

Fórmula metabólica isenta de
metionina para homocistinúria
clássica

Nº 448
Abril/2019



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2019 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	A DOENÇA.....	6
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	6
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
4.	A TECNOLOGIA.....	10
5.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	11
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	21
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	28
9.	CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	29
	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	29
	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	32
10.	RECOMENDAÇÃO FINAL	36
11.	DECISÃO.....	36
12.	REFERÊNCIAS	37



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fórmula metabólica isenta de metionina.

Indicação: Homocistinúria clássica (parcialmente responsiva ou não-responsiva à vitamina B6)

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

Contexto: A homocistinúria clássica (HCU) é uma doença rara, do tipo erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, cujo defeito metabólico na enzima cistationina β -sintase (CBS) leva ao acúmulo de metionina, homocisteína (responsável pelos fenômenos tromboembólicos associados) e seus derivados, com deficiência de cistationina e cisteína (responsável pelas alterações em tecido conjuntivo associadas, tais como subluxação de cristalino). A prevalência da HCU é estimada entre 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos vivos, podendo chegar a 1:60.000 (1). No Brasil, existem pelo menos 80 pacientes diagnosticados, de acordo com a Sociedade de Pacientes representante da doença, e o subdiagnóstico ou diagnóstico mais tardio que a média dos outros países acaba sendo mais frequente, uma vez que a doença não está inserida no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Sem diagnóstico e tratamento precoces, o paciente com HCU manifesta clinicamente as condições que ocorrem devido ao acúmulo de homocisteína e metionina e consequente deficiência de cisteína, tais como subluxação de cristalino, escoliose, redução da densidade mineral óssea (DMO), tromboembolismo, acidentes vasculares cerebrais, retardo mental, manifestações psiquiátricas, entre outras. Como a piridoxina (vitamina B6) é um cofator da CBS, ela melhora a atividade da enzima nos casos responsivos e, desta forma, acarreta em um quadro menos grave de doença. Entretanto, nem todos os pacientes com HCU são responsivos à piridoxina. Para classificar o paciente de acordo com a responsividade à piridoxina, há a necessidade de realizar o teste de suplementação, que culmina por classificar a HCU em três formas: responsiva à piridoxina, não-responsiva à piridoxina e com resposta intermediária à piridoxina. O tratamento recomendado para pacientes responsivos é piridoxina 10 mg/Kg/dia, evitando-se dose acima de 500 mg/dia. O tratamento dietético (dieta restrita em metionina e suplementada com fórmula isenta em metionina - FMIM) deve ser utilizado em pacientes que não atingiram níveis ideais de homocisteína com a suplementação de piridoxina.

Evidências científicas: Por ser uma doença bastante rara, há pouca literatura disponível que avalie a condição de HCU. Desta forma, foram considerados quaisquer estudos em seres humanos, independente do delineamento. Não foram identificados Ensaios Clínicos Randomizados ou estudos clínicos com grupo controle (sem intervenção). Foram identificados apenas três estudos observacionais nesta revisão, sendo dois irlandeses (onde sabidamente a incidência é maior que em outros países) e um coreano. Em ambos os países, a triagem para HCU é realizada no período neonatal. Nos três estudos, parte dos pacientes avaliados foi diagnosticada em períodos posteriores ao neonatal e em dois deles os autores realizaram análises comparativas entre os grupos com diagnóstico neonatal e com diagnóstico tardio para avaliação dos desfechos. Os desfechos de interesse avaliados pelos estudos foram: níveis plasmáticos de homocisteína (2 estudos), densidade mineral óssea (1 estudo), níveis plasmáticos de metionina (2 estudos), eventos tromboembólicos (2 estudos), subluxação do cristalino (1 estudo) e deficiência intelectual (1 estudo) (2-4). Desfechos de sobrevida, qualidade de vida e convulsão em pacientes com HCU não foram diretamente avaliados pelos estudos, embora a ocorrência de fenômenos tromboembólicos esteja associada à sobrevida (tais eventos são a principal causa de óbito de pacientes com HCU). Os estudos demonstraram que a intervenção foi capaz de manter os níveis de homocisteína dentro dos níveis-alvo



preconizado pelo tratamento (<100 mmol/L). Houve a manutenção da densidade mineral óssea durante o período de seguimento de 3,4 anos do estudo que avaliou esse desfecho. Para eventos troboembólicos, o estudo de Lim e Lee (2013) identificou uma ocorrência (1/5, 20%), mas Yap e Naughten (1998), que também o avaliou, não identificou caso (0/25, 0%). Yap e Naughten (1998) identificaram a ocorrência de seis eventos de subluxação de cristalino em pacientes que não foram aderentes ao tratamento ou que foram diagnosticados tardiamente, quando comparado a nenhum evento de subluxação de cristalino no grupo de pacientes que foram diagnosticadas no período neonatal e aderentes à dieta e FMIM. Não houve relatos de eventos adversos à FMIM nos estudos.

Impacto Orçamentário: Foram avaliadas duas FMIM para HCU individualmente em todos os pacientes acima de um ano de idade não responsáveis à piridoxina (HCYSMED B PLUS e XMET MAXAMUM). Dois cenários de impacto orçamentário foram projetados na perspectiva do SUS e com horizonte temporal de 5 anos (2019-2023). No Cenário 1 foi assumida a população oriunda da incidência média de HCU em recém nascidos, sendo o impacto para HCYSMED B PLUS de aproximadamente R\$ 43 milhões em 2019 e R\$ 221 milhões após os cinco anos, ou, para XMET MAXAMUM, de aproximadamente R\$ 36,6 milhões em 2019 e R\$ 188 milhões após os cinco anos propostos após a incorporação. No Cenário 2 foi assumida a população estimada de subdiagnóstico no Brasil (17,6%) em relação ao número de pacientes registrados pela Associação Brasileira de Homocistinúria (80 em 2016), sendo o impacto para HCYSMED B PLUS de aproximadamente R\$ 7,5 milhões em 2019 e R\$ 38,9 milhões após os cinco anos, ou, para XMET MAXAMUM, de aproximadamente R\$ 6,5 milhões em 2019 e R\$ 33,1 milhões após os cinco anos. A principal limitação é a incerteza quanto à população elegível ao tratamento devido à falta de dados publicados no Brasil. A diferença da dieta recomendada entre pacientes também é uma variável que não foi explorada nessa avaliação, assim como os custos com outros medicamentos.

Recomendação preliminar: A CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, realizada no dia 14 de junho de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. Foram considerados vários fatores como a dificuldade no diagnóstico, as fragilidades encontradas nas evidências disponíveis e a ausência de dados para os desfechos considerados clinicamente relevantes.

Consulta pública: A matéria esteve em consulta pública no período de 06 a 25 de julho de 2018 e obteve um total de 746 contribuições, sendo 10 pelo formulário de contribuições técnico-científicas e 736 pelo formulário de contribuições sobre experiência ou opinião. Entre as 736 contribuições sobre experiência ou opinião, 722 eram discordantes (715 totalmente e 7 parcialmente) em relação à recomendação preliminar, e a grande maioria foi de familiares, amigos ou cuidadores do paciente (554). Todas as contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação da CONITEC (9 totalmente e 1 parcialmente) e foram em sua maioria de profissionais da saúde (6). A empresa fabricante contribuiu sobre o impacto orçamentário. Outra contribuição sobre a análise econômica apresentada no parecer alegou que a análise foi simplista. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a CONITEC entendeu que as evidências disponíveis sobre a utilização da FMIM apontam benefícios na redução de eventos tromboembólicos e, conseqüentemente, na sobrevida de pacientes com HCU, mesmo quando diagnosticados tardiamente. Além disso, sugere-se a avaliação da inclusão da Triagem Neonatal Expandida (por “tandem”) no SUS para o diagnóstico precoce da HCU e de outras doenças metabólicas.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS da fórmula



metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 437/2019.

Decisão: Incorporar a fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 32, publicada no Diário Oficial da União nº 141, seção 1, página 89, em 24 de julho de 2019.



2. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) é avaliar a evidência científica disponível sobre a eficácia e segurança da fórmula metabólica isenta de metionina para tratamento da homocistinúria clássica (HCU) para incorporação no Sistema Único de Saúde.



3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A HCU ou deficiência de cistationina β -sintase (CBS) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, cujo defeito metabólico na enzima CBS leva a acúmulo de homocisteína, metionina e seus derivados, tendo como consequência a deficiência de cistationina e de cisteína, responsáveis pela estabilização das estruturas terciárias de proteínas, síntese de glutatona e produção de taurina (1). A rota metabólica da metionina é mostrada na figura 1.

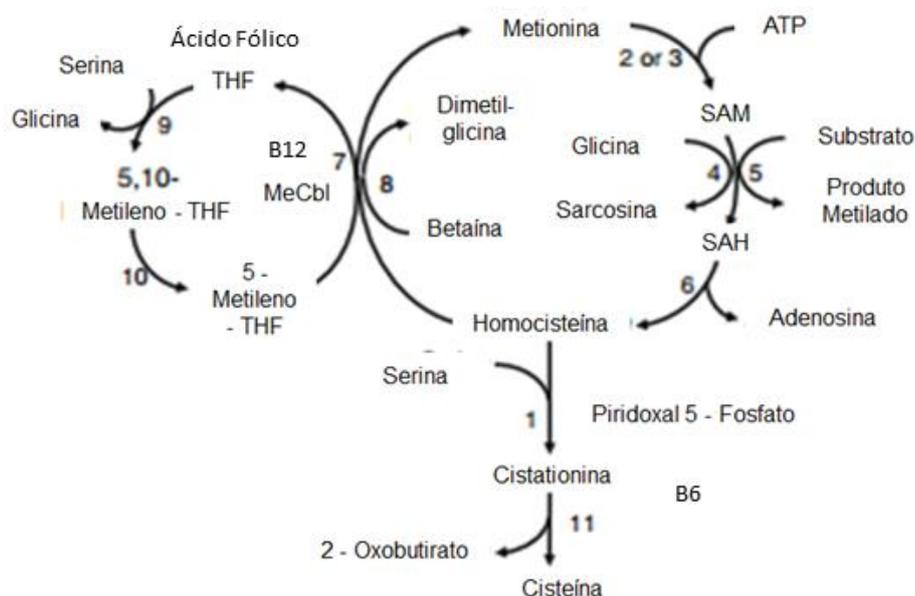


Figura 1 (adaptada de Morris *et al.*, 2016): Rota do metabolismo da metionina. Na HCU ocorre atividade deficiente da cistationina beta-sintase (1), com aumentos dos níveis séricos de homocisteína e diminuição dos níveis de cistationina e cisteína. SAM, S-adenosilmetionina; SAH, S-adenosilhomocisteína; THF, Tetrahydrofolato; MeCbl, Metilcobalamina. 1, Cistationina beta-sintase; 2, metionina adenosiltransferase I/III; 3, metionina adenosiltransferase II; 4, glicina N - metiltransferase; 5, numerosas metiltransferases; 6, S - adenosilhomocisteína hidrolase; 7, metionina sintase; 8, betainahomocisteína metiltransferase; 9, Serina hidroximetiltransferase; 10, metileno-tetrahydrofolato redutase; 11, cistationina gamma-liase.

Sem a instituição de diagnóstico e tratamento precoces, o paciente com HCU apresenta um quadro clínico clássico caracterizado por anormalidades graves em quatro sistemas (1, 5):

- Sistema ocular: subluxação de cristalino, miopia, glaucoma, descolamento de retina, entre outras;



- Sistema ósseo: escoliose, redução da densidade mineral óssea (DMO), vértebras bicôncavas, espículas metafisárias, pés cavos, palato arqueado, aumento do tamanho de ossos longos, dolicoestenomelia, aracnodactilia, entre outras;

- Sistema vascular: tromboembolismo, *flush* malar, livedo *reticularis*;

- Sistema nervoso central: acidentes vasculares cerebrais, retardo mental, manifestações psiquiátricas, sinais extrapiramidais, anormalidades eletroencefalográficas, entre outras.

A HCU é uma doença multissistêmica, de curso lento e progressivo, na qual os recém-nascidos são normais e cujas primeiras manifestações surgem nos lactentes com manifestações clínicas inespecíficas, como déficit de crescimento e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. A história natural da doença e a investigação de seus desfechos clínicos e mortalidade foram avaliados por meio de um estudo que incluiu informações de 629 pacientes (6). Nesse estudo, das 59 mortes atribuída à HCU (9,4% de 629), o tromboembolismo foi a principal causa, representando 71% da mortalidade (42/59) e a provável causa de outras cinco mortes. Duzentos e cinquenta e três eventos tromboembólicos não-fatais ocorreram em 158 participantes, sendo AVC em 32% dos casos.

Estudos multicêntricos revelaram uma forte correspondência de subluxação do cristalino, retardo mental, convulsões e eventos tromboembólicos entre os pares de irmãos afetados, indicando um papel proeminente dos fatores genéticos na determinação do fenótipo (7, 8). O diagnóstico precoce e a adesão ao tratamento mudam a história natural da doença (1).

Do ponto de vista clínico, a HCU pode ser classificada em três formas (1, 6):

1. Responsiva à piridoxina (vitamina B6) – pacientes que em uso de vitamina B6 têm seus níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos abaixo de 50 $\mu\text{mol/L}$. Representa cerca de 13% dos casos identificados em triagem neonatal e 43,7% dos casos diagnosticados tardiamente;

2. Não-responsiva à piridoxina – indivíduos que os níveis plasmáticos de homocisteína se mantêm acima de 80% dos níveis *baseline* após teste de responsividade à vitamina B6. Representa cerca de 78% dos casos identificados em triagem neonatal e 43,7% dos casos diagnosticados tardiamente;

3. Resposta intermediária à piridoxina – pacientes que em uso de vitamina B6 têm seus níveis plasmáticos de homocisteína reduzidos, mas não de forma substancial, não atingindo o alvo-terapêutico. Os níveis plasmáticos de homocisteína se mantêm abaixo de 80% dos níveis



baseline após teste de responsividade a vitamina B6. Representa cerca de 7% dos casos identificados em triagem neonatal e 12,7% dos casos diagnosticados tardiamente.

Para determinação do grau de responsividade à piridoxina utiliza-se o teste de suplementação (1). Estão descritos na literatura diferentes protocolos para a realização desse teste, com variações em relação à dose de piridoxina utilizada, à posologia e ao intervalo de tempo para verificação da responsividade (redução de homocisteína pós-teste). O esquema de testagem mais utilizado consiste na dosagem dos níveis basais de homocisteína total durante a vigência de uma dieta normal (sem restrições), suplementação de ácido fólico e correção de deficiência de vitamina B12, se necessário, seguida da administração de piridoxina, na dose de 10 mg/Kg/dia (mínimo de 100 mg/dia e máximo de 500 mg/dia) e dosagem de homocisteína total após uma semana. A dosagem de homocisteína no plasma é feita através do procedimento de dosagem quantitativa de aminoácidos (cód 02.02.10.015-4).

Quando em uso de vitamina B6, se homocisteína total estiver abaixo 50 umol/L: repetir homocisteína total em duas semanas e caso este valor se mantiver, considerar o paciente como responsivo à piridoxina. Se a homocisteína total estiver acima de 50 umol/L, repetir o teste em seis semanas. Se a homocisteína total estiver entre 50 umol/L e 80 umol/L, o paciente é considerado parcialmente responsivo e se a homocisteína total estiver maior que 80 umol/L, o paciente é considerado não responsivo.

Não existem dados publicados sobre a epidemiologia da HCU no Brasil, mas sua incidência baseada em bancos de dados de triagem neonatal de outros países é estimada entre 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos vivos, podendo chegar a 1:60.000 (10, 11), indicando uma grande variabilidade regional. Estudos recentes, baseados na análise mutacional em amostras de recém-nascidos, sugerem que a doença possa ser mais frequente, com uma incidência de até 1:20.000 (12, 13). O estado do Rio Grande do Sul, com uma população estimada de 11.322.895 habitantes em 2017 (Censo 2010), possui atualmente 12 pacientes em tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital referência no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com HCU.

3.2. Tratamento recomendado

Todos os pacientes devem receber suplementação de ácido fólico e vitamina B12, na presença de deficiência dos mesmos. O tratamento recomendado para pacientes responsivos é o uso de piridoxina 10 mg/Kg/dia, evitando-se dose acima de 500 mg/dia. Para os não responsivos, não há evidência do benefício do uso a longo prazo (1).



O uso do tratamento dietético deve ser considerado para os pacientes que não atingiram níveis ideais de homocisteína com a suplementação de piridoxina. A dieta pode ser usada como único tratamento ou como terapia adjuvante juntamente com a piridoxina e/ou betaína. A maioria dos pacientes não responsivos à piridoxina necessita de uma dieta com restrição de proteínas naturais e de uma fórmula metabólica isenta de metionina. O ideal é manter os níveis de homocisteína total em plasma no teste de responsividade à piridoxina abaixo de 100 $\mu\text{mol/L}$ e em pacientes responsivos à vitamina B6 abaixo de 50 $\mu\text{mol/L}$.



4. A TECNOLOGIA

Fórmula metabólica isenta em metionina

Uma das estratégias utilizadas para o tratamento da HCU (formas não-responsivas ou parcialmente responsivas) é justamente a restrição da ingestão de alimentos ricos em metionina associada à ingestão de fórmula metabólica rica em aminoácidos essenciais e isenta de metionina. O uso apenas da dieta hipoproteica pode, no início, baixar os níveis de homocisteína e metionina, mas, a longo prazo, ocasiona catabolismo proteico e desnutrição proteica, o que acaba por aumentar os níveis de homocisteína e metionina.

A metionina é um aminoácido essencial encontrado na maioria das proteínas de origem animal (alto valor biológico). Ela é metabolizada no fígado em intermediários que originam a homocisteína, que é um aminoácido tóxico, removido por meio de degradação irreversível ou reconvertida à metionina. A via de degradação irreversível utiliza a enzima CBS, deficiente em pacientes com HCU. Dessa forma, nos pacientes com HCU sem tratamento, ocorre um acúmulo de homocisteína e consequente aumento de metionina, já que esse excesso de homocisteína desloca a reação no sentido da formação de metionina.

Assim, a fórmula metabólica isenta de metionina (FMIM) costuma ser usada em pacientes não responsivos à piridoxina, a fim de suprir as necessidades metabólicas e evitando o acúmulo de homocisteína.

De acordo com a resolução da diretoria colegiada da ANVISA, RDC Nº 27, de 6 de agosto de 2010, que dispõe sobre as categorias de alimentos e embalagens isentos e com obrigatoriedade de registro sanitário, as fórmulas isentas de metionina são isentas de registro. As três apresentações comerciais disponíveis no mercado nacional são HCYSMED A PLUS e HCYSMED B PLUS, fabricados pela ComidaMed e XMET MAXAMUM, fabricada pela Danone.

A quantidade de FMIM a ser utilizada varia de acordo com o peso do paciente e sua dieta, além de variar conforme a fórmula utilizada. Para fórmulas com quantidade de proteína de 70g/100g de fórmula, utiliza-se entre 60 a 80g de fórmula ao dia; para fórmulas com quantidade de proteína de 40g/100g de fórmula, utiliza-se entre 120 a 160g de fórmula ao dia.



5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da FMIM no tratamento da HCU. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, cuja estruturação encontra-se no quadro 1.

População	Crianças e adultos com HCU
Intervenção	Dieta hipoproteica + FMIM
Comparador	dieta hipoproteica ou dieta hipoproteica + placebo
Desfechos	Sobrevida, eventos tromboembólicos, qualidade de vida, estado nutricional, densidade mineral óssea, subluxação de cristalino, segurança (níveis de metionina), alterações neuropsiquiátricas, deficiência intelectual, níveis séricos de homocisteína, escoliose, convulsão, eventos adversos

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC

Pergunta: O uso da FMIM associado a uma dieta hipoproteica é eficaz e seguro no tratamento dos pacientes com HCU?

Foram realizadas buscas nas bases de dados *PubMed* e *Embase*. A data de acesso das bases foi 19 de março de 2018, e foram considerados apenas estudos em humanos, sem restrição de idioma. Busca manual das referências bibliográficas dos estudos elegíveis foram realizadas e análise de artigos de potencial interesse para inclusão.

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR), além de revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. Por se tratar de doença rara, caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo o critério anterior, estudos com menor poder foram considerados: ECR abertos e EC não-randomizados, ou estudos observacionais não comparativos (série de casos), de natureza prospectiva ou retrospectiva.

Foram prontamente excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões não-sistemáticas, opiniões de especialistas.

Doze desfechos foram selecionados *a priori* para ambos os tratamentos: sobrevida/mortalidade, eventos tromboembólicos, qualidade de vida, estado nutricional, DMO, subluxação de cristalino, segurança (medida através dos níveis de metionina), alterações neuropsiquiátricas, deficiência intelectual, níveis séricos de homocisteína, escoliose, convulsão. Eventos adversos também foram relatados conforme descrição nos estudos. Os desfechos tiveram a qualidade de evidência sistematicamente avaliada por dois revisores, de forma independente, considerando os critérios GRADE para graduação da qualidade da evidência (14-16).



Na tabela 1 estão descritas as estratégias de buscas utilizadas e o fluxo de seleção dos artigos. A tabela 2 demonstra os desfechos de relevância definidos *a priori* e estudos que os avaliaram. Os resultados para os desfechos avaliados serão descritos a seguir e estão sintetizados na tabela 3.

O método GRADE para avaliação da qualidade da evidência foi aplicado nos desfechos que foram avaliados em dois ou mais estudos. Para os seguintes desfechos, nenhum estudo que preenchesse os critérios de inclusão foi identificado: sobrevida, qualidade de vida e convulsão, conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 1 – Busca por estudos clínicos

Base	Estratégia utilizada	Localizados	Duplicados	Selecionados	Incluídos
Medline (via PubMed)	("methionine free" OR "low methionine") AND (homocystinuria OR "cystathionine-synthase deficiency")	28	30*	9	2
Embase	('methionine free' OR 'low methionine') AND (homocystinuria OR 'cystathionine-synthase deficiency')	47	-	15	1
Total		75	30*	24	3

*Duplicados entre as duas bases de dados.

Tabela 2 – Desfechos de relevância definidos a priori e estudos que os avaliaram

Desfecho	Número de artigos	Referências
Níveis Séricos de Homocisteína	2	(2, 3)
Densidade Mineral Óssea	2	(2, 4)
Segurança	2	(3, 4)
Eventos Tromboembólicos	2	(2, 4)
Estado nutricional	1	(3)
Subluxação de Cristalino	1	(4)
Deficiência Intelectual	1	(4)
Escoliose	0	-
Sobrevida	0	-
Qualidade de vida	0	-
Alterações Neuropsiquiátricas	0	-
Convulsão	0	-



Não foram encontrados estudos que os avaliassem os seguintes desfechos: escoliose, sobrevida ou mortalidade, qualidade de vida, alterações neuropsiquiátricas, convulsão. Para os demais desfechos, os resultados são descritos a seguir.

Descrição dos estudos incluídos

- 1) Estudo de Purcell e cols. (2017): Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou os níveis de ingestão natural de metionina e provenientes de FMIM e os desfechos em 36 pacientes que tiveram o diagnóstico de HCU no período neonatal versus em 12 pacientes que tiveram o diagnóstico tardio de HCU. O período de seguimento foi da data do diagnóstico até a idade de 18 anos, com os dados coletados em 9 períodos (3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 2 anos, 4 anos, 10 anos, 14 anos e 18 anos). Padrão de crescimento, medidas de controle metabólico e concentrações de homocisteína, metionina e cisteína foram os desfechos avaliados.
- 2) Estudo de Lim e Lee (2013) (2): Trata-se de um estudo observacional (série de casos), com análise longitudinal dos desfechos, incerteza na natureza prospectiva de coleta de dados e seguimento de 3,4 anos. Nesse estudo, os autores avaliaram cinco pacientes com deficiência da CBS não responsivos à piridoxina, submetidos à terapia nutricional com FMIM associada à piridoxina, betaína e suplementação de ácido fólico. Três pacientes foram diagnosticados no teste de triagem neonatal e dois pacientes aos sete anos. Dois pacientes eram do sexo masculino e três do sexo feminino. Avaliações bioquímicas de plasma foram realizadas a cada 3-6 meses. Medidas antropométricas e de Densidade Mineral Óssea (DMO) foram realizadas em dois períodos durante o seguimento. Os desfechos reportados foram níveis de homocisteína, DMO, altura, eventos clínicos de AVC e IAM e fraturas.
- 3) Yap e Naughten (1998): Análise retrospectiva de 25 casos de HCU detectados na Irlanda entre 1971 e 1996 por meio do programa de triagem neonatal (n=21) ou por manifestações clínicas (n=4). Destes 12 eram do sexo feminino e 13 do sexo masculino. Do total de casos, 24 eram não responsivos à piridoxina. Os não responsivos foram tratados com FMIM, piridoxina, vitamina B12 e folato. Os autores compararam os pacientes com diagnóstico por triagem neonatal com boa adesão ao tratamento (Grupo 1) aos pacientes com má adesão ao tratamento



(Grupo 2) e aos pacientes com diagnóstico tardio, que não haviam sido identificados pela triagem neonatal (Grupo 3). Concentrações plasmáticas de homocistina livre, metionina e cistina, desfechos oculares e tromboembólicos foram os desfechos avaliados.

A tabela 3 abaixo resume as características dos estudos incluídos:

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

Estudo	Desenho do estudo	Período de seguimento	Característica dos participantes	Risco de viés e limitações
Purcell e cols. (2017)	Estudo observacional, retrospectivo, que comparou os desfechos avaliados em pacientes diagnosticados com HCU no período neonatal (NBS) versus os diagnosticados tardiamente (LD) (n= 48; NBS= 36 e LD=12)	Data do diagnóstico até 18 anos	50% sexo masculino Média de idade ao diagnóstico= 5,09 anos (amplitude= 1,33-11,79)	Alto risco. Dados coletados retrospectivamente, escassez de variáveis de bases para identificar outros fatores de confusão/modificadores de efeito, baixo poder estatístico, n dos grupos diferem significativamente
Lim e Lee (2013)	Série de casos Análise longitudinal N=5 casos	3,4 anos	3 diagnósticos neonatais e 2 aos 7 anos 40% sexo masculino	Alto risco. Estudo descritivo, não comparativo, baixo poder estatístico, sem grupo controle, relato seletivo de desfecho.
Yap e Naughten (1998)	Série de casos retrospectiva N=25, sendo 21 diagnosticados no programa de triagem neonatal e 4 diagnosticados tardiamente	Casos diagnosticados no período de 25 anos	12 sexo feminino e 13 sexo masculino, sem dados sobre média/mediana de idade	Alto risco. Estudo descritivo, não comparativo baixo poder estatístico, escassez de variáveis de base para ajudar na interpretação dos achados.

Desfechos avaliados pelos estudos



Concentrações plasmáticas de homocisteína

Os três estudos reportaram dados sobre o desfecho. Entretanto, o estudo de Yap e Naughten (4) reportou como proporção de participantes com níveis de homocistina livre $>$ ou \leq que $11\mu\text{mol/L}$. Yap e Naughten (4) identificaram altas proporções de pacientes com concentrações plasmáticas de homocistina livre $\leq 11\mu\text{mol/L}$ (83,3%) quando comparadas aos participantes que apresentaram concentrações superiores (16,7%).

Lim e Lee (2) identificaram uma manutenção dos níveis de homocisteína ao longo do período de 3,4 anos de seguimento. Dessa forma, os níveis de homocisteína total variaram de $34,3 \pm 52,6$ (mínimo-máximo: $13-78,6\mu\text{mol/L}$) no início do estudo a $45,9$ (mínimo-máximo: $17,6-65,0\mu\text{mol/L}$) (análise estatística não realizada) durante o período de seguimento.

No estudo de Purcell e cols. (3), foram analisadas 104 amostras de 36 pacientes diagnosticados no período neonatal, sendo a média de $91,1\mu\text{mol/L}$, mediana $79\mu\text{mol/L}$ e amplitude entre 5 e $269\mu\text{mol/L}$. Já nas 8 amostras mensuradas nos 12 pacientes com diagnóstico tardio, a média de homocisteína foi $88,5\mu\text{mol/L}$, mediana $71,5\mu\text{mol/L}$ e amplitude entre 9 e $202\mu\text{mol/L}$ ($p=0,933$ entre os grupos). As tabelas abaixo resumem os achados para o desfecho.

Tabela 5 – Resultados do desfecho concentração plasmática de homocisteína após tratamento no estudo de Purcell e cols. (3)

*Ao longo de diferentes momentos da vida até os 18 anos de idade; Mín- máx.: mínimo- máximo; † Valor

Estudo	Idade no diagnóstico		Número de amostras*		Homocisteína total mmol/L (Média; mín-máx.)		Valor de p †
	NSD	LD	NSD	LD	NSD	LD	NSD vs. LD
Purcell e cols.	36 (Média: 5.09 anos)	12	104	8	91,1 (5–269)	88,5 (9–202)	0,933

de p entre a diferença dos valores de homocisteína total alcançado após o diagnóstico entre os dois grupos. NSD: pacientes diagnosticado no teste de triagem neonatal; LD: pacientes com diagnóstico tardio. Valor de referência para homocisteína total: $<100-120\text{mmol/L}$.



Tabela 6 – Resultados do desfecho concentração plasmática de homocisteína no estudo de Lim e Lee (2)

Estudo	Idade no diagnóstico	Homocisteína total Basal - mmol/L (Média; mín-máx.)	Homocisteína total Amplitude no período de 3.4 anos - mmol/L após tto. (mín-máx.)	Valor de p
Lim e Lee	3 NSD; 2 LD (7 anos)	34,3 ± 52,6 (13–78,6)	17,6-65,0 *As médias e DP para cada paciente, no período, variaram entre 34,3 ± 10,6 e 57,8 ± 8,6	NR

NSD: pacientes diagnosticado no teste de triagem neonatal; LD: pacientes com diagnóstico tardio.

Tabela 7 – Resultados do desfecho concentração plasmática de homocistina livre no estudo de Yap e Naughten (4)

Estudo	Idade no diagnóstico	Homocisteína total Basal - mmol/L (Média; mín-máx.)	Homocistina livre após tratamento	Valor de p
Yap e Naughten	21 NSD e 4 tardio (NR)	NR	≤11 µmol/L: 15/15 (83,3%) > 11 µmol/L: 3/18 (16,7%)	NR

Densidade mineral óssea (DMO)

No estudo de Lim e Lee (2), foram realizadas medidas seriadas de DMO da coluna lombar, cabeça do fêmur, corpo total e composição corporal. Todos os cinco pacientes avaliados apresentavam valores normais de DMO quando comparados à população coreana. O Z escore para coluna lombar foi $-0,6 \pm 0,5$, cabeça do fêmur $-1,1 \pm 0,2$ e corpo total $1,8 \pm 1,5$ no ano zero. Após 3,4 anos, o escore Z para coluna lombar foi $-0,4 \pm 0,6$, cabeça do fêmur $-1,2 \pm 0,6$ e corpo total $1 \pm 1,3$, demonstrando a manutenção da DMO com o tratamento durante o período de seguimento. A tabela 8 abaixo resume os achados do estudo de Lim e cols.

Yap e Naughten (4) não avaliaram o desfecho DMO. Entretanto, foram descritos dois pacientes com osteoporose, uma paciente do Grupo 2 (sem adesão ao tratamento) e um paciente do Grupo 3 (diagnóstico tardio), enquanto nenhum paciente do Grupo 1 (diagnóstico



na triagem neonatal) desenvolveu esta alteração. Purcell e cols. não reportaram dados para esse desfecho.

Tabela 8 – Desfechos de Densidade Mineral Óssea (DMO) mensurados por score Z

Estudo	DMO da coluna lombar n:5		DMO da cabeça do fêmur n:5		DMO do corpo total n:5	
	Basal	Após 3.4 anos	Basal	Após 3.4 anos	Basal	Após 3.4 anos
Lim e Lee (2)	-0.6 ±0.5	-0.4±0.6	-1.1±0.2	-1.2±0.6	1.8±1.5	1.0±1.3

Segurança

O parâmetro utilizado como indicador de segurança foi o nível plasmático de metionina, além de eventos adversos decorrentes do uso da FMIM. No estudo de Yap e Naughten (4), a metionina mostrou variação média entre 47 e 134 $\mu\text{mol/L}$, níveis considerados não tóxicos.

No estudo de Purcell e cols. (3), a metionina foi verificada 237 vezes nos pacientes com diagnóstico por triagem neonatal, com média de 72,6 $\mu\text{mol/L}$, mediana 62,5 $\mu\text{mol/L}$ e amplitude entre 3 e 600 $\mu\text{mol/L}$. Nas 25 amostras dos pacientes com diagnóstico tardio, a média de metionina foi 119,6 $\mu\text{mol/L}$, mediana de 99,2 $\mu\text{mol/L}$ e amplitude entre 10 e 324 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,165$).

Lim e Lee (2) não reportaram esse desfecho. Entretanto, como eventos relacionados à segurança, reportaram quatro faturas ocorridas em três pacientes. A Tabela 9 abaixo resume os achados dos desfechos.



Tabela 9 – Níveis plasmáticos de metionina

Estudo	Idade no diagnóstico		Número de amostras*		Metionina $\mu\text{mol/L}$ (Média; mín-máx.)		Valor de p †
	NSD	LD	NSD	LD	NSD	LD	NSD vs. LD
Purcell et al. (3)	12	36	237	25	72,6 (3–600)	119,6 (10–324)	0.165
Yap e Naughten (4)	25		NR		(47 - 134)		NR

NSD: pacientes diagnosticado no teste de triagem neonatal; LD: pacientes com diagnóstico tardio. *Ao longo de diferentes momentos até 18 anos de idade; † Valor de p entre a diferença dos valores de homocisteína total alcançado após o diagnóstico entre os dois grupos. NSD: pacientes diagnosticado no teste de triagem neonatal.

Eventos Tromboembólicos

O estudo de Lim e Lee (2) descreveu a ocorrência de um evento tromboembólico (isquemia mesentérica) em um paciente em uso de FMIM aos 11 anos de idade, quatro anos após o diagnóstico. No estudo de Yap e Naughten (4) nenhum evento tromboembólico ocorreu durante o período avaliado nos 23 pacientes não responsivos à piridoxina em terapia nutricional com FMIM avaliados. Esse desfecho não foi investigado no estudo de Purcell e cols. A Tabela 10 abaixo resume os achados para esse desfecho.

Tabela 10 – Resultados dos estudos para o desfecho eventos tromboembólicos

Desfecho	Grupo	Yap e Naughten (4)	Lim e Lee 2013 (2)	Purcell e cols (3)
Tromboembolismo	NSD	0	0	NR
	LD	0	1	NR

NSD: pacientes diagnosticado no teste de triagem neonatal; LD: pacientes com diagnóstico tardio.

Estado nutricional



Purcell *e cols.* (3) descreveram os resultados dos pacientes de seu estudo. As avaliações dietéticas incluíram a prescrição do total de proteínas ingeridas, incluindo proteínas naturais e sintéticas. Em relação ao aspecto nutricional os pacientes com HCU eram mais altos e com maior peso que a população em geral. Não houve diferença significativa entre IMC ou taxa de crescimento entre os pacientes com diagnóstico tardio ou precoce quando controlado para adequado controle metabólico.

Subluxação de Cristalino

No estudo de Yap e Naughten (4), seis pacientes apresentavam subluxação de cristalino: dois pacientes do Grupo 2 e quatro pacientes do Grupo 3, nenhum paciente no Grupo 1. Esses dados sugerem que o bom controle metabólico pode prevenir esta complicação nessa população. A Tabela 11 resume os achados.

Tabela 11 – Resultados para o desfecho subluxação do cristalino.

Estudo	Desfecho	Grupo 1 (n:18)	Grupo 2 (n:3)	Grupo 3 (n:4)
Yap e Naughten (4)	Subluxação de Cristalino	0	2	4

Grupo 1: teste de triagem neonatal com boa adesão ao tratamento; Grupo 2: pacientes com má adesão ao tratamento; Grupo 3: pacientes com diagnóstico tardio, que não haviam sido identificados pela triagem neonatal.

Deficiência Intelectual

No estudo de Yap e Naughten (4), quatro pacientes apresentavam deficiência intelectual: dois pacientes do Grupo 2 e dois pacientes do Grupo 3, nenhum paciente no Grupo 1. Esses dados sugerem que o bom controle metabólico pode prevenir esta complicação nessa população. A tabela 12 resume esses achados.



Tabela 12 – Resultados para o desfecho deficiência intelectual.

Estudo	Desfecho	Grupo 1 (n:18)	Grupo 2 (n:3)	Grupo 3 (n:4)
Yap e Naughten (4)	Deficiência intelectual	0	2	2

Grupo 1: teste de triagem neonatal com boa adesão ao tratamento; Grupo 2: pacientes com má adesão ao tratamento; Grupo 3: pacientes com diagnóstico tardio, que não haviam sido identificados pela triagem neonatal.



6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação da fórmula metabólica isenta em metionina para tratamento da homocistinúria clássica (HCU) em pacientes não responsíveis à piridoxina, a Secretaria Executiva da CONITEC elaborou um modelo de impacto orçamentário. O primeiro ano assumido para a incorporação da FMIM foi 2019 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2019 até 2023).

A HCU ocorre em todo o mundo, mas a prevalência varia muito dependendo da etnia e do método de averiguação. No Brasil, não existem dados publicados até o momento sobre a epidemiologia da HCU. Com base na incidência de HCU em nascimentos detectados por triagem neonatal ou estimativas de pacientes clinicamente confirmados em bancos de dados internacionais, estima-se a incidência de 1:200.000 a 1:300.000 recém-nascidos vivos com HCU no país (10, 11).

Para o cálculo da população elegível ao tratamento com FMIM assumiu-se a incidência de 1 caso de HCU a cada 250.000 nascidos vivos no Brasil. O número de nascidos vivos por ano foi extraído do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (23). A proporção de incidência de HCU em nascidos vivos foi aplicada desde o ano de 1969 até 2023, resultando no número estimado de pacientes com HCU no Brasil, que teriam em 2019, primeiro ano proposto nesse modelo de impacto orçamentário, no máximo 50 anos de idade. À população calculada foi aplicado um desconto de 18%, baseado nos dados da tese de Poloni (2016) (24), que avaliou 67 pacientes brasileiros diagnosticados com HCU e detectou que 82% eram não responsíveis à piridoxina. Posteriormente, aplicou-se a taxa de mortalidade de 20% relatada por Mudd e col. (1985) (6), ocasionada, principalmente, pela ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com HCU não responsíveis à piridoxina. A Tabela 13 apresenta os cálculos de população que serão utilizados posteriormente para estimar o impacto orçamentário do Cenário 1.

Tabela 13 - Estimativa da população com HCU elegível ao tratamento com FMIM no Brasil com base em dados epidemiológicos internacionais.

Ano	População HCU ¹	Não responsíveis à piridoxina (82%) ²	População elegível ao tratamento com FMIM Desconto da taxa de mortalidade (20%) ³
2019	723	593	474
2020	733	601	481
2021	743	610	488
2022	753	618	494



2023	763	626	501
-------------	-----	-----	------------

Fonte: ¹Tabela IBGE (Brasil, 2018) 1:250.000 nascidos vivos; ²Poloni (2016); ³Mudd e col., (1985).

Em consulta a especialistas esses números foram considerados superestimados, pois a HCU não é incluída na triagem neonatal pública e existe uma elevada taxa de subdiagnóstico da doença. A informação da Associação Brasileira de Homocistinúria é de que existiam em 2016 apenas 80 pacientes diagnosticados com HCU no Brasil. Com base nessa informação, foi calculada uma nova população baseada na estimativa de subdiagnóstico no Brasil. Pelos dados epidemiológicos calculados na tabela 5, em 2016 foram estimados 454 pacientes, enquanto a informação da Associação Brasileira de Homocistinúria cita 80, assim, estimamos em 17,6% o número de pacientes diagnosticados em relação à estimativa epidemiológica. A tabela 14 apresenta a população elegível ao tratamento com FMIM com base nos dados epidemiológicos e a população elegível ao tratamento com FMIM com base na estimativa de subdiagnóstico. Essas duas composições populacionais embasarão os cálculos de impacto orçamentário do Cenário 1 e do Cenário 2, respectivamente.

Tabela 14 - Estimativa da população com HCU elegível ao tratamento com FMIM no Brasil com base em dados epidemiológicos internacionais e estimativa de subdiagnóstico no Brasil.

População elegível ao tratamento com FMIM		
Ano	Cenário 1	Cenário 2 ¹
	Dados epidemiológicos internacionais	Estimativa com subdiagnóstico
2016	454	80
2017	461	81
2018	468	82
2019	474	84
2020	481	85
2021	488	86
2022	494	87
2023	501	88

Fonte: ¹Baseada na estimativa de subdiagnóstico de aproximadamente 17,6%.

A mediana de idade de pacientes com HCU no Brasil, segundo o estudo de Poloni (2016) foi de 19 anos (24), assim, com base na estimativa de peso de brasileiros nessa faixa etária, assumiu-se um peso médio de 60 Kg para pacientes brasileiros com HCU (25).

As apresentações comerciais de FMIM disponíveis são a HCYSMED A PLUS (para pacientes com menos de 1 ano) e HCYSMED B PLUS (para pacientes com mais de 1 ano), fabricados pela ComidaMed e XMET MAXAMUM fabricada pela Danone. A fórmula HCYSMED



A PLUS foi desconsiderada nos cálculos desse modelo de impacto orçamentário pois foi descrito somente um paciente brasileiro diagnosticado no período neonatal (24) e que atualmente teria mais de um ano de vida.

Para estimar o custo de tratamento com FMIM foi feita uma pesquisa de preços nas bases BPS/SIASG para encontrar o menor preço praticado para nos últimos 6 meses (26). O preço assumido para HCYSMED B PLUS, lata de 500g, foi embasado em compra pública realizada pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal em 22/03/2018, no valor de R\$ 1.510,00. Não foram encontradas compras recentes de XMET MAXAMUM, então o valor assumido foi o disponibilizado no *site* da empresa de R\$ 688,00 por lata de 500g (27). A diferença de preços se deve principalmente à quantidade de proteínas (livre de metionina) disponíveis em cada FMIM. A HCYSMED B PLUS tem 73 g de proteína a cada 100 g de fórmula, já a XMET MAXAMUM tem 39 g de proteína a cada 100 g de fórmula, segundo as informações disponíveis nos rótulos dos produtos. A posologia recomendada para a faixa etária analisada é de 1g de proteína para cada Kg do paciente por dia (28). Com base nesses dados foi realizado o cálculo do custo anual por paciente elegível ao tratamento com FMIM, detalhado na tabela 15.

Tabela 15 - Estimativa do custo anual de tratamento de pacientes com HCU com uso de FMIM.

FMIM	Preço LT de 500g	Percentual de proteínas	Posologia	Peso do paciente (Kg)	Gramas de FMIM por paciente/dia	Nº de latas/ano	Custo anual por paciente
HCYSMED B PLUS	R\$ 1.510,00	73%	1 g/Kg/dia	60	82,19g	60	R\$ 90.600,00
XMET MAXAMUM	R\$ 688,00	39%	1 g/Kg/dia	60	153,85g	112,31	R\$ 77.267,69

Cada paciente elegível consumirá cerca de 60 latas de HCYSMED B PLUS por ano a um custo aproximado de R\$ 90.600,00, ou, cerca de 112 latas de XMET MAXAMUM por ano a um custo aproximado de R\$ 77.267,69. Para os custos se equivalerem entre as fórmulas a HCYSMED B PLUS deveria ter um desconto de aproximadamente 14,16% no seu valor unitário. A formulação mais cara não será excluída da avaliação de impacto orçamentário, ambas as FMIM serão aplicadas à população total.

Para o cálculo de impacto orçamentário foram assumidas, de forma conservadora, as seguintes premissas: foram avaliados apenas o custo com as fórmulas; não foram avaliados custos de acompanhamento nem de redução de eventos clínicos; a difusão de mercado e a adesão foram consideradas como 100% em todos os anos

CENÁRIO 1



O Cenário 1 avalia o impacto orçamentário da incorporação de uma ou outra FMIM utilizando como referência o cálculo da população elegível descrito na Tabela 13 (Cenário 1) que avalia a estimativa epidemiológica da incidência de HCU em recém nascidos no Brasil.

Com a utilização de H HCYSMED B PLUS em toda a população elegível no Cenário 1, o impacto orçamentário estimado é de aproximadamente R\$ 43 milhões em 2019 e R\$ 221 milhões após os cinco anos propostos após a incorporação (tabela 16).

Com a utilização de XMET MAXAMUM em toda a população elegível no Cenário 1, o impacto orçamentário estimado é de aproximadamente R\$ 36,6 milhões em 2019 e R\$ 188 milhões após os cinco anos propostos após a incorporação (tabela 16).

Tabela 16- CENÁRIO 1- Estimativa do impacto orçamentário na população com HCU elegível ao tratamento com FMIM (HCYSMED B PLUS ou XMET MAXAMUM) calculado com base em dados epidemiológicos internacionais.

Ano	População elegível	HCYSMED B PLUS	XMET MAXAMUM
2019	474	R\$ 42.975.131,53	R\$ 36.651.095,37
2020	481	R\$ 43.580.264,00	R\$ 37.167.179,14
2021	488	R\$ 44.182.318,05	R\$ 37.680.637,49
2022	494	R\$ 44.781.097,78	R\$ 38.191.303,36
2023	501	R\$ 45.375.907,35	R\$ 38.698.583,30
TOTAL		R\$ 220.894.718,72	R\$ 188.388.798,66

CENÁRIO 2

O Cenário 2 avalia o impacto orçamentário da incorporação de uma ou outra FMIM utilizando como referência o cálculo da população elegível descrito na Tabela 17 (Cenário 2) que considera a estimativa de subdiagnóstico no Brasil (17,6%) em relação ao número de pacientes registrados pela Associação Brasileira de Homocistinúria.

Tabela 17 - CENÁRIO 2- Estimativa do impacto orçamentário na população com HCU elegível ao tratamento com FMIM (HCYSMED B PLUS ou XMET MAXAMUM) calculado com base na estimativa de subdiagnóstico no Brasil.

Ano	População elegível	HCYSMED B PLUS	XMET MAXAMUM
2019	84	R\$ 7.565.661,29	R\$ 6.452.331,00
2020	85	R\$ 7.672.193,30	R\$ 6.543.186,22
2021	86	R\$ 7.778.183,37	R\$ 6.633.579,24
2022	87	R\$ 7.883.597,00	R\$ 6.723.480,65
2023	88	R\$ 7.988.311,69	R\$ 6.812.785,98
TOTAL		R\$ 38.887.946,64	R\$ 33.165.363,08



Com a utilização de H HCYSMED B PLUS em toda a população elegível no Cenário 2, o impacto orçamentário estimado é de aproximadamente R\$ 7,5 milhões em 2019 e R\$ 38,9 milhões após os cinco anos propostos após a incorporação (tabela 17).

Com a utilização de XMET MAXAMUM em toda a população elegível no Cenário 2, o impacto orçamentário estimado é de aproximadamente R\$ 6,5 milhões em 2019 e R\$ 33,1 milhões após os cinco anos propostos após a incorporação (tabela 17).

A principal limitação dessa avaliação de impacto orçamentário é a incerteza quanto à população elegível ao tratamento devido à falta de dados publicados no Brasil. Essa incerteza reflete a grande amplitude nos gastos estimados para os dois cenários propostos. A diferença da dieta recomendada entre pacientes também é uma variável que não foi explorada nessa avaliação, assim como os custos com outros medicamentos.

Devido às diferenças de custo unitário e quantidade de proteína de cada FMIM avaliada, houve um menor impacto orçamentário para o uso de XMET MAXAMUM. Para os custos se equivalerem entre as fórmulas, a HCYSMED B PLUS deveria ter um desconto de aproximadamente 14,16% no seu valor unitário.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HCU é uma doença rara que não está incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal e sem tratamento curativo. Existe uma clara escassez de evidências científicas disponíveis e as evidências identificadas têm limitantes metodológicos importante que inviabilizam qualquer conclusão definitiva acerca da eficácia e segurança da FMIM (baixa qualidade metodológica). Além disso, nos estudos identificados, poucos eventos clínicos foram definidos como desfecho e nenhum estudo avaliou o efeito da FMIM em outros desfechos clinicamente relevantes, tais como sobrevida, qualidade de vida e convulsão em pacientes com HCU tratados com essa intervenção.

Apenas um estudo observacional, do tipo série de casos, demonstrou benefício relacionado ao uso de FMIM e a densidade mineral óssea (2), identificando uma manutenção da média de densidade durante o período de seguimento de 3,4 anos. A DMO dos pacientes avaliados permaneceu dentro dos níveis de normalidade em relação à população geral, entretanto, o mesmo estudo identificou ocorrência alta de fratura nos participantes. A fisiopatologia da osteoporose precoce nestes pacientes ainda não está bem compreendida. O aumento da homocisteína plasmática pode ser uma das causas. Baixas quantidades de ligações cruzadas de colágeno foram encontradas em pacientes com HCU (17) e a homocisteína é conhecida por interferir na formação dessas ligações de colágeno e fibrilas *in vitro* (18). A outra possibilidade é a deficiência de cisteína ou a elevação da metionina plasmática, que ocorre na HCU e perturba a configuração normal das microfibrilas (19, 20). Matriz anormal e composição óssea alterada, juntamente com níveis alterados de metionina e sulfato inorgânico total, também foram encontrados em um modelo animal de hiperhomocisteinemia (21). Como as ligações cruzadas de colágeno são importantes para a estabilidade e a força da matriz óssea, os pacientes com HCU são propensos a formações ósseas frágeis.

Reduzir a ingestão de um substrato quando há deficiência enzimática é um princípio de tratamento bem estabelecido em doenças metabólicas hereditárias (22). No caso da HCU, a restrição do aminoácido essencial metionina reduz a produção do precursor na rota da transulfuração (figura 1), assim reduzindo a produção de homocisteína (1). Os pacientes responsivos à B6 apresentam um bom controle apenas com a utilização de piridoxina. O diagnóstico precoce e o consumo de dieta com restrição de metionina associado ao uso de suplemento de aminoácidos (FMIM) podem prevenir as complicações da homocistinúria em pacientes não responsivos à piridoxina. (1, 22)



A quantidade de metionina diária a ser tolerada para atingir controle adequado varia entre cada paciente, mas tende a permanecer constante ao longo da vida (22), e depende de vários fatores: grau de atividade residual da CBS, responsividade à piridoxina, uso ou não de betaína, além da idade e taxa de crescimento do paciente. (1)

Dessa forma, a recomendação é condicional a favor da inclusão da FMIM no SUS. Frisa-se que é possivelmente segura, uma vez que estudos já apresentam tempo de seguimento importante que corrobora essa conclusão. A recomendação condicional a favor da inclusão sustenta-se, também, pela preferência da sociedade (muito clara na reunião de escopo realizada) e pela ausência de alternativa de tratamento.

A dificuldade de controle metabólico em pacientes não responsivos à piridoxina corrobora para que clinicamente se somem esforços para a regularização dos níveis plasmáticos de homocisteína e metionina. A FMIM tem sua inclusão facilitada no dia a dia dos pacientes se inserida desde o início do diagnóstico, facilitando o tratamento de crianças e jovens que não podem deixar de ter uma nutrição completa e adequada para seu quadro. Ressalta-se, ainda, a importância do controle clínico para a regularização dos níveis de metionina e homocisteína, que, logo, parecem ser os itens que se relacionam ao fenótipo desfavorável da HCU.

Por fim, tão importante quanto a inclusão da FMIM no SUS, é a necessidade de implementar políticas de saúde e educacionais no Brasil que permitam o diagnóstico precoce e acompanhamento dos pacientes a fim de possibilitar o início precoce do tratamento e o aconselhamento genético. Além disso, sugere-se a criação de um registro nacional a fim de serem geradas evidências adicionais que permitam a identificação do perfil de pacientes com HCU que mais se beneficiam com o tratamento com a FMIM.



8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, realizada no dia 14 de junho de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica. Foram considerados vários fatores como a dificuldade no diagnóstico, as fragilidades encontradas nas evidências disponíveis, a ausência de dados para os desfechos considerados clinicamente relevantes. De forma que ainda permanecem incertezas em relação a real eficácia da fórmula no retardo da progressão da doença.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



9. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de recomendação da CONITEC “Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 38/2018 entre os dias 06/07/2018 e 25/07/2018.

Foram recebidas 10 contribuições técnico-científicas e 736 contribuições de 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.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da CONITEC (<http://conitec.gov.br>).

CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

O formulário para 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: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Perfil dos participantes

Das 10 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, as regiões Sudeste (n = 8), Centro-Oeste (n= 1) e Sul (n= 1) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições.



Ainda em relação à origem das contribuições, os profissionais de saúde (n= 6), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 2).

Evidência clínica

Das 10 contribuições, 6 descreveram algo no item “Descreva sua contribuição”, sendo todas com argumentação técnico-científica, reforçando a discordância em relação à decisão desfavorável à incorporação e citando evidências de utilização da fórmula metabólica isenta de metionina no tratamento da homocistinúria clássica.

Avaliação econômica

Dentre as contribuições, foram identificadas 2 alusivas à avaliação econômica sobre a incorporação da tecnologia, relatando que a análise econômica apresentada no parecer fora simplista e não levou em consideração a economia gerada com redução de custos por incapacitação e mortalidade. A outra faz referência ao valor utilizado no estudo, já que é oriundo de uma única licitação e não reflete o potencial valor para quantidades maiores normalmente encontradas em licitações de programas de saúde pública, quando se tem um número conhecido de pacientes e, portanto, previsibilidade. A experiência demonstra que quando há concorrência de fato, os valores seguem diminuindo.

Análise de impacto orçamentário

Foram identificadas 2 contribuições para a análise de impacto orçamentário, fazendo referência aos valores utilizados no relatório estarem muito elevados.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 10 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, (100%) discordam parcial ou totalmente da não incorporação da tecnologia, como segue:

“A utilização de fórmulas metabólicas isentas de metionina para homocistinúria clássica é extremamente difundida no meio acadêmico e dentre os especialistas que tratam a enfermidade em todo o mundo como a forma mais eficaz e menos custosa. Há sim, diferentemente do apontado pela CONITEC, diversos estudos comprovando a validade da sua incorporação em programas de saúde pública.”



“As justificativas apresentadas estão em desacordo com as atuais diretrizes internacionais de tratamento da homocistinúria clássica e com o perfil de pacientes observado no país.”

“A população que depende desta fórmula não pode ser prejudicada porque a grande maioria é saudável, elas podem não estar em grande número nas estatísticas, mas são provas vivas incontestáveis, e o SUS tem que continuar a fornecer aos necessitados nem que fosse uma só pessoa, e garantir sua sobrevivência.”

“Para pacientes não responsivos à piridoxina, uma dieta restrita em metionina e consequentemente de proteína é necessária. A quantidade de proteína na dieta, para manter o nível de homocisteína adequada ao tratamento, é menor que o mínimo recomendado para manter o crescimento e desenvolvimento. Devido a restrição proteica, grupos de alimentos são excluídos ou muito restritos, como carnes, leite e derivados, leguminosas, oleaginosas e ovos, impactando na oferta de vitaminas e minerais. A suplementação dietética com fórmula de aminoácidos isenta de metionina, enriquecida de vitaminas minerais e cisteína é necessária, devido a restrição proteica imposta para tratamento adequado.”

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 3 contribuições além dos aspectos citados, a seguir:

“Há que se avaliar que a incorporação das fórmulas para homocistinúria, além de beneficiar a todos os pacientes com tal erro inato, poderá ser facilmente assumido pela Rede Nacional de Triagem Neonatal, que já conta com estrutura e equipe multiprofissional para prestar os serviços necessários, necessitando-se pouca adaptação e/ou treinamento específico.”

“Evidências clínicas poderão ser obtidas no IGEIMM São Paulo com os profissionais que atendem os pacientes com homocistinúria clássica, e no HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE com pesquisadores da área.”

“Fórmula metabólica isenta em metionina. O enquadramento dessas fórmulas isentas de registro – perante a ANVISA, pode trazer prejuízos ao paciente e à instituição compradora, visto que a administração pública muitas vezes desconhece que a fórmula está enquadrada nessa categoria e no momento da compra, que normalmente se dá através de certame público, não solicita documentos mínimos necessários para avaliar qualitativamente a fórmula a ser adquirida, como rótulo, ficha técnica, pareceres satisfatórios de inspeção na unidade



fabril. Nesse sentido, a instituição pública pode adquirir um produto de baixa qualidade e colocar em risco a saúde dos indivíduos assistidos.

Anexos

Em todo o formulário, foram incluídos 4 anexos às contribuições, sendo 3 nas evidências clínicas e um na avaliação econômica, todos reforçando as evidências de uso da tecnologia na indicação proposta.

CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 736 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação.

Perfil dos participantes

Das 736 contribuições recebidas de experiência ou opinião as regiões Sudeste (n = 424), Nordeste (n= 138) e Sul (n= 133) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições.

Ainda em relação à origem das contribuições, o familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 554) contemplaram a maioria das contribuições, seguidos dos interessados no tema (n=131), profissionais de saúde (n=34) e os pacientes (n= 15).

Em relação às características demográficas, foram recebidas principalmente contribuições de indivíduos do sexo feminino (n = 478), na faixa etária de 25 a 39 anos (n= 320) e autodeclarados de cor branca (n= 500).

Das 736 contribuições, 734 foram feitas por pessoas físicas e 2 por pessoa jurídica (grupos/associação/organização de pacientes).

Experiência com a tecnologia

Positivas



Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

“Esses suplementos são os únicos que conseguem suprir a carga de proteínas necessárias para sobrevivência e manutenção da saúde, pois o paciente tem intolerância aos aminoácidos lisina e triptofano, que quando consumidos são sintetizados em ácido danoso ao cérebro, é necessária uma dieta rígida em baixa proteína, o que restringe o acesso à todas as demais proteínas, somente através destes suplementos inexistentes no Brasil é possível consumir o nível mínimo de proteínas em segurança.”

“Com o uso da fórmula, minha filha consegue ter uma vida saudável, pois os riscos que ela corre se não tomar a fórmula, é gravíssimo, pode ter várias doenças! Volto a frisar fórmula e alimentos hipoproteicos são essenciais para que nossos pacientes tenham uma vida saudável!”

Negativas

“O grande problema é que existem fórmulas diferentes e cada uma com sabor específico. É muito importante a escolha pela nutricionista em conjunto com o paciente para que não haja rejeição. Quando vem uma fórmula com o sabor que não agrada o paciente cria resistência para usá-la. O ideal é escolhermos juntamente com a nutricionista a fórmula com o sabor de sua preferência.”

“Alto custo.”

Experiência com outra tecnologia

“Betaína anidra, piridoxina, vitamina b12 e ácido fólico.”

Tais experiências foram coletadas de forma estratificada em positivas e negativas.

Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

“Diminuição dos níveis de homocisteína no sangue.”

“Aliados à dieta e ao uso da fórmula de aminoácidos isenta de metionina, ajudam a diminuir a homocisteína no sangue.”

“Com estes medicamentos aliados à fórmula e os alimentos hipoproteicos a doença consegue ser controlada.”



Negativas

“Os efeitos negativos só acontecem quando não se tem todo o tratamento em conjunto, ou seja, dieta, fórmula, medicamentos e alimentos hipoproteicos”.

“Não existe efeitos negativos no uso da fórmula, dos medicamentos e dos alimnetos para pessoas que necessitam deles, como pessoas portadoras de Homocistinúria.”

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 736 contribuições recebidas de cunho experiência ou opinião, (98%) discordam parcial ou totalmente da não incorporação da tecnologia, como segue:

“Nenhum ser humano pode viver sem proteína. Se o paciente não pode consumir proteína ele precisa ser suplementado. um protocolo clínico precisa proteger o paciente, garantir tratamento capaz de dar a ele condições de vida com qualidade. Em todos os países o tratamento inclui a suplementação que sem duvida alguma ajuda a manter a saúde do paciente e a manter baixo os níveis de homocisteína no sangue. É esta a recomendação dos profissionais que pesquisam sobre a doença e que acompanham os pacientes. o parecer da CONITEC vai contra as recomendações de profissionais do mundo inteiro sobre a suplementação e é uma condenação para os pacientes.”

“As fórmulas metabólicas são os únicos alimentos totalmente seguros que os pacientes podem consumir para suprir as deficiências nutritivas e necessidades fisiológicas, em nosso país não há pesquisa nem suporte aos seus cidadãos que necessitam deste tipo de tratamento e atenção, e nos privar de receber apoio e suporte de quem realmente se importa com estas necessidades é um absurdo.”

Das opiniões favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, pela descrição da justificativa, entende-se que a contribuição é de não concordância com a recomendação preliminar.

3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a CONITEC entendeu que as evidências disponíveis sobre a utilização da FMIM apontam benefícios na redução de eventos tromboembólicos e na sobrevida de pacientes com Homocistinúria clássica, mesmo quando diagnosticados tardiamente. Além disso, sugere-se a avaliação da



inclusão da Triagem Neonatal Expandida (por “tandem”) no SUS para o diagnóstico precoce da HCU e de outras doenças metabólicas



10. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS da fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 437/2019.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 32, DE 23 DE JULHO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar a fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE SUBSTITUTA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



12. REFERÊNCIAS

1. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(1):49-74.
2. Lim JS, Lee DH. Changes in bone mineral density and body composition of children with well-controlled homocystinuria caused by CBS deficiency. *Osteoporos Int*. 2013;24(9):2535-8.
3. Purcell O, Coughlan A, Grant T, McNulty J, Clark A, Deverell D, et al. Growth Patterns in the Irish Pyridoxine Nonresponsive Homocystinuria Population and the Influence of Metabolic Control and Protein Intake. *J Nutr Metab*. 2017;2017:8570469.
4. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis*. 1998;21(7):738-47.
5. Garland J, Prasad A, Vardy C, Prasad C. Homocystinuria: Challenges in diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 1999;4(8):557-62.
6. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(1):1-31.
7. De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G. Clinical aspects of cystathionine beta-synthase deficiency: how wide is the spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria. *Eur J Pediatr*. 1998;157 Suppl 2:S67-70.
8. Gaustadnes M, Wilcken B, Oliveriusova J, McGill J, Fletcher J, Kraus JP, et al. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Australian patients: genotype-phenotype correlations and response to treatment. *Hum Mutat*. 2002;20(2):117-26.
9. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998;158(19):2101-6.
10. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):1-3.
11. Wilcken B, Turner G. Homocystinuria in New South Wales. *Arch Dis Child*. 1978;53(3):242-5.
12. Gaustadnes M, Ingerslev J, Rütiger N. Prevalence of congenital homocystinuria in Denmark. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1513.
13. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr*. 2004;144(6):830-2.
14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
15. 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*. 2008;336(7650):924-6.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.
17. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1315(3):159-62.
18. Jackson SH. The reaction of homocysteine with aldehyde: an explanation of the collagen defects in homocystinuria. *Clin Chim Acta*. 1973;45(3):215-7.
19. Majors AK, Pyeritz RE. A deficiency of cysteine impairs fibrillin-1 deposition: implications for the pathogenesis of cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2000;70(4):252-60.
20. Hill CH, Mecham R, Starcher B. Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocysteinemic chick model. *J Nutr*. 2002;132(8):2143-50.
21. Massé PG, Boskey AL, Ziv I, Hauschka P, Donovan SM, Howell DS, et al. Chemical and biomechanical characterization of hyperhomocysteinemic bone disease in an animal model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003;4:2.
23. BRASIL. IBGE. Séries Históricas e Estatísticas. População e Demografia. Projeção da população: Nascimentos (POP317). Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para - Revisão 2008. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 26 maio. 2018.



24. Poloni, Soraia. *Homocistinúria clássica no Brasil: um estudo clínico e genético com foco na investigação da relação entre composição corporal e metabolismo lipídico em pacientes tratados*. 2016. 134f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.
25. BRASIL. IBGE. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. Tabela 2645- Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade-Brasil e Grandes Regiões. Disponível em: < <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>>. Acesso em: 26 maio. 2018.
26. BRASIL. Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Disponível em: <www.bps.saude.gov.br>. Acesso em: 30 maio. 2018.
27. XMET MAXAMUM. Alimento em pó para dietas com restrição de metionina. Danone Nutrição especializada. Disponível em: < <http://www.danonenutricao.com.br/produtos/xmet-maxamum>>. Acesso em: 30 maio. 2018.
28. N. BLAU et al. (eds.), *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Capítulo: 3 - Sulphur Amino Acids - pg 43. Springer, Alemanha. 2014.