especificidade foram obtidos do estudo

de Deacon (1998) e os desfechos de melhora clínica e tempo de internação foram relatados pelo estudo Yang et al. (2016). Considerando o horizonte temporal de um ano, os custos encontrados para dPBGu foi de R\$ 593,69 e para pPBGu foi de R\$ 654,05, resultando em um custo incremental de -R\$ 60,36. Houve um ganho de efetividade de 0,14 anos de vida ajustados pela qualidade na comparação dos testes. Assim, a razão de custo-utilidade incremental da dPBGu em comparação a pPBGu foi de -R\$ 419,75 por QALY, demonstrando dominância da tecnologia proposta frente àquela disponível no SUS. Há clara limitação das evidências científicas utilizadas no modelo, principalmente sobre ele ser baseado em apenas um estudo que comparou as duas tecnologias.

Análise de impacto orçamentário: Foram adotados dois cenários, um por demanda aferida, a partir de informações do DATASUS do procedimento de pesquisa de PBG na urina disponível no SUS, e um por uma perspectiva epidemiológica, considerando dados de prevalência e incidência de porfirias hepáticas aguda disponíveis em literatura e a quantidade de ataques ao ano por paciente. Não foram considerados outros custos adicionais além do valor do procedimento de dosagem e da pesquisa do PBG urinário. Foi assumida uma disponibilidade do dPBG nos serviços de forma progressiva. Os resultados em ambos os cenários foram parecidos: a incorporação da dosagem de PBG urinário no SUS geraria um impacto orçamentário de cerca de, aproximadamente, 1,16 milhões de reais (por demanda aferida) e R\$ 1,12 milhões (por dados epidemiológicos) em 5 anos.

Recomendações internacionais: Foram avaliados os sítios eletrônicos das agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *Swedish Council on Health Technology Assessment* (SBU), PHARMAC, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e *Scottish Medicine Consortium* (SMC). Não foram encontradas recomendações específicas sobre a dPBGu para confirmação diagnóstica ou prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de porfiria aguda nas agências internacionais.

Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ no dia 13/10/2023 e as pesquisas não apresentaram resultados para novos dispositivos médicos que realizem a dosagem de porfobilinogênio urinário para o diagnóstico de porfirias hepáticas agudas.

Considerações finais: Apesar de ter sido realizada uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes, as evidências disponíveis para a comparação entre a dosagem (quantificação) de PBG urinário e pesquisa de PBG urinário são escassas. Os estudos não são robustos, apresentam limitações em relação ao tamanho amostral, à apresentação das análises e à apresentação dos resultados, além de importantes riscos de vieses. Contudo, a avaliação quantitativa do PBG já é preconizada na clínica e parece fornecer maiores valores de sensibilidade e de especificidade quando comparado ao teste disponível no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 31 de outubro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da dosagem de PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. Os membros do comitê de produtos e procedimentos da Conitec consideraram que, apesar das incertezas quanto às evidências disponíveis, a dosagem do PBG urinário fornece maiores valores de sensibilidade e de especificidade em comparação à pesquisa de PBG na urina.

Consulta pública (CP): Todas as contribuições sobre o tema avaliado na CP nº 66/2023, realizada entre os dias 29/12/2023 e 17/01/2024, concordaram com a recomendação preliminar favorável à incorporação da dosagem de PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. Foram recebidas 40 contribuições, sendo 24 via formulário técnico-científico. De forma geral, foram destacados os benefícios clínicos da tecnologia, uma vez que o diagnóstico rápido e precoce da doença pode prevenir sequelas e auxiliar no direcionamento de medidas terapêuticas, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao paciente, além de diminuir o risco de morte. A CP recebeu o total de 16 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, pessoas interessadas no tema e organizações da sociedade civil, as quais foram submetidas à análise de conteúdo temática. Todas as contribuições continham manifestações convergentes com a recomendação preliminar da Conitec, logo, favoráveis à incorporação da

tecnologia avaliada. Sobre os seus efeitos positivos e facilidades, destacou-se a possibilidade de obtenção do diagnóstico, que concorreria para a prevenção de crises e prescrição de tratamento adequado a essa condição de saúde, com impacto na qualidade das orientações dadas ao usuário. Foram ainda citados o baixo custo e a facilidade do procedimento, além do fato de ser considerado como a única alternativa disponível. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se as questões de acesso ao procedimento, a sua pouca utilidade no caso de pacientes já diagnosticados e a falta de conhecimento dos profissionais. Ademais, a menção à ausência de efeitos negativos foi expressiva.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. Os membros do comitê consideraram que a dosagem do PBG urinário fornece maiores valores de sensibilidade e especificidade em comparação à pesquisa de PBG na urina. Foi assinado o registro de deliberação nº 886/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame para a dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas, publicada no Diário Oficial da União nº 77, seção 1, página 177, em 22 de abril de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço	Custo médio: R\$ 18,25*
Preço final proposto para incorporação	Idem ao item anterior.
Desconto sobre preço CMED	Não se aplica.
Custo de tratamento por paciente	Não se aplica.
RCEI final	- R\$ 419,75/QALY (economia)
População estimada	1.313 pacientes no 1º ano e 1.343 pacientes no 5º ano ou 4.574 testes no 1º ano e 23.397 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 79.803,65 no 1º ano e R\$ 1.158.170,10 em 5 anos

* Custo médio de preços ofertados por laboratórios de análises clínicas.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As porfirias são distúrbios metabólicos raros hereditários ou adquiridos em que há uma deficiência parcial ou completa em uma das oito enzimas da via de biossíntese do heme, para cada qual corresponde a um tipo específico de porfíria. O heme é utilizado em processos bioquímicos respiratórios e de oxidação-redução, e as deficiências enzimáticas em sua síntese resultam na superprodução de porfirinas, levando ao acúmulo anormal dos precursores, metabólicos intermediários tóxicos, principalmente PBG e ácido delta-aminolevulínico (ALA)¹⁻⁴. A biossíntese do heme é particularmente mais ativa nas células eritropoiéticas (medula óssea), onde é utilizado para a síntese de hemoglobina, e nos hepatócitos (fígado), onde é necessário para a síntese de hemoproteínas e citocromos. Assim, com base no tecido afetado, as porfirias podem ser classificadas como eritropoiéticas ou hepáticas, respectivamente⁵. Outra classificação, de acordo com a forma de apresentação dos sintomas, divide as porfirias em hepáticas agudas, com predomínio de sintomas neuropsiquiátricos e viscerais com períodos de latência clínica, e cutâneas, que se têm por fotossensibilidade da pele^{6,7}.

As porfirias eritropoiéticas cutâneas incluem a protoporfiria ligada ao cromossomo X (PLX), a porfíria eritropoiética congênita (PEC) e a protoporfiria eritropoiética (PPE). As porfirias hepáticas cutâneas incluem a porfíria cutânea tardia (PCT) e a porfíria hepatoeritropoiética (PHE). Já as porfirias hepáticas agudas (PHA) incluem a porfíria aguda intermitente (PAI), a coproporfíria hereditária (CPH), a porfíria variegada (PV) e a porfíria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD)^{2,3,7}.

Por ser uma condição rara, dados nacionais e globais referentes à incidência e prevalência das porfirias são escassos, independentemente do tipo. Um estudo realizado no Brasil e que incluiu dados de 439 pacientes com porfíria registrados na Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO), mostrou que a PAI é o tipo mais frequente no país, representando 59,4% dos casos. CPH, PV e PALAD correspondem a, respectivamente, 4,3%, 2,5% e 0,4%⁶. PAI é também mais comum entre as PHA no mundo, com prevalência estimada em 5 a 10 casos por 100.000 pessoas. PALAD é o tipo mais raro e apresenta apenas, em média, 12 casos relatados na literatura mundial^{3,8,9}.

A maioria das informações sobre PAI é proveniente de um estudo prospectivo de 3 anos de pacientes sintomáticos recém-diagnosticados em 11 países europeus. Assim, na Europa, a incidência anual de PAI sintomática medida foi de 0,13/milhão de pessoas, enquanto a prevalência, calculada com base nessa incidência e na duração média da doença, foi de 5,9/milhão. Atualmente, a penetrância estimada é de aproximadamente 20% a 50% em famílias com PAI, mas apenas um por cento (1%) na população em geral. A condição ocorre em indivíduos de todas as etnias, mas é mais frequente nos países do norte da Europa^{8,9}.

A diversidade de apresentações clínicas, mesmo dentro de famílias com o mesmo genótipo, indica que o risco individual de sintomas agudos depende do sexo, outros genes modificadores e fatores precipitantes. A herança

das mutações que causam PHA é igual entre os sexos, mas pacientes do sexo feminino são mais frequentemente afetados do que os do sexo masculino¹⁰. De modo geral, a doença é predominante em mulheres (cerca de 90% dos casos) e os sintomas se manifestam geralmente na puberdade, comumente precipitados por alterações metabólicas e hormonais, durante a fase lútea do ciclo menstrual. Segundo dados do DATASUS, ocorreram 273 mortes por porfíria no Brasil (CID: E800, E801 e E802), incluindo homens e mulheres, entre os anos de 2000 e 2020 (<http://siab.datasus.gov.br>)¹¹. Cerca de 90% dos pacientes com porfíria podem ser assintomáticos por toda a vida, um desafio diagnóstico da doença. Em um estudo brasileiro que avaliou 148 pacientes com PHA, foi relatada mediana do tempo para o diagnóstico definitivo foi de 9,6 anos [IQR 3,0–14,0]⁷.

A porfíria aguda é tipicamente diagnosticada entre os 20 e 40 anos de idade^{1 10}. O diagnóstico geralmente é feito por análise bioquímica de urina, sangue e fezes. Se indicado, pode ser complementado pela triagem genética-molecular^{1 4 5}. A triagem genética de parentes em risco e o aconselhamento genético são fundamentais para que os pacientes permaneçam assintomáticos¹⁰. Os sintomas característicos de pacientes com porfíria são manifestações dermatológicas (porfirias cutâneas) ou neuroviscerais (porfirias hepáticas agudas)¹. As alterações da pele recorrentes nas porfirias cutâneas são estritamente limitadas às áreas expostas a luz devido à superprodução de porfirinas fotossensibilizantes. As porfirinas acumuladas na pele absorvem especialmente a radiação eletromagnética, resultando em uma reação tóxica à luz visível e aos raios ultravioletas, com formação de bolhas, cicatrizes, escurecimento, espessamento e aumento da pilosidade^{5 6}.

Pacientes com PHA apresentam sintomas neuroviscerais agudos devido ao acúmulo anormal dos precursores de porfirina, ALA e PBG. Clinicamente, apresentam dor abdominal aguda intensa e recorrente inexplicável, dor associada à fase lútea do ciclo menstrual (predominância de progesterona), urina escura/avermelhada, náuseas, vômitos, constipação, fraqueza muscular proximal, neuropatia, hiponatremia, taquicardia e hipertensão^{1 3}. Esses sintomas, com sobreposições de manifestações neuroviscerais e sistêmicas, são difíceis de serem diferenciados de outras doenças^{5 6}. Fatores precipitantes que incitam ataques agudos incluem ingestão de álcool, tabagismo, jejum prolongado, dietas pobres em carboidratos, estresse, exposição solar, ciclo menstrual, gravidez, puerpério, procedimentos cirúrgicos e uma variedade de drogas porfirinogênicas inseguras (por exemplo, contraceptivos hormonais, fenitoína, barbitúricos e sulfonamidas)^{1 5}.

Durante os ataques agudos, há o aumento significativo de ALA e PBG na urina. Testes rápidos e qualitativos de PBG são utilizados há muito tempo, mas o uso clínico deles tem sido limitado pelas falhas relatadas de sensibilidade e especificidade. Os resultados equivocados ou positivos de qualquer teste de triagem qualitativo devem ser seguidos de determinações quantitativas dos parâmetros, como o PBG, para confirmar a suspeita de anormalidade^{3 12}. Em casos de porfirias cutâneas, a determinação de porfirinas plasmáticas está indicada para o diagnóstico inicial⁶.

O teste genético é indicado para confirmar o diagnóstico de PHA em pacientes com teste bioquímico positivo e, também, o de subgrupos de PHA em casos de PBG e ALA elevados¹². A confirmação do tipo específico geralmente é estabelecida com o sequenciamento de 4 genes (ALAD, HMBS, CPOX e PPOX), cada um relacionado a PALAD, PAI, CPH e PV, respectivamente. Embora o teste genético seja o padrão-ouro para confirmação do diagnóstico, não é recomendado para a triagem inicial. Os membros da família de primeiro grau devem ser rastreados por esse teste, porque a constatação da variante familiar em um paciente com PHA pode auxiliar na identificação de casos com risco de ataques agudos³. A triagem genética de parentes em risco e o aconselhamento genético são fundamentais para que os pacientes permaneçam assintomáticos¹⁰. No SUS, está disponível o procedimento de pesquisa qualitativa do PBG na urina (pPBGu) com o código de 02.02.05.029-7 na SIGTAP¹³. Além do PBG, estão disponíveis a dosagem (quantificação) de ALA e a dosagem de porfirinas.

Com cuidados de suporte, os pacientes geralmente se recuperam bem de ataques agudos, sendo que, aproximadamente, apenas um por cento (1%) dos ataques são fatais, presumivelmente devido à arritmia cardíaca². Indivíduos com porfiria, além disso, apresentam um aumento da prevalência de transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão, alterações comportamentais e transtorno por uso de substâncias².

4.2. Tratamento recomendado

A precisão e a rapidez no diagnóstico são de suma importância para garantir que o tratamento tenha resultados clínicos benéficos aos pacientes, pois a demora nos cuidados pode acarretar em consequências como lesão neurológica ou morte. Isso se aplica a crises agudas das porfirias, que requerem tratamento dos sintomas e das complicações, além de terapêutica específica para restabelecer a homeostase do heme. O manejo inicial inclui geralmente a retirada de todos os medicamentos considerados não seguros, assim como outros possíveis fatores precipitantes. O tratamento específico envolve hidratação, administração de glicose em altas doses e de medicamentos, de acordo com a escolha do especialista^{4 10 14}. Tratamentos paliativos para dor, náusea e alívio de outros sintomas durante um ataque agudo devem ser realizados utilizando apenas medicamentos considerados seguros para pacientes com porfirias⁴. A Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO) dispõe de uma lista de medicamentos com classificação de segurança deles para consulta dos profissionais de saúde (http://www.porfiria.org.br/arquivos/med_dobras.pdf)¹⁵.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As análises de porfirinas, ALA e PBG em líquidos fisiológicos são necessárias para o diagnóstico e prognóstico de porfirias¹⁶. O PBG, por exemplo, é um precursor na síntese do heme que está elevado na urina em pacientes durante um ataque de porfiria aguda e pode se apresentar atrelado também a outro substrato, o ALA. No que diz

respeito ao período dessas crises, os testes que verificam o aumento de PBG têm sido especialmente utilizados como primeira escolha¹⁶⁻¹⁸.

As opções de testes para as avaliações de PBG se encontram entre análises qualitativas e quantitativas. Métodos qualitativos amplamente usados, como de Watson-Schwartz, de Rimington e de Hoesch, são todos procedimentos simples com um limite de detecção inferior de aproximadamente 12 mol/L que identificam apenas a presença de aumento ou não do parâmetro bioquímico¹⁹. Existe também a possibilidade de utilizar tiras reagente. Em todos os casos, costuma-se utilizar o reagente de Ehrlich para interagir com o PBG, formando cromógeno vermelho que é possível de ser avaliado visualmente de acordo com os níveis elevados desse precursor de porfirinas. Por outro lado, ao longo do tempo, foram realizadas modificações nos testes qualitativos como o uso de colunas de resina nas detecções colorimétricas^{5 18 19}.

Apesar da praticidade dos métodos qualitativos, eles foram criticados pelos baixos índices de sensibilidade e especificidade, principalmente os colorimétricos. Ainda, quando se utiliza um teste de triagem qualitativo ou semi-quantitativo, é essencial incluir controles apropriados e confirmar todos os resultados positivos do teste usando método quantitativo específico⁵. A dosagem (quantificação) de PBG em uma amostra aleatória de urina coletada durante os sintomas, portanto, é usualmente feita para confirmação das porfirias, considerando mensurações, inclusive, normalizadas pela concentração de creatinina¹⁹.

Essa análise quantitativa de PBG urinário é mais comumente realizada usando cromatografia líquida (CL) de troca aniônica, geralmente a partir de uma coluna sob gravidade, embora haja métodos de CL mais rápidos. Nesses casos, após retiradas das impurezas, a urina passa por uma resina de troca aniônica da coluna e interage com o Ehrlich modificado de forma a extrair o PBG da amostra. O produto formado da reação é avaliado por espectrofotometria e, a partir disso, calcula-se a concentração do PBG¹⁹⁻²¹.

Outras técnicas foram estudadas ao longo dos anos para essa quantificação, principalmente considerando a acoplagem de espectrometria de massa à CL (de troca aniônica, de interação hidrofílica com ionização química por pressão atmosférica ou de diluição de isótopos estáveis). Isso inclui também tentativas de desenvolvimento de kits de métodos rápidos para facilitar as medições. O intuito disso é que a dosagem de PBG fosse mais simples e de curta duração, além de realizada simultaneamente a outros substratos, pois, mesmo que essa análise seja padrão-ouro, ela é relativamente demorada^{16 18 22 23}.

Apesar da disponibilidade de kits com registro no Brasil, a dosagem do PBG é feita, normalmente, com técnicas desenvolvidas pelos próprios laboratórios de análises clínicas (*in house*). Em relação a testes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no diagnóstico de PBG, há três kits registrados: (i) Kit com microcolunas para análise do ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA (registro: 80213250681) da empresa fabricante BIOSYSTEMS S.A. e registrado pela RESSERV COMÉRCIO DE PRODUTOS DIAGNOSTICOS LTDA ME; (ii) ClinRep[®] Kit completo para 5- Ácido aminolevulínico e Porfobilinogênio na urina – teste

de coluna (registro: 80464810227) da empresa fabricante RECIPE e registrado pela ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA; (iii) ClinRep[®] Kit Completo para Porfobilinogênio em Urina – teste de coluna (registro: 80464810225) da empresa fabricante RECIPE e registrado pela ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTD²⁴. Os métodos identificam e quantificam os substratos pelas técnicas acopladas de cromatografia e de espectrofotometria²⁵. Ou seja, é necessário o laboratório possuir Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) para a utilização dos Kits. No **quadro 1**, está apresentada ficha técnica com descrições adicionais sobre o procedimento de dPBGu e informações focadas desse método disponível no Brasil.

Na agência americana, *U.S. Food and Drug Administration*, está aprovado e disponível kit de teste para PBG urinário caracterizado por utilizar técnica qualitativa envolvendo resina de troca aniônica e reagente de Ehrlich. Trata-se de um teste rápido desenvolvido pela *TECO Diagnostics* (Estados Unidos) e aprovado recentemente (2022)³^{26 27}. Não foi identificado qualquer tipo de dispositivo para análises de PBG na *European Medicine Agency*.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica sobre o método aprovado no Brasil.

Tipo	Produtos para a saúde	Produtos para a saúde	Produtos para a saúde
Procedimento	Dosagem (quantificação) de ALA e PBG na urina	Dosagem (quantificação) de ALA e PBG na urina	Dosagem (quantificação) de ALA e PBG na urina
Número do registro	80213250681	80464810227	80464810225
Nomenclatura do produto	ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA	ClinRep [®] Kit completo para 5- Ácido aminolevulínico e Porfobilinogênio na urina – teste de coluna	ClinRep [®] Kit Completo para Porfobilinogênio em Urina – teste de coluna
Fabricante	BioSystems S.A. (Espanha)	RECIPE	RECIPE
Princípio do método	A amostra passa consecutivamente por duas colunas cromatográficas que contêm resinas de troca aniônica: a primeira retém o PBG, enquanto a segunda, o ALA. Uma vez que as substâncias interferentes são removidas por lavagem, ALA e PBG são eluídos e quantificados espectrofotometricamente pela absorbância a 555 nm do produto da reação de Ehrlich.	O PBG é extraído da matriz de urina por um procedimento de coluna dupla. Após a eluição da resina da coluna, os analitos são determinados quantitativamente por um fotômetro	O ácido 5-ALA e o PBG são extraídos da matriz de urina por um procedimento de coluna dupla. Após a eluição da resina da coluna, os analitos são determinados quantitativamente por um fotômetro
Uso clínico do método	Diagnóstico ou prognóstico de porfirias.	Diagnóstico ou prognóstico de porfirias.	Diagnóstico ou prognóstico de porfirias.
Apresentações/Modelo	40 determinações	50 determinações	50 determinações

Classificação de risco	Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública.	Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública.	Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública.
Valores de referência	ALA na urina: 1,5 - 7,5 mg/24h (11,4 - 57,2 mol/24h) PBG na urina: 0 - 3,4 mg/24h (0 - 15 mol/24h) Esses intervalos são apresentados apenas para orientação, pois cada laboratório deve estabelecer os próprios valores de referência. Limites de detecção são de 0,03 mg/dL (2,5 mol/L) e de 0,02 mg/dL (0,7 mol/L) para ALA e PBG, respectivamente.	Escala normal, adultos: PBG: 0,1 - 1,7 mg / 24 h	Escala normal, adultos: 5-ALA: 0,25 - 6,4 mg / 24 h PBG: 0,1 - 1,7 mg / 24 h
Cuidados e precauções	Amostras - Coletas por procedimentos padrão de urina de 24 horas. - Ajustar pH para 6 com ácido clorídrico concentrado e proteger a amostra da luz. - Estabilidade: ALA é estável por 1 mês e PBG por no máximo 24 horas a 2-8 °C (ou 1 mês se as amostras forem armazenadas a -20 °C). - Centrifugar ou filtrar antes da testagem. Armazenamento - Conservar a 2-30 °C. Os reagentes e o padrão são estáveis até a data de vencimento indicada no rótulo quando armazenados bem fechados e se a contaminação for evitada durante o uso. - Indicações de deterioração: <i>Reagentes:</i> presença de material particulado, turbidez e absorbância do branco do reagente acima de 0,120 (ALA) e 0,080 (PBG) a 555 nm (cubeta de 1 cm). <i>Microcolunas:</i> ausência de tampão sobre o filtro superior.	Amostras - Coletas por procedimentos padrão de urina de 24 horas. - Ajustar pH para 6-7 com ácido clorídrico concentrado e proteger a amostra da luz. - Estabilidade: estável por 1 mês a -20 °C, 7 dias a 4 °C e 4 dias à temperatura ambiente	Amostras - Coletas por procedimentos padrão de urina de 24 horas. - Ajustar pH para 6-7 com ácido clorídrico concentrado e proteger a amostra da luz. - Estabilidade: estável por 1 mês a -20 °C, 7 dias a 4 °C e 4 dias à temperatura ambiente

Fonte: adaptado a partir da ficha técnica disponível pela empresa fabricante (<https://mediscope.co.nz/image/catalog/pdf/ALA.pdf>) e das informações de registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351158241201702/?nomeProduto=porfobilinogenio>). ALA: ácido 5-aminolevulínico. PBG: porfobilinogênio.

5.1. Preço disponível para a tecnologia

Para os produtos de saúde localizados no portal da Anvisa e que fazem a quantificação de PBG na urina, não foram encontrados custos para o kit da empresa BioSystems®, inclusive após contato com fornecedores da tecnologia. Para os kits da RECIPE, os valores foram obtidos e estão presentes no **quadro 2**. Não foram encontradas quaisquer compras públicas dos produtos para serem utilizadas de informação.

Considerou-se, também, a avaliação do preço do procedimento quando esse é desenvolvido por laboratórios de análises clínicas (*in house*). Para estabelecer os custos para a realização da quantificação de dPBGu, a equipe DGITS/SECTICS/MS em parceria com o NATS (comunicação pessoal) realizou uma busca do teste em laboratórios públicos, privados e especialistas clínicos e os preços praticados pelos laboratórios variaram entre R\$ 17,97 e R\$ 18,52 (**Quadro 2**).

Quadro 2. Preços do teste de dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) na urina e do procedimento disponível no Sistema Único de Saúde relacionados à pesquisa do porfobilinogênio urinário (pPBGu).

Testes de quantificação de PBG (dPBGu)		
Apresentação	Preço do procedimento	Fonte
Dosagem do porfobilinogênio urinário	R\$ 17,97 – R\$ 18,52	Preços ofertados por laboratórios de análises clínicas
Kit “ALA-PBG NA URINA RECIPE”	R\$ 3.950,00 ^a	Cotação com fornecedor.
Kit “PBG RECIPE”	R\$ 4.350,00 ^a	Cotação com fornecedor.
Kit “ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA”	Sem valor ^b	-
Teste de diagnóstico disponível no SUS (pPBGu)		
Apresentação	Preço do procedimento	Fonte
Pesquisa de porfobilogênio na urina (02.02.05.029-7)	R\$ 2,04	SIGTAP ¹³

Fonte: autoria própria. **Notas:** **a)** Os kits vêm com 50 testes e, em cálculos desconsiderando desperdícios com calibração e curva de qualidade, os valores de cada teste seria de R\$ 79,00 e R\$ 87,00, respectivamente, para “ALA-PBG NA URINA RECIPE” e “PBG RECIPE”; **b)** Não houve retorno do fornecedor sobre preços praticados para o kit.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram analisadas as evidências científicas através de revisão sistemática sobre o uso de dPBGu para confirmação diagnóstica ou prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de porfiria, considerando a análise qualitativa desse parâmetro como padrão de referência. Foram elencados os desfechos que são importantes para avaliação de acurácia diagnóstica (medidas de desempenho), tais como sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e valores preditivos positivos e negativos.

Optou-se pela inclusão de estudos transversais de teste diagnóstico e outros observacionais (exceto séries e relatos de casos), desde que apresentassem comparação de uma técnica quantitativa à outra qualitativa, em pacientes e/ou amostras de urina com diagnóstico confirmado ou suspeito de PHA. Com isto posto, foram incluídos

quatro estudos transversais de teste diagnóstico, realizados em cenário laboratorial e que avaliaram acurácia diagnóstica pela avaliação de PBG urinário a partir dos desfechos de interesse analisados. Detalhes dessas pesquisas estão presentes no **Anexo 1**.

6.1. Pergunta de pesquisa

Considerando o contexto exposto anteriormente e a realização de revisão e análise prévias sobre o tema e dos estudos disponíveis em literatura, foi utilizada a seguinte pergunta estruturada, conforme apresentada no **quadro 3**, para nortear o desenvolvimento do PTC no âmbito do SUS:

Pergunta: Qual é a acurácia diagnóstica do teste de dosagem de PBG urinário (dPBGu; análise quantitativa) para o diagnóstico ou o prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA)?

Quadro 3. Pergunta PIROS (população, “*index test*” [teste índice], “*reference standard*” [padrão de referência], “*outcomes*” [desfecho] e delineamento dos estudos).

População	Pacientes e/ou amostras de urina com diagnóstico confirmado ou suspeito de PHA
Teste-índice	Dosagem de PBG urinário (dPBGu) – análise quantitativa
Padrão de referência	Pesquisa de PBG urinário (pPBGu) – análise qualitativa
Desfechos (<i>outcomes</i>)	(i) Sensibilidade (verdadeiros positivos); (ii) Especificidade (verdadeiros negativos); (iii) Razão de verossimilhança; (iv) Valores preditivos positivos e negativos.
Delineamento de estudo	Estudos transversais de teste diagnóstico e outros observacionais (exceto séries/relatos de casos).

Fonte: autoria própria. PBG: porfobilinogênio. PHA: porfirias hepáticas agudas.

6.2. Busca por evidências

Com base na pergunta PIROS estabelecida para esta revisão sistemática, foi realizada uma busca ampla em 03 de agosto de 2022 nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e outras via Biblioteca Virtual em Saúde. Não houve restrições para tipos de porfria, comparadores, desfechos, tipos de estudo e ano de publicação. Os detalhes são apresentados no **quadro 4**.

Quadro 4. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca
Cochrane Library (44)	#1 MeSH descriptor: [Porphyrias] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Porphyrias, Hepatic] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Coproporphyrin, Hereditary] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Porphyria, Acute Intermittent] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Porphyria, Variegata] explode all trees #6 (Porphyrias) OR (Porphyrin Disorder) OR (Disorder, Porphyrin) OR (Disorders, Porphyrin) OR (Porphyrin Disorders) OR (Porphyria) #7 (Porphyrias, Hepatic) OR (Hepatic Porphyrias) OR (Porphyria, Hepatic) OR (Hepatic Porphyria) OR (Acute Hepatic Porphyria) OR (Porphyria, Acute Hepatic) OR (ALAD Deficiency) OR (Delta-Aminolevulinic Dehydratase Deficiency) OR (Porphobilinogen Synthase Deficiency) OR (Doss Porphyria) OR (ALAD porphyria) OR (ALA dehydratase porphyria) OR (Ala Dehydratase Deficiency) OR (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency) #8 (Coproporphyrin, Hereditary) OR (Hereditary Coproporphyrin) OR (Coproporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Deficiency, Coproporphyrinogen Oxidase) #9 (Porphyria, Acute Intermittent) OR (Acute Intermittent Porphyria) OR (Acute Intermittent Porphyrias) OR (Intermittent Porphyria, Acute) OR (Intermittent Porphyrias, Acute) OR (Porphyrias, Acute Intermittent) OR (Acute Porphyria) OR (Acute Porphyrias) OR (Porphyria, Acute) OR (Porphyrias, Acute) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies) OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane) OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies) OR (Porphyria, Swedish Type) OR (Porphyrias, Swedish Type) OR (Swedish Type Porphyria) OR (Swedish Type Porphyrias) OR (Type Porphyria, Swedish) OR (Type Porphyrias, Swedish) OR (UPS Deficiency) OR (Deficiencies, UPS) OR (Deficiency, UPS) OR (UPS Deficiencies) OR (PBGD Deficiency) OR (Deficiencies, PBGD) OR (Deficiency, PBGD) OR (PBGD Deficiencies) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiency) OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen) OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen) OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase) OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies) OR (Porphyria, Acute Intermittent) #10 (Porphyria, Variegata) OR (Variegata Porphyria) OR (Porphyria, South African Type) OR (Ppox Deficiency) OR (Deficiency, Ppox) OR (Ppox Deficiencies) OR (Porphyria Variegata) OR (Protoporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Porphyria Variegata) #11 MeSH descriptor: [Porphobilinogen] explode all trees #12 (Porphobilinogen) #13 MeSH descriptor: [Aminolevulinic Acid] explode all trees #14 (Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Aminolevulinic) OR (Delta Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Delta Aminolevulinic) OR (Levulan) OR (5 Aminolaevulinate) OR (5 Aminolevulinate) OR (Aminolevulinic Acid Hydrochloride) OR (Acid Hydrochloride, Aminolevulinic) OR (Hydrochloride, Aminolevulinic Acid) #15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #16 #11 OR #12 OR #13 OR #14 #17 #15 AND #16
Embase (587)	('porphyria'/exp OR 'porphyrias' OR 'hepatic porphyria'/exp OR 'hepatic porphyria' OR 'hepatic porphyrias' OR 'hepatogenic porphyria' OR 'liver porphyria' OR 'porphyria hepatica' OR 'porphyria, hepatic' OR 'porphyrias, hepatic' OR 'coproporphyrin'/exp OR 'coproporphyrin' OR 'coproporphyrin, hereditary' OR 'hereditary coproporphyrin' OR 'mckusick 12130' OR 'acute intermittent porphyria'/exp OR 'acute intermittent porphyria' OR 'acute porphyria' OR 'porphobilinogen deaminase deficiency syndrome' OR 'porphyria, acute' OR 'porphyria, acute intermittent' OR 'porphyria variegata'/exp OR 'porphyria variegata' OR 'porphyria, variegata' OR 'variegata porphyria') AND ('porphobilinogen'/exp OR 'porphobilinogen' OR 'aminolevulinic acid'/exp OR 'aminolevulinic acid' OR 'aminolevulinic acid' OR 'aminolevulinic acid' OR 'acid, aminolevulinic' OR 'delta-aminolevulinic acid' OR 'acid, delta-aminolevulinic' OR 'delta aminolevulinic acid' OR 'levulan' OR '5-aminolaevulinate' OR '5 aminolaevulinate' OR '5-aminolevulinate' OR '5 aminolevulinate' OR 'aminolevulinic acid hydrochloride' OR 'acid hydrochloride, aminolevulinic' OR 'hydrochloride, aminolevulinic acid') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

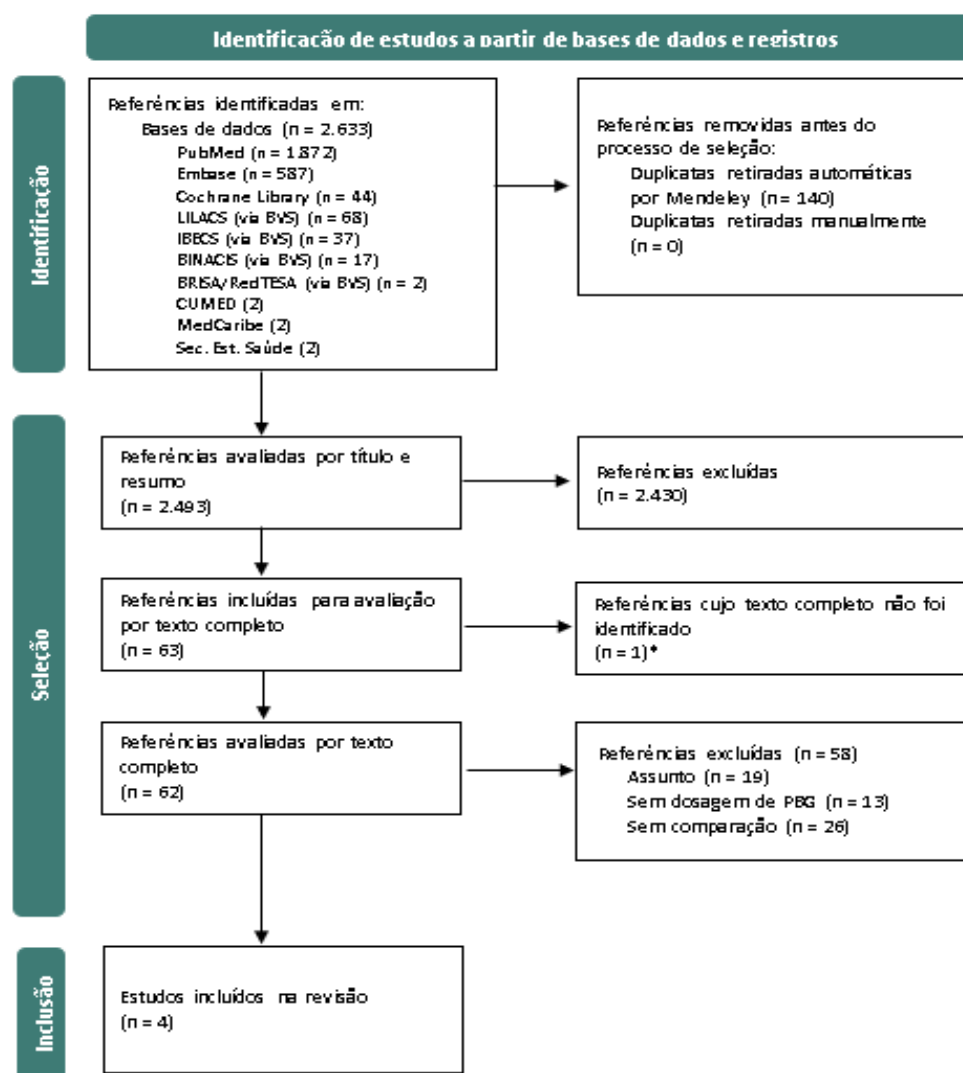
Medline (via Pubmed) (1872)	((("Porphyrias"[Mesh]) OR (Porphyryn Disorder) OR (Disorder, Porphyryn) OR (Disorders, Porphyryn) OR (Porphyryn Disorders) OR (Porphyria) OR (Porphyrias) OR ("Porphyrias, Hepatic"[Mesh]) OR (Hepatic Porphyrias) OR (Porphyria, Hepatic) OR (Hepatic Porphyria) OR (Acute Hepatic Porphyria) OR (Porphyrias, Hepatic) OR (Porphyria, Acute Hepatic [Supplementary Concept]) OR (ALAD Deficiency) OR (Delta-Aminolevulinate Dehydratase Deficiency) OR (Porphobilinogen Synthase Deficiency) OR (Doss Porphyria) OR (ALAD porphyria) OR (ALA dehydratase porphyria) OR (Ala Dehydratase Deficiency) OR (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency) OR ("Coproporphyria, Hereditary"[Mesh]) OR (Hereditary Coproporphyria) OR (Coproporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Deficiency, Coproporphyrinogen Oxidase) OR (Coproporphyria, Hereditary) OR ("Porphyria, Acute Intermittent"[Mesh]) OR (Acute Intermittent Porphyria) OR (Acute Intermittent Porphyrias) OR (Intermittent Porphyria, Acute) OR (Intermittent Porphyrias, Acute) OR (Porphyrias, Acute Intermittent) OR (Acute Porphyria) OR (Acute Porphyrias) OR (Porphyria, Acute) OR (Porphyrias, Acute) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies) OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane) OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies) OR (Porphyria, Swedish Type) OR (Porphyrias, Swedish Type) OR (Swedish Type Porphyria) OR (Swedish Type Porphyrias) OR (Type Porphyria, Swedish) OR (Type Porphyrias, Swedish) OR (UPS Deficiency) OR (Deficiencies, UPS) OR (Deficiency, UPS) OR (UPS Deficiencies) OR (PBGD Deficiency) OR (Deficiencies, PBGD) OR (Deficiency, PBGD) OR (PBGD Deficiencies) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiency) OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen) OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen) OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase) OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies) OR (Porphyria, Acute Intermittent) OR ("Porphyria, Variegata"[Mesh]) OR (Variegata Porphyria) OR (Porphyria, South African Type) OR (Ppox Deficiency) OR (Deficiency, Ppox) OR (Ppox Deficiencies) OR (Porphyria Variegata) OR (Protoporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Porphyria Variegata) OR (Porphyria, Variegata)) AND ((("Porphobilinogen"[Mesh]) OR (Porphobilinogen) OR ("Aminolevulinic Acid"[Mesh]) OR (Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Aminolevulinic) OR (Delta-Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Delta-Aminolevulinic) OR (Delta Aminolevulinic Acid) OR (Levulan) OR (5-Aminolaevulinate) OR (5 Aminolaevulinate) OR (5-Aminolevulinate) OR (5 Aminolevulinate) OR (Aminolevulinic Acid Hydrochloride) OR (Acid Hydrochloride, Aminolevulinic) OR (Hydrochloride, Aminolevulinic Acid)))
Bases via BVS LILACS (68) IBECs (37) BINACIS (17) BRISA/ RedTESA (2) CUMED (2) MedCaribe (2) Sec. Est. Saúde (2)	((((mh:("Porfírias") OR (porfírias) OR (porphyrias) OR (porphyryn disorder) OR (disorder, porphyryn) OR (disorders, porphyryn) OR (porphyryn disorders) OR (porphyria)) OR (mh:("PorfíriasHepáticas") OR (porfíriashepáticas) OR (porfíriahepática) OR (porphyrias, hepatic) OR (hepatic porphyrias) OR (porphyria, hepatic) OR (hepatic porphyria) OR (acute hepatic porphyria) OR (porphyria, acute hepatic) OR (alad deficiency) OR (delta-aminolevulinate dehydratase deficiency) OR (porphobilinogen synthase deficiency) OR (doss porphyria) OR (alad porphyria) OR (ala dehydratase porphyria) OR (ala dehydratase deficiency) OR (aminolevulinic acid dehydratase deficiency)) OR (mh:("CoproporfíriaHereditária") OR (coproporfíriahereditária) OR (coproporphyria, hereditary) OR (coproporfíriahereditaria) OR (hereditary coproporphyria) OR (coproporphyrinogen oxidase deficiency) OR (deficiency, coproporphyrinogen oxidase)) OR (mh:("PorfíriaAgudaIntermitente") OR (porfíriaagudaintermitente) OR (porphyria, acute intermittent) OR (porfíriaintermitenteaguda) OR (deficiência de hidroximetilbilanosintase) OR (deficiência de uroporfirinogêniosintase) OR (acute intermittent porphyria) OR (acute intermittent porphyrias) OR (intermittent porphyria, acute) OR (intermittent porphyrias, acute) OR (porphyrias, acute intermittent) OR (acute porphyria) OR (acute porphyrias) OR (porphyria, acute) OR (porphyrias, acute) OR (hydroxymethylbilane synthase deficiency) OR (deficiencies, hydroxymethylbilane synthase) OR (deficiency, hydroxymethylbilane synthase) OR (hydroxymethylbilane synthase deficiencies) OR (synthase deficiencies, hydroxymethylbilane) OR (synthase deficiency, hydroxymethylbilane) OR (uroporphyrinogen synthase deficiency) OR (deficiencies, uroporphyrinogen synthase) OR (deficiency, uroporphyrinogen synthase) OR (synthase deficiencies, uroporphyrinogen) OR (synthase deficiency, uroporphyrinogen) OR (uroporphyrinogen synthase deficiencies) OR (porphyria, swedish type) OR (porphyrias, swedish type) OR (swedish type porphyria) OR (swedish type porphyrias) OR (type porphyria, swedish) OR (type porphyrias, swedish) OR (ups deficiency) OR (deficiencies, ups) OR (deficiency, ups) OR (ups deficiencies) OR (pbgd deficiency) OR (deficiencies, pbgd) OR (deficiency, pbgd) OR (pbgd deficiencies) OR (porphobilinogen deaminase deficiency) OR (deaminase deficiencies, porphobilinogen) OR (deaminase deficiency, porphobilinogen) OR (deficiencies, porphobilinogen deaminase) OR (deficiency, porphobilinogen deaminase) OR (porphobilinogen deaminase deficiencies)) OR (mh:("PorfíriaVariegada") OR (porfíriavariegada) OR (porphyria, variegata) OR (porfíriavariegata) OR (porfíriatiposul-africana) OR (porfíriavariegata) OR (variegata porphyria) OR (porphyria, south african type) OR (ppox deficiency) OR (deficiency, ppox) OR (ppox deficiencies) OR (porphyria variegata) OR (protoporphyrinogen oxidase deficiency) OR (porphyria variegata) OR (porphyria, variegata))) AND ((mh:("Porphobilinogen") OR (porphobilinogen)) OR (mh:("Aminolevulinic Acid") OR (aminolevulinic acid) OR (acid, aminolevulinic) OR (delta-aminolevulinic acid) OR (acid, delta-aminolevulinic) OR (delta aminolevulinic acid) OR (levulan) OR (5-aminolaevulinate) OR (5 aminolaevulinate) OR (5-aminolevulinate) OR (5 aminolevulinate) OR (aminolevulinic acid hydrochloride) OR (acid hydrochloride, aminolevulinic) OR (hydrochloride, aminolevulinic acid)))

Fonte: autoria própria. BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

6.3. Seleção dos estudos

Foram identificados 2.633 registros nas bases. Após a exclusão das duplicatas (n = 140) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 63 registros foram selecionados para leitura do texto completo, sendo que um deles não foi identificado. Após a leitura do texto completo, foram incluídos quatro estudos²⁸⁻³¹. Os detalhes são na **figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.



* Mital RN, Gautam A. Porphyrin. J Assoc Physicians India. 1984;32(3):294-5.

Fonte: autoria própria. PBG: porfobilinogênio.

6.4. Caracterização dos estudos

Foram incluídos quatro estudos transversais de teste diagnóstico, todos realizados em cenário laboratorial e que avaliaram acurácia diagnóstica pela avaliação de PBG urinário a partir dos desfechos de interesse analisados. As principais características deles estão apresentadas no **quadro 5**.

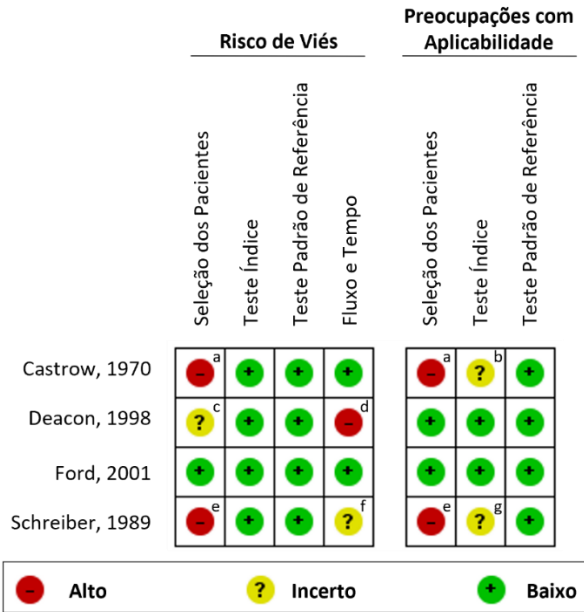
Quadro 5. Características dos estudos que utilizaram a dosagem (quantificação) de porfobilinogênio urinário para diagnóstico ou prognóstico de PHA.

Estudo	Delineamento	Objetivo	População e cenário (tamanho da amostra)	Técnica utilizada na dosagem de PBG urinário (teste índice)	Técnica utilizada como teste qualitativo de PBG urinário (teste padrão de referência)	Desfechos avaliados
Castrow (1970) ²⁸	Estudo de Teste Diagnóstico	Descrever uma modificação qualitativa de um teste quantitativo para PBG.	População: uma amostra de urina de um paciente com PHA Cenário: Laboratorial	Coluna preenchida com resina de troca aniônica (Dowex 1-X8) Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica) (controle)	Watson-Schwartz	Sensibilidade
Deacon (1998) ²⁹	Estudo de Teste Diagnóstico	Comparar método semi-quantitativo com o método de triagem qualitativo, utilizando outro método quantitativo como padrão referência.	População: 520 amostras de urina de pacientes com PAI Cenário: Laboratorial	Kit Trace de PBG (semi-quantitativo) Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica) (controle)	Watson-Schwartz	Sensibilidade Especificidade
Ford (2001) ³⁰	Estudo de Teste Diagnóstico	Desenvolver método alternativo para análise de PBG que se utiliza cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas e diluição de isótopos estáveis (sem derivatização).	População: 246 amostras de 11 pacientes com PHA Cenário: Laboratorial	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas Mauzerall e Granick (coluna de troca aniônica) (controle)	Watson-Schwartz	Sensibilidade Especificidade
Schreiber (1989) ³¹	Estudo de Teste Diagnóstico	Desenvolver método de triagem com nova resina de troca iônica para separação de PBG e estabelecer critérios espectrofotométricos objetivos para diferenciar resultados positivos e negativos e aumentar a sensibilidade.	População: duas amostras de urina de duas mulheres com PAI Cenário: Laboratorial	Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica)	Watson-Schwartz	Sensibilidade

Fonte: autoria própria. PAI: porfíria aguda intermitente. PBG: porfobilinogênio. PHA: porfírias hepáticas agudas.

Na avaliação do risco de viés de estudos de teste diagnóstico, foi utilizada a segunda versão da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2), elaborada pela *University of Bristol*. Ela é estruturada em quatro domínios sobre risco de viés, cada um com perguntas norteadoras para auxiliar no julgamento como risco baixo, incerto ou alto; e outros três domínios sobre as preocupações na aplicabilidade à pergunta de pesquisa. Para representação da análise, foi utilizado o gráfico de “semáforo” gerado pelo *software* Review Manager (RevMan) 5.4.1 da Cochrane³². A **figura 2** apresenta a avaliação realizada para os estudos incluídos, informando os resultados finais e as respectivas justificativas.

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos de teste diagnóstico sobre dosagem de porfobilinogênio para diagnóstico ou prognóstico de porfírias hepáticas agudas.



a. Foi avaliada amostra de apenas um paciente com porfíria, além de não relatar sobre os critérios de inclusão/exclusão de amostras no estudo. **b.** Não há clareza se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência, o que é importante porque a proposta do estudo foi trazer uma modificação de um teste quantitativo para ser utilizado como qualitativo. **c.** Critérios de inclusão/exclusão de amostras/pacientes no estudo não foram relatados e as amostras foram anormalmente pigmentadas nas análises. **d.** Metade das amostras foi testada utilizando o kit Trace (semi-quantitativo) e a outra pelo método Watson-Schwartz (qualitativo), portanto nem todas as amostras foram incluídas em todas as análises. **e.** Foram avaliadas somente amostras de dois pacientes com porfíria, além de não relatar os critérios de inclusão/exclusão. **f.** Não há clareza se todas as amostras foram incluídas em todas as análises, além de não relatar intervalo entre os testes. **g.** A proposta do estudo foi avaliar um teste em desenvolvimento.

Fonte: autoria própria a partir do *software* Review Manager (RevMan) V.5.4.1³²

6.5. Síntese dos resultados

Os resultados foram descritos de acordo com as características do teste diagnóstico avaliadas e os desfechos de interesse. A acurácia diagnóstica refere-se à capacidade de um teste detectar corretamente a presença ou não de uma

condição-alvo. A avaliação dessa capacidade pode ser realizada pela mensuração de medidas de desempenho por meio da comparação do teste diagnóstico de interesse (teste índice) com um teste padrão de referência. A sensibilidade, ou taxa de verdadeiros positivos, é uma dessas medidas de desempenho que mensura a probabilidade de um indivíduo ter um resultado positivo quando a condição-alvo está presente; enquanto a especificidade, ou taxa de verdadeiros negativos, mensura a probabilidade de um indivíduo ter um resultado negativo quando a condição-alvo está ausente³³⁻³⁵.

Sobre os valores preditivos positivo ou negativo, trata-se de medidas de desempenho que define a proporção de indivíduos que apresentam resultado positivo ou negativo no teste índice, tendo ou não a condição-alvo, respectivamente, segundo o teste padrão de referência (proporção de verdadeiros positivos ou negativos). Por fim, a razão de verossimilhança (positiva ou negativa) combina sensibilidade e especificidade para mensurar o quão útil é o teste índice para alterar (aumentar ou diminuir) a probabilidade de ter a condição-alvo em comparação com a prevalência dessa condição na população estudada³³⁻³⁵.

A seguir, serão apresentados somente resultados para os desfechos sensibilidade e especificidade. Nenhum dos estudos fez qualquer referência ou análise a razão de verossimilhança e valores preditivos positivos ou negativos.

6.5.1. Sensibilidade

Esta medida de desempenho foi avaliada pelos quatro estudos incluídos²⁸⁻³¹. Não foi realizada análise estatística em nenhum dos estudos para comparação dos métodos. A maioria dos resultados foi relatada de maneira descritiva e os dados presentes tinham apresentação heterogênea, em tabelas ou gráficos, utilizando combinação de valores e/ou símbolos (+/-) e com variabilidade na unidade representativa utilizada entre os estudos. Somente o estudo que utilizou LC-MS/MS teve o cuidado de realizar avaliações analíticas inter e intra-ensaios para controle da qualidade interna dos dados encontrados, embora não as tenha apresentado na publicação³⁰. No **quadro 6**, estão descritos os resultados para os testes qualitativo e quantitativo de cada estudo incluído.

O único estudo em que foi possível realizar a extração dos dados e calcular a sensibilidade dos testes foi o publicado por Deacon *et al.* (1998)²⁹. Nesse estudo, foram analisadas 520 amostras de urina de pacientes com PAI e os resultados indicaram que a dPBGu apresentou maior sensibilidade (95,3%; intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 91,6% a 99,0%), quando comparado ao pPBGu (sensibilidade de 37,8%; IC 95% 29,1% a 46,5%)²⁹.

Castrow *et al.* (1970)²⁸ realizaram análise a partir de amostras de apenas um paciente com porfiria, a fim de demonstrar uma possível utilização de um teste quantitativo como qualitativo na triagem inicial de pacientes com porfiria. Schreiber *et al.* (1989)³¹ também trouxeram uma abordagem de desenvolvimento de novo teste quantitativo para uso na triagem inicial. Apesar dos objetivos não focarem comparação entre diferentes métodos diagnósticos, ambos os estudos trouxeram dados demonstrando superioridade do teste quantitativo em relação ao qualitativo.

De forma geral, os estudos identificados sugerem resultados favoráveis em relação à sensibilidade dos testes de dPBGu, já que os qualitativos se mostraram falhos na identificação de pacientes em fase latente, quando as concentrações do parâmetro podem apresentar elevação leve a moderada, ou seja, não indicaram sensibilidade suficiente para detectar baixos níveis de PBG urinário. Além disso, a análise qualitativa não discrimina bem as diferentes concentrações elevadas de PBG, o que significa, nesse caso, a mesma interpretação se os níveis são pouco ou muito altos.

Quadro 6. Resultados da avaliação de sensibilidade dos estudos que realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste de dosagem (quantificação) de PBG urinário.

Estudo	Sensibilidade			Discussão
	PBG urinário qualitativo	Dosagem de PBG urinário	Comparação	
Castrow (1970)²⁸	Não foi possível realizar a extração dos dados	Não foi possível realizar a extração dos dados	A sensibilidade do teste usando coluna preenchida com resina de troca aniônica foi melhor do que a do teste Watson-Schwartz (qualitativo) em amostras de urina em pequenas concentrações de PBG.	Os autores discutiram que isso ocorreu pois o reagente de Ehrlich usado produziu coloração mais intensa na análise qualitativa e a presença de algumas substâncias na resina de troca presente na coluna auxiliaram na remoção de materiais interferentes ao PBG.
Deacon (1998)²⁹	De 119 amostras que apresentavam a condição, 45 foram verdadeiro positivo, resultando em 37,8% (IC 95% 29,1% a 46,5%).	De 129 amostras que apresentavam a condição, 123 foram verdadeiro positivo, resultando em 95,3% (IC 95% 91,6% a 99,0%)	O kit Trace (semi-quantitativo) foi mais sensível do que o método qualitativo, identificando mais resultados positivos de amostras de pacientes com porfirias. Contudo, nenhum deles foi sensível para detectar pequenos aumentos de PBG encontrados em pacientes durante fase latente ou em remissão clínica.	Diante dos resultados encontrados, foi sugerido que, idealmente, todas as amostras de urina sejam analisadas por métodos quantitativos.

Ford (2001)³⁰	De 11 pacientes com porfiria aguda, três (27%) apresentaram resultado negativo.	De 11 pacientes com porfiria aguda, dois (18%) apresentaram resultado dentro do intervalo de referência ($\leq 2,0\text{mg}/24\text{h}$).	Os métodos quantitativos de dosagem de PBG urinário mostraram maior sensibilidade em relação ao teste qualitativo utilizado.	O método quantitativo por LC-MS/MS teve sensibilidade aprimorada em relação aos testes colorimétricos, o que pode permitir um diagnóstico bioquímico mais confiável das porfirias hepáticas agudas, que são de difícil diagnóstico.
Schreiber (1989)³¹	- Não foram detectados resultados positivos para o teste qualitativo até a concentração de $10\text{mg}/\text{L}$ de PBG. Em alguns casos, houve traços positivos para $25\text{mg}/\text{L}$. - Amostras de urina de duas pacientes com PAI em fase latente apresentaram resultados negativos.	- O nível de PBG era calculado razoavelmente bem em uma concentração de $2\text{mg}/\text{L}$ e era melhor em $5\text{mg}/\text{L}$. - As amostras de urina das duas pacientes com PAI em fase latente tiveram um resultado positivo e, no outro caso, foi indeterminado (embora o nível de PBG tenha sido maior do que uma amostra de urina normal).	O limite de detecção do teste qualitativo foi de $25\text{mg}/\text{L}$, enquanto para o teste quantitativo de troca iônica, de $5\text{mg}/\text{L}$.	Os autores precisaram confirmar diagnóstico de porfirias a partir de determinações quantitativas de PBG urinário. Foi concluído que o teste de troca iônica oferece sensibilidade superior em 5 a 10 vezes ao teste qualitativo.

Fonte: autoria própria. LC-MS/MS: *Liquid Chromatography-electrospray ionization tandem Mass Spectrometry*. PAI: porfiria aguda intermitente. PBG: porfobilinogênio.

6.5.2. Especificidade

A medida de desempenho especificidade foi avaliada por dois estudos incluídos. Neste caso, também não foi realizada análise estatística em nenhum dos estudos para comparação dos métodos e os resultados foram predominantemente apresentados de modo descritivo. No **quadro 7**, estão descritos os resultados para comparação entre teste qualitativo e quantitativo, que favorecem o método de dPBGu comparado à testagem qualitativa em relação à especificidade, pois esta pode ter influência de substâncias interferentes na urina e da interpretação observacional do avaliador, provocando, assim, possíveis resultados falso-positivos.

Assim como para a sensibilidade, o único estudo em que foi possível realizar a extração dos dados e calcular a especificidade dos testes foi o publicado por Deacon *et al.* (1998)²⁹. Nesse estudo, a dPBGu apresentou maior especificidade (81,3%; IC95% 73,3% a 89,3%), que o pPBGu (77,4%; IC95% 68,8% a 86,0%)²⁹.

Quadro 7. Resultados da avaliação de especificidade dos estudos que realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste de dosagem (quantificação) de PBG urinário.

Estudo	Especificidade			Discussão
	PBG urinário qualitativo	Dosagem PBG urinário	Comparação	
Deacon (1998)²⁹	De 124 amostras que não apresentavam a condição, 96 foram verdadeiro negativo, resultando em uma especificidade de 77,4% (IC95% 68,8% a 86,0%)	De 126 amostras que não apresentavam a condição, 102,5 foram verdadeiro negativo, resultando em uma especificidade de 81,3% (IC95% 73,3% a 89,3%)	O teste qualitativo apresentou falso-positivos para amostras de urina anormalmente pigmentadas e o kit Trace (semi-quantitativo) mostrou ser mais específico, identificando melhor os casos negativos.	Diante dos resultados encontrados, foi sugerido que, idealmente, todas as amostras de urina sejam analisadas por métodos quantitativos.
Ford (2001)³⁰	Para 135 amostras com PBG <0,5mg/24h por LC-MS/MS, 6 (4,4%) indicaram resultado positivo.	Para 85 amostras com PBG <0,5mg/24h por LC-MS/MS, 8 (9,4%) indicaram valores >2,0mg/24h pelo método quantitativo de troca aniônica (média de 4,3±1,8mg/24h).	O método quantitativo por LC-MS/MS mostrou ter especificidade melhor em relação aos testes colorimétricos.	O método quantitativo por LC-MS/MS teve especificidade aprimorada em relação aos testes colorimétricos (tanto quantitativo, quanto qualitativo).

Fonte: autoria própria. LC-MS/MS: *Liquid Chromatography-electrospray ionization tandem Mass Spectrometry* PBG: porfobilinogênio.

6.6. Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{36 37}. O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela ausência de padronização nas análises entre os estudos. O **quadro 8** e o **quadro 9** dispõem as avaliações para os resultados disponíveis dos desfechos sensibilidade e especificidade, respectivamente, comparando o teste padrão de referência qualitativo com o teste índice de dPBGu.

Quadro 8. Certeza do conjunto de evidências a partir do sistema da abordagem GRADE para o desfecho de sensibilidade

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (amostras)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Sensibilidade								
4 estudos transversais de teste diagnóstico (n=769)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Todos os estudos foram favoráveis ao uso de testes quantitativos por considera-los mais sensíveis aos qualitativos. Os resultados indicaram que, idealmente, as amostras de urina devem ser quantificadas para PBG urinário a fim de se obter confirmação diagnóstica de pacientes com porfirias. O estudo de Castrow (1970) ²⁸ comentou também que a dosagem permite identificar o estágio da doença nos pacientes e que os testes qualitativos têm interferências nas análises. Os outros estudos ²⁹⁻³¹ mostraram maior proporção de casos positivos detectados pelos testes quantitativos em relação aos qualitativos quando analisadas amostras sabidamente com níveis altos de PBG urinário e/ou de pacientes com porfirias. De acordo com o estudo Deacon (1998) ²⁹ , a sensibilidade da dPBG _u é maior quando comparada à pPBG _u , 95,3% <i>versus</i> 37,8%.	CRÍTICO

a. Dois estudos tinham ausência de informações sobre critérios de inclusão/exclusão e a maioria dos estudos não deixa claro se as análises do teste índice foram realizadas com conhecimento dos resultados do teste padrão de referência. **b.** Os estudos não realizaram análises para estabelecer uma comparação concreta entre os resultados para os testes analisados, sendo realizada apenas por relato descritivo e/ou observação dos dados obtidos. Ainda, dois estudos tinham o objetivo de desenvolver novo teste diagnóstico (o que implicou em apresentar dados para o desfecho de forma secundária), enquanto o outro não incluiu todas as amostras em todas as análises.

Fonte: autoria própria.

Quadro 9. Certeza do conjunto de evidências a partir do sistema da abordagem GRADE para o desfecho de especificidade

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (amostras)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Especificidade								
2 estudos transversais de teste diagnóstico (n=766)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Ambos os estudos apresentaram que os testes quantitativos possuem maior especificidade em relação aos qualitativos, identificando melhor os casos negativos, embora Ford (2001) ³⁰ tenha indicado que o qualitativo apresentou 4,4% resultados positivos quando eram para ser negativos, enquanto 9,4% para o teste analisado que não estava sendo desenvolvido. De acordo com o estudo Deacon (1998) ²⁹ , a especificidade da dPBGU é maior quando comparada à pPBGU, 81,3% <i>versus</i> 77,4%.	CRÍTICO

a. Um dos estudos²⁹, apesar do bom tamanho amostral, apresentou problemas referentes à seleção das amostras e do fluxo e tempo, pois os testes foram aplicados separadamente sem relato do intervalo entre eles. **b.** Um dos estudos³⁰ tinha o objetivo de desenvolver novo teste diagnóstico (o que implicou em apresentar dados para o desfecho de forma secundária) e indicou que apenas o teste quantitativo desenvolvido tinha melhor especificidade que o qualitativo (isso não foi verificado para o outro teste quantitativo utilizado nas análises). O outro estudo²⁹, por sua vez, não incluiu todas as amostras em nas análises.

Fonte: autoria própria.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

Sob a perspectiva do SUS, foi realizada análise de custo-utilidade da dosagem de PBG urinário (dPBGu) para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas, em comparação com o teste de pesquisa de PBG (pPBGu). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde³⁸.

Para a análise foi elaborada uma árvore de decisão simulando o diagnóstico de um paciente durante um ataque agudo de porfiria (**figura 3**). Por não fazer sentido na prática clínica considerar níveis de PBG normais para pacientes durante um ataque agudo, foram considerados níveis de PBG aumentados para todos os pacientes³⁹. Para casos verdadeiros positivos, foi pressuposto melhora clínica após administração correta de terapia para porfiria e, para os casos falso negativos, não foi considerada melhora do paciente e realizado novo teste de PBG. Os desfechos utilizados foram:

- *Melhora clínica e tempo de internação*

Em uma coorte de 36 pacientes com porfiria, Yang *et al* (2016)⁴⁰ descreveu que, uma vez diagnosticada a porfiria aguda, 34 dos 36 pacientes (94%) apresentaram alívio dos sintomas de ataque agudo, sendo que os achados laboratoriais desses pacientes retornaram aos valores normais após $6,94 \pm 2,16$ dias⁴⁰. As medidas terapêuticas utilizadas para cada paciente incluíram dieta rica em carboidratos (250–300 g de glicose por dia), restrição hídrica (<2.000mL por dia) e proibição de drogas que podem ser prejudiciais à saúde. O tratamento descrito nesse estudo é condizente com a realidade brasileira, onde também não há tratamentos específicos para porfiria disponibilizados no SUS. Com base nesse estudo, considerou-se que, após o diagnóstico correto (verdadeiro positivo), 94% dos pacientes apresentavam melhora clínica após 6,94 dias (tempo de internação – verdadeiro positivo). Adotou-se o pressuposto de que, em um falso negativo, o paciente não recebia o tratamento adequado e não apresentava melhora clínica. Nesse caso, utilizou-se a média do tempo de internação total de 8,3 dias, baseado no mesmo estudo publicado por Yang, 2016⁴⁰.

- *Reteste*

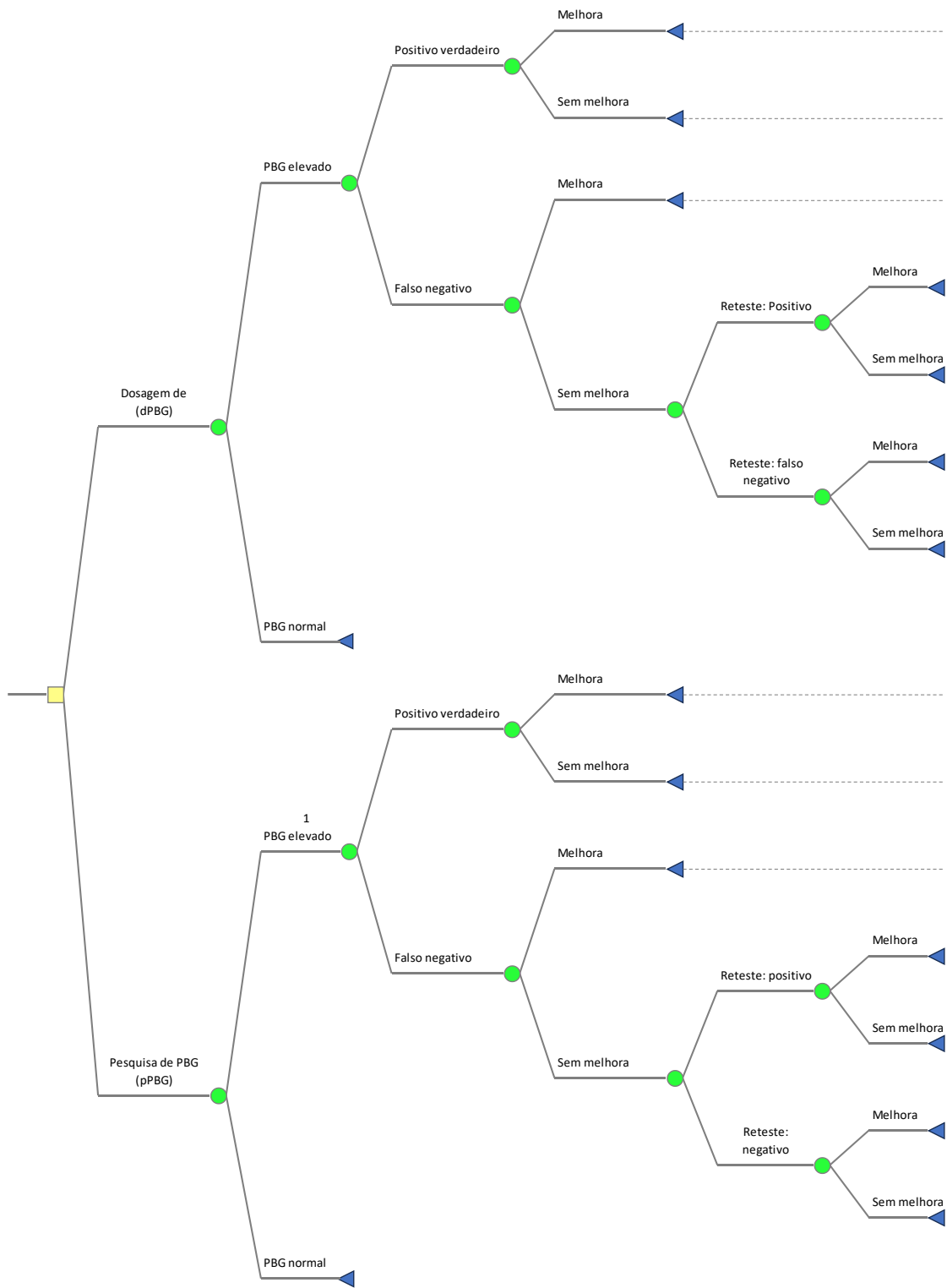
No caso de resultados negativos, outro teste de dPBGu ou pPBGu era realizado. Os mesmos valores de sensibilidade foram utilizados, assim como os mesmos pressupostos de melhora clínica.

- *Qualidade de vida*

Foi considerado que cada episódio agudo está associado a uma redução temporária na qualidade de vida relacionada à saúde. Foi estimativa a desutilidade considerando a diferença entre a utilidade

média de pacientes brasileiros sem crise recorrente (0,4121) e com crises recorrentes (0,2776), resultando em - 0,1345⁷.

Figura 3. Árvore de decisão – análise de custo-utilidade: Dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) *versus* pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu).



Fonte: autoria própria.

As principais características das análises conduzidas estão descritas no **quadro 10**.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-utilidade da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

Objetivos	Avaliar se a dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas, em comparação à pesquisa qualitativa do PBG na urina (pPBGu), é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.
Intervenção	Dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu)
População-alvo	Pacientes com porfirias hepáticas agudas – suspeita ou confirmada
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu)
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: autoria própria.

Apenas os custos diretos foram considerados no modelo, sendo: custos dos testes de diagnóstico (pPBGu e dPBGu) e custo de internação por dia. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde³⁸. Para o estabelecimento do custo da tecnologia avaliada (dPBGu), a equipe DGITS/SECTICS/MS em parceria com o NATS realizou uma busca do teste em laboratórios públicos, privados e especialistas clínicos. O menor valor encontrado foi de R\$ 17,97 e o maior valor encontrado foi de R\$ 18,52. Para o caso base, foi utilizada uma média dos dois valores de R\$18,25. O custo considerado para o comparador (pPBGu) foi baseado no preço descrito na SIGTAP (02.02.05.029-7) de R\$ 2,04¹³.

Como cenário alternativo, considerou-se o preço de R\$87,00 referente ao kit registrado na Anvisa, baseado no preço do Kit “PBG RECIPE” de R\$4.350,00 com 50 testes.

Para estimar os custos da diária de internação por ataque de porfíria, levantou-se a produção hospitalar relacionada com a categoria E80 da CID-10. Pode-se identificar um total de 663 autorizações de internação hospitalar (AIHs) realizadas entre 2019 e 2021, com mediana do total do gasto por internação de R\$ 209,13 e mediana do tempo de internação de 3 diárias¹¹. A mediana do gasto por dia das internações avaliadas foi de R\$ 71,24, a qual foi utilizada como estimativa do custo de internação por dia de tratamento de ataque por porfíria.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, e análise de sensibilidade probabilística, realizada por meio de 1.000 simulações. Na **Tabela 1**, estão descritos os recursos e os custos utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade.

Foi, também, construído um segundo modelo, considerando o primeiro teste sempre como a pesquisa de PBG (pPBGu). Em caso de um resultado negativo, seria realizado a dPBGu ou a pPBGu. Esse modelo pode refletir a realidade de um atendimento de um paciente com suspeita de ataque de porfiria, uma vez que a pPBGu fornece resultados mais rápidos.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade.

Parâmetros	Caso base	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência – PBG em níveis elevados (durante o ataque)	100%	-	-	Kauppinen, 2002 ³⁹
Sensibilidade dPBGu (quantitativo)	0,953	0,916	0,990	Deacon, 1998 ²⁹
Sensibilidade pPBGu (qualitativo)	0,378	0,29	0,47	Deacon, 1998 ²⁹
Especificidade dPBGu (quantitativo)	0,813	0,73	0,89	Deacon, 1998 ²⁹
Especificidade pPBGu (qualitativo)	0,774	0,69	0,86	Deacon, 1998 ²⁹
Proporção de pacientes com melhora clínica após o diagnóstico da porfiria (ataque)	94%	85%	100%	Yang 2016 ⁴⁰ ; Mínimo e máximo: pressuposto
Melhora clínica sem o diagnóstico da porfiria (ataque)	0,00	0,00	0,15	Pressuposto: paciente não melhora sem tratamento adequado
Qualidade de vida - com melhora clínica	0,4121	0,2517	0,6017	Souza, 2023 ⁷
Redução da qualidade de vida durante a crise	0,1345	0,0741	0,2121	Souza, 2023 ⁷
Tempo de internação após diagnóstico correto (melhora clínica) - dias	6,94	4,78	9,10	Yang 2016 ⁴⁰
Tempo para realização de outro teste	1,00	0,50	2,00	Pressuposto: depois de um dia, repetir o teste
Tempo de internação total por porfiria	8,30	5,40	11,20	Yang 2016 ⁴⁰
Custo de internação (diária)	R\$71,24	R\$ 44,22	R\$147,42	CID-10: E80 - DataSUS 2019-2021 - mediana (IQR) ¹¹
Custo teste dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu)	R\$ 18,25	R\$ 17,97	R\$ 18,52	Cotação em laboratório que presta serviço a hospital público
Custo teste pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu)	R\$ 2,04	-	-	SIGTAP - código: 02.02.05.029-7 ¹³

Fonte: autoria própria.

Como resultados, considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais ganhos de sensibilidade entre os dois testes de diagnóstico, os custos encontrados para o dPBGu foi de R\$593,69 e para o pPBGu R\$ 654,05, resultando em um custo incremental de -R\$ 60,36. Houve um ganho de efetividade de 0,14 anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* – QALY) na comparação dos testes. A razão de custo-utilidade incremental (RCEI) do dPBGu em comparação ao pPBGu foi de -R\$ 419,75 por QALY, o que torna a tecnologia dominante (**Tabela 2**). Esse resultado foi esperado uma vez que a sensibilidade do dPBGu se mostrou especificamente superior ao do pPBGu.

Tabela 2. Resultados da Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.

	Custos	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
Cenário base					
pPBGu (qualitativo)	R\$654,05	149,188	-	-	-
dPBGu (quantitativo – <i>in house</i>)	R\$593,69	149,332	0,14	-R\$ 60,36	-R\$ 419,75
Cenário alternativo					
pPBGu (qualitativo)	R\$ 665,67	149,188	-	-	-
dPBGu (quantitativo-kit)	R\$654,05	149,332	0,14	R\$ 11,62	R\$ 80,79

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de PBG urinário. pPBGu: pesquisa de PBG urinário.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram aqueles relacionados com a qualidade de vida dos pacientes com porfiria e o custo da diária de internação (**Tabela 3; Figura 4**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 85% dos valores de RCEI demonstravam que o dPBGu era dominante e 95% dos valores estavam abaixo de R\$ 2.180,75 por QALY (**Figura 5**). A RCEI encontrada no segundo modelo (primeira testagem com pPBGu e segunda testagem com pPBGu ou dPBGu) foi de -R\$104,12 por QALY.

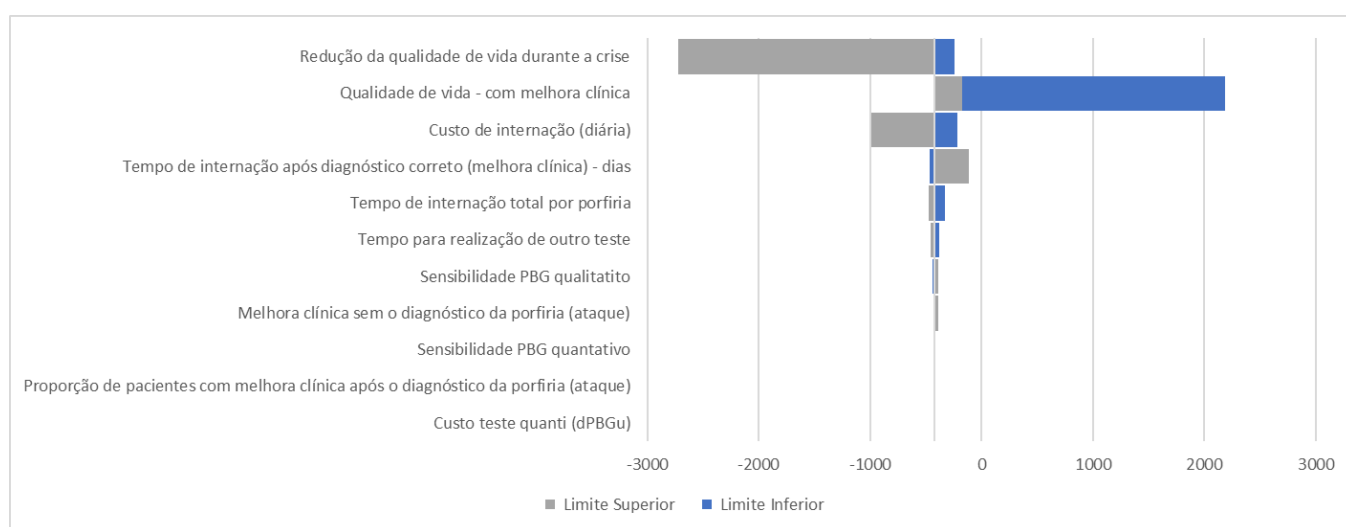
Tabela 3. Resultados na análise de sensibilidade determinística - Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Sensibilidade PBG quantitativo	-R\$ 410,36	-R\$ 428,11
Sensibilidade PBG qualitativo	-R\$ 440,63	-R\$ 390,29
Proporção de pacientes com melhora clínica após o diagnóstico da porfiria (ataque)	-R\$ 414,43	-R\$ 422,66
Melhora clínica sem o diagnóstico da porfiria (ataque)	-R\$ 419,75	-R\$ 388,49
Tempo de internação após diagnóstico correto (melhora clínica) - dias	-R\$ 466,25	-R\$ 116,57
Custo de internação (diária)	-R\$ 218,88	-R\$ 986,09

Tempo para realização de outro teste	-R\$ 379,34	-R\$ 458,17
Tempo de internação total por porfiria	-R\$ 325,35	-R\$ 474,28
Custo teste quanti (dPBGu)	-R\$ 421,79	-R\$ 417,78
Qualidade de vida - com melhora clínica	R\$ 2.181,17	-R\$ 174,20
Redução da qualidade de vida durante a crise	-R\$ 240,76	-R\$ 2.724,92

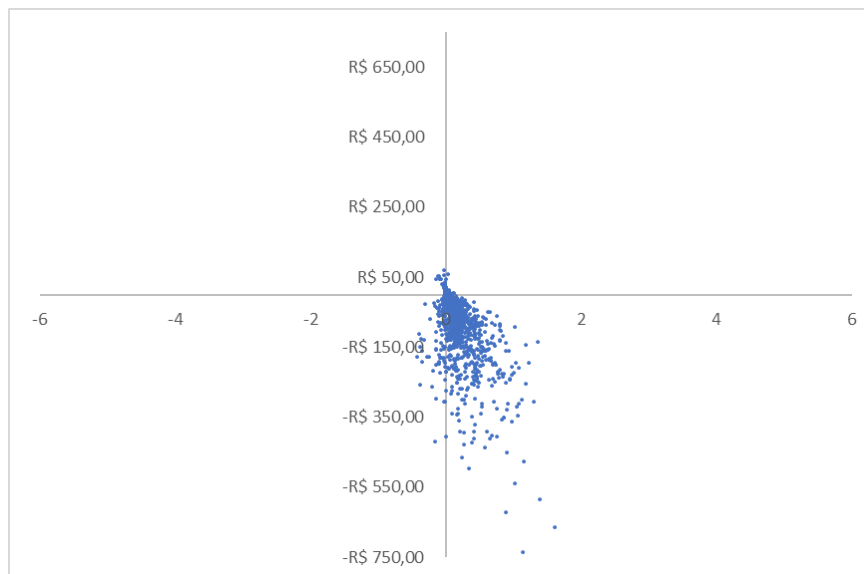
Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de PBG urinário. pPBGu: pesquisa de PBG urinário.

Figura 4. Gráfico de tornado - Resultados na análise de sensibilidade determinística - Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.



Fonte: autoria própria.

Figura 5. Resultados na análise de sensibilidade probabilística- Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.



Fonte: autoria própria.

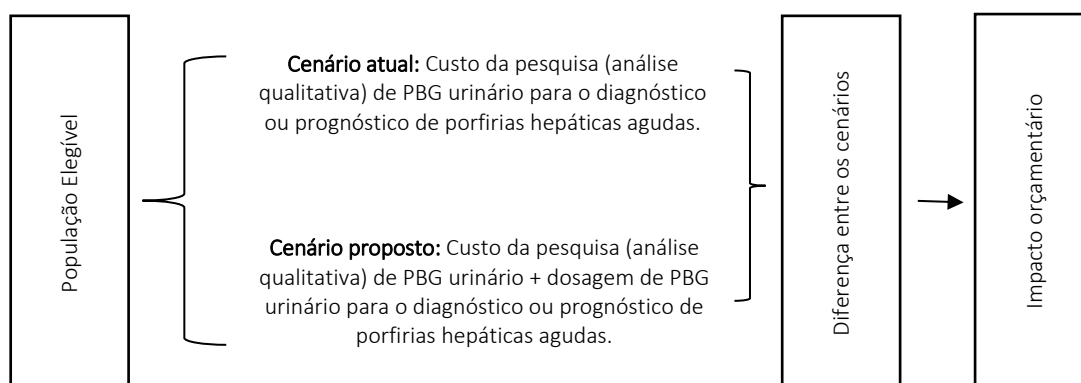
A razão de custo-efetividade incremental da comparação da dosagem do PBG urinário (dPBGu), quando comparado à pesquisa do PBG na urina (pPBGu) foi de -R\$419,75 por QALY, demonstrando dominância da tecnologia proposto frente àquela disponível no SUS. Pela análise de sensibilidade probabilística, 85% dos valores de RCEI eram inferiores à zero.

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, principalmente sobre ele ser baseado em apenas um estudo que comparou as duas tecnologias. Além disso, os dados utilizados para a construção do modelo, relacionados ao desfecho e ao tempo de internação, foram baseados em diversos estudos por não haver um que aborde especificamente a utilização do dPBGu *versus* pPBGu durante os ataques de porfiria. Foram adotados diversos pressupostos que podem ter influenciado no resultado final da análise.

7.2. Impacto orçamentário

Foi simulado o impacto orçamentário da incorporação do procedimento de dosagem de PBG urinário (dPBGu) para o diagnóstico ou prognóstico de PHA na perspectiva do SUS. As principais características da análise estão descritas na **figura 6**.

Figura 6. Modelo de impacto orçamentário da incorporação do procedimento de dosagem de porfobilinogênio para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas no Sistema Único de Saúde.



Fonte: autoria própria.

Para o cálculo da população elegível, foram construídos dois cenários, um adotando uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível e outro baseado em demanda aferida com dados de utilização da análise de PBG na urina (SIGTAP 02.02.05.029-7 - PESQUISA DE PORFOBILINOGENIO NA URINA)¹³. Ambos foram elaborados na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 5 anos. Os custos considerados na análise envolveram os procedimentos comparados, de pesquisa de PBG urinário (R\$ 2,04; valor do SIGTAP) e de dosagem de PBG urinário (R\$ 17,97 e R\$ 18,52), consultados em laboratórios de análises clínicas. Para os dois cenários, considerou-se uma difusão da nova tecnologia de 20% em 2024, 40% em 2025, 60% em 2026, 80% em 2027 e 100% em 2028.

7.2.1. Cenário por dados epidemiológicos

A população-alvo para cálculo do grupo de elegíveis foi a de pacientes com PHA, pois estas são o tipo da doença que mais comumente têm aumento do PBG, ALA e porfirinas urinários⁴¹⁻⁴³. No entanto, não foram encontrados dados epidemiológicos completos de prevalência ou incidência dessas condições no Brasil e mesmos os dados de outros países são escassos. Por esse motivo, os dados foram baseados em um estudo europeu sobre porfiria aguda intermitente (PAI), a mais prevalente entre as PHA⁹. A incidência relatada por esse estudo foi o de, 0,13 (IC95%: 0,11 a 0,16) casos por milhão de habitantes por ano e de prevalência foi de 5,9 (IC 95%: 5,0 a 7,2)⁹. As taxas de prevalência e de incidência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2024 e 2028, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴⁴, para calcular o conjunto elegível para a análise.

Foram pressupostas três situações em que o PBG é avaliado: durante o diagnóstico inicial do paciente; acompanhamento de rotina do paciente e; durante um episódio agudo da porfiria. A partir dessas três situações, foram estimadas as quantidades de testes realizado.

1) Durante o diagnóstico inicial do paciente, pressupôs-se que, para os casos novos, seja realizado um teste por paciente.

2) Durante o acompanhamento em rotina, o paciente poderia ser monitorado semestral ou anualmente quanto aos níveis de PBG urinário. No cenário proposto, foi considerado o monitoramento de duas vezes por ano do paciente com porfiria⁴⁵.

3) Durante o episódio agudo, a pesquisa do PBG urinário (pPBGu) continua como procedimento de triagem inicial dos pacientes. Isso porque os resultados desse teste são obtidos de forma mais imediata quando comparado à pPBGu, o que torna relevante a sua utilização durante a internação por ataques agudos de porfiria, quando há necessidade de urgência nos cuidados^{4 10 14}. Dessa forma, foi considerada a realização de um teste de pPBGu por ataque estimado. O número de ataques foi estimado a partir das proporções de pacientes com nenhum ataque por ano e ataques recorrentes relatadas no estudo brasileiro REBRAPPO⁷. É recomendada a avaliação das mudanças dos compostos urinários diariamente durante a internação até a alta hospitalar para avaliar os níveis juntamente com a progressão clínica dos pacientes, sendo assim, foi estimado o número de testes realizados em cada cenário com base nos dias de internação de um paciente com porfiria durante ataque agudo⁴². Os dados utilizados na análise estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o uso do procedimento de dosagem de porfobilinogênio urinário (perspectiva epidemiológica).

População de pacientes com porfirias no Brasil	Caso base	Fonte
Prevalência	5,9/1.000.000	Elder 2013 ⁹
Incidência	0,23/1.000.000/ano	Elder 2013 ⁹
Porcentagem de ataques agudos de porfiria em um ano ¹	Caso base	Fonte
Sem ataques	47,3%	Souza 2023 ⁷
Com 1 ataque	20,3%	Souza 2023 ⁷
Com 2 a 3 ataques	7,4%	Souza 2023 ⁷
Com ataques recorrentes ^a	25,0%	Souza 2023 ⁷
Duração do ataque	Caso base	Fonte
Quantidade de dias de internação nos quais foram avaliados os níveis de PBG – média (desvio padrão)	7,3 ± 6,0	Gouya 2020 ⁴⁵
Consultas anuais (se não há ataque)	Caso base	Fonte
Média de consultas anuais	2	Gouya 2020 ⁴⁵

Notas: a) Para os cálculos da AIO, foi considerada a média de número de 6,91 ataques por paciente (Souza 2023)⁷

Fonte: autoria própria.

Estima-se que 1.313 indivíduos teriam diagnóstico de PHA em 2024. A estimativa do número de testes a serem realizados seguiu o proposto: procedimentos realizados durante o diagnóstico, o acompanhamento de rotina dos pacientes e durante os episódios agudos.

Em 2024, foram estimados que sejam realizados 28 testes de PBG na urina para diagnóstico, 2.569 testes para acompanhamento (rotina) dos níveis de PBG e 20.271 testes utilizados durante o ataque agudo da porfíria. Os resultados de todos os anos estão relatados na **tabela 5**. Com base na difusão da tecnologia, foi estimada a utilização de 4.574 testes de dPBGu no primeiro ano e 23.397 no quinto ano (**Tabela 5**), resultando em um impacto orçamentário de R\$ 1.158.170,10 no total dos cinco anos (**Tabela 6**).

Tabela 5. Estimativa do número de pessoas com porfirias hepáticas agudas no Brasil elegíveis para uso de dosagem de porfobilinogênio, de acordo com os dados epidemiológicos e ataques agudos.

	2024	2025	2026	2027	2028
Projeção da população brasileira (dados do IBGE)	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
População					
Prevalência (por 1.000.000 de habitantes)	1.284	1.292	1.300	1.307	1.314
Incidência (por 1.000.000/ano)	28	28	29	29	29
Total da população com PHA no Brasil	1.313	1.321	1.329	1.336	1.343
Procedimentos realizadas no ano (diagnóstico) ^I					
Cenário atual					
pPBGu realizados	28	28	29	29	29
Cenário proposto					
pPBGu realizados (triagem inicial)	23	17	11	6	0
dPBGu realizados (confirmação)	6	11	17	23	29
Procedimentos realizados por ano (acompanhamento de rotina) ^{II}					
Cenário atual					
pPBGu realizados	2.569	2.585	2.600	2.614	2.628
Cenário proposto					
Difusão da tecnologia	20%	40%	60%	80%	100%
pPBGu realizados (rotina)	2.055	1.551	1.040	523	0
dPBGu realizados (rotina)	514	1.034	1.560	2.091	2.628
Procedimentos realizados por ano (ataques agudos)					
Cenário atual					
pPBGu realizados					
1 ataque ao ano	1.945	1.957	1.969	1.980	1.990
3 ataques ao ano	1.773	1.784	1.794	1.804	1.814
Ataques recorrentes	16.553	16.656	16.753	16.847	16.936
Total de pPBGu no ano (internação)	20.271	20.396	20.516	20.631	20.740
Cenário proposto					

Difusão da tecnologia (dPBGu)	20%	40%	60%	80%	100%
pPBGu realizados	16.217	12.238	8.207	4.126	0
dPBGu realizados	4.054	8.159	12.310	16.505	20.740
Estimativa da utilização de pPBGu durante os ataques^{III} – número de testes					
Triagem do paciente (feito um teste pPBGu)					
1 ataque ao ano	266	268	270	271	273
3 ataques ao ano	243	244	246	247	248
Ataques recorrentes	2.268	2.282	2.295	2.308	2.320
Total de pPBGu	2.777	2.794	2.810	2.826	2.841
TOTAL DE PROCEDIMENTOS REALIZADOS					
Cenário atual					
Total de pPBGu realizadas no ano	22.868	23.009	23.145	23.274	23.397
Cenário proposto					
Total de pPBGu realizadas no ano	21.071	16.600	12.068	7.481	2.841
Total de dPBGu realizadas no ano	4.574	9.204	13.887	18.619	23.397

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário. PHA: porfirias hepáticas agudas. **Notas:** I. Para os casos de diagnóstico, foram usados apenas os dados de incidência. II. Para o acompanhamento de rotina dos pacientes, foram utilizados os valores de incidência, sendo considerados duas consultas anuais em ambos os cenários. III. Foi considerado que, durante o ataque, um teste de pesquisa de PBG era realizado.

Tabela 6. Impacto orçamentário do uso de dosagem de PBG junto à pesquisa dele para o cenário por dados epidemiológicos.

	Cenário atual			Cenário Proposto	
	pPBGu	dPBGu	dPBGu	pPBGu	Impacto orçamentário
2024	R\$ 46.651,19	R\$ -	R\$ 83.469,04	R\$ 42.985,80	R\$ 79.803,65
2025	R\$ 46.939,35	R\$ -	R\$ 167.969,25	R\$ 33.863,45	R\$ 154.893,35
2026	R\$ 47.215,26	R\$ -	R\$ 253.434,85	R\$ 24.619,44	R\$ 230.839,03
2027	R\$ 47.478,58	R\$ -	R\$ 339.797,67	R\$ 15.261,03	R\$ 307.580,12
2028	R\$ 47.728,98	R\$ -	R\$ 426.987,21	R\$ 5.795,72	R\$ 385.053,95
Total – 5 anos					R\$ 1.158.170,10

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística na qual um único parâmetro por vez variou em relação ao valor do cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos. Na **tabela 7**, estão descritas as variações dos parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade para o cenário por dados epidemiológicos e, na **tabela 8**, os resultados encontrados.

Tabela 7. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade do cenário por dados epidemiológicos (cenário por dados epidemiológicos).

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Caso-base	Fonte
População				
Prevalência (por 1.000.000 de habitantes)	5,0	7,2	5,9	Mínimo e máximo: Elder 2013 ⁹
Incidência (por 1.000.000/ano)	0,11	0,13	0,16	Mínimo e máximo: Elder 2013 ⁹
Ataques agudos de porfiria				
Porcentagem com 1 ataque no ano	5,0%	49,3%	20,3%	Min: Gouya (2020) ⁴⁵ Max: Souza (2023) ⁷
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	14,8%	38,0%	7,4%	Min: Souza (2023) ⁷ Max: Gouya (2020) ⁴⁵
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	10,0%	52,0%	25,0%	Min: Puy (2010) ⁴⁶ Max: Gouya (2020) ⁴⁵
Participação de mercado no cenário de demanda aferida				
Participação no ano 1	10%	40%	20%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 2	20%	60%	40%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 3	40%	80%	60%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 4	60%	100%	80%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 5	80%	120%	100%	Pressuposto: -/+ 20%
Ataques				
Dias de internação no ataque	1,3	13,3	7,3	Min e Max: Gouya (2020) ⁴⁵
Média de ataques recorrentes no ano	5,0	8,0	6,91	Min e Max: Souza (2023) ⁷
Média de ataques não recorrentes	2	3	2,5	Min e Max: Souza (2023) ⁷
Média de consultas anuais se não há ataque	1	3	2	Min e Max: Gouya (2020) ⁴⁵
Custos dos procedimentos				
Custos da dosagem de PBG urinário	R\$ 17,97	R\$ 87,00	R\$ 18,25	Min: cotação em laboratórios que prestam serviço a hospital público Max: preço do kit (Anvisa)

Fonte: autoria própria. Min: mínimo. Max: máximo. PBG: porfobilinogênio.

A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais impactam o modelo estão relacionados com o custo do dPBG, a porcentagem de pacientes com ataques recorrentes no ano e os dias de internação durante ataque (**tabela 8; figura 7**).

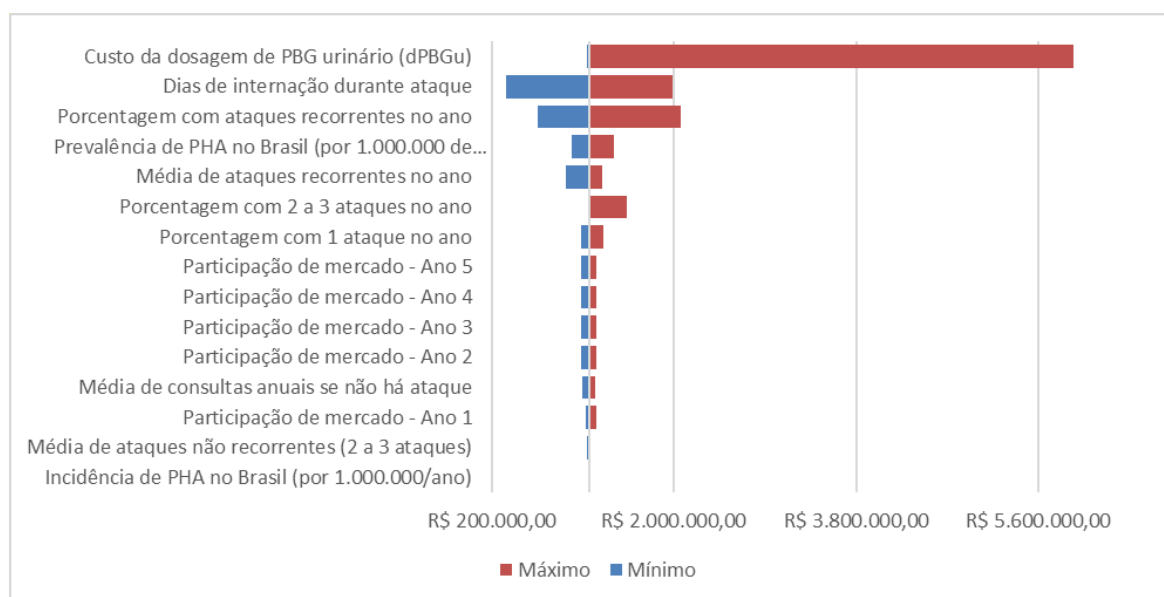
Tabela 8. Resultado da análise de sensibilidade – uso de dosagem de PBG urinário para diagnóstico de porfirias no SUS para o cenário por dados epidemiológicos.

Parâmetros simulados	Impacto orçamentário - pPBGu + dPBGu versus pPBGu	
	Mínimo	Máximo
Incidência de PHA no Brasil (por 1.000.000/ano)	R\$1.154.539,14	R\$1.163.616,54
Média de ataques não recorrentes (2 a 3 ataques)	R\$1.140.157,20	R\$1.176.183,00
Participação de mercado - Ano 1	R\$1.121.100,70	R\$1.232.308,90
Média de consultas anuais se não há ataque	R\$1.094.733,87	R\$1.221.606,33
Participação de mercado - Ano 2	R\$1.083.573,34	R\$1.232.766,86
Participação de mercado - Ano 3	R\$1.083.134,87	R\$1.233.205,33

Participação de mercado - Ano 4	R\$1.082.716,40	R\$1.233.623,80
Participação de mercado - Ano 5	R\$1.082.318,45	R\$1.234.021,75
Porcentagem com 1 ataque no ano	R\$1.083.684,31	R\$1.299.352,31
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	R\$1.248.234,61	R\$1.530.599,04
Média de ataques recorrentes no ano	R\$ 925.706,29	R\$1.290.832,69
Prevalência de PHA no Brasil (por 1.000.000 de habitantes)	R\$ 985.100,27	R\$1.408.159,85
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	R\$ 653.565,40	R\$2.066.458,55
Dias de internação durante ataque	R\$ 335.232,42	R\$1.981.107,78
Custo da dosagem de PBG urinário (dPBGu)	R\$1.138.659,73	R\$5.948.662,67

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Figura 7. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade para o cenário por dados epidemiológicos



Fonte: autoria própria.

7.2.2. Cenário por demanda aferida

Considerando que já existe um procedimento que possui relação com a análise de PBG na urina (SIGTAP 02.02.05.029-7 - PESQUISA DE PORFOBILINOGENIO NA URINA)¹³, foram verificadas as quantidades aprovadas de atendimentos realizados para esse procedimento como um parâmetro da população que necessita da investigação diagnóstica e/ou prognóstica de PHA anualmente. A **tabela 9** apresenta esses valores para os últimos seis anos, extraídos do DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil, via TabNet. Foi realizada uma projeção das quantidades de procedimentos que podem ser realizados nos próximos cinco anos no SUS, entre 2024 e 2028, a partir de uma regressão linear dos dados disponíveis no DATASUS. Os resultados, também, estão apresentados na **tabela 9**. Estes valores projetados serão utilizados como o total de população elegível deste cenário.

Tabela 9. Dados da quantidade aprovada de atendimentos realizados do procedimento “Pesquisa de porfobilinogênio na urina” para os últimos seis anos (até 2022) e projeção de procedimentos para os próximos cinco anos (2024 a 2028)

Procedimento	Quantidade aprovada de atendimentos realizados por procedimento					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
“Pesquisa de porfobilinogênio na urina” – SIGTAP 02.02.05.029-7 ¹³	15.250	12.105	13.102	12.743	10.007	20.066
Projeção	2024	2025	2026	2027	2028	-
Quantidade de procedimentos nos próximos cinco anos (população elegível)	19.084	20.296	21.507	22.719	23.931	-

Fonte: autoria própria a partir dos dados do DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil¹¹.

Assim como no cenário anterior, foi considerada a utilização da pesquisa do PBG durante episódios agudos. Foi utilizado o pressuposto da utilização de um teste de pPBGu durante o ataque. Para isso, foi estimado o número de ataques estimados por ano, obtidos da estimativa da população com porfiria no Brasil e dos números de ataques publicados por Souza *et al.* (2023)⁷. Com base em dados de produção do SUS, foram estimadas as realizações de 19.084 testes de dPBGu em 2024. Os números estimados de testes nos demais anos avaliados estão na **tabela 10**. Na mesma tabela, estão as estimativas dos números de testes de pPBGu que seguirão sendo feitos durante os ataques agudos no cenário proposto.

Tabela 10. Estimativa do número de pessoas com porfirias no Brasil elegíveis para uso de dosagem de porfobilinogênio urinário, de acordo com os dados do DATASUS (demanda aferida).

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Número de testes de pPBGu	19.084	20.295	21.507	22.719	23.931
Cenário proposto					
Difusão da tecnologia	20%	40%	60%	80%	100%
Número de testes dPBGu	3.817	8.118	12.904	18.175	23.931
Número de testes pPBGu	15.267	12.177	8.603	4.544	0
Cenário proposto - Estimativa da utilização de pPBGu durante os ataques^a – número de testes					
Pacientes sem ataques no ano	0	0	0	0	0
Pacientes com 1 ataque no ano	266	268	270	271	273
Pacientes com 2 a 3 ataques no ano	243	244	246	247	248
Pacientes com ataques recorrentes no ano	2.268	2.282	2.295	2.308	2.320
Total de pPBGu utilizados no cenário proposto	2.777	2.794	2.810	2.826	2.841

Notas: a) realização de um teste de pesquisa de PBG por ataque de porfiria. Para a construção do cenário, foi considerada a utilização, também, da pesquisa do pPBGu.

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de PBG urinário; pPBGu: pesquisa de PBGu.

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos dos procedimentos e das respectivas participações de mercado, calculou-se o impacto orçamentário do uso da dosagem de PBG urinário adicionado à pesquisa

desse parâmetro para diagnóstico de PHA no SUS. O modelo, em um cenário com a quantificação de PBG na urina versus sem esse procedimento, mostrou um impacto orçamentário de R\$ 1.113.840,74 em cinco anos (tabela 11).

Tabela 11. Impacto orçamentário do uso de dosagem de PBG junto à pesquisa dele para o cenário por demanda aferida.

	Cenário atual		Cenário Proposto		Total
	pPBGu	dPBGu	pPBGu	dPBGu	
2024	R\$ 38.931,36	R\$ -	R\$ 36.809,93	R\$ 69.656,60	R\$ 106.466,53
2025	R\$ 41.401,80	R\$ -	R\$ 30.540,92	R\$ 148.153,50	R\$ 178.694,42
2026	R\$ 43.874,28	R\$ -	R\$ 23.283,05	R\$ 235.501,65	R\$ 258.784,70
2027	R\$ 46.346,76	R\$ -	R\$ 15.034,67	R\$ 331.697,40	R\$ 346.732,07
2028	R\$ 48.819,24	R\$ -	R\$ 5.795,72	R\$ 436.740,75	R\$ 442.536,47
Total - 5 anos					R\$ 1.113.840,74

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística para o cenário de demanda aferida. As variações dos parâmetros estão descritas na **tabela 12** e na **tabela 13**, os resultados encontrados. A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais impactam o modelo estão relacionados com o custo do dPBG e as participações de mercado (**tabela 12; figura 8**).

Tabela 12. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade do cenário por demanda aferida.

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Caso-base	Fonte
Ataques agudos de porfiria				
Porcentagem com 1 ataque no ano	5,0%	49,3%	20,3%	Min: Gouya (2020) ⁶ Max: Souza (2023) ¹⁰
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	14,8%	38,0%	7,4%	Min: Souza (2023) ¹⁰ Max: Gouya (2020) ⁶
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	10,0%	52,0%	25,0%	Min: Puy (2010) ¹³ Max: Gouya (2020) ⁶
Participação de mercado no cenário de demanda aferida				
Participação no ano 1	10%	40%	20%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 2	20%	60%	40%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 3	40%	80%	60%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 4	60%	100%	80%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 5	80%	120%	100%	Pressuposto: -/+ 20%
Ataques				
Média de ataques recorrentes no ano	5,0	8,0	6,91	Min e Max: Souza (2023) ¹⁰
Média de ataques não recorrentes	2	3	2,5	Min e Max: Souza (2023) ¹⁰
Média de consultas anuais se não há ataque	1	3	2	Min e Max: Gouya (2020) ⁶
Custos dos procedimentos				

Custos da dosagem de PBG urinário	R\$ 17,97	R\$87,00	R\$ 18,25	Min e Max: cotação em laboratórios que prestam serviço a hospital público.
-----------------------------------	-----------	----------	-----------	--

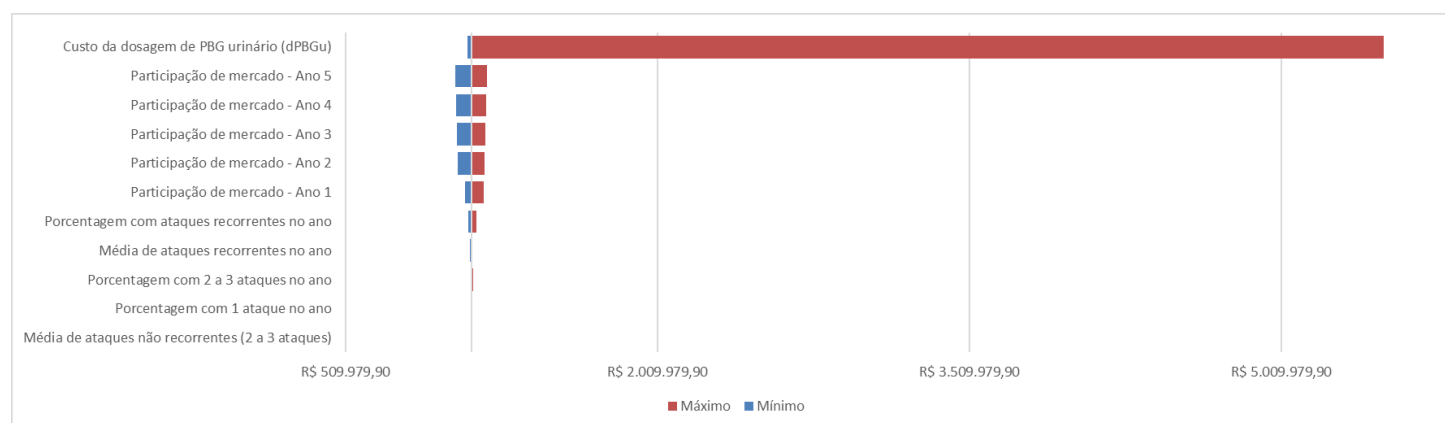
Fonte: autoria própria. Min: mínimo. Max: máximo. PBG: porfobilinogênio.

Tabela 13. Resultado da análise de sensibilidade – uso de dosagem de PBG para diagnóstico de porfirias no SUS para o cenário por demanda aferida.

Parâmetros simulados	Impacto orçamentário - pPBGu + dPBGu versus pPBGu	
	Mínimo	Máximo
Média de ataques não recorrentes (2 a 3 ataques)	R\$1.113.339,50	R\$1.114.341,99
Porcentagem com 1 ataque no ano	R\$1.111.768,03	R\$1.117.769,42
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	R\$1.116.346,97	R\$1.124.204,33
Média de ataques recorrentes no ano	R\$1.107.371,97	R\$1.117.532,35
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	R\$1.099.799,10	R\$1.139.115,71
Participação de mercado - Ano 1	R\$1.082.905,58	R\$1.175.711,07
Participação de mercado - Ano 2	R\$1.048.044,35	R\$1.179.637,13
Participação de mercado - Ano 3	R\$1.044.115,05	R\$1.183.566,44
Participação de mercado - Ano 4	R\$1.040.185,75	R\$1.187.495,74
Participação de mercado - Ano 5	R\$1.036.256,44	R\$1.191.425,05
Custo da dosagem de PBG urinário (dPBGu)	R\$1.095.096,09	R\$5.716.323,24

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Figura 8. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade para o cenário por demanda aferida.



Fonte: autoria própria.

Há importantes limitações na análise, principalmente, no que diz respeito à disponibilidade de dados epidemiológicos da porfiria no Brasil, o que pode ter subestimado o impacto da incorporação do dPBGu no SUS. Apesar disso, os resultados encontrados para os dois cenários são próximos indicando robustez das análises.

8. ACEITABILIDADE

Os pontos mais relevantes sobre a aceitabilidade são:

- Não foram encontrados dados próprios de aceitabilidade sobre o uso da dosagem de PBG urinário, mas trata-se de um procedimento não invasivo, realizado em amostras de urina; e, por isso, não oferece nenhum risco ou prejuízo direto ao paciente.
- Há possibilidade de repetição do procedimento, caso necessário, pois a amostra de urina é de fácil coleta e não exige amplos preparos pelo paciente e pela equipe de saúde.
- Especialistas sentem-se mais confortáveis em confirmar um diagnóstico de porfiria a partir de um método que apresente resultados mais sensíveis, como é observado na dosagem de PBG em relação aos métodos qualitativos. Essa quantificação dos níveis também permite que haja acompanhamento do quadro clínico dos pacientes entre consultas.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O procedimento para a dosagem (quantificação) de PBG na urina não está disponível no SUS, embora a de outros parâmetros importantes no diagnóstico de PHA (ALA e porfirinas) já estejam em serviços ambulatoriais. Em ambiente laboratorial, se a equipe já realiza a dosagem de ALA urinário, não se pressupõe dificuldade na quantificação de PBG. Isso permite que apenas seja realizado ajustes nos protocolos internos dos equipamentos de saúde, sem necessidade de amplas capacitações da equipe ou grandes investimentos em equipamentos. Dessa forma, além do benefício na clínica para os pacientes e os especialistas, não são previstas mudanças relevantes nos locais que realizam procedimentos de diagnóstico para porfirias.

A discussão sobre viabilidade tange os valores que são repassados para cada procedimento realizado no âmbito do SUS. Embora existam kits aprovados pela Anvisa para a dosagem de PBG e ALA, esses possuem preços elevados quando comparados aos gastos de se realizar a dosagem do PBG com o uso de método produzido *in house*. Além disso, para os métodos *in house*, não necessariamente são necessários equipamentos de HPLC como na utilização dos kits comercializados no país.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar demais dispositivos médicos utilizados no procedimento para a dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

A busca foi realizada no dia 13/10/2023, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis* ^{47 48}.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: "Porphobilinogen" OR "Acute Intermittent Porphyria" OR "Acute Intermittent Porphyrias" OR "Intermittent Porphyria, Acute" OR "Intermittent Porphyrias, Acute" OR "Porphyrias, Acute Intermittent" OR "Acute Porphyria" OR "Acute Porphyrias" OR "Porphyria, Acute" OR "Porphyrias, Acute" OR "Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency" OR "Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase" OR "Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase" OR "Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies" OR "Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane" OR "Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane" OR "Uroporphyrinogen Synthase Deficiency" OR "Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase" OR "Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase" OR "Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen" OR "Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen" OR "Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies" OR "Porphyria, Swedish Type" OR "Porphyrias, Swedish Type" OR "Swedish Type Porphyria" OR "Swedish Type Porphyrias" OR "Type Porphyria, Swedish" OR "Type Porphyrias, Swedish" OR "UPS Deficiency" OR "Deficiencies, UPS" OR "Deficiency, UPS" OR "UPS Deficiencies" OR "PBGD Deficiency" OR "Deficiencies, PBGD" OR "Deficiency, PBGD" OR "PBGD Deficiencies" OR "Porphobilinogen Deaminase Deficiency" OR "Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen" OR "Deaminase Deficiency, Porphobilinogen" OR "Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase" OR "Deficiency, Porphobilinogen Deaminase" OR "Porphobilinogen Deaminase Deficiencies" OR "ALAD Deficiency" OR "Delta-Aminolevulinate Dehydratase Deficiency" OR "Porphobilinogen Synthase Deficiency" OR "Doss Porphyria" AND "Porphyrias" OR "Porphyrias, Hepatic" OR "Porphyrins" OR "Porphyrin" OR "Hepatic Porphyrias" OR "Porphyria, Hepatic" OR "Hepatic Porphyria" OR "Porphyrin Disorder" OR "Disorder, Porphyrin" OR "Disorders, Porphyrin" OR "Porphyrin Disorders" OR "Porphyria"

Filtros utilizados:

a- Clinical Trials

- I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
- II. Study Type: Interventional (Clinical Trials), Observational;
- III. Study Phase: Phase 2, 3, 4 e de fase não aplicável.

b- Cortellis

- I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
- II. Phase: Phase 2, 3, 4 e de fase não aplicável.

As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos médicos que realizem a dosagem de porfobilinogênio urinário para o diagnóstico de porfirias hepáticas agudas.

11.RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram consultados os seguintes sítios eletrônicos das agências internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *Swedish Council on Health Technology Assessment* (SBU), PHARMAC, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e *Scottish Medicine Consortium* (SMC). Não foram encontradas recomendações sobre dosagem (quantificação) de PBG urinário para confirmação diagnóstica e/ou prognóstico de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de porfíria aguda. Porém, em documentos sobre medicamentos, o procedimento foi citado. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) mencionam, na avaliação de givosirana sódica (Givlaari®) para o tratamento de PHA em adultos, que é importante a dosagem (quantificação) de PBG urinário já que a excreção desse parâmetro é notavelmente aumentada durante crises da doença.

Foram encontradas na literatura três diretrizes clínicas recentes, publicadas entre 2017 e 2021, que incluem a dosagem de PBG urinário no diagnóstico de porfirias (como complemento ou não à análise qualitativa). Anderson *et al.* (2021) e Woolf *et al.* (2017)¹⁹ comentam sobre o uso dessa quantificação apenas para as porfirias agudas (hepáticas ou não), enquanto Stolzel *et al.* (2019) discorrem sobre todos os tipos de porfirias (cutâneas, hepáticas e protoporfirias), embora seja descrito que PBG e ALA estarão somente elevados nas hepáticas agudas.

12.CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora todos os estudos incluídos na síntese de evidências tenham apontado a dosagem do PBG como fornecendo resultados mais sensíveis e específicos, foi possível extrair e analisar os dados de apenas um estudo²⁹. Deacon *et al.* (1998)²⁹ relataram sensibilidade do dPBGu de 95,3% (IC95% de 91,6% a 99,0%) e da pPBGu de 37,8%; (IC 95% 29,1% a 46,5%). A especificidade dos testes encontradas pelos autores foram 81,3% (IC95% 73,3% a 89,3%) e 77,4% (IC95% 68,8% a 86,0%)²⁹ para a dPBGu e pPBGu, respectivamente. Esse estudo,

no entanto, não avaliou a população com PHA como um todo. Há clara limitações das evidências científicas que avaliam o uso da dosagem (quantificação) de PBG urinário para o diagnóstico ou prognóstico de pacientes com suspeita ou porfiria confirmada. Isso pode ser explicado erros metodológicos, limitação em relação à população (ou amostras) utilizada e, principalmente, por serem publicações relativamente antigas.

Embora existam kits aprovados pela Anvisa para a dosagem de PBG e ALA, esses possuem preços elevados quando comparados aos gastos de se realizar a dosagem do PBG com o uso de método produzido *in house*. Além disso, para os métodos *in house*, não necessariamente são necessários equipamentos de HPLC como na utilização dos kits comercializados no país. Por esse motivo, os casos bases das avaliações econômicas foram conduzidos considerando os preços praticados por laboratórios para a realização do teste e não os preços dos kits disponíveis na Anvisa.

Na análise de custo-utilidade, o teste dPBG_u se mostrou dominante quando comparado ao pPBG_u, com RCEI de -R\$ 419,75 por QALY. As limitações encontradas na síntese de evidência se estendem para a avaliação econômica, na qual foram adotados diversos pressupostos. Em uma incorporação do dPBG_u no SUS, estimou-se um impacto orçamentário entre R\$ 1.113.840,74 e R\$ 1.158.170,10 em cinco anos, adotando-se uma avaliação baseada em dados epidemiológicos e de demanda aferida, respectivamente.

Apesar das limitações encontradas nos estudos, o uso da dosagem de PBG urinário em pacientes com porfirias é preconizado na literatura científica^{3 12}. Em comparação com o teste disponível no SUS (pesquisa de PBG na urina), a dosagem fornece maiores valores de sensibilidade e de especificidade aos níveis elevados de PBG urinário, otimizando o diagnóstico e facilitando o acompanhamento clínico dos pacientes na rotina de consultas e durante ataques agudos da doença. Por fim, o diagnóstico mais acurado do paciente com porfiria se faz importante em um cenário em que o tempo médio para o diagnóstico dos pacientes com PHA no Brasil é próximo de 10 anos⁷.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante discussão na apreciação inicial da demanda, os membros do comitê de produtos e procedimentos da Conitec consideraram que, apesar das incertezas quanto às evidências disponíveis, a dosagem do PBG urinário fornece maiores valores de sensibilidade e de especificidade em comparação à pesquisa de PBG na urina. A maior sensibilidade do teste foi enfatizada pelo especialista durante a reunião, que também esclareceu a importância da avaliação da dosagem do PBG na prática clínica para o diagnóstico dos pacientes com porfiria e durante o ataque agudo da doença. Sobre a implementação, foi discutida a dificuldade inerente da disponibilidade de tecnologias direcionadas a doenças raras, como as porfirias hepáticas, mas que não há necessidade de equipamentos adicionais para o desenvolvimento de métodos laboratoriais *in house*.

Diante do exposto, os membros do comitê de produtos e procedimentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 31 de outubro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. A matéria foi disponibilizada para consulta pública.

14. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 66 ficou vigente entre os dias 29/12/2023 e 17/01/2024. Foram recebidas 40 contribuições, sendo 24 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 16 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, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: 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 a tecnologia em análise; e a experiência prévia do participante com outras tecnologias para diagnóstico da doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas para os dois 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, um resumo da análise das contribuições recebidas é apresentado. O conteúdo integral das contribuições encontra-se disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

14.1. Contribuições técnico-científicas

Todas as 24 contribuições de cunho técnico-científico recebidas foram analisadas. No total, 24 (100%) concordaram com a recomendação preliminar favorável à incorporação da dosagem de PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

14.1.1. Perfil dos participantes

A maioria das contribuições recebidas foi de pacientes (n=14, 58,3%). Os detalhes podem ser observados na **Tabela 14**.

Tabela 14. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 66/2023, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Paciente	14 (58,3)
Familiar, amigo ou cuidador do paciente	7 (29,1)
Profissional da saúde	1 (4,1)
Empresa	1 (4,1)
Organização da sociedade civil	1 (4,1)

Fonte: autoria própria.

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, 16 (66,6%) eram do sexo feminino, 18 (75%) eram de cor branca, 12 (50%) eram da faixa etária dos 25 a 39 anos e 17 (70,8%) eram da região Sudeste do Brasil. Mais informações podem ser observadas na **Tabela 15**.

Tabela 15. Características sociodemográficas dos participantes da consulta pública nº 66/2023 no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	16 (66,6)
Masculino	7 (29,1)
Outros	1 (4,1)
Cor ou etnia	
Branco	18 (75)
Pardo	5 (20,8)
Preto	1 (4,1)
Faixa etária	
Menor que 18	0 (0)
18 a 24 anos	1 (4,1)
25 a 39 anos	12 (50)
40 a 59 anos	10 (41,6)
60 anos ou mais	1 (4,1)
Regiões brasileiras	
Nordeste	2 (8,3)
Centro-oeste	3 (12,5)
Sudeste	17 (70,8)
Sul	2 (8,3)

Fonte: autoria própria.

14.1.2. Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Dentre as 24 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, três contribuintes afirmaram ter anexado algum documento, sendo que para um deles o anexo não foi localizado. Dentre os documentos enviados: um consistia em parecer técnico de uma sociedade médica; e um era publicação de consenso de especialistas.

A seguir apresentamos uma síntese e análise das ideias centrais apresentadas nos campos relativos à evidência clínica, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

14.1.2.1. Contribuições quanto às evidências clínicas

As contribuições relativas ao tópico de evidências citaram os benefícios clínicos e a importância do diagnóstico rápido e precoce da doença através da dosagem de PBG urinário por meio de relatos, mencionando sobre a prevenção de maiores prejuízos ao paciente e sobre o impacto na qualidade de vida, bem como a diminuição da mortalidade. Destacam-se as citações:

“Sou portadora de porfiria aguda intermitente e quase vim a óbito em 2020, ficando em coma por 2 meses e no CTI por quase 1 ano. Um dos motivos da demora no diagnóstico, o difícil acesso a exame de quantitativo de porfobilinogênio urinário. Conheci pacientes, desde então, que não suportaram a demora e vieram a óbito. Precisamos de ajuda para que mais pessoas tenham acesso ao procedimento e, assim, ao diagnóstico.” (Paciente)

“Case [sic] tivesse sido diagnosticado com mais rapidez, quando tive a crise em 2016, teria menos sequelas e minha qualidade de vida hoje seria melhor.” (Paciente)

“A elevação substancial do PBG (porfobilinogênio urinário) tem um grau particularmente alto de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de Porfiria Hepática Aguda, com uma elevação muito acima do normal, não ocorrendo em qualquer outra condição médica.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Foi enviado pelo Grupo de Fígado do Rio de Janeiro, uma sociedade médica regional de hepatologia no Estado do Rio de Janeiro, um documento que destacou o posicionamento favorável à incorporação e que enfatizou a importância da dosagem de PBG urinário no SUS para diagnóstico precoce da porfiria hepática aguda, evitando, desta forma, grandes sequelas e o risco de morte:

“A disponibilidade de teste quantitativo urinário de PBG no SUS agiliza, assim como possibilita o diagnóstico mais precoce de portadores de porfiria hepática aguda. Crises podem ser tão intensas que geram incapacidade motora duradoura ou permanente, assim como risco de morte. A mortalidade está relacionada a intensidade da crise, assim como na dificuldade e demora no diagnóstico.” (Empresa)

O grupo destacou ainda a escassez de informações a respeito da condição:

“Outro ponto importante a ser falado é que por ser tratar de doença rara e multissistêmica [sic], a literatura ainda é muito escassa em certos aspectos clínicos, assim como na prevalência dessa entidade clínica nas diferentes regiões e países. O entrave da dificuldade de acesso a bons e confiáveis testes, certamente, contribui para escassez de dados nessa direção.” (Empresa)

14.1.2.2. Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”

Nem todos os participantes da consulta pública contribuíram no tópico em relação à avaliação econômica. As contribuições resumiram-se em a dosagem de PBG urinário estar disponível atualmente somente via planos de saúde, não sendo acessível economicamente a todas as classes sociais. Foi ressaltado, ainda, o fato de o teste ter um custo bem inferior quando comparado aos medicamentos direcionados à doença. Destacam-se as citações:

“Tive acesso ao exame em razão do meu plano de saúde.” (Paciente)

“O custo do teste é irrisório (custa em torno de R\$ 100) comparado ao custo da hematina (em torno de R\$ 40.000), remédio para tratar crises de porfiria. Quando há falso positivo, pode gerar um custo totalmente desnecessário e evitável aos órgãos públicos, visto que a grande maioria da hematina é conseguida por vias judiciais e fornecida pelo Estado.” (Paciente)

“A paciente só conseguiu pelo plano de saúde.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“O exame para uma família é muito alto, por isso muitos pacientes não tem acesso. Para o Sus e para todos; O custo do exame economicamente é muito inferior ao custo do tratamento Hemina ou Normosang e dos outros remédios via oral por anos. As crises com detecção da doença pode em [sic] ser evitadas desde o princípio com soro glicosado evitando sofrimento, custo, danos neurológicos, psicológicos.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“O valor do teste é de R\$ 100,00 enquanto que o valor do medicamento é entorno de R\$ 40.000. Caso tenha um falso negativo o custo do estado é alto.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

14.1.2.3. Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Nem todos os participantes da consulta pública contribuíram no tópico em relação à análise de impacto orçamentário. As contribuições ressaltaram, principalmente, o fato de o teste não ser acessível para todas as classes sociais e que o diagnóstico correto e precoce pode evitar grandes gastos ao sistema de saúde. Destacam-se as citações:

“Medição de alto custo sem acesso às pessoas que dependem da rede pública de saúde.” (Paciente)

“Esse exame é muito caro para muitos pacientes que não tem condições financeiras.” (Paciente)

“O teste quantitativo é essencial para fechar o diagnóstico, pois o qualitativo pode dar um falso negativo que coloca em risco a vida do paciente e falso positivo gera custo para o estado.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“O aumento do acesso aos testes com boa acurácia e metodologia “uniforme” e confiável torna possível o diagnóstico mais precoce, instalação de medidas terapêuticas mais direcionadas e rápidas, gerando menos complicações clínicas, ou seja, menos tempo de internação hospitalar.” (Empresa)

14.1.2.4. Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Do total de 24 contribuições enviadas via formulário técnico-científico, todas concordaram com a recomendação preliminar favorável à incorporação da dosagem de PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. Dentre as principais citações estavam:

“A incorporação vai ajudar a identificar uma crise de Porfíria com mais agilidade, diminuindo os riscos de sequelas e possível óbito por causa da doença, sendo mais rápido o tratamento.” (Paciente)

“Precisa ser incorporada para assim oferecer aos pacientes qualidade de vida.” (Paciente)

“O teste quantitativo de Porfobilinogênio é essencial para fechar o diagnóstico de pacientes com porfíria, visto que o teste qualitativo pode e, por vezes, dá falso positivo ou negativo. Quando dá falso negativo, o paciente corre risco de vida. Quando dá falso positivo, leva a um uso inadequado da hematina e, por vezes, um custo desnecessário para a união ou estado.” (Paciente)

“Acompanhei de perto a imprescindibilidade do exame para salvar a vida de uma paciente com porfíria. Felizmente ela teve acesso em razão do plano de saúde, mas conheci outros casos que não conseguiram pelo SUS e vieram a óbito.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“As porfirias agudas são doenças raras do metabolismo do heme e de grande complexidade. Sua apresentação aguda é de grande gravidade e pode inclusive levar a óbito. O diagnóstico de um ataque agudo de porfíria é baseado em dosagens de PBG urinário, conforme guidelines internacionais. Portanto, a indicação de disponibilizar o exame é fundamental para diagnóstico e, então, tratamento adequado dos pacientes. Sabemos ainda que o exame genético nesse grupo de doenças em específico não deve ser o único método diagnóstico devido variabilidade em penetrância, e por um ataque agudo necessariamente ser diagnosticado por alterações bioquímicas [sic] urinárias, com elevação de PBG. Ademais, sabemos que acompanhar os níveis de PBG urinário a longo prazo faz-se fundamental para manejo de fase crônica dos pacientes, podendo inclusive auxiliar no reconhecimento de progressão para hepatocarcinoma hepático nesse grupo de pacientes, e identificando pacientes em maior risco de recorrência de ataques agudos quando em ascensão dos níveis de PBG, deflagrando também tratamento precoce.” (Profissional da saúde)

Foi enviado pelo Grupo de Fígado do Rio de Janeiro, uma sociedade médica regional de hepatologia no Estado do Rio de Janeiro, um parecer discorrendo sobre a importância da quantificação do PBG urinário para fins terapêuticos direcionados ao paciente:

“Durante os ataques agudos ou crises ocorre aumento de Porfobilinogênio na urina, sendo assim, é muito importante saber a quantidade que está se acumulando no organismo. Visto que é importante não só para confirmar o diagnóstico de crise, mas também como parâmetro de melhora e/ou resposta aos tratamentos implementados. A excreção crônica elevada de PBG tem impacto negativo no desfecho clínico ao longo dos anos, aumentando risco de doença renal crônica, hipertensão arterial e carcinoma hepatocelular. A pesquisa qualitativa do porfobilinogênio, já disponível pelo SUS, só detecta a presença do PBG (“positivo” ou “negativo”), mas não estabelece a quantidade, que pode aumentar consideravelmente, durante os ataques agudos da doença. Testes que apenas detectam a presença PBG, sem medir sua concentração, são considerados limitados por apresentarem falhas de sensibilidade e podem fornecer resultados falsos, tanto positivos quanto negativos. Assim como, a literatura médica descreve mais estudos com os métodos de testagem quantitativos, principalmente, porque os testes qualitativos serem mais passíveis de falsos positivos.” (Empresa)

A Organização da Sociedade Civil (Razão social: Associação Brasileira de Genética Médica e Genômica) fez uma contribuição sobre o cuidado laboratorial com a implementação da dosagem de PBG urinário. Foi destacado a necessidade de padronizações e controles de qualidade, exigidos pelos órgãos reguladores, para validação do procedimento, a fim de se obter confiabilidade e precisão do teste:

“Em relação à dosagem de PBG, de acordo com as normativas da ANVISA (RDG 786/2023) para Laboratório Clínico e respeito à confiabilidade e credibilidade de diagnóstico de pessoas com porfirias, entendemos que é necessário: 3.1. Implantação de procedimento operacional padrão na fase pré-analítica que envolve a coleta da amostra biológica (urina), , 3.2. Seleção da metodologia analítica, equipamentos e kits, respeitando o impacto sobre a incorporação do procedimento, , 3.3. Validação do procedimento de quantificação do PBG urinário em amostras de pacientes e controles, avaliando parâmetros de acurácia da técnica, como especificidade, sensibilidade, reprodutibilidade e coeficiente de variação, , 3.4. Estabelecimento de ponto de corte para determinação de valor de referência conforme protocolo utilizado, , 3.5. Implantação da garantia da qualidade, assegurando a execução de controle interno e externo de qualidade., , Considerando o impacto da dosagem quantitativa de PBG urinário na confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas, A SBGM através de seu Comitê de Erros Inatos do Metabolismo endossa a recomendação da CONITEC favorável à incorporação desta metodologia. Mais detalhes de nosso posicionamento podem ser encontrados no arquivo Anexo.” (Organização da Sociedade Civil)

14.1.2.5. Contribuições para o tópico “Além dos aspectos citados”

Entre outros aspectos citados estavam:

“Fundamental para evitar maiores gastos e prejuízos funcionais e financeiros.” (Paciente)

“Como entidade médica criada por hepatologistas no Rio de Janeiro há 33 anos, a impressão clínica da maioria dos componentes do Grupo de Fígado do Rio de Janeiro (GFRJ) é a gravidade das complicações pós crises gerar internações prolongadas (média de 3-8 meses), principalmente, pelo motivo de reabilitação motora. Além disso, o impacto no INSS também ser um importante fator para ser lembrando, visto que os pacientes conhecidos pelos médicos do GFRJ ou nunca conseguiram voltar a exercer suas atividades profissionais ou demoraram 3-4 anos, em média, para fazê-lo.” (Empresa)

“Exame imprescindível para diagnóstico de porfiria.” (Familiar, amigo ou cuidador do paciente)

14.1.3. Anexos enviados

14.1.3.1. Publicações em jornais e revistas científicas

Além dos estudos já citados no relatório da Conitec, uma publicação de consenso de especialistas para definições de termos-chave para descrever as porfirias agudas foi indicado por um profissional da saúde. A publicação não foi considerada para escrita deste relatório devido ao seu delineamento não fazer parte dos critérios estabelecidos para inclusão:

1. Stein PE, Edel Y, Mansour R, Mustafa RA, Sandberg S; Members of the Acute Porphyria Expert Panel. Key terms and definitions in acute porphyrias: Results of an international Delphi consensus led by the European porphyria network. J Inherit Metab Dis. 2023 Jul;46(4):662-674. doi: 10.1002/jimd.12612.

14.1.3.2. Documentos com considerações acerca da tecnologia

1. O Grupo de Fígado do Rio de Janeiro, uma sociedade médica regional de hepatologia no Estado do Rio de Janeiro, enviou um parecer técnico escrito por médicos à frente da assistência, ratificando a importância da disponibilidade da dosagem de PBG urinário para o diagnóstico precoce e acompanhamento clínico de portadores da doença.

14.2. Avaliação global das contribuições – formulário técnico-científico

Todas as contribuições recebidas na consulta pública via formulário técnico-científico concordaram com a recomendação preliminar da Conitec favorável à incorporação da dosagem de PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. As argumentações destacaram os benefícios clínicos da incorporação da tecnologia, ressaltando a necessidade do diagnóstico rápido e precoce da doença, a fim de prevenir sequelas, proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente, além de diminuir o risco de morte.

Ademais, foi salientado que a quantificação de PBG, através da dosagem de PBG urinário, é importante como parâmetro para medidas terapêuticas direcionadas e acompanhamento de resposta do paciente ao tratamento.

Em relação aos estudos conduzidos, as contribuições não alteraram as conclusões iniciais apresentadas quanto às evidências científicas, à análise econômica e ao impacto orçamentário.

14.3. Contribuições sobre experiência e opinião

14.3.1. Método de análise dos dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 66/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

14.3.2. Análise

A maior parte das contribuições na consulta pública foi enviada por mulheres cisgênero (75%; n=12), pessoas identificadas como brancas (87,5%; n=30), com idade entre 25 e 39 anos (56,3%; n=9) – muito embora seja digna de nota a significativa participação de pessoas com idade de 40 e 59 anos (43,7%; n=7) – e da região Sudeste (50%; n=8). Vale mencionar, porém, a expressiva participação de pessoas da região Sul do país (43,7%; n=7). Os pacientes foram o segmento de participantes que mais enviou contribuições (56,3%; n=9).

Quanto à experiência com a tecnologia avaliada, 12 pessoas (75%) responderam já terem tido experiência com ela: oito (50%) enquanto profissionais de saúde e quatro (25%) na qualidade de cuidadores ou responsáveis. Igualmente, 12 pessoas referiram experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) e procedimento(s).

Tabela 16 Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 66/2023 - Dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfírias hepáticas agudas, janeiro de 2024, Brasil (n=16).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	4	25
Mulher cisgênero	12	75
Homem transgênero	0	0
Mulher transgênero	0	0
Não-binária	0	0
Intersexo	0	0

Outros	0	0
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0
Branco	14	87,5
Indígena	0	0
Pardo	2	12,5
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor 18	0	0
18 a 24	0	0
25 a 39	9	56,3
40 a 59	7	43,7
60 ou mais	0	0
Região		
Centro-Oeste	1	6,3
Nordeste	0	0
Norte	0	0
Sudeste	8	50
Sul	7	43,7
Contribuição por segmento		
Paciente	9	56,3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	37,5
Profissional de saúde	1	6,2
Interessado no tema	0	0
Organização da sociedade civil	0	0
Empresa	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 66/2023, Conitec.

Todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada. Nesse sentido, foram mencionadas a carga genético-familiar da doença, bem como o grande sofrimento que causa, seja nos episódios agudos, seja no lidar crônico com essa condição de saúde. Além disso, foi referida a dificuldade de obtenção do diagnóstico – o que pode levar ao agravamento do quadro, ao estabelecimento de sequelas e mesmo à morte.

Contrapõe-se a isso a constatação de que o procedimento em foco é considerado pelos participantes como preciso, de baixo custo e um facilitador do processo diagnóstico, sendo visto como essencial e mesmo básico para o seu estabelecimento. Diante disso, a importância de ter acesso à tecnologia na rede pública de saúde e o seu valor para o incremento da qualidade de vida também foram citados pelos respondentes. No Quadro 11, são apresentados alguns trechos ilustrativos.

Quadro 11 Aspectos relativos ao posicionamento favorável à incorporação da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfírias hepáticas agudas.

Categorias		Trechos ilustrativos
Carga genético-familiar da doença		“Familiar com problemas de porfiria, já tendo outros membros da família falecida com essa doença, da qual foi difícil a identificação, houve a identificação após de vários membros da família falecer” (Familiar, amigo ou cuidador) “(…) fiz o teste genético através de um programa da associação, gratuito e foi confirmada a doença e seus genes. E assim foi realizado em toda a minha família e foram descobertos 13 casos confirmados dessa doença rara.” (Paciente)
Carga de sofrimento		“(…) as crises fortes geram muito sofrimento para seus portadores e seus familiares” (Paciente) “É uma doença horrível de conviver” (Paciente)
	Dificuldade de diagnóstico	“Já é uma doença muito cruel, muito dolorosa, grave, que deixa sequelas cronicamente e de difícil diagnóstico, as vezes são anos para ter diagnóstico” (Paciente)
	Diagnóstico precoce para evitar sequelas e mortes	“Fiquei 1 ano e 9 meses internado até ter o diagnóstico de porfiria e o diagnóstico foi realizado pelo meu hematologista através da minha urina, fiquei com várias sequelas devido ao diagnóstico tardio e se o diagnóstico tivesse sido mais rápido isso não teria acontecido.” (Paciente) “(…) podendo agravar e até levar a morte quando não é feito o diagnóstico” (Paciente)

Diagnóstico	Precisão do procedimento	“A elevação substancial do PBG tem um grau particularmente alto de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de PHA, com uma elevação muito acima do normal, não ocorrendo em qualquer outra condição médica.” (Familiar, amigo ou cuidador) “O PBG está acentuadamente aumentado em todos os pacientes durante crises agudas de porfiria e não acentuadamente elevado em outras condições médicas que podem apresentar sintomas semelhantes. Portanto, este teste é sensível e específico para o diagnóstico de porfiria aguda. (...) Se o ALA e o PBG na urina estiverem acentuadamente aumentados, o diagnóstico de porfiria aguda é confirmado e são necessários mais testes para identificar o tipo de porfiria aguda” (Anexo 1 - Paciente)
	Facilidade	“Um exame de fácil diagnóstico e que evita muitas mortes por conta dessa doença” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Direito ao diagnóstico	“Acredito que toda população tem direito a diagnóstico, de qualquer doença.” (Paciente)
Primeira linha		“Esse é o procedimento básico de investigação da doença” (Paciente) “O teste de triagem de primeira linha é a medição do porfobilinogênio urinário (PBG).” (Anexo 1 – Paciente)
Baixo custo		“(…)É simples de baixo custo.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Acesso no SUS		“OS PACIENTES COM DOENÇAS RARAS, MUITAS VEZES NÃO TEM ACESSO AOS TESTES NECESSÁRIOS PARA REALIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CORRETO DA DOENÇA. INCLUIR TESTES GRATUITOS PELA REDE PÚBLICA É DE FUNDAMENTAL IMPORTÂNCIA PARA ESSES PACIENTES.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Qualidade de vida		“(…) deveria ser facilitado o diagnóstico para que o paciente tenha uma qualidade melhor de vida” (Paciente)

Fonte: CP nº 66/2023, Conitec.

No que diz respeito à experiência com a tecnologia em avaliação, foram destacados alguns aspectos positivos, a saber: a possibilidade de obtenção do diagnóstico e de diagnóstico precoce – isto é, antes do agravamento do quadro e do estabelecimento de sequelas –, seu potencial para detectar e prevenir crises e a facilidade do procedimento. Ademais, as contribuições frisaram que a tecnologia pode, assim, contribuir para o estabelecimento de um tratamento adequado (o que incluiria melhor orientar o usuário) e para o aumento da qualidade de vida.

Segundo os respondentes, a tecnologia avaliada teria baixo custo e sua incorporação poderia colaborar para maior eficiência nos gastos públicos, no sentido de que evitaria o uso de recursos para a realização de exames ou procedimentos que não poderiam oferecer o diagnóstico propriamente dito. Seguindo essa linha, uma contribuição citou que o procedimento avaliado seria a única alternativa para diagnosticar porfirias hepáticas agudas.

Quadro 12 Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

Categorias		Trechos ilustrativos
Diagnóstico	Obtenção	“confirmação do diagnóstico” (Profissional de saúde)
	Diagnóstico precoce	“A descoberta da doença no início salva vidas” (Paciente)
Crises	Prevenção	“(…) facilitou o diagnóstico precoce antes de as crises começarem a afetar meu fígado” (Paciente)
	Deteção	“o diagnóstico da porfiria e a verificação se estou em crise” (Paciente) “Em todas as suspeitas de crise, apenas com a correta identificação da quantificação por meio do exame em epígrafe é que foi possível a prescrição em tempo de medicação apta a evitar agravamento do quadro e risco de vida de minha esposa.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Facilidade do procedimento		“Fácil e de baixo custo” (Familiar, amigo ou cuidador)
Baixo custo		
Tratamento efetivo		“o exame foi certo e com um passo simples pude ser atendida e tratada corretamente” (Paciente)
Melhor orientação ao usuário		“O médico conseguiu fechar o diagnóstico do meu problema de saúde e me orientar corretamente” (Paciente)

Maior eficiência	“Em logo de início fazer o exame de quantificação, pois é contradizendo e desperdício de dinheiro e tempo fazer primeiro o exame para saber se tem porfiria para depois saber a quantidade de porfirinas no organismo para então entrar com medicação, caso que pode custar a vida (em pacientes sem diagnóstico)” (Familiar, amigo ou cuidador)
Única alternativa	“Esse exame não possui substituto” (Paciente)

Fonte: CP nº 66/2023, Conitec.

Por outro lado, os respondentes mencionaram como aspectos negativos questões relacionadas ao acesso – mais especificamente, a dificuldade de custear o procedimento por conta própria e a sua indisponibilidade no SUS –, a pouca utilidade da tecnologia para pacientes já diagnosticados e a falta de conhecimento por parte de profissionais de saúde a respeito das porfirias hepáticas agudas. Vale destacar que oito contribuições (metade do quórum de participantes) referiram a ausência de efeitos negativos ou dificuldades no procedimento em questão.

No que se refere à experiência com medicamentos, foram citados os medicamentos hemina, givosirana e glicose. Quanto a outros procedimentos, mencionaram-se a dosagem de ácido delta-aminolevulínico (ALA), a pesquisa (qualitativa) de porfobilinogênio na urina, o exame genético, a cirurgia exploratória, a colostomia e a colecistectomia, sendo essas três últimas intervenções ligadas à piora do quadro clínico.

Dentre os efeitos positivos e facilidades, destacaram-se a sua contribuição para o tratamento, prevenção e estabilização da crise, a chegada ao diagnóstico e determinação do tipo de porfiria (no caso do exame genético), assim como para a detecção de “anormalidade” no funcionamento do organismo (Quadro 13).

Sobre os efeitos negativos e dificuldades, os participantes fizeram alusão à dificuldade de acesso, à demora para obtenção dos resultados e à incapacidade de detecção da doença, como se pode observar a seguir (Quadro 13).

Quadro 13 Efeitos positivos e negativos de outras tecnologias mencionados pelos participantes.

Categorias		Tecnologias	Excertos
Efeitos positivos e facilidades	Auxílio no cuidado à crise	dosagem de ácido delta-aminolevulínico (ALA), hemina, givosirana, glicose	“(…) o ALA ajudou no processo de crise” (Paciente) “O givosirana tem permitido que eu me mantenha sem chegar a um quadro grave no momento de crises que tive após o uso da Medicação.” (Paciente) “A hemina me tirou de uma crise grave que tive no final de 2022. Eu nasci de novo.” (Paciente)
	Prevenção de crises	hemina	“Também é recomendado o uso profilático para prevenir crises, quando estas ocorrem periodicamente” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Obtenção do diagnóstico	ALA e exame genético	“Sim, pude saber da existência da doença rara e genética” (Paciente)
	Definição do tipo de porfiria	exame genético	“Ajuda a saber qual o tipo de porfiria eu tenho” (Paciente)
	Percepção de “anormalidade”	pesquisa (qualitativa) de porfobilinogênio na urina	“O qualitativo positivo ajudou o médico a ver que realmente tinha algo errado” (Paciente)
Efeitos negativos e dificuldades	Acesso	hemina	“Com um SUS tão bonito no papel na prática a experiência negativa é ter que arcar com tantos custos em saúde nesse país” (Paciente) “A sua falta ocasiona elevadíssimo risco de morte.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Demora nos resultados	exame genético	“Demora no resultado enquanto a doença progride” (Paciente)
	Não detecção da doença	pesquisa (qualitativa) de porfobilinogênio na urina	“(…) o qualitativo do PBG não ajuda muito na detecção de crises e doença.” (Paciente)
	Falta de conhecimento	Não se aplica	“Os pontos negativos ainda são a falta de informação (…)” (Paciente)

Fonte: CP nº 66/2023, Conitec.

Traçado este panorama, pode-se dizer que os respondentes da Consulta Pública nº 66/2023 defenderam a incorporação da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. Para tanto, fizeram menção à sua precisão, à capacidade de fornecer o diagnóstico – inclusive precoce, podendo-se assim prevenir sequelas e crises – e ao seu potencial para o incremento da qualidade de vida. Também foram citados o seu baixo custo e o fato de ser considerado um procedimento consolidado para o diagnóstico da condição de saúde. Além disso, os participantes afirmaram que os procedimentos atualmente disponíveis não são capazes de fornecer o diagnóstico propriamente dito, muito embora outras tecnologias possam também concorrer para o tratamento e prevenção das crises.

Um último aspecto que se apresentou em diversos segmentos do questionário diz respeito à falta de conhecimento por parte dos profissionais em termos da doença em si, bem como dos seus aspectos clínicos. Quanto a isso, o procedimento em questão emergiria como uma ferramenta capaz de auxiliar no diálogo entre usuários e profissionais de saúde, ao permitir o fornecimento de orientações adequadas a respeito da condição clínica em pauta.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas. Os membros do comitê consideraram que a dosagem do PBG urinário fornece maiores valores de sensibilidade e especificidade em comparação à pesquisa de PBG na urina. Foi assinado o registro de deliberação nº 886/2024.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 17, DE 18 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do exame para a dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

Ref.: 25000.159283/2023-21.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos 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, do exame para a dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 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

17. REFERÊNCIAS

1. Baidya S, Kandel P, Rajkarnikar S, et al. Porphyria: a case report. *J Med Case Rep* 2022;16(1):490. doi: 10.1186/s13256-022-03708-w [published Online First: 20221228]
2. Wylie K, Testai FD. Neurological Manifestations of Acute Porphyrias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022;22(7):355-62. doi: 10.1007/s11910-022-01205-7 [published Online First: 20220604]
3. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, et al. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review. *Gastroenterology* 2023;164(3):484-91. doi: 10.1053/j.gastro.2022.11.034 [published Online First: 20230113]
4. Edel Y, Mamet R. Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated? *Rambam Maimonides Med J* 2018;9(2) doi: 10.5041/RMMJ.10333 [published Online First: 20180419]
5. Badminton MN EG. The porphyrias. In: Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects Elsevier 2014:p. 533–49.
6. BR O. Porphyria: Analysis of Register from Brazilian Association of Porphyria (ABRAPO). *Hematol Transfus Int J* 2016;Oct 20;2(6).
7. Souza PVS, Afonso G, de Rezende Pinto WBV, et al. Brazilian registry of patients with porphyria: REBRAPPO study. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):49. doi: 10.1186/s13023-023-02653-1 [published Online First: 20230308]
8. Ma L, Tian Y, Peng C, et al. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* 2020;9(4):196-204. doi: 10.5582/irdr.2020.03082
9. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):849-57. doi: 10.1007/s10545-012-9544-4 [published Online First: 20121101]
10. Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: Update of clinical outcome and life expectancy. *Mol Genet Metab Rep* 2022;30:100842. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100842 [published Online First: 20220202]
11. Saúde. BMD. Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS)
12. Zubarioglu T, Kiykim E, Aktuglu-Zeybek C. An Overview of Acute Hepatic Porphyrias: Clinical Implications, Diagnostic Approaches, and Management Strategies. *Turk Arch Pediatr* 2023;58(1):3-9. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22301
13. Saúde BMD. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS: Ministério da Saúde 2023 [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.]
14. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142(6):439-50. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010
15. (ABRAPO) ABdP. Medicamentos e porfirias agudas 2016 [Available from: <http://www.porfiria.org.br/nossalista.htm>.]
16. Dogan O, Serdar MA, Murat K, et al. A Simple Method for Quantification of Five Urinary Porphyrins, Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid, Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Indian J Clin Biochem* 2019;34(1):82-88. doi: 10.1007/s12291-017-0716-8 [published Online First: 20171110]
17. Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, et al. A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011;879(24):2389-96. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.06.034 [published Online First: 20110706]
18. Deacon AC, Elder GH. ACP Best Practice No 165: front line tests for the investigation of suspected porphyria. *J Clin Pathol* 2001;54(7):500-7. doi: 10.1136/jcp.54.7.500
19. Woolf J, Marsden JT, Degg T, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem* 2017;54(2):188-98. doi: 10.1177/0004563216667965 [published Online First: 20170119]
20. Mauzerall D, Granick S. The occurrence and determination of delta-amino-levulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 1956;219(1):435-46.
21. Roshal M, Turgeon J, Rainey PM. Rapid quantitative method using spin columns to measure porphobilinogen in urine. *Clin Chem* 2008;54(2):429-31. doi: 10.1373/clinchem.2007.096461
22. Benton CM, Couchman L, Marsden JT, et al. Direct and simultaneous quantitation of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in human serum or plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2013;27(2):267-72. doi: 10.1002/bmc.2843 [published Online First: 20121126]
23. Gorchein A. Testing for porphobilinogen in urine. *Clin Chem* 2002;48(3):564-6.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Produtos para Saúde. Consultas. Porfobilinogênio.

25. BioSystems. 5-AMINOLEVULINIC ACID (ALA)/PORPHOBILINOGEN (PBG): Chromatographic - spectrophotometric 2019 [Available from: <https://mediscope.co.nz/image/catalog/pdf/ALA.pdf>.
26. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Establishment Registration & Device Listing: ION-EXCHANGE RESIN, EHRlich'S REAGENT, PORPHOBILINOGEN [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm?lid=159318&lpcd=JNF>.
27. Foundation. AP. Summer 2022 Newsletter: TECO Diagnostics Creates Rapid PBG Test 2022 [Available from: <https://porphyriafoundation.org/apf/assets/file/public/newsletters/APF-Newsletter-Summer2022.pdf>.
28. Castrow FF, 2nd. New urinary porphobilinogen screening test: modified Mauzerall-Granick test. *South Med J* 1970;63(5):514-6. doi: 10.1097/00007611-197005000-00008
29. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem* 1998;35 (Pt 6):726-32. doi: 10.1177/000456329803500604
30. Ford RE, Magera MJ, Kloke KM, et al. Quantitative measurement of porphobilinogen in urine by stable-isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2001;47(9):1627-32.
31. Schreiber WE, Jamani A, Pudek MR. Screening tests for porphobilinogen are insensitive. The problem and its solution. *Am J Clin Pathol* 1989;92(5):644-9. doi: 10.1093/ajcp/92.5.644
32. The Cochrane Collaboration. RevMan (Review Manager). Version 5.4 [Software] 2020 [Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman2023>.
33. Li F, He H. Assessing the Accuracy of Diagnostic Tests. *Shanghai Arch Psychiatry* 2018;30(3):207-12. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.218052
34. Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovasc Dis* 2013;36(4):267-72. doi: 10.1159/000353863 [published Online First: 20131016]
35. Ferreira JC, Patino CM. Understanding diagnostic tests. Part 3. *J Bras Pneumol* 2018;44(1):4. doi: 10.1590/S1806-37562018000000017
36. Schünemann H BJ, GordonGuyatt, Oxman A. GRADE Handbook 2013 [Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
38. Ministério da Saúde SdC TeIE, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica 2014 [Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
39. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem* 2002;48(11):1891-900.
40. Yang J, Chen Q, Yang H, et al. Clinical and Laboratory Features of Acute Porphyria: A Study of 36 Subjects in a Chinese Tertiary Referral Center. *Biomed Res Int* 2016;2016:3927635. doi: 10.1155/2016/3927635 [published Online First: 20161129]
41. F. G. Heme Synthesis. 2nd ed. Encyclopedia of Biological Chemistry. . *Elsevier Inc* 2013: 539–42
42. Chiabrando D, Vinchi F, Fiorito V, et al. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Front Pharmacol* 2014;5:61. doi: 10.3389/fphar.2014.00061 [published Online First: 20140408]
43. Erwin AL, Balwani M. Porphyrins in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(10) doi: 10.3390/diagnostics11101795 [published Online First: 20210929]
44. (IBGE). IBdGeE. Projeções da população 2018 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=notas-tecnicas>.
45. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology* 2020;71(5):1546-58. doi: 10.1002/hep.30936 [published Online First: 20191107]
46. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrins. *Lancet* 2010;375(9718):924-37. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61925-5
47. Clarivate analytics. CORTELLIS 2023 [Available from: <https://www.cortellis.com> accessed 13/10/2023 2023.
48. ClinicalTrials.gov. Database, 2021 2023 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov> accessed 13/10/2023 2023.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136



Setembro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de acurácia diagnóstica sobre a dosagem de porfobilinogênio (PBG) urinário (dPBG_u; análise quantitativa) para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA). Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta: Qual é a sensibilidade e especificidade do teste de dosagem de PBG urinário (dPBGu; análise quantitativa) para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA)?

Título/pergunta: Dosagem (quantificação) de PBG urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de PHA.

Pergunta: Qual é a acurácia diagnóstica do teste de dosagem de PBG urinário (dPBG - quantitativo) para o diagnóstico ou o prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA)?

População-alvo: Pacientes e/ou amostras de urina com diagnóstico confirmado ou suspeito de PHA.

Tecnologia: Dosagem de PBG urinário (dPBGu).

Comparador: Pesquisa de PBG urinário (pPBGu; análise qualitativa).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos que avaliassem a acurácia diagnóstica da dosagem de PBG urinário (dPBGu) para confirmação diagnóstica ou avaliação do prognóstico de pacientes com suspeita ou com porfiria confirmada, em comparação com métodos qualitativos de identificação de PBG urinário (pPBGu), atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Foram identificados inicialmente 2.633 registros nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e BVS em buscas realizadas em 03 de agosto de 2022. Após a exclusão das duplicatas e a elegibilidade por título e resumo, 32 publicações tiveram os textos completos analisados. Foram incluídos quatro estudos de teste diagnóstico na revisão, todos eles comparam a dPBGu (quantitativa) em relação ao procedimento de pPBGu (qualitativo). Foram estudados nessas pesquisas apenas pacientes com PHA e o tamanho de amostra urinária variou entre 1 e 520. Nenhum dos quatro estudos avaliou todos os desfechos de interesse (medidas de desempenho).

Síntese das evidências: No total, foram incluídos quatro estudos de teste diagnóstico, todos avaliando a acurácia diagnóstica do teste índice. Entretanto, nenhum estudo reportou curva ROC ou tabela de contingência 2x2 na apresentação dos resultados. Apesar disso, com base no estudo de Deacon (1998), foi possível extrair os dados e calcular a sensibilidade e especificidade dos testes. Para a dPBGu, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram de 95,3% (IC 95% 91,6% a 99,0%) e 81,3% (IC 95% 73,3% a 89,3%), respectivamente. Para a pPBGu, a sensibilidade relatada foi de 37,8% (IC 95% 29,1% a 46,5%) e a especificidade, de 77,4% (IC 95% 68,8% a 86,0%). Não foi possível a condução de meta-análise ou qualquer outro tipo de análise estatística para sintetizar os resultados dos estudos identificados devido à divergência na apresentação dos dados e limitação na mensuração e no relato dos desfechos. Além disso, considerando os desfechos de interesse avaliados (sensibilidade e especificidade), os estudos transversais de teste diagnóstico apresentaram alto risco de viés, principalmente por problemas relacionados ao tamanho da amostra, falta de cegamento na interpretação dos resultados, ausência no relato do intervalo de tempo entre as análises dos testes e dados de análise estatística incompletos. Contudo, foi de comum consenso entre os estudos que o diagnóstico de porfirias não é totalmente conclusivo apenas com base em testes qualitativos para PBG urinário (pPBGu), porque estes apresentam recorrentes falso-positivos ou falso-negativos. Entende-se, portanto, a necessidade de complementar a análise do diagnóstico a partir da dosagem desse parâmetro pela melhor sensibilidade e especificidade que esse método oferece.

Qualidade do conjunto de evidências (GRADE):

Teste índice (dosagem de PBG urinário) versus Teste padrão de referência (pesquisa de PBG urinário)

Sensibilidade (verdadeiros positivos)	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Especificidade (verdadeiros negativos)	() Alta	() Moderada	(X) Baixa	() Muito baixa
Razão de verossimilhança	Não foram encontrados resultados para este desfecho.			
Valores preditivos positivos e negativos	Não foram encontrados resultados para este desfecho.			

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia diagnóstica da dosagem de PBG urinário (dPBGu; análise quantitativa) na confirmação diagnóstica ou no prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA), visando avaliar a possibilidade de incorporação do procedimento no SUS.

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Durante a elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Porfirias, foi solicitada a elaboração de estudo de Avaliação de Tecnologia em Saúde sobre o teste de dPBGu. A necessidade da avaliação foi discutida pelo painel de especialistas em reunião de escopo realizada entre metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde. A avaliação dos níveis de PBG é feita tanto para diagnosticar pacientes com PHA, quanto para caracterizar períodos de exacerbação (ataques) da doença ¹.

Em um estudo sobre os níveis do PBG, as concentrações médias basais de PBG em pacientes com porfirias agudas intermitentes foram de 238 a 336 vezes maiores do que os limites superiores normais avaliados em pacientes sem a condição.² Durante ataques agudos, a concentração de PBG se torna ainda mais alta. Na comparação de pacientes com porfiria aguda intermitente (PAI) durante ataque agudo, a excreção de PBG aumentou aproximadamente duas vezes (237-449 mol/L) em comparação com os valores dos pacientes em remissão.³ Vale destacar que o acúmulo de precursores do heme, como ácido delta-aminolevulínico (ALA) e (PBG), desencadeia sintomas neuroviscerais, dando origem às porfirias hepáticas agudas (PHA), enquanto que o de porfirinas leva, especialmente, a manifestações cutâneas (eritropoiéticas e hepáticas).⁴

O diagnóstico das PHA deve ser guiado pela apresentação clínica do paciente e, se houver suspeita da condição, são avaliados, além dos níveis de PBG, as porfirinas urinárias totais e o ácido delta-aminolevulinico (ALA) urinário. No SUS, há disponível procedimentos para o diagnóstico da porfiria descritos na SIGTAP: pesquisa de porfobilinogênio na urina (código 02.02.05.029-7); dosagem de ácido delta-aminolevulinico (02.02.07.001-8) e; dosagem de porfirinas (02.02.01.059-7).⁵ Especificamente para a avaliação dos níveis do PBG, o procedimento que está disponível no SUS é referente apenas à sua pesquisa qualitativa.⁵ Esse teste, no entanto, pode resultar em uma menor sensibilidade e especificidade da pPBGu quando comparado àqueles que fazem a quantificação/dosagem do composto na urina. Por esse motivo, durante a reunião de escopo para a elaboração do PCDT de porfirias, acordou-se discutir a incorporação da dosagem de PBG urinário (dPBGu) para confirmação diagnóstica ou prognóstico de PHA como alternativa ou complemento aos outros procedimentos disponíveis.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

5.1 Pergunta de pesquisa

Para nortear o desenvolvimento do PTC no âmbito do SUS, foi utilizada a seguinte pergunta estruturada no

Quadro 1. Resumidamente, pode ser apresentada assim: “Qual é a acurácia diagnóstica do teste de dosagem de PBG urinário (dPBGu) para o diagnóstico ou o prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA)?”

Quadro 1. Pergunta PIROS (população, “index test” [teste índice], “reference standard” [padrão de referência], “outcomes” [desfecho] e delineamento dos estudos).

População	Pacientes e/ou amostras de urina com diagnóstico confirmado ou suspeito de PHA
Teste-índice	Dosagem de PBG urinário (dPBGu) – análise quantitativa
Padrão de referência	Pesquisa de PBG urinário (pPBGu) – análise qualitativa
Desfechos (outcomes)	(i) Sensibilidade (verdadeiros positivos); (ii) Especificidade (verdadeiros negativos); (iii) Razão de verossimilhança; (iv) Valores preditivos positivos e negativos.
Delineamento de estudo	Estudos transversais de teste diagnóstico e outros observacionais (exceto séries/relatos de casos).

Fonte: autoria própria. PBG: porfobilinogênio. PHA: porfirias hepáticas agudas.

5.2 População

Definição

As porfirias são distúrbios metabólicos raros hereditários ou adquiridos em que há uma deficiência parcial ou completa em uma das oito enzimas da via de biossíntese do heme, para cada qual corresponde a um tipo específico de porfria. O heme é utilizado em processos bioquímicos respiratórios e de oxidação-redução e as deficiências enzimáticas em sua síntese resultam na superprodução de porfirinas, levando ao acúmulo anormal dos precursores, metabólicos intermediários tóxicos, principalmente PBG e ácido delta-aminolevulínico (ALA)⁶⁻⁹. A biossíntese do heme é particularmente mais ativa nas células eritropoiéticas (medula óssea), onde é utilizado para a síntese de hemoglobina, e nos hepatócitos (fígado), onde é necessário para a síntese de hemoproteínas e citocromos. Assim, com base no tecido afetado, as porfirias podem ser classificadas como eritropoiéticas ou hepáticas, respectivamente¹⁰. Outra classificação, de acordo com a forma de apresentação dos sintomas, divide as porfirias em agudas, com predomínio de sintomas neuropsiquiátricos e viscerais com períodos de latência clínica, e cutâneas, que se manifestam por fotossensibilidade da pele^{11,12}.

As porfirias eritropoiéticas cutâneas incluem a protoporfiria ligada ao cromossomo X (PLX), a porfria eritropoiética congênita (PEC) e a protoporfiria eritropoiética (PPE). As porfirias hepáticas cutâneas incluem a porfria cutânea tardia (PCT) e a porfria hepatoeritropoiética (PHE). Já as porfirias hepáticas agudas (PHA) incluem a porfria aguda intermitente (PAI), a coproporfiria hereditária (CPH), a porfria variegada (PV) e a porfria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD)^{7,8,12}.

Aspectos epidemiológicos

Por ser uma condição rara, dados nacionais e globais referentes à incidência e prevalência das porfirias são escassos, independentemente do tipo. Um estudo realizado no Brasil e que incluiu dados de 439 pacientes com porfiria registrados na Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO), mostrou que a PAI é o tipo mais frequente no país, representando 59,4% dos casos. CPH, PV e PALAD correspondem a 4,3%, 2,5% e 0,4%, respectivamente¹¹. PAI é também mais comum entre as PHA no mundo, com prevalência estimada em 5 a 10 casos por 100.000 pessoas. PALAD é o tipo mais raro e apresenta apenas, em média, 12 casos relatados na literatura mundial^{8,13,14}.

A maioria das informações sobre PAI é proveniente de um estudo prospectivo de 3 anos de pacientes sintomáticos recém-diagnosticados em 11 países europeus. Assim, na Europa, a incidência anual de PAI sintomática relatada foi de 0,13/milhão de pessoas, enquanto a prevalência, calculada com base nessa incidência e na duração média da doença, foi de 5,9/milhão. Atualmente, a penetrância estimada é de aproximadamente 20% a 50% em famílias com PAI, mas apenas um por cento (1%) na população em geral. A condição ocorre em indivíduos de todas as etnias, mas é mais frequente nos países do norte da Europa^{13,14}. Não foram encontrados dados de incidência e prevalência da condição no Brasil.

A diversidade de apresentações clínicas, mesmo dentro de famílias com o mesmo genótipo, indica que o risco individual de sintomas agudos depende do sexo, outros genes modificadores e fatores precipitantes. A herança das mutações que causam PHA é igual entre os sexos, mas pacientes do sexo feminino são mais frequentemente afetados do que os do sexo masculino¹⁵. De modo geral, a doença é predominante em mulheres (cerca de 90% dos casos) e os sintomas se manifestam geralmente na puberdade, comumente precipitados por alterações metabólicas e hormonais, durante a fase lútea do ciclo menstrual. Segundo dados do DATASUS, ocorreram 273 mortes por porfiria no Brasil (CID: E800, E801 e E802), incluindo homens e mulheres, entre os anos de 2000 e 2020¹⁶. A porfiria hepática aguda é tipicamente diagnosticada entre os 20 e 40 anos de idade^{6,15}. Em um estudo brasileiro que avaliou 148 pacientes com PHA, foi relatada mediana do tempo para o diagnóstico definitivo de 9,6 anos [IQR 3,0–14,0].¹²

Aspectos diagnósticos

Cerca de 90% dos pacientes com porfiria podem ser assintomáticos por toda a vida, um desafio diagnóstico da doença. O diagnóstico geralmente é feito por análise bioquímica de urina, sangue e fezes. Se indicado, pode ser complementado pela triagem genética-molecular^{6,9,10}.

Os sintomas característicos de pacientes com porfiria são manifestações dermatológicas (porfirias cutâneas) ou neuroviscerais (porfirias agudas)⁶. Há duas formas de porfiria, contudo, que apresentam alterações cutâneas em conjunto com sintomas neurológicos agudos: a PV e a CPH^{10,11}. As alterações da pele recorrentes nas porfirias cutâneas são estritamente limitadas às áreas expostas a luz devido à superprodução de porfirinas fotossensibilizantes. As porfirinas acumuladas na pele absorvem especialmente a radiação eletromagnética, resultando em uma reação tóxica à luz visível e aos raios ultravioletas, com formação de bolhas, cicatrizes, escurecimento, espessamento e aumento da pilosidade^{10,11}.

Pacientes com PHA apresentam sintomas neuroviscerais agudos devido ao acúmulo anormal dos precursores de porfirina, ALA e PBG.⁴ Clinicamente, apresentam dor abdominal aguda intensa e recorrente inexplicável, dor associada à fase lútea do ciclo menstrual (predominância de progesterona), urina escura/avermelhada, náuseas, vômitos, constipação, fraqueza muscular proximal, neuropatia, hiponatremia, taquicardia e hipertensão^{6,8}. Esses sintomas, com sobreposições de manifestações neuroviscerais e sistêmicas, são difíceis de serem diferenciados de outras doenças^{10,11}. Fatores precipitantes que incitam ataques agudos incluem ingestão de álcool, tabagismo, jejum prolongado, dietas pobres em carboidratos, estresse, exposição solar, ciclo menstrual, gravidez, puerpério, procedimentos cirúrgicos e uma variedade de drogas porfirinogênicas inseguras (por exemplo, contraceptivos hormonais, fenitoína, barbitúricos e sulfonamidas)^{6,10}.

A medida das porfirinas e dos precursores ALA e PBG na urina, no plasma, nos eritrócitos e nas fezes é importante para o diagnóstico dos vários tipos de porfirias. Porém, há diferenças nos testes para PHA em relação às porfirias cutâneas. Durante os ataques agudos das porfirias, há um aumento significativo de ALA e PBG na urina. Em todos os casos de PHA, exceto em PALAD, PBG apresenta-se elevado e, durante as crises, os níveis aumentam em pelo menos 5 vezes o limite superior normal. Os testes de primeira linha recomendados incluem dosagem (quantificação) de PBG, ALA e porfirinas em uma amostra de urina aleatória, com resultados normalizados para creatinina. Posteriormente, podem ser feitos outros testes para identificação do tipo e da mutação genética^{6,8,17}. Testes rápidos e qualitativos de PBG são utilizados há muito tempo, mas o uso clínico deles tem sido limitado pelas falhas relatadas de sensibilidade e especificidade. Os resultados equivocados ou positivos de qualquer teste de triagem qualitativo devem ser seguidos de determinações quantitativas dos parâmetros, como o PBG, para confirmar a suspeita de anormalidade^{8,17}. Em casos de porfirias cutâneas, a determinação de porfirinas plasmáticas está indicada para o diagnóstico inicial¹¹.

O teste genético é indicado para confirmar o diagnóstico de PHA em pacientes com teste bioquímico positivo e, também, o de subgrupos de PHA em casos de PBG e ALA elevados¹⁷. A confirmação do tipo específico geralmente é estabelecida com o sequenciamento de 4 genes (ALAD, HMBS, CPOX e PPOX), cada um relacionado a PALAD, PAI, CPH e PV, respectivamente. Embora o teste genético seja o padrão-ouro para confirmação do diagnóstico, não é recomendado para a triagem inicial. Os membros da família de primeiro grau devem ser rastreados por esse teste, porque a constatação da variante familiar em um paciente com PHA pode auxiliar na identificação de casos com risco de ataques agudos⁸. A triagem genética de parentes em risco e o aconselhamento genético são fundamentais para que os pacientes permaneçam assintomáticos¹⁵. No SUS, está disponível o procedimento de pesquisa qualitativa do PBG na urina (pPBG) com o código de 02.02.05.029-7 na SIGTAP. Além do PBG, estão disponíveis a dosagem (quantificação) de ALA e a dosagem de porfirinas.⁵

Aspectos prognósticos

O diagnóstico precoce e tratamento adequado melhoram o prognóstico de pacientes com porfiria e evitam maiores complicações. Com cuidados de suporte, os pacientes geralmente se recuperam bem de ataques agudos, sendo que, aproximadamente, apenas um por cento (1%) dos ataques são fatais, presumivelmente devido à arritmia cardíaca⁷. Em pacientes com PHA, além dos sintomas das crises, cerca de 50% que apresenta ataques recorrentes relatam sintomas neurológicos crônicos e 35% receberam um diagnóstico de neuropatia crônica. Esses pacientes têm uma qualidade de vida acentuadamente prejudicada e estão em maior risco de complicações a longo prazo, incluindo hipertensão arterial sistêmica, doenças hepáticas e renais crônicas e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular^{8,15}. Indivíduos com porfiria, além disso, apresentam um aumento da prevalência de transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão, alterações comportamentais e transtorno por uso de substâncias⁷.

5.3 Procedimento de análise

As análises de porfirinas, ALA e PBG em líquidos fisiológicos são necessárias para o diagnóstico e prognóstico de porfirias¹⁸. O PBG, por exemplo, é um precursor na síntese do heme que está elevado na urina em pacientes durante um ataque de porfiria aguda e pode se apresentar atrelado também a outro substrato, o ALA. No que diz respeito ao período dessas crises, os testes que verificam o aumento de PBG têm sido especialmente utilizados como primeira escolha¹⁸⁻²⁰.

As opções de testes para as avaliações de PBG se encontram entre análises qualitativas e quantitativas. Métodos qualitativos amplamente usados, como de Watson-Schwartz, de Rimington e de Hoesch, são todos procedimentos simples com um limite de detecção inferior de aproximadamente 12 mol/L que identificam apenas a presença de aumento ou não do parâmetro bioquímico²¹. Existe também a possibilidade de utilizar tiras reagente. Em todos os casos, costuma-se utilizar o reagente de Ehrlich para interagir com o PBG, formando cromógeno vermelho que é possível de ser avaliado visualmente de acordo com os níveis elevados desse precursor de porfirinas. Por outro lado, ao longo do tempo, foram realizadas modificações nos testes qualitativos como o uso de colunas de resina nas detecções colorimétricas^{10,20,21}.

Apesar da praticidade dos métodos qualitativos, eles foram criticados pelos baixos índices de sensibilidade e especificidade, principalmente os colorimétricos^{19,21}. Ainda, quando se utiliza um teste de triagem qualitativo ou semi-quantitativo, é essencial incluir controles apropriados e confirmar todos os resultados positivos do teste usando método quantitativo específico¹⁰. A dosagem (quantificação) de PBG em uma amostra aleatória de urina coletada durante os sintomas, portanto, é usualmente feita para confirmação das porfirias, considerando mensurações, inclusive, normalizadas pela concentração de creatinina²¹.

Essa análise quantitativa de PBG urinário é mais comumente realizada usando cromatografia líquida (CL) de troca aniônica, geralmente a partir de uma coluna sob gravidade, embora haja métodos de CL mais rápidos. Nesses casos, após retiradas as impurezas, a urina passa por uma resina de troca aniônica da coluna e interage com o Ehrlich modificado de forma a extrair o PBG da amostra. O produto formado da reação é avaliado por espectrofotometria e, a partir disso, calcula-se a concentração do PBG²¹⁻²³.

Outras técnicas foram estudadas ao longo dos anos para essa quantificação, principalmente considerando a acoplagem de espectrometria de massa à CL (de troca aniônica, de interação hidrofílica com ionização química por pressão atmosférica ou de diluição de isótopos estáveis). Isso inclui também tentativas de desenvolvimento de kits de métodos rápidos para facilitar as medições. O intuito disso é que a dosagem (quantificação) de PBG fosse mais simples e de curta duração, além de realizada simultaneamente a outros substratos, pois, mesmo que essa análise seja padrão-ouro, ela é relativamente demorada^{18,20,24,25}.

Independentemente do tipo de método utilizado, é necessário cuidado com a amostra de urina após a coleta. Existe necessidade de protegê-la da luz e de temperaturas que provocam instabilidade do PBG. O congelamento e descongelamento de amostras de urina, particularmente ciclos repetidos, também podem resultar em uma diminuição acentuada na concentração do substrato. Por isso, recomenda-se recipientes apropriados e manutenção do conteúdo em temperaturas baixas, próximas a 4°C, por no máximo 48 horas, embora haja melhor análise se a amostra for coletada aleatoriamente e à fresco, sem uso de conservantes^{10,20,21}.

Aspectos regulatórios

Apesar da disponibilidade de kits com registro no Brasil, a dosagem do PBG é feita, também, por meio de técnicas desenvolvidas pelos próprios laboratórios de análises clínicas (*in house*).

Em relação a testes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no diagnóstico de PBG, há três kits registrados: (i) Kit com microcolunas para análise do ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA (registro: 80213250681) da empresa fabricante BIOSYSTEMS S.A. e registrado pela RESSERV COMÉRCIO DE PRODUTOS DIAGNOSTICOS LTDA ME; (ii) ClinRep[®] Kit completo para 5- Ácido aminolevulínico e Porfobilinogênio na urina – teste de coluna (registro: 80464810227) da empresa fabricante RECIPE e registrado pela ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA; (iii) ClinRep[®] Kit Completo para Porfobilinogênio em Urina – teste de coluna (registro: 80464810225) da empresa fabricante RECIPE e registrado pela ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA²⁶. Os métodos identificam e quantificam os substratos pelas técnicas acopladas de cromatografia e de espectrofotometria²⁷. Ou seja, é necessário o laboratório possuir Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) para a utilização dos Kits.

No **quadro 2**, está apresentada ficha técnica com descrições adicionais sobre o procedimento de dosagem (quantificação) de PBG e informações focadas desse método disponível no Brasil.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica sobre o método aprovado no Brasil.

Tipo	Produtos para a saúde	Produtos para a saúde	Produtos para a saúde
------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Procedimento	Dosagem (quantificação) de ALA e PBG na urina	Dosagem (quantificação) de ALA e PBG na urina	Dosagem (quantificação) de ALA e PBG na urina
Número do registro	80213250681	80464810227	80464810225
Nomenclatura do produto	ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA	ClinRep [®] Kit completo para 5- Ácido aminolevulínico e Porfobilinogênio na urina – teste de coluna	ClinRep [®] Kit Completo para Porfobilinogênio em Urina – teste de coluna
Fabricante	BioSystems S.A. (Espanha)	RECIPE	RECIPE
Princípio do método	A amostra passa consecutivamente por duas colunas cromatográficas que contêm resinas de troca aniônica: a primeira retém o PBG, enquanto a segunda, o ALA. Uma vez que as substâncias interferentes são removidas por lavagem, ALA e PBG são eluídos e quantificados espectrofotometricamente pela absorbância a 555 nm do produto da reação de Ehrlich.	O PBG é extraído da matriz de urina por um procedimento de coluna dupla. Após a eluição da resina da coluna, os analitos são determinados quantitativamente por um fotômetro	O ácido 5-ALA e o PBG são extraídos da matriz de urina por um procedimento de coluna dupla. Após a eluição da resina da coluna, os analitos são determinados quantitativamente por um fotômetro
Uso clínico do método	Diagnóstico ou prognóstico de porfirias.	Diagnóstico ou prognóstico de porfirias.	Diagnóstico ou prognóstico de porfirias.
Apresentações/Modelo	40 determinações	50 determinações	50 determinações
Classificação de risco	Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública.	Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública.	Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública.
Valores de referência	ALA na urina: 1,5 - 7,5 mg/24h (11,4 - 57,2 mol/24h) PBG na urina: 0 - 3,4 mg/24h (0 - 15 mol/24h) Esses intervalos são apresentados apenas para orientação, pois cada laboratório deve estabelecer os próprios valores de referência. Limites de detecção são de 0,03 mg/dL (2,5 mol/L) e de 0,02 mg/dL (0,7 mol/L) para ALA e PBG, respectivamente.	Escala normal, adultos: PBG: 0,1 - 1,7 mg / 24 h	Escala normal, adultos: 5-ALA: 0,25 - 6,4 mg / 24 h PBG: 0,1 - 1,7 mg / 24 h

Cuidados e precauções	Amostras - Coletas por procedimentos padrão de urina de 24 horas. - Ajustar pH para 6 com ácido clorídrico concentrado e proteger a amostra da luz. - Estabilidade: ALA é estável por 1 mês e PBG por no máximo 24 horas a 2-8 °C (ou 1 mês se as amostras forem armazenadas a -20 °C). - Centrifugar ou filtrar antes da testagem. Armazenamento - Conservar a 2-30 °C. Os reagentes e o padrão são estáveis até a data de vencimento indicada no rótulo quando armazenados bem fechados e se a contaminação for evitada durante o uso. - Indicações de deterioração: <i>Reagentes:</i> presença de material particulado, turbidez e absorbância do branco do reagente acima de 0,120 (ALA) e 0,080 (PBG) a 555 nm (cubeta de 1 cm). <i>Microcolunas:</i> ausência de tampão sobre o filtro superior.	Amostras - Coletas por procedimentos padrão de urina de 24 horas. - Ajustar pH para 6-7 com ácido clorídrico concentrado e proteger a amostra da luz. - Estabilidade: estável por 1 mês a -20 °C, 7 dias a 4 ° C e 4 dias à temperatura ambiente	Amostras - Coletas por procedimentos padrão de urina de 24 horas. - Ajustar pH para 6-7 com ácido clorídrico concentrado e proteger a amostra da luz. - Estabilidade: estável por 1 mês a -20 °C, 7 dias a 4 ° C e 4 dias à temperatura ambiente

Fonte: adaptado a partir da ficha técnica disponível pela empresa fabricante e das informações de registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351158241201702/?nomeProduto=porfobilinogenio>). ALA: ácido 5-aminolevulínico. PBG: porfobilinogênio.

Na agência americana, *U.S. Food and Drug Administration*, está aprovado e disponível kit de teste para PBG urinário caracterizado por utilizar técnica qualitativa envolvendo resina de troca aniônica e reagente de Ehrlich. Trata-se de um teste rápido desenvolvido pela *TECO Diagnostics* (Estados Unidos) e aprovado recentemente (2022)^{8,28,29}. Não foi identificado qualquer tipo de dispositivo para análises de PBG na *European Medicine Agency*.

Preço disponível para a tecnologia

Para os produtos de saúde localizados no portal da Anvisa e que fazem a quantificação de PBG na urina, não foram encontrados custos para o kit da empresa BioSystems®, inclusive após contato com fornecedores da tecnologia. Por outro lado, para os kits da RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, os valores foram obtidos e estão presentes no **quadro 3**. Não foram encontradas quaisquer compras públicas dos produtos para serem utilizadas de informação.

Considerou-se, também, a avaliação do preço do procedimento quando esse é desenvolvido por laboratórios de análises clínicas (*in house*). Para estabelecer os custos para a realização da quantificação de dPBGu, a equipe DGITS/SECTICS/MS em parceria com o NATS (comunicação pessoal) realizou uma busca do teste em laboratórios públicos, privados e especialistas clínicos e os preços praticados pelos laboratórios variaram entre R\$ 17,97 e R\$ 18,52 (**Quadro 3**).

Quadro 3. Preços do teste de dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) e do procedimento disponível no Sistema Único de Saúde relacionados à pesquisa do porfobilinogênio urinário (pPBGu).

Testes de quantificação de PBG (dPBGu)		
Apresentação	Preço do procedimento	Fonte
Dosagem do porfobilinogênio urinário	R\$ 17,97 – R\$ 18,52	Preços ofertados por laboratórios de análises clínicas
Kit “ALA-PBG NA URINA RECIPE”	R\$ 3.950,00 ^a	Cotação com fornecedor.
Kit “PBG RECIPE”	R\$ 4.350,00 ^a	Cotação com fornecedor.
Kit “ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA”	Sem valor ^b	-
Teste de diagnóstico disponível no SUS (pPBGu)		
Apresentação	Preço do procedimento	Fonte
Pesquisa de porfobilinogênio na urina (02.02.05.029-7)	R\$ 2,04	SIGTAP ¹³

Fonte: autoria própria. **Notas:** **a)** Os kits vêm com 50 testes e, em cálculos desconsiderando desperdícios com calibração e curva de qualidade, os valores de cada teste seria de R\$ 79,00 e R\$ 87,00, respectivamente, para “ALA-PBG NA URINA RECIPE” e “PBG RECIPE”; **b)** Não houve retorno do fornecedor sobre preços praticados para o kit.

Disponibilidade no SUS

O procedimento para a dosagem (quantificação) de PBG na urina não está disponível no SUS ⁵.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Em relação ao rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS), tanto a análise qualitativa, quanto a dosagem (quantificação) de PBG urinário estão disponíveis para uso em diferentes cenários: ambulatorial, hospitalar (com ou sem obstetrícia) e de plano referência³⁰.

5.3 Comparador

O comparador foi o procedimento que já está disponível no SUS para avaliação qualitativa de PBG urinário, apresentado no SIGTAP como “Pesquisa de porfobilinogênio na urina” (02.02.05.029-7)⁵.

5.4 Desfechos

A acurácia diagnóstica refere-se à capacidade de um teste detectar corretamente a presença ou não de uma condição-alvo. A avaliação dessa capacidade pode ser realizada pela mensuração de medidas de desempenho por meio da comparação do teste diagnóstico de interesse (teste índice) com um teste padrão de referência. A sensibilidade, ou taxa de verdadeiros positivos, é uma dessas medidas de desempenho que mensura a probabilidade de um indivíduo ter resultado positivo quando a condição-alvo está presente; enquanto a especificidade, ou taxa de verdadeiros negativos, mensura a probabilidade de um indivíduo ter um resultado negativo quando a condição-alvo está ausente^{31–33}.

Sobre os valores preditivos positivo ou negativo, trata-se de medidas de desempenho que define a proporção de indivíduos que apresentam resultado positivo ou negativo no teste índice, tendo ou não a condição-alvo, respectivamente, segundo o teste padrão de referência (proporção de verdadeiros positivos ou negativos). Por fim, a razão de verossimilhança (positiva ou negativa) combina sensibilidade e especificidade para mensurar o quão útil é o teste índice para alterar (aumentar ou diminuir) a probabilidade de ter a condição-alvo em comparação com a prevalência dessa condição na população estudada³¹⁻³³.

Tendo isto em vista, os desfechos considerados neste PTC foram as medidas de desempenho sensibilidade (verdadeiros positivos), especificidade (verdadeiros negativos), razão de verossimilhança e valores preditivos positivos e negativos. Não foi priorizado qualquer tipo de mensuração para esses desfechos e, caso disponível, será apresentada curva ROC (do português, Curva Característica de Operação do Receptor) e/ou tabela de contingência 2x2.

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados todos os tipos de delineamento de estudos primários que poderiam avaliar questões diagnósticas/prognósticas, o que significou priorizar estudos transversais de teste diagnóstico e outros observacionais (exceto séries e relatos de casos) que utilizaram quaisquer técnicas analíticas de dosagem (quantificação) de PBG urinário, em laboratório, ambientes ambulatoriais ou hospitalares, para diagnóstico ou prognóstico de PHA.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o uso de técnicas para dosagem (quantificação) de PBG urinário no diagnóstico ou prognóstico de indivíduos (ou amostras) com confirmação ou suspeita de porfirias, considerando a avaliação qualitativa desse parâmetro como padrão de referência.

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PIROS estruturada, foi realizada uma busca ampla em 03 de agosto de 2022, com descritores para porfirias e para os precursores de porfirinas PBG e ALA; este último sendo considerado porque ambos os parâmetros estão elevados na urina de pacientes com PHA, evitando, assim, possíveis perdas de estudos sobre o tema. Não houve restrições para tipos de porfiria, comparadores, desfechos, tipos de estudo e ano de publicação. Foram usadas as bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e outras via Biblioteca Virtual em Saúde, cujas estratégias de busca estão detalhadas no **quadro 4**.

Quadro 4. Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca
Cochrane Library (44)	#1 MeSH descriptor: [Porphyrias] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Porphyrias, Hepatic] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Coproporphyrin, Hereditary] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Porphyria, Acute Intermittent] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Porphyria, Variegate] explode all trees #6 (Porphyrias) OR (Porphyrin Disorder) OR (Disorder, Porphyrin) OR (Disorders, Porphyrin) OR (Porphyrin Disorders) OR (Porphyria) #7 (Porphyrias, Hepatic) OR (Hepatic Porphyrias) OR (Porphyria, Hepatic) OR (Hepatic Porphyria) OR (Acute Hepatic Porphyria) OR (Porphyria, Acute Hepatic) OR (ALAD Deficiency) OR (Delta-Aminolevulinic Dehydratase Deficiency) OR (Porphobilinogen Synthase Deficiency) OR (Doss Porphyria) OR (ALAD porphyria) OR (ALA dehydratase porphyria) OR (Ala Dehydratase Deficiency) OR (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency) #8 (Coproporphyrin, Hereditary) OR (Hereditary Coproporphyrin) OR (Coproporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Deficiency, Coproporphyrinogen Oxidase) #9 (Porphyria, Acute Intermittent) OR (Acute Intermittent Porphyria) OR (Acute Intermittent Porphyrias) OR (Intermittent Porphyria, Acute) OR (Intermittent Porphyrias, Acute) OR (Porphyrias, Acute Intermittent) OR (Acute Porphyria) OR (Acute Porphyrias) OR (Porphyria, Acute) OR (Porphyrias, Acute) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies) OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane) OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies) OR (Porphyria, Swedish Type) OR (Porphyrias, Swedish Type) OR (Swedish Type Porphyria) OR (Swedish Type Porphyrias) OR (Type Porphyria, Swedish) OR (Type Porphyrias, Swedish) OR (UPS Deficiency) OR (Deficiencies, UPS) OR (Deficiency, UPS) OR (UPS Deficiencies) OR (PBGD Deficiency) OR (Deficiencies, PBGD) OR (Deficiency, PBGD) OR (PBGD Deficiencies) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiency) OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen) OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen) OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase) OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies) OR (Porphyria, Acute Intermittent) #10 (Porphyria, Variegate) OR (Variegate Porphyria) OR (Porphyria, South African Type) OR (Ppox Deficiency) OR (Deficiency, Ppox) OR (Ppox Deficiencies) OR (Porphyria Variegata) OR (Protoporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Porphyria Variegate) #11 MeSH descriptor: [Porphobilinogen] explode all trees #12 (Porphobilinogen) #13 MeSH descriptor: [Aminolevulinic Acid] explode all trees #14 (Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Aminolevulinic) OR (Delta Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Delta Aminolevulinic) OR (Levulan) OR (5 Aminolaevulinate) OR (5 Aminolevulinate) OR (Aminolevulinic Acid Hydrochloride) OR (Acid Hydrochloride, Aminolevulinic) OR (Hydrochloride, Aminolevulinic Acid) #15 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #16 #11 OR #12 OR #13 OR #14 #17 #15 AND #16
Embase (587)	('porphyria'/exp OR 'porphyrias' or' OR 'hepatic porphyria'/exp OR 'hepatic porphyria' OR 'hepatic porphyrias' OR 'hepatogenic porphyria' OR 'liver porphyria' OR 'porphyria hepatica' OR 'porphyria, hepatic' OR 'porphyrias, hepatic' OR 'coproporphyrin'/exp OR 'coproporphyrin' OR 'coproporphyrin, hereditary' OR 'hereditary coproporphyrin' OR 'mckusick 12130' OR 'acute intermittent porphyria'/exp OR 'acute intermittent porphyria' OR 'acute porphyria' OR 'porphobilinogen deaminase deficiency syndrome' OR 'porphyria, acute' OR 'porphyria, acute intermittent' OR 'porphyria variegate'/exp OR 'porphyria variegate' OR 'porphyria, variegate' OR 'variegate porphyria') AND ('porphobilinogen'/exp OR 'porphobilinogen' OR 'aminolevulinic acid'/exp OR 'aminolevulinic acid' OR 'aminolevulinic acid' OR 'aminolevulinic acid' OR 'acid, aminolevulinic' OR 'delta-aminolevulinic acid' OR 'acid, delta-aminolevulinic' OR 'delta aminolevulinic acid' OR 'levulan' OR '5-aminolaevulinate' OR '5 aminolaevulinate' OR '5-aminolevulinate' OR '5 aminolevulinate' OR 'aminolevulinic acid hydrochloride' OR 'acid hydrochloride, aminolevulinic' OR 'hydrochloride, aminolevulinic acid') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Medline (via Pubmed) (1872)	((("Porphyrias"[Mesh]) OR (Porphyryn Disorder) OR (Disorder, Porphyryn) OR (Disorders, Porphyryn) OR (Porphyryn Disorders) OR (Porphyria) OR (Porphyrias) OR ("Porphyrias, Hepatic"[Mesh]) OR (Hepatic Porphyrias) OR (Porphyria, Hepatic) OR (Hepatic Porphyria) OR (Acute Hepatic Porphyria) OR (Porphyrias, Hepatic) OR (Porphyria, Acute Hepatic [Supplementary Concept]) OR (ALAD Deficiency) OR (Delta-Aminolevulinate Dehydratase Deficiency) OR (Porphobilinogen Synthase Deficiency) OR (Doss Porphyria) OR (ALAD porphyria) OR (ALA dehydratase porphyria) OR (Ala Dehydratase Deficiency) OR (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency) OR ("Coproporphyria, Hereditary"[Mesh]) OR (Hereditary Coproporphyria) OR (Coproporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Deficiency, Coproporphyrinogen Oxidase) OR (Coproporphyria, Hereditary) OR ("Porphyria, Acute Intermittent"[Mesh]) OR (Acute Intermittent Porphyria) OR (Acute Intermittent Porphyrias) OR (Intermittent Porphyria, Acute) OR (Intermittent Porphyrias, Acute) OR (Porphyrias, Acute Intermittent) OR (Acute Porphyria) OR (Acute Porphyrias) OR (Porphyria, Acute) OR (Porphyrias, Acute) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies) OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane) OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies) OR (Porphyria, Swedish Type) OR (Porphyrias, Swedish Type) OR (Swedish Type Porphyria) OR (Swedish Type Porphyrias) OR (Type Porphyria, Swedish) OR (Type Porphyrias, Swedish) OR (UPS Deficiency) OR (Deficiencies, UPS) OR (Deficiency, UPS) OR (UPS Deficiencies) OR (PBGD Deficiency) OR (Deficiencies, PBGD) OR (Deficiency, PBGD) OR (PBGD Deficiencies) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiency) OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen) OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen) OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase) OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies) OR (Porphyria, Acute Intermittent) OR ("Porphyria, Variegata"[Mesh]) OR (Variegata Porphyria) OR (Porphyria, South African Type) OR (Ppox Deficiency) OR (Deficiency, Ppox) OR (Ppox Deficiencies) OR (Porphyria Variegata) OR (Protoporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Porphyria Variegata) OR (Porphyria, Variegata)) AND ((("Porphobilinogen"[Mesh]) OR (Porphobilinogen) OR ("Aminolevulinic Acid"[Mesh]) OR (Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Aminolevulinic) OR (Delta-Aminolevulinic Acid) OR (Acid, Delta-Aminolevulinic) OR (Delta Aminolevulinic Acid) OR (Levulan) OR (5-Aminolaevulinate) OR (5 Aminolaevulinate) OR (5-Aminolevulinate) OR (5 Aminolevulinate) OR (Aminolevulinic Acid Hydrochloride) OR (Acid Hydrochloride, Aminolevulinic) OR (Hydrochloride, Aminolevulinic Acid)))
Bases via BVS LILACS (68) IBECs (37) BINACIS (17) BRISA/ RedTESA (2) CUMED (2) MedCaribe (2) Sec. Est. Saúde (2)	((((mh:("Porfiras") OR (porfiras) OR (porphyrias) OR (porphyryn disorder) OR (disorder, porphyryn) OR (disorders, porphyryn) OR (porphyryn disorders) OR (porphyria)) OR (mh:("PorfirasHepáticas") OR (porfirashepáticas) OR (porfiriaphepática) OR (porphyrias, hepatic) OR (hepatic porphyrias) OR (porphyria, hepatic) OR (hepatic porphyria) OR (acute hepatic porphyria) OR (porphyria, acute hepatic) OR (alad deficiency) OR (delta-aminolevulinate dehydratase deficiency) OR (porphobilinogen synthase deficiency) OR (doss porphyria) OR (alad porphyria) OR (ala dehydratase porphyria) OR (ala dehydratase deficiency) OR (aminolevulinic acid dehydratase deficiency)) OR (mh:("CoproporfiriaHereditária") OR (coproporfiriahereditária) OR (coproporphyria, hereditary) OR (coproporfiriahereditaria) OR (hereditary coproporphyria) OR (coproporphyrinogen oxidase deficiency) OR (deficiency, coproporphyrinogen oxidase)) OR (mh:("PorfiraAgudaIntermitente") OR (porfiraagudaintermittente) OR (porphyria, acute intermittent) OR (porfiriaintermittenteaguda) OR (deficiência de hidroximetilbilanosintase) OR (deficiência de uroporfirinogêniosintase) OR (acute intermittent porphyria) OR (acute intermittent porphyrias) OR (intermittent porphyria, acute) OR (intermittent porphyrias, acute) OR (porphyrias, acute intermittent) OR (acute porphyria) OR (acute porphyrias) OR (porphyria, acute) OR (porphyrias, acute) OR (hydroxymethylbilane synthase deficiency) OR (deficiencies, hydroxymethylbilane synthase) OR (deficiency, hydroxymethylbilane synthase) OR (hydroxymethylbilane synthase deficiencies) OR (synthase deficiencies, hydroxymethylbilane) OR (synthase deficiency, hydroxymethylbilane) OR (uroporphyrinogen synthase deficiency) OR (deficiencies, uroporphyrinogen synthase) OR (deficiency, uroporphyrinogen synthase) OR (synthase deficiencies, uroporphyrinogen) OR (synthase deficiency, uroporphyrinogen) OR (uroporphyrinogen synthase deficiencies) OR (porphyria, swedish type) OR (porphyrias, swedish type) OR (swedish type porphyria) OR (swedish type porphyrias) OR (type porphyria, swedish) OR (type porphyrias, swedish) OR (ups deficiency) OR (deficiencies, ups) OR (deficiency, ups) OR (ups deficiencies) OR (pbgd deficiency) OR (deficiencies, pbgd) OR (deficiency, pbgd) OR (pbgd deficiencies) OR (porphobilinogen deaminase deficiency) OR (deaminase deficiencies, porphobilinogen) OR (deaminase deficiency, porphobilinogen) OR (deficiencies, porphobilinogen deaminase) OR (deficiency, porphobilinogen deaminase) OR (porphobilinogen deaminase deficiencies)) OR (mh:("PorfiraVariegada") OR (porfiriavariegada) OR (porphyria, variegata) OR (porfiriavariegata) OR (porfiriatisul-africana) OR (porfiriavariegata) OR (variegata porphyria) OR (porphyria, south african type) OR (ppox deficiency) OR (deficiency, ppox) OR (ppox deficiencies) OR (porphyria variegata) OR (protoporphyrinogen oxidase deficiency) OR (porphyria variegata) OR (porphyria, variegata))) AND ((mh:("Porphobilinogen") OR (porphobilinogen)) OR (mh:("Aminolevulinic Acid") OR (aminolevulinic acid) OR (acid, aminolevulinic) OR (delta-aminolevulinic acid) OR (acid, delta-aminolevulinic) OR (delta aminolevulinic acid) OR (levulan) OR (5-aminolaevulinate) OR (5 aminolaevulinate) OR (5-aminolevulinate) OR (5 aminolevulinate) OR (aminolevulinic acid hydrochloride) OR (acid hydrochloride, aminolevulinic) OR (hydrochloride, aminolevulinic acid)))

Fonte: autoria própria. BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira consistiu na avaliação de título e resumo de cada registro, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®, enquanto, na segunda, realizou-se a leitura de texto completo. As divergências durante o processo foram discutidas até consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, resolvidas com a participação de um terceiro. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

Critérios de inclusão

- (a) Tipos de participante: pacientes e/ou amostras de urina com diagnóstico confirmado ou suspeito de PHA.
- (b) Teste-índice: dosagem de PBG urinário (dPBGu – análise quantitativa)
- (c) Padrão de referência: pesquisa de PBG urinário (pPBGu – análise qualitativa)
- (d) Tipos de estudos: estudos transversais de teste diagnóstico e outros observacionais (exceto séries e relatos de casos).
- (d) Desfechos: sensibilidade (verdadeiros positivos), especificidade (verdadeiros negativos), razão de verossimilhança e valores preditivos positivos e negativos.

Critérios de exclusão: foram excluídos estudos: 1) que avaliaram PBG sanguíneo/plasmático ao invés de urinário; 2) que analisaram apenas técnicas qualitativas; 3) cujo foco do diagnóstico/prognóstico não tenha sido pacientes com porfirias (ou suspeita); 4) cujas publicações eram revisões da literatura, diretrizes/protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários e séries e relatos de casos (mesmo aqueles que discutissem o diagnóstico dos pacientes); 5) que avaliavam apenas indivíduos saudáveis (ou amostras deles); e 6) cujos textos completos das publicações não estivessem disponíveis em inglês, português ou espanhol.

Seguindo o processo de elegibilidade e os critérios de inclusão pré-estabelecidos foram identificados inicialmente 2.633 registros. Após a exclusão das duplicatas (n = 140) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 63 registros foram selecionados para leitura do texto completo, sendo que um deles não foi identificado. Após a leitura do texto completo, foram incluídos quatro estudos.

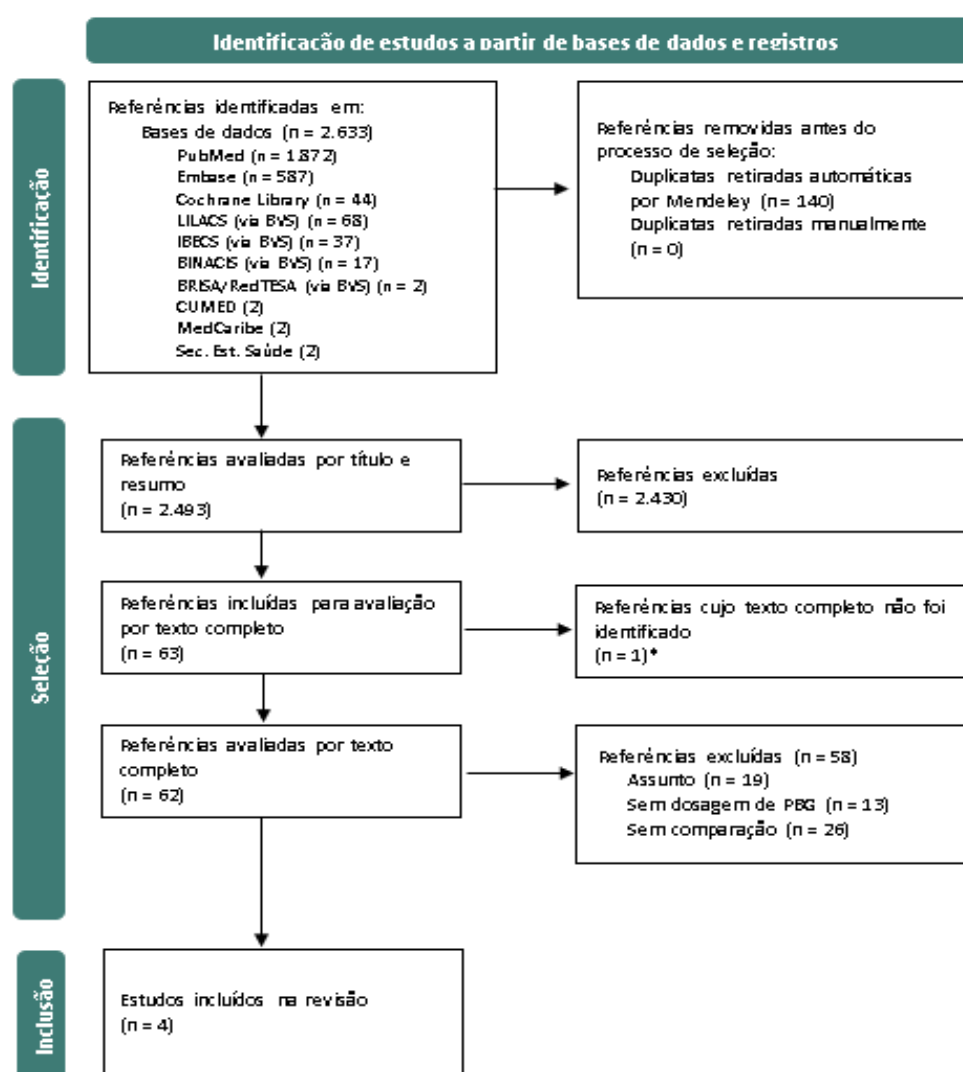
A **figura 1**, adaptada do modelo de fluxograma disponibilizado pela plataforma PRISMA³⁴, esquematiza o processo de seleção das evidências científicas deste PTC e o **apêndice 1** apresenta as razões para exclusão dos registros avaliados na segunda etapa da elegibilidade.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos quatro estudos transversais de teste diagnóstico, todos realizados em cenário laboratorial e que avaliaram acurácia diagnóstica pela avaliação de PBG urinário a partir dos desfechos de interesse analisados.^{35–38} As principais características deles estão apresentadas no **quadro 5**. De maneira geral, apesar dos objetivos de os estudos serem diferentes em alguns detalhes, todos tinham como principal enfoque avaliar um método diagnóstico que mais se aproximasse do resultado real confirmatório da doença.

Todos os estudos realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste quantitativo de PBG urinário em relação aos resultados obtidos a partir de amostras de pacientes com porfiria confirmada. A quantidade de amostras utilizadas nesses estudos variou entre 1 e 520 e estas estavam relacionadas a pacientes com PHA, em especial à intermitente. Não foi informado na maioria dos estudos sobre a idade e/ou sexo desses pacientes e todos utilizaram amostras de indivíduos que tinham as condições de porfirias confirmadas ou suspeitas. Apenas um dos estudos especificou o paciente como do sexo feminino. Três dos quatro estudos utilizaram o teste quantitativo Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica) e apenas um utilizou a técnica de LC-MS/MS (do português, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas). Por outro lado, todos utilizaram o teste qualitativo de Watson-Schwartz como comparador. Os desfechos avaliados e apresentados foram somente para duas medidas de desempenho, sensibilidade e especificidade.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.



* Mital RN, Gautam A. Porphiria. J Assoc Physicians India. 1984;32(3):294-5.

Fonte: autoria própria. PBG: porfobilinogênio.

Quadro 5. Características dos estudos que utilizaram a dosagem (quantificação) de porfobilinogênio urinário para diagnóstico ou prognóstico de PHA.

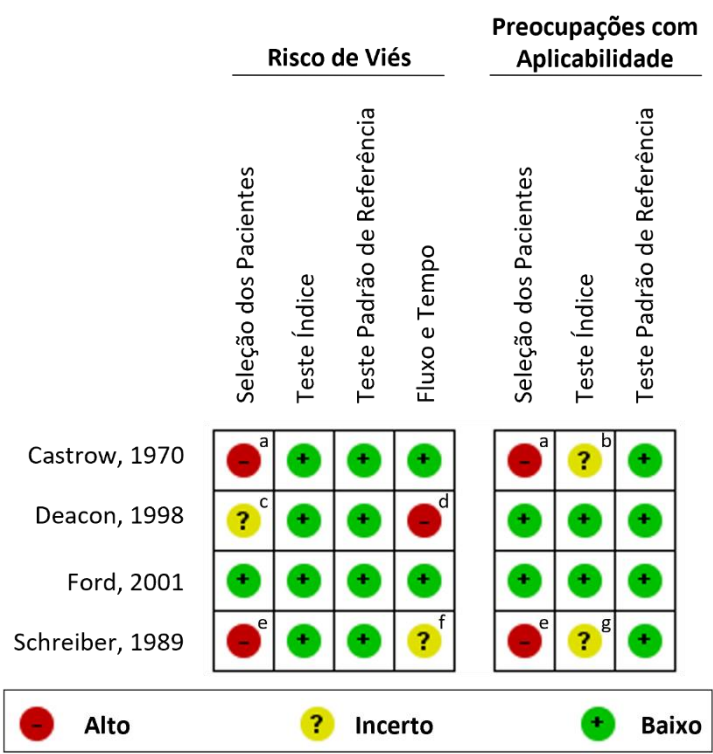
Estudo	Delineamento	Objetivo	População e cenário (tamanho da amostra)	Técnica utilizada na dosagem de PBG urinário (teste índice)	Técnica utilizada como teste qualitativo de PBG urinário (teste padrão de referência)	Desfechos avaliados
Castrow (1970) ³⁵	Estudo de Teste Diagnóstico	Descrever uma modificação qualitativa de um teste quantitativo para PBG.	População: uma amostra de urina de um paciente com PHA Cenário: Laboratorial	Coluna preenchida com resina de troca aniônica (Dowex 1-X8) Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica) (controle)	Watson-Schwartz	Sensibilidade
Deacon (1998) ³⁶	Estudo de Teste Diagnóstico	Comparar método semi-quantitativo com o método de triagem qualitativo, utilizando outro método quantitativo como padrão referência.	População: 520 amostras de urina de pacientes com PAI Cenário: Laboratorial	Kit Trace de PBG (semi-quantitativo) Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica) (controle)	Watson-Schwartz	Sensibilidade Especificidade
Ford (2001) ³⁷	Estudo de Teste Diagnóstico	Desenvolver método alternativo para análise de PBG que se utiliza cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas e diluição de isótopos estáveis (sem derivatização).	População: 246 amostras de 11 pacientes com PHA Cenário: Laboratorial	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas Mauzerall e Granick (coluna de troca aniônica) (controle)	Watson-Schwartz	Sensibilidade Especificidade
Schreiber (1989) ³⁸	Estudo de Teste Diagnóstico	Desenvolver método de triagem com nova resina de troca iônica para separação de PBG e estabelecer critérios espectrofotométricos objetivos para diferenciar resultados positivos e negativos e aumentar a sensibilidade.	População: duas amostras de urina de duas mulheres com PAI Cenário: Laboratorial	Mauzerall e Granick (coluna de troca iônica)	Watson-Schwartz	Sensibilidade

Fonte: autoria própria. PAI: porfiria aguda intermitente. PBG: porfobilinogênio. PHA: porfirias hepáticas agudas.

7. AVALIAÇÃO DA CERTEZA METODOLÓGICA

Na avaliação do risco de viés de estudos de teste diagnóstico, foi utilizada a segunda versão da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2), elaborada pela *University of Bristol*. Ela é estruturada em quatro domínios sobre risco de viés, cada um com perguntas norteadoras para auxiliar no julgamento como risco baixo, incerto ou alto; e outros três domínios sobre as preocupações na aplicabilidade à pergunta de pesquisa. Para representação da análise, foi utilizado o gráfico de “semáforo” gerado pelo *software* Review Manager (RevMan) 5.4.1 da Cochrane³⁹. A **figura 2** apresenta a avaliação realizada para os estudos incluídos, informando os resultados finais e as respectivas justificativas.

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos de teste diagnóstico sobre dosagem de porfobilinogênio para diagnóstico ou prognóstico de porfírias hepáticas agudas.



a. Foi avaliada amostra de apenas um paciente com porfiria, além de não relatar sobre os critérios de inclusão/exclusão de amostras no estudo. **b.** Não há clareza se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência, o que é importante porque a proposta do estudo foi trazer uma modificação de um teste quantitativo para ser utilizado como qualitativo. **c.** Critérios de inclusão/exclusão de amostras/pacientes no estudo não foram relatados e as amostras foram anormalmente pigmentadas nas análises. **d.** Metade das amostras foi testada utilizando o kit Trace (semi-quantitativo) e a outra pelo método Watson-Schwartz (qualitativo), portanto nem todas as amostras foram incluídas em todas as análises. **e.** Foram avaliadas somente amostras de dois pacientes com porfiria, além de não relatar os critérios de inclusão/exclusão. **f.** Não há clareza se todas as amostras foram incluídas em todas as análises, além de não relatar intervalo entre os testes. **g.** A proposta do estudo foi avaliar um teste em desenvolvimento.

Fonte: autoria própria a partir do *software* Review Manager (RevMan) V.5.4.1³⁹.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados foram descritos de acordo com as características do teste diagnóstico avaliadas e os desfechos de interesse da pergunta de pesquisa.

Sensibilidade (verdadeiros positivos)

A medida de desempenho sensibilidade foi avaliada pelos quatro estudos incluídos. Não foi realizada análise estatística em nenhum dos estudos para comparação dos métodos. A maioria dos resultados foi relatada de maneira descritiva e os dados presentes tinham apresentação heterogênea, em tabelas ou gráficos, utilizando combinação de valores e/ou símbolos (+/-) e com variabilidade na unidade representativa utilizada entre os estudos. Somente o estudo que utilizou LC-MS/MS teve o cuidado de realizar avaliações analíticas inter e intra-ensaios para controle da qualidade interna dos dados encontrados, embora não as tenha apresentado na publicação³⁷. No **quadro 6**, estão descritos os resultados para os testes qualitativo e quantitativo de cada estudo incluído neste PTC.

Deacon et al. (1998)³⁶ analisaram 520 amostras de urina de pacientes com PAI, foi o único estudo em que foi possível realizar a extração dos dados e calcular a sensibilidade dos testes. Os resultados indicaram que a dPBGu é mais sensível do que a pPBGu, 95,3% comparado a 37,8%.

Castrow et al.(1970)³⁵ realizaram análise a partir de amostras de apenas um paciente com porfiria, a fim de demonstrar uma possível utilização de um teste quantitativo como qualitativo na triagem inicial de pacientes com porfiria. Schreiber et al. (1989)³⁸ também trouxeram uma abordagem de desenvolvimento de novo teste quantitativo para uso na triagem inicial. Apesar dos objetivos não focarem comparação entre diferentes métodos diagnósticos, ambos os estudos trouxeram dados demonstrando superioridade do teste quantitativo em relação ao qualitativo^{35,38}.

De forma geral, os estudos identificados sugerem resultados favoráveis em relação à sensibilidade dos testes de dosagem de PBG urinário, uma vez que os qualitativos se mostraram falhos na identificação de pacientes em fase latente, quando as concentrações do parâmetro podem apresentar elevação leve a moderada. Em outras palavras, não indicaram sensibilidade suficiente para detectar baixos níveis de PBG urinário. Além disso, a análise qualitativa não discrimina bem as diferentes concentrações elevadas de PBG, o que significa, nesse caso, a mesma interpretação se os níveis são pouco ou muito altos.

Quadro 6. Resultados da avaliação de sensibilidade dos estudos que realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste de dosagem (quantificação) de PBG urinário.

Estudo	Sensibilidade			Discussão
	PBG urinário qualitativo	Dosagem de PBG urinário	Comparação	
Castrow (1970) ³⁵	Não foi possível realizar a extração dos dados	Não foi possível realizar a extração dos dados	A sensibilidade do teste usando coluna preenchida com resina de troca aniônica foi melhor do que a do teste Watson-	Os autores discutiram que isso ocorreu pois o reagente de Ehrlich usado produziu coloração mais intensa na análise

			Schwartz (qualitativo) em amostras de urina em pequenas concentrações de PBG.	qualitativa e a presença de algumas substâncias na resina de troca presente na coluna auxiliaram na remoção de materiais interferentes ao PBG.
Deacon (1998) ³⁶	De 119 amostras que apresentavam a condição, 45 foram verdadeiro positivo, resultando em 37,8% (IC 95% 29,1% a 46,5%).	De 129 amostras que apresentavam a condição, 123 foram verdadeiro positivo, resultando em 95,3% (IC 95% 91,6% a 99,0%)	O kit Trace (semi-quantitativo) foi mais sensível do que o método qualitativo, identificando mais resultados positivos de amostras de pacientes com porfirias. Contudo, nenhum deles foi sensível para detectar pequenos aumentos de PBG encontrados em pacientes durante fase latente ou em remissão clínica.	Diante dos resultados encontrados, foi sugerido que, idealmente, todas as amostras de urina sejam analisadas por métodos quantitativos.
Ford (2001) ³⁷	De 11 pacientes com porfiria aguda, três (27%) apresentaram resultado negativo.	De 11 pacientes com porfiria aguda, dois (18%) apresentaram resultado dentro do intervalo de referência ($\leq 2,0\text{mg}/24\text{h}$).	Os métodos quantitativos de dosagem de PBG urinário mostraram maior sensibilidade em relação ao teste qualitativo utilizado.	O método quantitativo por LC-MS/MS teve sensibilidade aprimorada em relação aos testes colorimétricos, o que pode permitir um diagnóstico bioquímico mais confiável das porfirias hepáticas agudas, que são de difícil diagnóstico.
Schreiber (1989) ³⁸	- Não foram detectados resultados positivos para o teste qualitativo até a concentração de $10\text{mg}/\text{L}$ de PBG. Em alguns casos, houve traços positivos para $25\text{mg}/\text{L}$. - Amostras de urina de duas pacientes com PAI em fase latente apresentaram resultados negativos.	- O nível de PBG era calculado razoavelmente bem em uma concentração de $2\text{mg}/\text{L}$ e era melhor em $5\text{mg}/\text{L}$. - As amostras de urina das duas pacientes com PAI em fase latente tiveram um resultado positivo e, no outro caso, foi indeterminado (embora o nível de PBG tenha sido maior ao de uma amostra de urina normal).	O limite de detecção do teste qualitativo foi de $25\text{mg}/\text{L}$, enquanto para o teste quantitativo de troca iônica, de $5\text{mg}/\text{L}$.	Os autores precisaram confirmar diagnóstico de porfirias a partir de determinações quantitativas de PBG urinário. Foi concluído que o teste de troca iônica oferece sensibilidade superior em 5 a 10 vezes ao teste qualitativo.

Fonte: autoria própria. LC-MS/MS: *Liquid Chromatography-electrospray ionization tandem Mass Spectrometry*. PAI: porfiria aguda intermitente. PBG: porfobilinogênio.

Especificidade (verdadeiros negativos)

A medida de desempenho especificidade foi avaliada por dois estudos incluídos. Neste caso, também não foi realizada análise estatística em nenhum dos estudos para comparação dos métodos e os resultados foram predominantemente apresentados de modo descritivo. No **quadro 7**, estão descritos os resultados para comparação entre teste qualitativo e quantitativo, que favorecem o método de dosagem de PBG urinário comparado à testagem qualitativa em relação à especificidade, pois esta pode ter influência de substâncias interferentes na urina e da interpretação observacional do avaliador, provocando, assim, possíveis resultados falso-positivos.

Quadro 7. Resultados da avaliação de especificidade dos estudos que realizaram comparação entre um teste qualitativo e um teste de dosagem (quantificação) de PBG urinário.

Estudo	Especificidade			Discussão
	PBG urinário qualitativo	Dosagem PBG urinário	Comparação	
Deacon (1998) ³⁶	De 124 amostras que não apresentavam a condição, 96 foram verdadeiro negativo, resultando em uma especificidade de 77,4% (IC95% 68,8% a 86,0%)	De 126 amostras que não apresentavam a condição, 102,5 foram verdadeiro negativo, resultando em uma especificidade de 81,3% (IC95% 73,3% a 89,3%)	O teste qualitativo apresentou falso-positivos para amostras de urina anormalmente pigmentadas e o kit Trace (semi-quantitativo) mostrou ser mais específico, identificando melhor os casos negativos.	Diante dos resultados encontrados, foi sugerido que, idealmente, todas as amostras de urina sejam analisadas por métodos quantitativos.
Ford (2001) ³⁷	Para 135 amostras com PBG <0,5mg/24h por LC-MS/MS, 6 (4,4%) indicaram resultado positivo.	Para 85 amostras com PBG <0,5mg/24h por LC-MS/MS, 8 (9,4%) indicaram valores >2,0mg/24h pelo método quantitativo de troca aniônica (média de 4,3±1,8mg/24h).	O método quantitativo por LC-MS/MS mostrou ter especificidade melhor em relação aos testes colorimétricos.	O método quantitativo por LC-MS/MS teve especificidade aprimorada em relação aos testes colorimétricos (tanto quantitativo, quanto qualitativo).

Fonte: autoria própria. LC-MS/MS: *Liquid Chromatography-electrospray ionization tandem Mass Spectrometry*. PBG: porfobilinogênio.

Razão de Verossimilhança

Nenhum dos estudos fez qualquer referência à medida de desempenho razão de verossimilhança.

Valores preditivos positivos e negativos

Nenhum dos estudos fez qualquer referência às medidas de desempenho valores preditivos positivos e negativos.

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{40,41}. O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela ausência de padronização nas análises entre os estudos. O **quadro 8** e o **quadro 9** dispõem as avaliações para os resultados disponíveis dos desfechos sensibilidade e especificidade, respectivamente, comparando o teste padrão de referência qualitativo com o teste índice de dosagem de PBG urinário.

Quadro 8. Certeza do conjunto de evidências a partir do sistema da abordagem GRADE para o desfecho de sensibilidade.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (amostras)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Sensibilidade								
4 estudos transversais de teste diagnóstico (n=769)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Todos os estudos foram favoráveis ao uso de testes quantitativos por considerá-los mais sensíveis aos qualitativos. Os resultados indicaram que, idealmente, as amostras de urina devem ser quantificadas para PBG urinário a fim de se obter confirmação diagnóstica de pacientes com porfirias. O estudo de Castrow (1970) ³⁵ apenas comentou também que a dosagem permite identificar o estágio da doença nos pacientes e que os testes qualitativos têm interferências nas análises. Os outros estudos ^{36–38} mostraram maior proporção de casos positivos detectados pelos testes quantitativos em relação aos qualitativos quando analisadas amostras sabidamente com níveis altos de PBG urinário e/ou de pacientes com porfirias. De acordo com Deacon (1998) ³⁶ , a sensibilidade da dPBGu é maior quando comparada à pPBGu, 95,3% versus 37,8%.	CRÍTICO

a. Dois estudos tinham ausência de informações sobre critérios de inclusão/exclusão e a maioria dos estudos não deixa claro se as análises do teste índice foram realizadas com conhecimento dos resultados do teste padrão de referência. **b.** Os estudos não realizaram análises para estabelecer uma comparação concreta entre os resultados para os testes analisados, sendo realizada apenas por

relato descritivo e/ou observação dos dados obtidos. Ainda, dois estudos tinham o objetivo de desenvolver novo teste diagnóstico (o que implicou em apresentar dados para o desfecho de forma secundária), enquanto o outro não incluiu todas as amostras em todas as análises.

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Quadro 9. Certeza do conjunto de evidências a partir do sistema da abordagem GRADE para o desfecho de especificidade.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (amostras)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Especificidade								
2 estudos transversais de teste diagnóstico (n=766)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Ambos os estudos ^{36,37} apresentaram que os testes quantitativos possuem maior especificidade em relação aos qualitativos, identificando melhor os casos negativos, embora Ford (2021) ³⁷ tenha indicado que o qualitativo apresentou 4,4% dos resultados positivos quando eram para ser negativos, enquanto 9,4% para o teste quantitativo analisado que não era o que estava sendo desenvolvido (de troca aniônica). De acordo com o estudo Deacon (1998) ³⁶ , a especificidade da dPBGu é maior quando comparada à pPBGu, 81,3% <i>versus</i> 77,4%.	CRÍTICO

a. Um dos estudos³⁶, apesar do bom tamanho amostral, apresentou problemas referentes à seleção das amostras e do fluxo e tempo, pois os testes foram aplicados separadamente sem relato do intervalo entre eles. **b.** Um dos estudos³⁷ tinha o objetivo de desenvolver novo teste diagnóstico (o que implicou em apresentar dados para o desfecho de forma secundária) e indicou que apenas o teste quantitativo desenvolvido tinha melhor especificidade que o qualitativo (isso não foi verificado para o outro teste quantitativo utilizado nas análises). O outro estudo³⁶, por sua vez, não incluiu todas as amostras em nas análises.

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes que procurou identificar as evidências disponíveis da comparação entre o teste padrão de referência, PBG urinário qualitativo, e o teste índice, dosagem (quantificação) de PBG urinário. Foram encontrados quatro estudos transversais de teste diagnóstico que demonstraram resultados favoráveis ao teste índice³⁵⁻³⁸.

Todos os estudos incluídos se utilizaram de amostras de pacientes com diagnóstico de porfirias, embora alguns tenham utilizado também espécimes modificados ou normais em relação ao nível de PBG. Eles apresentaram preocupações na avaliação do risco de viés, principalmente por problemas relacionados ao tamanho da amostra, falta de relato sobre cegamento para interpretação dos resultados dos testes e intervalo de tempo entre as análises, ausência de mensuração adequada das medidas de desempenho e dados de análise estatística incompletos. Isso implicou em baixa certeza do conjunto de evidências para todos ambos os desfechos avaliados.

Dentre os desfechos de interesse, foram avaliados apenas sensibilidade e especificidade. Embora estes não tenham sido analisados estatisticamente comparando os dados obtidos entre os métodos de triagem, todos os estudos sugeriram que os testes quantitativos abordados foram mais sensíveis e mais específicos quando comparados aos qualitativos, ou seja, aqueles se tornam necessários para confirmação diagnóstica. Ainda, sinalizaram algumas limitações do método qualitativo: influência de interferentes no resultado, viés de interpretação do avaliador, dificuldade de detectar baixos níveis de PBG urinário e pouca ou nenhuma diferenciação se a concentração está pouco ou muito elevada além do nível normal do paciente.

11. REFERÊNCIAS

1. Lefever S, Peersman N, Meersseman W, Cassiman D, Vermeersch P. Development and validation of diagnostic algorithms for the laboratory diagnosis of porphyrias. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2022 Nov 26;45(6):1151–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12545>
2. Agarwal S, Habtemariam B, Xu Y, Simon AR, Kim JB, Robbie GJ. Normal reference ranges for urinary δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen levels. *JIMD Rep* [Internet]. 2021 Jan;57(1):85–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12173>
3. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Nov;48(11):1891–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406973>
4. Erwin AL, Balwani M. Porphyrins in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Sep 29;11(10):1795. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/10/1795>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos (SIGTAP) [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 1]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
6. Baidya S, Kandel P, Rajkarnikar S, Kadel A, Niraula A, Dubey RK, et al. Porphyria: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2022 Dec 28;16(1):490. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-022-03708-w>
7. Wylie K, Testai FD. Neurological Manifestations of Acute Porphyrins. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2022 Jul 4;22(7):355–62. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11910-022-01205-7>
8. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrins: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2023 Mar;164(3):484–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508522013567>
9. Edel Y, Mamet R. Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated? *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2018 Apr 19;9(2):e0013. Available from: <https://www.rmmj.org.il/issues/37/articles/818>
10. Badminton MN, Elder GH. The porphyrias. In: *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* [Internet]. Elsevier; 2014. p. 533–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702051401000286>
11. Osternack BR. Porphyria: Analysis of Register from Brazilian Association of Porphyria (ABRAPO). *Hematol Transfus Int J* [Internet]. 2016 Oct 20;2(6). Available from: <https://medcraveonline.com/HTIJ/porphyria-analysis-of-register-from-brazilian-association-of-porphyria-abrapo.html>
12. Souza PVS, Afonso G, de Rezende Pinto WBV, de Lima Serrano P, de Mattos Lombardi Badia B, Farias IB, et al. Brazilian registry of patients with porphyria: REBRAPPO study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 Mar 8;18(1):49. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02653-1>
13. Ma L, Tian Y, Peng C, Zhang Y, Zhang S. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020 Oct 31;9(4):196–204. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/9/4/9_2020.03082/_article
14. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2013 Sep 1;36(5):849–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-012-9544-4>
15. Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: Update of clinical outcome and life expectancy. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2022 Mar;30:100842. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426922000027>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>

17. Zubarioglu T, Kiykim E, Aktuglu Zeybek C. An Overview of Acute Hepatic Porphyrrias: Clinical Implications, Diagnostic Approaches, and Management Strategies. *Turkish Arch Pediatr* [Internet]. 2023 Jan 2;58(1):3–9. Available from: <https://turkarchpediatr.org/en/an-overview-of-acute-hepatic-porphyrrias-clinical-implications-diagnostic-approaches-and-management-strategies-131459>
18. Dogan O, Serdar MA, Murat K, Sonmez C, İspir E, Serteser M, et al. A Simple Method for Quantification of Five Urinary Porphyrins, Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid, Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2017 Nov 10; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12291-017-0716-8>
19. Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, Balwani M, Bishop D, Yu C. A LC–MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. *J Chromatogr B* [Internet]. 2011 Aug;879(24):2389–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1570023211004314>
20. Deacon AC. ACP Best Practice No 165: Front line tests for the investigation of suspected porphyria. *J Clin Pathol* [Internet]. 2001 Jul 1;54(7):500–7. Available from: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.54.7.500>
21. Woolf J, Marsden JT, Degg T, Whatley S, Reed P, Brazil N, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* [Internet]. 2017 Mar 19;54(2):188–98. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004563216667965>
22. Mauzerall D, Granick S. The occurrence and determination of δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* [Internet]. 1956 Mar;219(1):435–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925818658090>
23. Roshal M, Turgeon J, Rainey PM. Rapid Quantitative Method Using Spin Columns to Measure Porphobilinogen in Urine. *Clin Chem* [Internet]. 2008 Feb 1;54(2):429–31. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/54/2/429/5628734>
24. Benton CM, Couchman L, Marsden JT, Rees DC, Moniz C, Lim CK. Direct and simultaneous quantitation of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in human serum or plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2013 Feb;27(2):267–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmc.2843>
25. Gorchein A. Testing for Porphobilinogen in Urine. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Mar 1;48(3):564–6. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/48/3/564/5641598>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Produtos para Saúde. Consultas. ACIDO 5-AMINOLEVULINICO (ALA) PORFOBILINOGENIO (PBG) URINA. [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 11]. p. 1. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351158241201702/?nomeProduto=porfobilinoogenio>
27. BioSystems S.A. 5-AMINOLEVULINIC ACID (ALA)/PORPHOBILINOGEN (PBG): Chromatographic - spectrophotometric [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 4]. p. 2. Available from: <https://mediscope.co.nz/image/catalog/pdf/ALA.pdf>
28. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Establishment Registration & Device Listing: ION-EXCHANGE RESIN, EHRLICH'S REAGENT, PORPHOBILINOGEN [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm?lid=159318&lpcd=JNF>
29. American Porphyria Foundation. Summer 2022 Newsletter: TECO Diagnostics Creates Rapid PBG Test [Internet]. 2022. p. 8. Available from: <https://porphyriafoundation.org/apf/assets/file/public/newsletters/APF-Newsletter-Summer2022.pdf>
30. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Anexo I: Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 1]. Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/anexo_i_rol_2021rn_4652021.pdf
31. Li F, He H. Assessing the Accuracy of Diagnostic Tests. *Shanghai Arch psychiatry* [Internet]. 2018 Jun 25;30(3):207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30858674>

32. Eusebi P. Diagnostic Accuracy Measures. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013;36(4):267–72. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/353863>
33. Ferreira JC, Patino CM. Understanding diagnostic tests. Part 3. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018 Feb;44(1):4–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000100004&lng=en&tlng=en
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
35. Castrow FF. New Urinary Porphobilinogen Screening Test. *South Med J* [Internet]. 1970 May;63(5):514–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007611-197005000-00008>
36. Deacon AC, Peters TJ. Identification of Acute Porphyria: Evaluation of a Commercial Screening Test for Urinary Porphobilinogen. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* [Internet]. 1998 Nov 29;35(6):726–32. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000456329803500604>
37. Ford RE, Magera MJ, Klope KM, Chezick PA, Fauq A, McConnell JP. Quantitative Measurement of Porphobilinogen in Urine by Stable-Isotope Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem* [Internet]. 2001 Sep 1;47(9):1627–32. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/47/9/1627/5639408>
38. Schreiber WE, Jamani A, Pudek MR. Screening Tests for Porphobilinogen Are Insensitive: The Problem and Its Solution. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1989 Nov 1;92(5):644–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/92/5/644/1804052>
39. The Cochrane Collaboration. RevMan (Review Manager). Version 5.4 [Software]. [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
40. Schünemann H, Brožek J, GordonGuyatt, Oxman A. GRADE Handbook [Internet]. 2013. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org>
41. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 26 [cited 2022 Jan 5];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

APÊNDICES

Apêndice 1. Lista de publicações excluídas após leitura dos textos completos e as respectivas razões.

Assunto
Ajmal M, Shindi AAF, Liu YH, Zhao Y, Wu PP, Wei JW, et al. Derivative matrix-isopotential synchronous spectrofluorimetry: a solution for the direct determination of urinary δ -aminolevulinic acid. <i>New J Chem</i> [Internet]. 2019;43(46):18092–7. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629969359&from=export
Ajmal M, Wei JW, Zhao Y, Liu YH, Wu PP, Li YQ. Derivative Matrix-Isopotential Synchronous Spectrofluorimetry and Hantzsch Reaction: A Direct Route to Simultaneous Determination of Urinary δ -Aminolevulinic Acid and Porphobilinogen. <i>Front Chem</i> . 2022;10:920468.
Alves ANL, Sumita NM, Fortini AS, Pacheco Neto M, Mendes ME, Duarte AJ da S. Improvement of an HPLC method to determine urinary δ -aminolevulinic acid - Aprimoramento de um método de HPLC para determinar ácido δ -aminolevulinico urinário. <i>J bras patol med lab</i> [Internet]. 2010;46(3):171–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000300003
Benton C, Couchman L, Marsden J, Rees D, Moniz C, Lim CK. Direct and simultaneous quantitation of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. <i>Clin Chem Lab Med</i> [Internet]. 2013;51(5):eA17–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71167809&from=export
Benton CM, Couchman L, Marsden JT, Rees DC, Moniz C, Lim CK. Direct and simultaneous determination of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine by hydrophilic interaction liquid chromatography-electrospray ionisation/tandem mass spectrometry. <i>Biomed Chromatogr</i> . 2012 Aug;26(8):1033–40.
Dixon N, Li T, Marion B, Faust D, Dozier S, Molina A, et al. Pilot study of mitochondrial bioenergetics in subjects with acute porphyrias. <i>Mol Genet Metab</i> . 2019 Nov;128(3):228–35.
Dogan O, Serdar MA, Murat K, Sonmez C, İspir E, Serteser M, et al. A Simple Method for Quantification of Five Urinary Porphyrins, Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid, Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. <i>Indian J Clin Biochem</i> [Internet]. 2019;34(1):82–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619198495&from=export
Dogan O, Serdar MA, Murat K, Sonmez Ç, Ozturk Kaymak A, Ozkan E, et al. A simple method for quantification of 6 urinary porphyrins, porphobilinogen and 5-aminolevulinic acid by using liquid chromatography tandem mass spectrometry. <i>Clin Chem Lab Med</i> [Internet]. 2015;53:S271. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71910559&from=export
Golechha GR. ACUTE HEPATIC PORPHYRIA AND PSYCHOSES: (Experience of twelve years). <i>Indian J Psychiatry</i> . 1989 Oct;31(4):319–28.
Gorchein A. Determination of delta-aminolevulinic acid in biological fluids by gas-liquid chromatography with electron-capture detection. <i>Biochem J</i> . 1984 May;219(3):883–9.
Gorchein A. Testing for porphobilinogen in urine. <i>Clin Chem</i> . 2002 Mar;48(3):564–6.
Haeger-Aronsen B, Abdulla M. Evaluation of two methods for measuring delta-aminolevulinic acid in urine. II. The influence of some Ehrlich-positive substances on the measurements. <i>Scand J Clin Lab Invest</i> . 1972 Apr;29(2):205–11.
Jamani A, Pudek M, Schreiber WE. Liquid-chromatographic assay of urinary porphobilinogen. <i>Clin Chem</i> . 1989 Mar;35(3):471–5.
Kondo M, Kimura H, Maekubo T, Tomita T, Senda M, Urata G, et al. Direct injection method for quantitation of delta-aminolevulinic acid in urine by high-performance liquid chromatography. <i>Chem Pharm Bull (Tokyo)</i> . 1992 Jul;40(7):1948–50.
Lamon JM, Frykholm BC, Tschudy DP. Family evaluations in acute intermittent porphyria using red cell uroporphyrinogen I synthetase. <i>J Med Genet</i> . 1979 Apr;16(2):134–9.
Tortorelli S, Magera MJ, Raymond K, Lacey JM. Delta aminolevulinic acid quantitation in urine by LC-MS/MS. <i>Clin Chem Lab Med</i> [Internet]. 2013;51(5):eA11. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71167795&from=export
Vogeser M, Stauch T. Evaluation of a commercially available rapid urinary porphobilinogen test. <i>Clin Chem Lab Med</i> . 2011 Sep;49(9):1491–4.
Woolf J, Snooks R, Soodharry S, Withers H, Badminton M. Stability of porphobilinogen and porphyrin in urine subjected to freeze/thawing. <i>Br J Dermatol</i> [Internet]. 2011;164(5):1158–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70414088&from=export
Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, Balwani M, Bishop D, Yu C. A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. <i>J Chromatogr B, Anal Technol Biomed life Sci</i> . 2011 Aug;879(24):2389–96.
Sem dosagem de porfobilinogênio

Benton CM, Lim CK, Moniz C, Jones DJL. Travelling wave ion mobility mass spectrometry of 5-aminolaevulinic acid, porphobilinogen and porphyrins. <i>Rapid Commun Mass Spectrom</i> . 2012 Feb;26(4):480–6.
Buttery JE, Carrera AM, Pannall PR. Reliability of the porphobilinogen screening assay. <i>Pathology</i> . 1990 Oct;22(4):197–8.
Lamon J, With TK, Redeker AG. The Hoesch test: bedside screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyria. <i>Clin Chem</i> . 1974 Nov;20(11):1438–40.
Lim CK, Rideout JM, Samson DM. Determination of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen by high-performanceliquid chromatography. <i>J Chromatogr</i> . 1979 Dec;185:605–11.
Marcos J, Ibañez M, Ventura R, Segura J, To-Figueras J, Pozo OJ. Mass spectrometric characterisation of a condensation product between porphobilinogen and indolyl-3-acryloylglycine in urine of patients with acute intermittent porphyria. <i>J Mass Spectrom</i> . 2015 Jul;50(7):929–37.
Pierach CA, Cardinal R, Bossenmaier I, Watson CJ. Comparison of the Hoesch and the Watson-Schwartz tests for urinary porphobilinogen. <i>Clin Chem</i> . 1977 Sep;23(9):1666–8.
Schwartz S, Stephenson B, Sarkar D. Chromatography on Florisil in the quantitative estimation of urinary and other porphyrins. <i>Clin Chem</i> . 1976 Jul;22(7):1057–61.
Signorelli HN, Mccord L, Frank EL. Reference intervals for urinary porphyrins and porphobilinogen derived from an American laboratory database. <i>Clin Chem Lab Med</i> [Internet]. 2015;53:S590. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71910878&from=export
Storjord E, Dahl JA, Landsem A, Fure H, KreyLudviksen J, Waage Nielsen E, et al. Low-grade systemic inflammation revealed by plasma biomarkers in acute intermittent porphyria. <i>Clin Chem Lab Med</i> [Internet]. 2014;52(11):eA342–3. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71678816&from=export
Zemtsovskaja G, Pikta M, Borissova J, Palk K, Sorro U, Gross-Paju K, et al. Investigation of porphyrias: 10-year experience at the North Estonia Medical Centre. <i>EestiArst</i> [Internet]. 2016;95:61. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625388691&from=export
Zuijderhoudt FMJ, Weykamp CW, Willems HL. Measurement of urinary porphyrins and porphyrin precursors in Dutch hospitallaboratories: a review of quality control over 5 years. <i>Ann Clin Biochem</i> . 2003 Jul;40(Pt 4):417–8.
Jalan A, Kudalkar K, Jalan R, Shinde D, Borugale M, Tawde R, et al. Clinical spectrum and outcome of aip patients without heme-arginate. <i>J Inborn Errors Metab Screen</i> [Internet]. 2017;5:392. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623677988&from=export
Vassiliou D, Harper P, Sardh E. Low risk for complications during pregnancy in women with acute intermittent porphyria (AIP) and biochemical signs of active disease. <i>Clin Chem Lab Med</i> [Internet]. 2013;51(5):eA19–20. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71167813&from=export
Sem comparador
Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S. Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria. <i>Clin Chem</i> . 2006 Apr;52(4):650–6.
ACKNER B, COOPER JE, GRAY CH, KELLY M, NICHOLSON DC. Excretion of porphobilinogen and 5-aminolaevulinic acid in acute porphyria. <i>Lancet (London, England)</i> . 1961 Jun;1(7189):1256–60.
Agarwal S, Habtemarium B, Xu Y, Simon AR, Kim JB, Robbie GJ. Normal reference ranges for urinary δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen levels [Internet]. Vol. 57, <i>JIMD Reports</i> . S. Agarwal, Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Alnylam Pharmaceuticals Inc, 675 W Kendall Street, Cambridge, MA, United States; 2021. p. 85–93. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633910346&from=export
Edel Y, Mamet R, Cohen S, Shepshelovich D, Levi A, Sagy I. The clinical importance of early acute hepatic porphyria diagnosis: a national cohort. <i>InternEmerg Med</i> . 2021 Jan;16(1):133–9.
Floderus Y, Sardh E, Möller C, Andersson C, Rejkjaer L, Andersson DEH, et al. Variations in porphobilinogen and 5-aminolevulinic acid concentrations in plasma and urine from asymptomatic carriers of the acute intermittent porphyria gene with increased porphyrin precursor excretion. <i>Clin Chem</i> . 2006 Apr;52(4):701–7.
Golechha GR, Chatterjee SB, Sethi BB, Agarwal SS. Acute porphyria amongst psychiatric patients. <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 1981;23(4):365–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L12000344&from=export
HAEGER B. Urinary delta-aminolaevulic acid and porphobilinogen in different types of porphyria. <i>Lancet (London, England)</i> . 1958 Sep;2(7047):606–8.
Hindmarsh JT, Oliveras L, Greenway DC. Biochemical differentiation of the porphyrias. <i>Clin Biochem</i> . 1999 Nov;32(8):609–19.
Jacob K, Kossien I, Egeler E, Knedel M. Detection of non-typical porphyrin isomers in human urines by ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatography. <i>J Chromatogr</i> . 1988 May;441(1):171–81.
Jara-Prado A, Yescas P, Sánchez FJ, Ríos C, Garnica R, Alonso E. Prevalenceofacuteintermittentporphyria in a Mexicanpsychiatricpopulation. <i>Arch Med Res</i> . 2000;31(4):404–8.

Kauppinen R, von und zuFraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. Clin Chem. 2002 Nov;48(11):1891–900.
Kurt I, Uyanik M, Sertoglu E, Tapan S. Gulhane porphyria laboratory: 20 yearsexperience (1994-2014). Clin Chem Lab Med [Internet]. 2014;52:S1018. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71556390&from=export
Lamon JM, Frykholm BC, Tschudy DP. Screening Tests in Acute Porphyria. Arch Neurol [Internet]. 1977 Nov 1;34(11):709–12. Available from: http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=576050
Lang A, Heckl C, Vogeser M, Stauch T, Homann C, Hennig G, et al. Rapid spectrophotometric quantification of urinary porphyrins and porphobilinogen as screening tool for attacks of acute porphyria. J Biomed Opt. 2018 May;23(5):1–12.
Luo JL, Deka J, Lim CK. Determination of 5-aminolaevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes and porphobilinogen in urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. J Chromatogr A. 1996 Jan;722(1–2):353–7.
SCHLENKER FS, TAYLOR NA, KIEHN BP. THE CHROMATOGRAPHIC SEPARATION, DETERMINATION, AND DAILY EXCRETION OF URINARY PORPHOBILINOGEN, AMINO ACETONE, AND DELTA-AMINOLEVULINIC ACID. Am J Clin Pathol. 1964 Oct;42:349–54.
Schoenfeld N, Mamet R. Individualized workup: a new approach to the biochemical diagnosis of acute attacks of neuroporphyria. Physiol Res. 2006;55 Suppl 2:S103-108.
Sies CW, Cronin V, Florkowski CM, Gill J, Grant J, Poulos V, et al. Regional Variation in Analytical Techniques used in the Diagnosis and Monitoring of Porphyria: a Case for Harmonisation? Clin Biochem Rev. 2015 May;36(2):63–74.
Syed HA, Kamatham SN, BeharaVIn M, Azmathullah K, Suryadeep P, Gorji SS, et al. Porphyrias-a laboratory experience in a tertiary care hospital. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2014;52:S884. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71556256&from=export
Turgeon C, Ahlman H, Sardh E, Raymond KM, Tortorelli S. A liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for contemporary measurement of aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG) levels in plasma and urine. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2015;38(1):S66–7. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71998546&from=export
Zemtsovskaja G, Borissova J, Palk K, Sorro U, Gross-Paju K, Brjalin V, et al. The importance of front-line tests in diagnosis of porphyrias: 12 years of experience in North Estonia Medical Centre. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2016;54(10):eA355. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617766806&from=export
Sardh E, Harper P, Andersson DEH, Floderus Y. Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. Eur J Intern Med. 2009 Mar;20(2):201–7.
Pischik E, Kazakov V, Kauppinen R. Is screening for urinary porphobilinogen useful among patients with acute polyneuropathy or encephalopathy? J Neurol. 2008 Jul;255(7):974–9.
Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. J Clin Pathol. 2014 Jan;67(1):60–5.
Marsden J, Rees D. Urinary levels of porphyrin, porphobilinogen and D-aminolevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2013;51(5):eA20. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71167815&from=export
Ventura P, Corradini E, Di Pierro E, Marchini S, Marcacci M, Cuoghi C, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with acute porphyrias: A potentially dangerous metabolic crossroad? Eur J Intern Med. 2020 Sep;79:101–7.

Fonte: autoria própria.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-efetividade

Dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas

Setembro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de custo-efetividade (ACE) da dosagem de porfobilinogênio (PBG) urinário para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Sob a perspectiva do SUS, foi realizada análise de custo-utilidade da dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA). O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹. A avaliação dos níveis de PBG é feita tanto para diagnosticar pacientes com porfirias agudas, quanto para caracterizar períodos de exacerbação (ataques) da doença². Em um estudo sobre os níveis do PBG, as concentrações médias basais de PBG em pacientes com porfirias agudas intermitentes foram de 238 a 336 vezes maiores do que os limites superiores normais avaliados em pacientes saudáveis³. Durante ataques agudos, a concentração de PBG se torna ainda mais alta. Na comparação de pacientes com porfiria aguda intermitente (PAI) durante ataque agudo, a excreção de PBG aumentou aproximadamente duas vezes (237-449 mol/L) em comparação com os valores dos pacientes em remissão⁴.

O diagnóstico da porfiria aguda deve ser guiado pela apresentação clínica do paciente e, se houver suspeita da condição, são avaliados, além dos níveis de PBG, as porfirinas urinárias totais e o ácido delta-aminolevulinico (ALA) urinário². Ainda que não haja um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) direcionado às porfirias, esse está em processo de elaboração e já existem procedimentos de diagnóstico da doença descritos na SIGTAP: pesquisa de porfobilinogênio na urina (código 02.02.05.029-7); dosagem de ácido delta-aminolevulinico (02.02.07.001-8) e; dosagem de porfirinas (02.02.01.059-7)⁵.

Especificamente para a avaliação dos níveis do PBG, o procedimento que está disponível no SUS é referente apenas à sua pesquisa qualitativa. Conforme encontrado na revisão sistemática, os testes quantitativos que avaliam os níveis do PBG na urina, no entanto, são mais sensíveis e mais específicos quando comparados aos qualitativos⁶. Por esse motivo, justifica-se a realização de uma avaliação econômica que aborde a dPBGu, em comparação com o teste de pesquisa de PBG na urina (pPBGu). Para isso, foi construído um modelo de custo-utilidade com as características descritas no **quadro 1**.

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-utilidade da dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas.

Objetivos	Avaliar se a dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas, em comparação à pesquisa qualitativa do PBG urinário (pPBGu), é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.
Intervenção	Dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu)
População-alvo	Pacientes com porfirias hepáticas agudas – suspeita ou confirmada
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu)
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> , QALYs)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade

Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: autoria própria.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Pacientes com suspeita de PAI ou com PAI confirmada durante ataque agudo.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

4.3 Estrutura do modelo econômico

Foi realizada análise de custo-utilidade da dPBGu em comparação à pPBGu. Para isso, uma árvore de decisão simulando o diagnóstico de um paciente durante um ataque agudo de porfiria foi construída. Por não fazer sentido na prática clínica considerar níveis de PBG normais para pacientes durante um ataque agudo, foram considerados níveis de PBG aumentados para todos os pacientes ⁴. Para casos verdadeiros positivos, foi pressuposto melhora clínica após administração correta de terapia para porfiria e, para os casos falso negativos, não foi considerada melhora do paciente e realizado novo teste de PBG. O modelo foi construído usando o Microsoft Excel® e está esquematizado na **figura 1**.

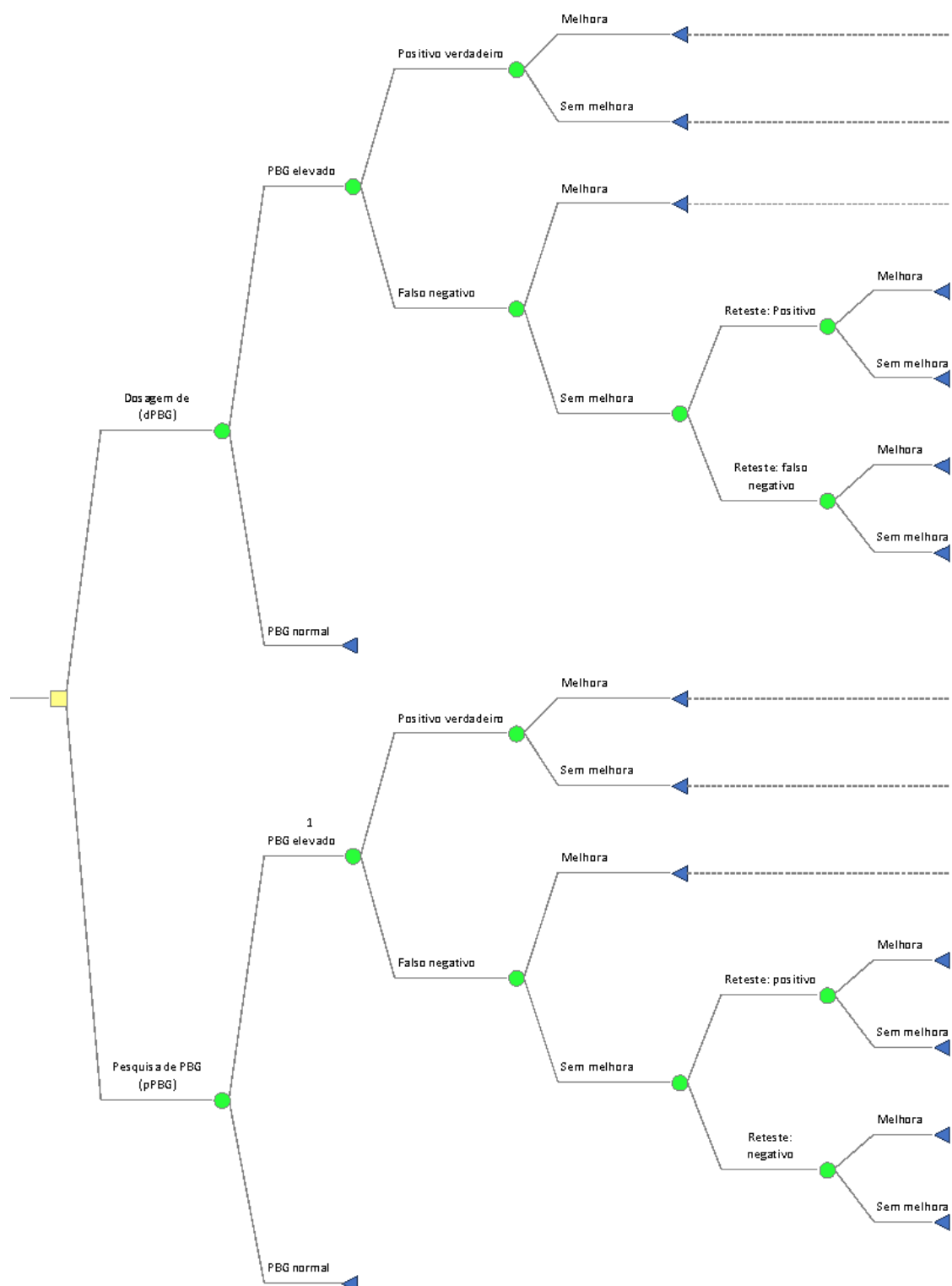
4.4 Horizonte temporal

Utilizou-se horizonte temporal de um ano, suficiente para demonstrar a melhora clínica do paciente com porfiria durante um ataque agudo.

4.5 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada é dPBGu *versus* pPBGu. Com base no estudo de Deacon, 1998, a sensibilidade e a especificidade do dPBGu é de 95,3% (IC 95% 91,6% a 99,0%) e 81,3% (IC95% 73,3% a 89,3%), respectivamente. Para pPBGu, a sensibilidade relatada foi 37,8% (IC 95% 29,1% a 46,5%) e a especificidade de 77,4% (IC95% 68,8% a 86,0%)⁶.

Figura 1. Árvore de decisão – análise de custo-utilidade: Dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu) *versus* pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu).



4.6 Desfechos utilizados

- *Melhora clínica e tempo de internação*

Em uma coorte de 36 pacientes com porfiria, Yang *et al* (2016) descreveu que, uma vez diagnosticada a porfiria aguda, 34 dos 36 pacientes (94%) apresentaram alívio dos sintomas de ataque agudo, sendo que os achados laboratoriais desses pacientes retornaram aos valores normais após $6,94 \pm 2,16$ dias⁷. As medidas terapêuticas utilizadas para cada paciente incluíram dieta rica em carboidratos (250–300 g de glicose por dia), restrição hídrica (<2.000mL por dia) e proibição de drogas que podem ser prejudiciais à saúde. O tratamento descrito nesse estudo é condizente com a realidade brasileira, onde também não há tratamentos específicos para porfiria disponibilizados no SUS. Com base nesse estudo, considerou-se que, após o diagnóstico correto (verdadeiro positivo), 94% dos pacientes apresentavam melhora clínica após 6,94 dias (tempo de internação – verdadeiro positivo)⁷. Adotou-se o pressuposto de que, em um falso negativo, o paciente não recebia o tratamento adequado e não apresentava melhora clínica. Nesse caso, utilizou-se a média do tempo de internação total de 8,3 dias, baseado no mesmo estudo publicado por Yang, 2016⁷.

- Reteste

No caso de resultados negativos, outro teste de dPBGu ou de pPBGu era realizado. Os mesmos valores de sensibilidade foram utilizados, assim como os mesmos pressupostos de melhora clínica.

- Qualidade de vida

Foi considerado que cada episódio agudo está associado a uma redução temporária na qualidade de vida relacionada à saúde. Foi estimativa a desutilidade considerando a diferença entre a utilidade média de pacientes brasileiros sem crise recorrente (0,4121) e com crises recorrentes (0,2776), resultando em -0,1345⁸.

4.7 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos dos testes de diagnóstico (pPBGu e dPBGu) e custo de internação por dia. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde¹.

Para o estabelecimento do custo da tecnologia avaliada (dPBGu), a equipe DGITS/SECTICS/MS em parceria com o NATS realizou uma busca do teste em laboratórios públicos, privados e especialistas clínicos. O menor valor encontrado foi de R\$ 17,97 e o maior valor encontrado foi de R\$ 18,52. Para o caso base, foi utilizada uma média dos dois valores de R\$18,25. O custo considerado para o comparador (pPBGu) foi baseado no preço descrito na SIGTAP (02.02.05.029-7) de R\$ 2,04⁵.

Como cenário alternativo, considerou-se o preço de R\$87,00 referente ao kit registrado na Anvisa, baseado no preço do Kit “PBG RECIPE” de R\$4.350,00 com 50 testes.

Para estimar os custos da diária de internação por ataque de porfiria, levantou-se a produção hospitalar relacionada com a categoria E80 da CID-10. Pode-se identificar um total de 663 autorizações de internação hospitalar (AIHs) realizadas entre 2019 e 2021, com mediana do total do gasto por internação de R\$ 209,13 e mediana do tempo de

internação de 3 diárias⁹. A mediana do gasto por dia das internações avaliadas foi de R\$ 71,24, a qual foi utilizada como estimativa do custo de internação por dia de tratamento de ataque por porfiria.

4.8 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, e análise de sensibilidade probabilística, realizada por meio de 1.000 simulações. Na **Tabela 1**, estão descritos os recursos e os custos utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade. Foi, também, construído um segundo modelo, considerando o primeiro teste sempre como a pPBGU. Em caso de um resultado negativo, seria realizado a dPBGU ou a pPBGU. Esse modelo pode refletir a realidade de um atendimento de um paciente com suspeita de ataque de porfiria, uma vez que a pPBGU fornece resultados mais rápidos.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de sensibilidade.

Parâmetros	Caso base	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência – PBG em níveis elevados (durante o ataque)	100%	-	-	Kauppinen, 2002 ⁴
Sensibilidade dPBGU (quantitativo)	0,953	0,916	0,990	Deacon, 1998 ⁶
Sensibilidade pPBGU (qualitativo)	0,378	0,29	0,47	Deacon, 1998 ⁶
Especificidade dPBGU (quantitativo)	0,813	0,73	0,89	Deacon, 1998 ⁶
Especificidade pPBGU (qualitativo)	0,774	0,69	0,86	Deacon, 1998 ⁶
Proporção de pacientes com melhora clínica após o diagnóstico da porfiria (ataque)	94%	85%	100%	Yang 2016 ⁷ ; Mínimo e máximo: pressuposto
Melhora clínica sem o diagnóstico da porfiria (ataque)	0,00	0,00	0,15	Pressuposto: paciente não melhora sem tratamento adequado
Qualidade de vida - com melhora clínica	0,4121	0,2517	0,6017	Souza, 2023 ⁸
Redução da qualidade de vida durante a crise	0,1345	0,0741	0,2121	Souza, 2023 ⁸
Tempo de internação após diagnóstico correto (melhora clínica) - dias	6,94	4,78	9,10	Yang 2016 ⁷
Tempo para realização de outro teste	1,00	0,50	2,00	Pressuposto: depois de um dia, repetir o teste
Tempo de internação total por porfiria	8,30	5,40	11,20	Yang 2016 ⁷
Custo de internação (diária)	R\$71,24	R\$ 44,22	R\$147,42	CID-10: E80 - DataSUS 2019-2021 - mediana (IQR) ⁹
Custo teste de dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGU)	R\$ 18,25	R\$ 17,97	R\$ 18,52	Cotação em laboratório que presta serviço a hospital público
Custo teste de pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGU)	R\$ 2,04	-	-	SIGTAP - código: 02.02.05.029-7 ⁵

Fonte: autoria própria.

4.9 Pressupostos

Os principais pressupostos adotados foram não haver melhora clínica daqueles pacientes que não foram identificados como em um ataque de porfiria e tempo de realização de um novo teste. Apesar disso, compreende-se que o modelo construído reflete a prática clínica com a utilização de um teste de diagnóstico mais sensível que aquele disponível no SUS.

5. RESULTADOS

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais ganhos de sensibilidade entre os dois testes de diagnóstico, os custos encontrados para o dPBGu foi de R\$ 593,69 e para o pPBGu R\$ 654,05, resultando em um custo incremental de -R\$ 60,36. Houve um ganho de efetividade de 0,14 anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* – QALY) na comparação dos testes. A razão de custo-utilidade incremental (RCEI) do dPBGu em comparação ao pPBGu foi de -R\$ 419,75 por QALY, o que torna a tecnologia dominante (**Tabela 2**). Esse resultado foi esperado uma vez que a sensibilidade do dPBGu se mostrou especificamente superior ao do pPBGu. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram aqueles relacionados com a qualidade de vida dos pacientes com porfiria e o custo da diária de internação (**Tabela 3; Figura 2**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 85% dos valores de RCEI demonstravam que o dPBGu era dominante e 95% dos valores estavam abaixo de R\$ 2.180,75 por QALY (**Figura 3**). A RCEI encontrada no segundo modelo (primeira testagem com pPBGu e segunda testagem com pPBGu ou dPBGu) foi de -R\$104,12 por QALY.

Tabela 2. Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre dPBGu (método *in house*) e pPBGu – cenário base

	Custos	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
pPBGu (qualitativo)	R\$654,05	149,188	-	-	-
dPBGu (quantitativo)	R\$593,69	149,332	0,14	-R\$ 60,36	-R\$ 419,75

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Tabela 3. Resultados da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) da comparação entre dPBGu (Kit) e pPBGu – cenário alternativo

	Custos	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
pPBGu (qualitativo)	R\$ 665,67	149,188	-	-	-
dPBGu (quantitativo-kit)	R\$654,05	149,332	0,14	R\$ 11,62	R\$ 80,79

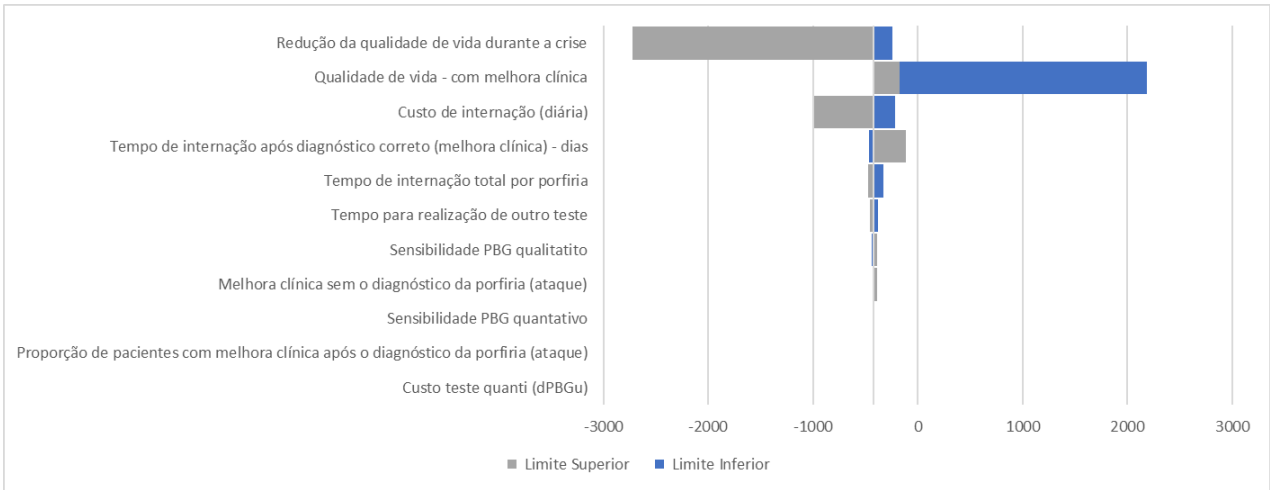
Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Tabela 3. Resultados na análise de sensibilidade determinística - Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu (método *in house*) em relação ao pPBGu – cenário base

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Sensibilidade PBG quantitativo	-R\$ 410,36	-R\$ 428,11
Sensibilidade PBG qualitativo	-R\$ 440,63	-R\$ 390,29
Proporção de pacientes com melhora clínica após o diagnóstico da porfiria (ataque)	-R\$ 414,43	-R\$ 422,66
Melhora clínica sem o diagnóstico da porfiria (ataque)	-R\$ 419,75	-R\$ 388,49
Tempo de internação após diagnóstico correto (melhora clínica) - dias	-R\$ 466,25	-R\$ 116,57
Custo de internação (diária)	-R\$ 218,88	-R\$ 986,09
Tempo para realização de outro teste	-R\$ 379,34	-R\$ 458,17
Tempo de internação total por porfiria	-R\$ 325,35	-R\$ 474,28
Custo teste de pesquisa PBG urinário	-R\$ 421,79	-R\$ 417,78
Qualidade de vida - com melhora clínica	R\$ 2.181,17	-R\$ 174,20
Redução da qualidade de vida durante a crise	-R\$ 240,76	-R\$ 2.724,92

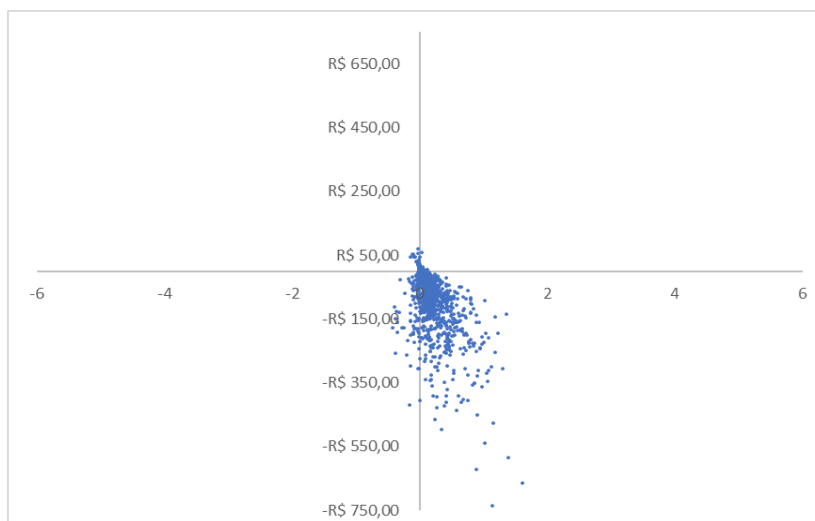
Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Figura 2. Gráfico de tornado - Resultados na análise de sensibilidade determinística - Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.



Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Figura 3. Resultados na análise de sensibilidade probabilística- Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) da comparação do dPBGu em relação ao pPBGu.



Fonte: autoria própria.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RCEI da dPBGu, quando comparado à pPBGu, foi de -R\$419,75 por QALY, demonstrando dominância da tecnologia proposto frente àquela disponível no SUS. Pela análise de sensibilidade probabilística, 85% dos valores de RCEI eram inferiores à zero. Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, principalmente sobre ele ser baseado em apenas um estudo que comparou as duas tecnologias. Além disso, os dados utilizados para a construção do modelo, relacionados ao desfecho e tempos de internação, foram baseados em diversos estudos por não haver um que aborde especificamente a utilização do dPBGu *versus* pPBGu durante os ataques de porfiria. No entanto, o modelo mostrou benefício clínico do dPBGu em relação ao procedimento disponível no SUS e menores custos já que permite melhor identificação de pacientes com PBG urinário elevado.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica 2014 [Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 06/08/2023
2. Lefever S, Peersman N, Meersseman W, et al. Development and validation of diagnostic algorithms for the laboratory diagnosis of porphyrias. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(6):1151-62. doi: 10.1002/jimd.12545 [published Online First: 20220826]
3. Agarwal S, Habtemariam B, Xu Y, et al. Normal reference ranges for urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen levels. *JIMD Rep* 2021;57(1):85-93. doi: 10.1002/jmd2.12173 [published Online First: 20201001]
4. Kauppinen R, Fraunberg Mvuz. Molecular and Biochemical Studies of Acute Intermittent Porphyria in 196 Patients and Their Families. *Clinical Chemistry* 2002;48(11):1891–900.
5. BRASIL. Ministério da Saúde -Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 06/08/2023 2023.
6. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem* 1998;35:720-32.
7. Yang J, Chen Q, Yang H, et al. Clinical and Laboratory Features of Acute Porphyria: A Study of 36 Subjects in a Chinese Tertiary Referral Center. *Biomed Res Int* 2016;2016:3927635. doi: 10.1155/2016/3927635 [published Online First: 20161129]
8. Souza PVS, Afonso G, de Rezende Pinto WBV, et al. Brazilian registry of patients with porphyria: REBRAPPO study. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):49. doi: 10.1186/s13023-023-02653-1 [published Online First: 20230308]
9. Brasil. Ministério da Saúde - Departamento de informática do SUS. DATASUS. Acesso em 06/08/2023

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Dosagem de porfobilinogênio urinário para confirmação diagnóstica ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas

Setembro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de impacto orçamentário (AIO) da dosagem de porfobilinogênio (PBG) urinário para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas (PHA) na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

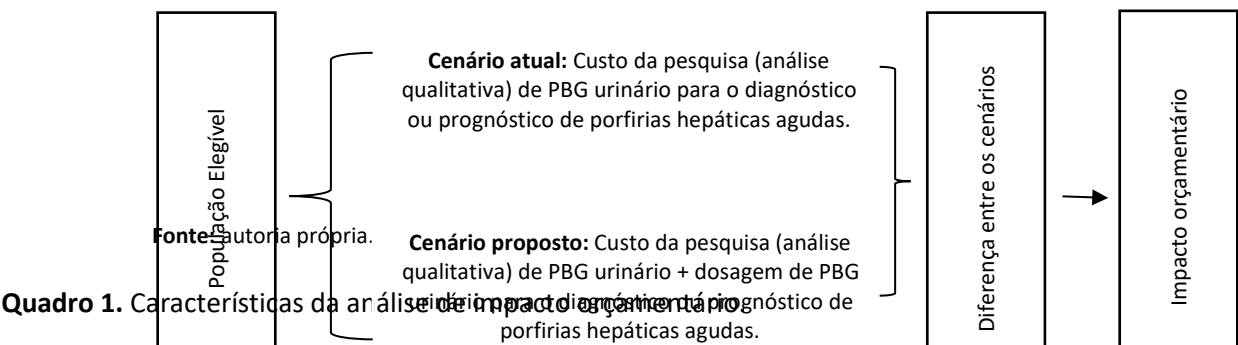
2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação do procedimento de dosagem de PBG urinário (dPBGu) para o diagnóstico ou prognóstico de PHA na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). As principais características da análise estão descritas na **figura 1** e no **quadro 1**.

Figura 1. Modelo de impacto orçamentário da incorporação do procedimento de dosagem de porfobilinogênio para o diagnóstico ou prognóstico de porfirias hepáticas agudas no Sistema Único de Saúde.



Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário

Antecedentes e objetivos	O objetivo é avaliar o impacto orçamentário da incorporação do procedimento de dosagem de PBG na urina para o diagnóstico ou prognóstico de PHA, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.
Procedimento proposto	Dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu)
População-alvo	Pacientes com PHA
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparador	Pesquisa de porfobilinogênio urinário (pPBGu)
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística univariada

Fonte: autoria própria. PBG: porfobilinogênio. PHA: porfirias hepáticas agudas.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

Na análise do impacto orçamentário, adotou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o ente federal o detentor do orçamento de uma possível incorporação do procedimento avaliado, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.2 Horizonte temporal

Cinco anos.

4.3 Dados de custos

Os custos diretos considerados no modelo foram relacionados aos testes de diagnóstico: pesquisa de porfobilinogênio (pPBGu) urinário e dosagem de porfobilinogênio urinário (dPBGu). Para o estabelecimento do custo da tecnologia avaliada (dPBGu), foram consultados os valores ofertados por laboratórios de análises clínicas que realizam esse tipo de testagem. O menor valor encontrado foi de R\$ 17,97 e o maior valor encontrado foi de R\$ 18,52. Para o caso base, foi utilizada uma média dos dois valores de R\$18,25. O custo considerado para o comparador (pPBGu) foi baseado no preço descrito na SIGTAP (02.02.05.029-7) de R\$ 2,04.

4.4. População elegível

Para o cálculo da população elegível, foram construídos dois cenários, um adotando uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível e outro baseado em demanda aferida com dados de utilização da análise de PBG na urina (SIGTAP 02.02.05.029-7 - PESQUISA DE PORFOBILINOGENIO NA URINA).

Cenário por dados epidemiológicos

A população-alvo para cálculo do grupo de elegíveis foi a de pacientes com PHA, pois estas são o tipo da doença que mais comumente têm aumento do PBG, ALA e porfirinas urinários¹⁻³. No entanto, não foram encontrados dados epidemiológicos completos de prevalência ou incidência dessas condições no Brasil e mesmos os dados de outros países são escassos. Por esse motivo, os dados foram baseados em um estudo europeu sobre porfiria aguda intermitente (PAI), a mais prevalente entre as PHA⁴. A incidência relatada por esse estudo foi de 0,13 (IC95%: 0,11 a 0,16) casos por milhão de habitantes por ano e de prevalência foi de 5,9 (IC 95%: 5,0 a 7,2)⁴. Para o cálculo da população com porfiria, as taxas de prevalência e de incidência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2024 e 2028, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁵.

Foram pressupostas três situações em que o PBG é avaliado: durante o diagnóstico inicial do paciente; acompanhamento de rotina do paciente e; durante um episódio agudo da porfiria. A partir dessas três situações, foram estimadas as quantidades de testes realizado.

- 1) Durante o diagnóstico inicial do paciente, pressupôs-se que, para os casos novos, seja realizado um teste por paciente.
- 2) Durante o acompanhamento em rotina, o paciente poderia ser monitorado semestral ou anualmente quanto aos níveis de PBG urinário. No cenário proposto, foi considerado o monitoramento de duas vezes por ano do paciente com porfiria⁶.
- 3) Durante o episódio agudo, a pesquisa do PBG na urina (pPBGu) continua como procedimento de triagem inicial dos pacientes. Isso porque os resultados desse teste são obtidos de forma mais imediata quando comparado à pPBGu, o que torna relevante a sua utilização durante a internação por ataques agudos de porfiria, quando há necessidade de urgência nos cuidados ⁷⁻⁹. Dessa forma, foi considerada a realização de um teste de pPBGu por ataque estimado. O número de ataques foi estimado a partir das proporções de pacientes com nenhum ataque

por ano e ataques recorrentes relatadas no estudo brasileiro REBRAPPO¹⁰. É recomendada a avaliação das mudanças dos compostos urinários diariamente durante a internação até a alta hospitalar para avaliar os níveis juntamente com a progressão clínica dos pacientes, sendo assim, foi estimado o número de testes realizados em cada cenário com base nos dias de internação de um paciente com porfiria durante ataque agudo⁶. Os dados utilizados na análise estão descritos na **tabela 1**.

Tabela 1. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o uso do procedimento de dosagem de porfobilinogênio urinário.

População de pacientes com porfirias no Brasil		Caso base	Fonte
Prevalência		5,9/1.000.000	Elder 2013 ⁴
Incidência		0,23/1.000.000/ano	Elder 2013 ⁴
Porcentagem de ataques agudos de porfiria em um ano ¹		Caso base	Fonte
Sem ataques		47,3%	Souza 2023 ¹⁰
Com 1 ataque		20,3%	Souza 2023 ¹⁰
Com 2 a 3 ataques		7,4%	Souza 2023 ¹⁰
Com ataques recorrentes ^a		25,0%	Souza 2023 ¹⁰
Duração do ataque		Caso base	Fonte
Quantidade de dias de internação nos quais foram avaliados os níveis de PBG – média (desvio padrão)		7,3 ± 6,0	Gouya 2020 ⁶
Consultas anuais (se não há ataque)		Caso base	Fonte
Média de consultas anuais		2	Gouya 2020 ⁶

Fonte: autoria própria. **Notas:** a. Para os cálculos da AIO, foi usada a média de número de 6,91 ataques por paciente (Souza 2023)¹⁰.

Cenário por demanda aferida

Considerando que já existe um procedimento que possui relação com a análise de PBG na urina (SIGTAP 02.02.05.029-7 - PESQUISA DE PORFOBILINOGENIO NA URINA), foram verificadas as quantidades aprovadas de atendimentos realizados para esse procedimento como um parâmetro da população que necessita da investigação diagnóstica e/ou prognóstica de PHA anualmente¹¹. A **tabela 2** apresenta esses valores para os últimos seis anos, extraídos do DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil, via TabNet¹². Foi realizada uma projeção das quantidades de procedimentos que podem ser realizados nos próximos cinco anos no SUS, entre 2024 e 2028, a partir de uma regressão linear dos dados disponíveis no DATASUS. Os resultados, também, estão apresentados na **tabela 2**. Estes valores projetados serão utilizados como o total de população elegível deste cenário.

Tabela 2. Dados da quantidade aprovada de atendimentos realizados do procedimento “Pesquisa de porfobilinogênio na urina” para os últimos seis anos (até 2022) e projeção de procedimentos para os próximos cinco anos (2024 a 2028).

Procedimento	Quantidade aprovada de atendimentos realizados por procedimento					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
“Pesquisa de porfobilinogênio na urina” – SIGTAP 02.02.05.029-7	15.250	12.105	13.102	12.743	10.007	20.066
Projeção	2024	2025	2026	2027	2028	-
Quantidade de procedimentos nos próximos cinco anos (população elegível)	19.084	20.296	21.507	22.719	23.931	-

Fonte: autoria própria a partir dos dados do DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil¹².

Assim como no cenário anterior, foi considerada a utilização da pesquisa do PBG durante episódios agudos. Foi utilizado o pressuposto da utilização de um teste de pPBGu durante o ataque. Para isso, foi estimado o número de ataques estimados por ano, obtidos da estimativa da população com porfíria no Brasil e dos números de ataques publicados por Souza *et al.* (2023)¹⁰.

4.6 Participação de mercado

Para o cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se para ambos os cenários uma suposição de participação de mercado similar. Foram utilizadas as seguintes proporções, nesta ordem: 20% em 2024, 40% em 2025, 60% em 2026, 80% em 2027 e 100% em 2028.

4.7 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística na qual um único parâmetro por vez variou em relação ao valor do cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos. Na **tabela 3**, estão descritos os dados para a análise de sensibilidade para o cenário por dados epidemiológicos e, na **tabela 4**, os do cenário por demanda aferida.

Tabela 3. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade do cenário por dados epidemiológicos.

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Caso-base	Fonte
População				
Prevalência (por 1.000.000 de habitantes)	5,0	7,2	5,9	Mínimo e máximo: Elder 2013 ⁴
Incidência (por 1.000.000/ano)	0,11	0,13	0,16	Mínimo e máximo: Elder 2013 ⁴
Ataques agudos de porfíria				
Porcentagem com 1 ataque no ano	5,0%	49,3%	20,3%	Min: Gouya (2020) ⁶ Max: Souza (2023) ¹⁰
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	14,8%	38,0%	7,4%	Min: Souza (2023) ¹⁰ Max: Gouya (2020) ⁶
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	10,0%	52,0%	25,0%	Min: Puy (2010) ¹³ Max: Gouya (2020) ⁶
Participação de mercado no cenário de demanda aferida				
Participação no ano 1	10%	40%	20%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 2	20%	60%	40%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 3	40%	80%	60%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 4	60%	100%	80%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 5	80%	120%	100%	Pressuposto: -/+ 20%
Ataques				
Dias de internação no ataque	1,3	13,3	7,3	Min e Max: Gouya (2020) ⁶
Média de ataques recorrentes no ano	5,0	8,0	6,91	Min e Max: Souza (2023) ¹⁰
Média de ataques não recorrentes	2	3	2,5	Min e Max: Souza (2023) ¹⁰
Média de consultas anuais se não há ataque	1	3	2	Min e Max: Gouya (2020) ⁶
Custos dos procedimentos				
Custos da dosagem de PBG urinário	R\$ 17,97	R\$ 87,00	R\$ 18,25	Min: cotação em laboratórios que prestam serviço a hospital público. Max: preço do kit (Anvisa).

Fonte: autoria própria. Min: mínimo. Max: máximo. PBG: porfobilinogênio.

Tabela 4. Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade do cenário por demanda aferida.

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Caso-base	Fonte
Ataques agudos de porfiria				
Porcentagem com 1 ataque no ano	5,0%	49,3%	20,3%	Min: Gouya (2020) ⁶ Max: Souza (2023) ¹⁰
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	14,8%	38,0%	7,4%	Min: Souza (2023) ¹⁰ Max: Gouya (2020) ⁶
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	10,0%	52,0%	25,0%	Min: Puy (2010) ¹³ Max: Gouya (2020) ⁶
Participação de mercado no cenário de demanda aferida				
Participação no ano 1	10%	40%	20%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 2	20%	60%	40%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 3	40%	80%	60%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 4	60%	100%	80%	Pressuposto: -/+ 20%
Participação no ano 5	80%	120%	100%	Pressuposto: -/+ 20%
Ataques				
Média de ataques recorrentes no ano	5,0	8,0	6,91	Min e Max: Souza (2023) ¹⁰
Média de ataques não recorrentes	2	3	2,5	Min e Max: Souza (2023) ¹⁰
Média de consultas anuais se não há ataque	1	3	2	Min e Max: Gouya (2020) ⁶
Custos dos procedimentos				
Custos da dosagem de PBG urinário	R\$ 17,97	R\$87,00	R\$ 18,25	Min: cotação em laboratórios que prestam serviço a hospital público. Max: preço do kit (Anvisa).

Fonte: autoria própria. Min: mínimo. Max: máximo. PBG: porfobilinogênio.

5. RESULTADOS

Os resultados também foram separados a partir dos dois cenários criados para a AIO sobre dosagem de PBG urinário no âmbito do SUS: por demanda aferida (a partir dos dados do DATASUS) e por dados epidemiológicos.

Cenário por dados epidemiológicos

Estima-se que 1.313 indivíduos teriam diagnóstico de PHA em 2024. A estimativa do número de testes a serem realizados seguiu o proposto: procedimentos realizados durante o diagnóstico, o acompanhamento de rotina dos pacientes e durante os episódios agudos.

Em 2024, foram estimados 28 testes de PBG na urina para diagnóstico, 2.569 testes para acompanhamento (rotina) dos níveis de PBG e 20.271 testes utilizados durante o ataque agudo da porfíria. Os resultados de todos os anos estão relatados na **tabela 5**. Com base na difusão da tecnologia, foi estimada a utilização de 4.574 testes de dPBGu no primeiro ano e 23.397 no quinto ano (**tabela 5**), resultando em um impacto orçamentário de R\$ 1.158.170,10 no total dos cinco anos (**tabela 6**).

Tabela 5. Estimativa do número de pessoas com porfírias hepáticas agudas no Brasil elegíveis para uso de dosagem de porfobilinogênio, de acordo com os dados epidemiológicos e ataques agudos.

	2024	2025	2026	2027	2028
Projeção da população brasileira (dados do IBGE)	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
População					
Prevalência (por 1.000.000 de habitantes)	1.284	1.292	1.300	1.307	1.314
Incidência (por 1.000.000/ano)	28	28	29	29	29
Total da população com PHA no Brasil	1.313	1.321	1.329	1.336	1.343
Procedimentos realizadas no ano (diagnóstico) ⁱ					
Cenário atual					
pPBGu realizados	28	28	29	29	29
Cenário proposto					
pPBGu realizados (triagem inicial)	23	17	11	6	0
dPBGu realizados (confirmação)	6	11	17	23	29
Procedimentos realizados por ano (acompanhamento de rotina) ⁱⁱ					
Cenário atual					
pPBGu realizados	2.569	2.585	2.600	2.614	2.628
Cenário proposto					
Difusão da tecnologia	20%	40%	60%	80%	100%
pPBGu realizados (rotina)	2.055	1.551	1.040	523	0
dPBGu realizados (rotina)	514	1.034	1.560	2.091	2.628
Procedimentos realizados por ano (ataques agudos)					
Cenário atual					
pPBGu realizados					
1 ataque ao ano	1.945	1.957	1.969	1.980	1.990
3 ataques ao ano	1.773	1.784	1.794	1.804	1.814
Ataques recorrentes	16.553	16.656	16.753	16.847	16.936
Total de pPBGu no ano (internação)	20.271	20.396	20.516	20.631	20.740
Cenário proposto					
Difusão da tecnologia (dPBGu)	20%	40%	60%	80%	100%
pPBGu realizados	16.217	12.238	8.207	4.126	0

dPBGu realizados	4.054	8.159	12.310	16.505	20.740
Estimativa da utilização de pPBGu durante os ataques^{III} – número de testes					
Triagem do paciente (feito um teste pPBGu)					
1 ataque ao ano	266	268	270	271	273
3 ataques ao ano	243	244	246	247	248
Ataques recorrentes	2.268	2.282	2.295	2.308	2.320
Total de pPBGu	2.777	2.794	2.810	2.826	2.841
TOTAL DE PROCEDIMENTOS REALIZADOS					
Cenário atual					
Total de pPBGu realizadas no ano	22.868	23.009	23.145	23.274	23.397
Cenário proposto					
Total de pPBGu realizadas no ano	21.071	16.600	12.068	7.481	2.841
Total de dPBGu realizadas no ano	4.574	9.204	13.887	18.619	23.397

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário. PHA: porfirias hepáticas agudas. **Notas:** I. Para os casos de diagnóstico, foram usados apenas os dados de incidência. II. Para o acompanhamento de rotina dos pacientes, foram utilizados os valores de incidência, sendo considerados duas consultas anuais em ambos os cenários. III. Foi considerado que, durante o ataque, um teste de pesquisa de PBG era realizado.

Tabela 6. Impacto orçamentário do uso de dosagem de PBG junto à pesquisa dele para o cenário por dados epidemiológicos.

	Cenário atual			Cenário Proposto	
	pPBGu	dPBGu	dPBGu	pPBGu	Impacto orçamentário
2024	R\$ 46.651,19	R\$ -	R\$ 83.469,04	R\$ 42.985,80	R\$ 79.803,65
2025	R\$ 46.939,35	R\$ -	R\$ 167.969,25	R\$ 33.863,45	R\$ 154.893,35
2026	R\$ 47.215,26	R\$ -	R\$ 253.434,85	R\$ 24.619,44	R\$ 230.839,03
2027	R\$ 47.478,58	R\$ -	R\$ 339.797,67	R\$ 15.261,03	R\$ 307.580,12
2028	R\$ 47.728,98	R\$ -	R\$ 426.987,21	R\$ 5.795,72	R\$ 385.053,95
Total – 5 anos					R\$ 1.158.170,10

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais impactam o modelo estão relacionados com o custo do dPBG, a porcentagem de pacientes com ataques recorrentes no ano e os dias de internação durante ataque (tabela 7; figura 2).

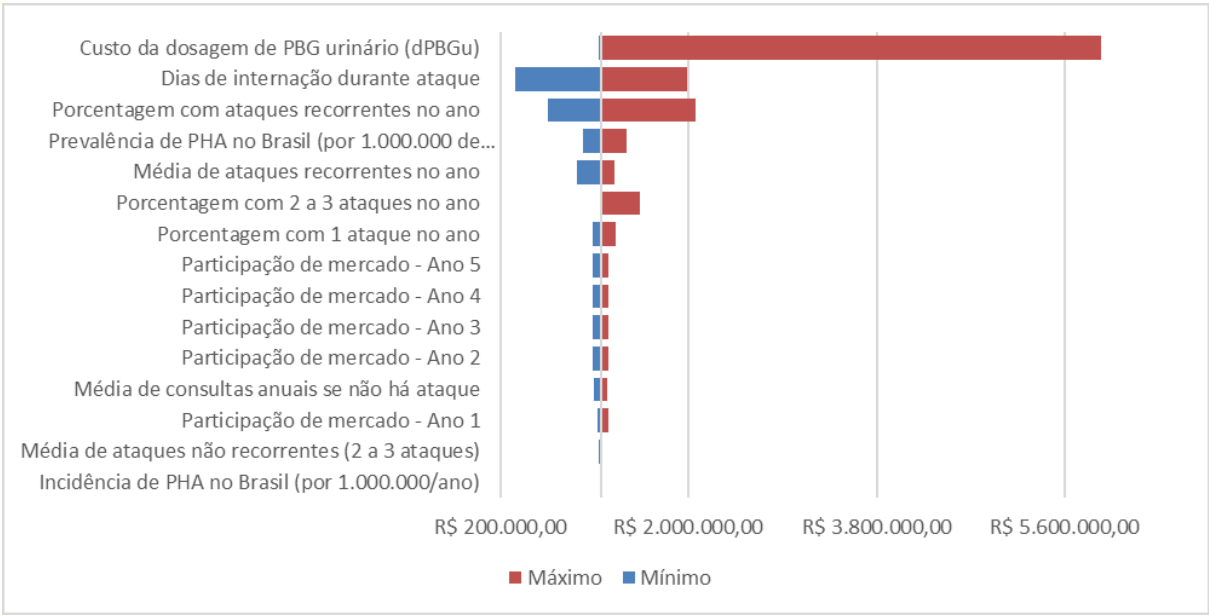
Tabela 7. Resultado da análise de sensibilidade – uso de dosagem de PBG para diagnóstico de porfirias no SUS para o cenário por dados epidemiológicos.

Parâmetros simulados	Impacto orçamentário - pPBGu + dPBGu versus pPBGu	
	Mínimo	Máximo
Incidência de PHA no Brasil (por 1.000.000/ano)	R\$1.154.539,14	R\$1.163.616,54
Média de ataques não recorrentes (2 a 3 ataques)	R\$1.140.157,20	R\$1.176.183,00
Participação de mercado - Ano 1	R\$1.121.100,70	R\$1.232.308,90
Média de consultas anuais se não há ataque	R\$1.094.733,87	R\$1.221.606,33
Participação de mercado - Ano 2	R\$1.083.573,34	R\$1.232.766,86
Participação de mercado - Ano 3	R\$1.083.134,87	R\$1.233.205,33
Participação de mercado - Ano 4	R\$1.082.716,40	R\$1.233.623,80

Participação de mercado - Ano 5	R\$1.082.318,45	R\$1.234.021,75
Porcentagem com 1 ataque no ano	R\$1.083.684,31	R\$1.299.352,31
Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	R\$1.248.234,61	R\$1.530.599,04
Média de ataques recorrentes no ano	R\$ 925.706,29	R\$1.290.832,69
Prevalência de PHA no Brasil (por 1.000.000 de habitantes)	R\$ 985.100,27	R\$1.408.159,85
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	R\$ 653.565,40	R\$2.066.458,55
Dias de internação durante ataque	R\$ 335.232,42	R\$1.981.107,78
Custo da dosagem de PBG urinário (dPBGu)	R\$1.138.659,73	R\$5.948.662,67

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Figura 2. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade para o cenário por dados epidemiológicos.



Fonte: autoria própria.

Cenário por demanda aferida

Com base em dados de produção do SUS, foram estimadas as realizações de 19.084 testes de dPBGu em 2024. Os números estimados de testes nos demais anos avaliados estão na **tabela 8**. Na mesma tabela, estão as estimativas dos números de testes de pPBGu que seguirão sendo realizados durante os ataques agudos no cenário proposto.

Tabela 8. Estimativa do número de pessoas com porfirias no Brasil elegíveis para uso de dosagem de porfobilinogênio urinário, de acordo com os dados do DATASUS.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Número de testes de dPBGu	19.084	20.295	21.507	22.719	23.931

Cenário proposto					
Difusão da tecnologia	20%	40%	60%	80%	100%
Número de testes dPBGu	3.817	8.118	12.904	18.175	23.931
Número de testes pPBGu	15.267	12.177	8.603	4.544	0
Cenário proposto - Estimativa da utilização de pPBGu durante os ataques ^a – número de testes					
Pacientes sem ataques no ano	0	0	0	0	0
Pacientes com 1 ataque no ano	266	268	270	271	273
Pacientes com 2 a 3 ataques no ano	243	244	246	247	248
Pacientes com ataques recorrentes no ano	2.268	2.282	2.295	2.308	2.320
Total de pPBGu utilizado no cenário proposto	2.777	2.794	2.810	2.826	2.841

Fonte: autoria própria. PBG: porfobilinogênio. dPBGu: dosagem de PBG urinário. pPBGu: pesquisa de PBG urinário. Para construção do cenário, foi considerada a utilização, também, da pPBGu. **Notas:** a) realização de um teste de pesquisa de PBG urinário por ataque de porfíria.

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos dos procedimentos e das respectivas participações de mercado, calculou-se o impacto orçamentário do uso da dosagem de PBG urinário adicionado à pesquisa desse parâmetro para diagnóstico de PHA no SUS. O modelo, em um cenário com a quantificação de PBG na urina *versus* sem esse procedimento, mostrou um impacto orçamentário de R\$ 1.113.840,74 no total de cinco anos (**tabela 9**).

Tabela 9. Impacto orçamentário do uso de dosagem de PBG junto à pesquisa dele para o cenário por demanda aferida.

	Cenário atual		Cenário Proposto		Total
	pPBGu	dPBGu	pPBGu	dPBGu	
2024	R\$ 38.931,36	R\$ -	R\$ 36.809,93	R\$ 69.656,60	R\$ 106.466,53
2025	R\$ 41.401,80	R\$ -	R\$ 30.540,92	R\$ 148.153,50	R\$ 178.694,42
2026	R\$ 43.874,28	R\$ -	R\$ 23.283,05	R\$ 235.501,65	R\$ 258.784,70
2027	R\$ 46.346,76	R\$ -	R\$ 15.034,67	R\$ 331.697,40	R\$ 346.732,07
2028	R\$ 48.819,24	R\$ -	R\$ 5.795,72	R\$ 436.740,75	R\$ 442.536,47
Total - 5 anos					R\$ 1.113.840,74

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais impactam o modelo estão relacionados com o custo do dPBG e as participações de mercado (**tabela 10; figura 3**).

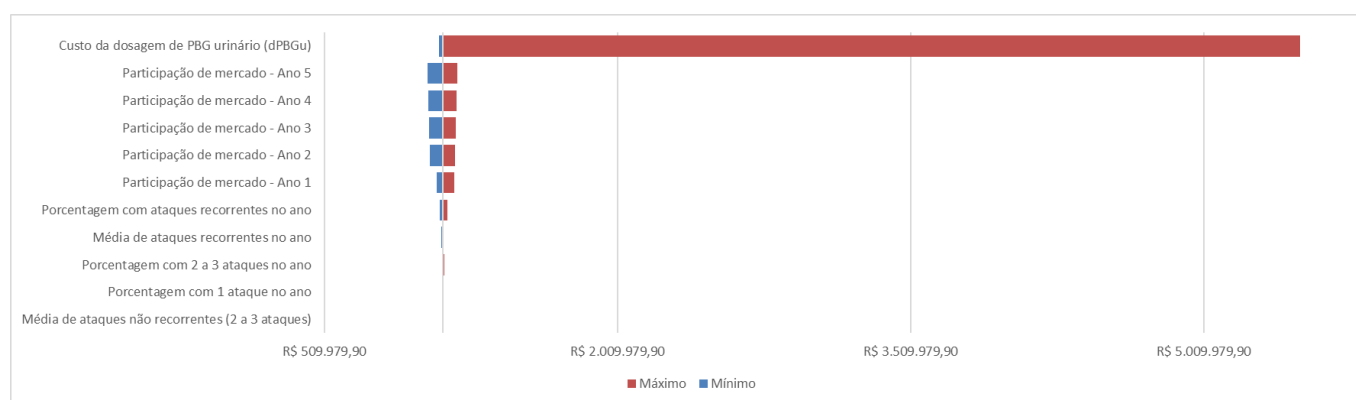
Tabela 10. Resultado da análise de sensibilidade – uso de dosagem de PBG para diagnóstico de porfirias no SUS para o cenário por demanda aferida.

Parâmetros simulados	Impacto orçamentário - pPBGu + dPBGu versus pPBGu	
	Mínimo	Máximo
Média de ataques não recorrentes (2 a 3 ataques)	R\$1.113.339,50	R\$1.114.341,99
Porcentagem com 1 ataque no ano	R\$1.111.768,03	R\$1.117.769,42

Porcentagem com 2 a 3 ataques no ano	R\$1.116.346,97	R\$1.124.204,33
Média de ataques recorrentes no ano	R\$1.107.371,97	R\$1.117.532,35
Porcentagem com ataques recorrentes no ano	R\$1.099.799,10	R\$1.139.115,71
Participação de mercado - Ano 1	R\$1.082.905,58	R\$1.175.711,07
Participação de mercado - Ano 2	R\$1.048.044,35	R\$1.179.637,13
Participação de mercado - Ano 3	R\$1.044.115,05	R\$1.183.566,44
Participação de mercado - Ano 4	R\$1.040.185,75	R\$1.187.495,74
Participação de mercado - Ano 5	R\$1.036.256,44	R\$1.191.425,05
Custo da dosagem de PBG urinário (dPBGu)	R\$1.095.096,09	R\$5.716.323,24

Fonte: autoria própria. dPBGu: dosagem de porfobilinogênio urinário. pPBGu: pesquisa de porfobilinogênio urinário.

Figura 3. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade para o cenário por demanda aferida.



Fonte: autoria própria

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto orçamentário da incorporação do teste de dPBGu foi estimado em R\$ 1.113.840,74 (demanda aferida) e R\$ 1.158.170,10 (epidemiológica) em cinco anos. Embora a tecnologia avaliada (dPBGu) possua maior sensibilidade e especificidade quando comparada àquela disponível no SUS (pPBGu), para os dois cenários, considerou-se a continuidade da utilização da pesquisa do PBG durante o ataque agudo de porfiria, por esse fornecer resultados mais rápidos. Há importantes limitações na análise, principalmente, no que diz respeito à disponibilidade de dados epidemiológicos da porfiria no Brasil, o que pode ter subestimado o impacto da incorporação do dPBGu no SUS. Apesar disso, os resultados encontrados para os dois cenários são próximos indicando robustez das análises.

7. REFERÊNCIAS

1. GC F. Heme Synthesis. 2nd ed. Encyclopedia of Biological Chemistry. Second Edi. Elsevier Inc.; 2013. 539–542 p.
2. Chiabrando D, Vinchi F, Fiorito V, Mercurio S, Tolosano E. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 Apr 8;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00061/abstract>
3. Erwin AL, Balwani M. Porphyrrias in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Sep 29;11(10):1795. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/10/1795>
4. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2013 Sep 1;36(5):849–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-012-9544-4>
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=notas-tecnicas>
6. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrria with Recurrent Attacks. *Hepatology* [Internet]. 2020 May 7;71(5):1546–58. Available from: <https://journals.lww.com/10.1002/hep.30936>
7. Edel Y, Mamet R. Porphyrria: What Is It and Who Should Be Evaluated? *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2018 Apr 19;9(2):e0013. Available from: <https://www.rmmj.org.il/issues/37/articles/818>
8. Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: Update of clinical outcome and life expectancy. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2022 Mar;30:100842. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426922000027>
9. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrrias. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 Mar 15;142(6):439. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010>
10. Souza PVS, Afonso G, de Rezende Pinto WBV, de Lima Serrano P, de Mattos Lombardi Badia B, Farias IB, et al. Brazilian registry of patients with porphyria: REBRAPPO study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 Mar 8;18(1):49. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02653-1>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos (SIGTAP) [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 1]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <http://www.datasus.gov.br>
13. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. *Lancet* [Internet]. 2010 Mar;375(9718):924–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619255>
14. Associação Médica Brasileira (AMB). 1ª edição Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) [Internet]. 2003. Available from: <https://amb.org.br/cbhpm/>

