

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Fórmula metabólica isenta de metionina para homocistinúria clássica - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/07/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. NENHUM SER HUMANO PODE VIVER SEM PROTEÍNA. SE O PROTOCOLO PRETENDE FORNECER TRATAMENTO AOS PORTADORES DE HOMOCISTINÚRIA NÃO EXISTE TRATAMENTO SEM SUPLEMENTAÇÃO, UMA VEZ QUE A RESTRIÇÃO PROTEICA É SEVERA. ESTES PACIENTES PRECISAM SER SUPLEMENTADOS COM A FÓRMULA DE AMINOÁCIDOS PARA NÃO SOFREREM AS GRAVES CONSEQUENCIAS DA FALTA DE PROTEÍNA NO ORGANISMO. SEM A FÓRMULA NÃO HÁ TRATAMENTO ADEQUADO. ESTÃO DANDO UMA SENTENÇA DE MORTE AO PACIENTE QUE NÃO PODE INGERIR PROTEÍNA E QUE TAMBÉM NÃO PODE VIVER SEM ELA.</p> <p>2ª - Sim, VERIFICAR ARTIGOS E MANTER CONTATO COM OS PESQUISADORES: Henk J Blom, ida vanessa doederlein schwartz, ANDREW MORRIS, SORAIA POLONI, BEATRIZ FRANGIPANI, EFIGENIA LEITE, EUGENIA, EUGENIA RIBEIRO VALADARES, ANA MARIA MARTINS (IGEIM) SITE DA ASSOCIAÇÃO HCU NETWORK AUSTRALIA</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/07/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. 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.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
18/07/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A FÓRMULA É ESSENCIAL PARA TRATAMENTO DIETOTERÁPICO DE PACIENTES COM HOMOCISTINÚRIA</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/07/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. 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.</p> <p>2ª - Sim, Os benefícios do tratamento da homocistinúria clássica estão bem descritos na literatura. O tratamento desde o período neonatal, associado a um bom controle metabólico, é capaz de prevenir todas as manifestações clínicas. Em pacientes com diagnóstico tardio, o tratamento também é efetivo na redução da morbimortalidade. Importante redução de eventos vasculares, principal causa de mortalidade nestes pacientes, é descrita em pacientes tratados. Baixa densidade mineral óssea é comum em pacientes tratados com controle metabólico inadequado (Mol Genet Metab, v. 117, n. 3, p. 351-4, Mar 2016). Em estudo recente realizado em nosso grupo de pesquisa com pacientes de todo o país (https://lume.ufrgs.br/handle/10183/150704), verificamos que a grande maioria dos pacientes em acompanhados no país (n=61, 85%) possui a forma de homocistinúria clássica que não responde à piridoxina e apresentam mau controle metabólico (apenas 22% tinham homocisteína <100 mmol/L). Sendo assim, estes pacientes não respondem à suplementação de vitaminas (B6, B12 e ácido fólico) e necessitam de restrição dietética de metionina para atingir o controle metabólico adequado (homocisteína <100 µmol/L). Para atingir as necessidades proteicas e manter ou recuperar um estado nutricional adequado, estes pacientes necessitam de suplementação dos demais aminoácidos que não a metionina através da fórmula metabólica. A cisteína, aminoácido posterior ao bloqueio metabólico da homocistinúria clássica, também é suplementada na fórmula. A cisteína é fundamental para síntese proteica, de taurina e glutatona, um potente antioxidante. A taurina é o aminoácido mais abundante em tecidos animais e é utilizada na síntese de sais biliares, além de possivelmente atuar como antioxidante, estabilizador de membrana e neurotransmissor. As diretrizes internacionais de homocistinúria clássica publicadas recentemente (J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49-74) recomendam claramente que a restrição dietética de metionina e suplementação com fórmula metabólica é a opção terapêutica indicada para pacientes que não respondem ao tratamento com piridoxina. A betaína, utilizada frequentemente no Brasil como terapêutica para pacientes não responsivos, deve ser utilizada apenas como adjuvante no tratamento, uma vez que possui diversas desvantagens: é menos efetiva na prevenção de complicações, não normaliza os níveis de cisteína, que frequentemente está deficiente nestes pacientes, sua eficácia diminui ao longo do tempo e pode resultar em hipermetioninemia grave, com sérias consequências à saúde. (Mol Genet Metab. 2012;105(3):395-403, J Inherit Metab Dis. 2016;39(1):39-46., Mol Genet Metab, v. 88, n. 3, p. 201-7, Jul 2006). Dadas as evidências exibidas acima, em especial o perfil de pacientes brasileiros com a doença e as diretrizes de tratamento vigentes, recomendo veementemente a inclusão da fórmula metabólica isenta em metionina no rol de tratamento do SUS para homocistinúria clássica. A inclusão desta terapêutica permitirá melhor controle metabólico, o que resultará em menor morbimortalidade destes pacientes e menores taxas de incapacidade.</p> <p>3ª - Sim, A análise econômica apresentada no parecer é simplista e não leva em consideração economia gerada com redução de custos por incapacitação e mortalidade.</p> <p>4ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		5ª - Não	
23/07/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os indivíduos são tratados para manter concentrações normais ou quase normais de homocisteína plasmática usando terapia com vitamina B6 (piridoxina) (se for demonstrado que B6 responde), dieta restrita a metionina e suplementação com folato e vitamina B12. A terapia com betaína é geralmente adicionada ao regime terapêutico; em adolescentes e adultos, a betaína pode ser a principal forma de tratamento, mas é preferível manter uma dieta metabólica vitalícia. O uso do tratamento dietético é iniciado para os pacientes que não atingiram níveis ideais de homocisteína com a suplementação de piridoxina, ou seja, pacientes não respondedores. Para estes pacientes 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. Os pacientes devem permanecer com os níveis de homocisteína total em plasma no teste de responsividade à piridoxina abaixo de 100 µmol/L e em pacientes responsivos à vitamina B6 abaixo de 50 µmol/L. Na HCU, a restrição da ingestão do aminoácido essencial metionina (precursor da homocisteína) acaba por reduzir, também, a produção endógena de homocisteína. O produto cisteína é suplementado por meio da fórmula metabólica isenta de metionina. Como não é possível a realização de uma dieta restrita somente em metionina, acaba sendo prescrita dieta hipoproteica aos pacientes. Assim, reforça-se a necessidade do uso de suplemento de aminoácidos essenciais isento de metionina para evitar a ocorrência de desnutrição e de catabolismo proteico, que podem aumentar a homocisteína. Existe, portanto, recomendação condicional a favor da inclusão da fórmula metabólica para homocistinúria no SUS.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/07/2018	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, 3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO Erros inatos do metabolismo (IEM) são distúrbios em que há um bloqueio em algum ponto na via normal do metabolismo, causada por um defeito genético de uma enzima específica¹. No caso dos Distúrbios do metabolismo dos aminoácidos existe uma incapacidade do organismo de degradar certos aminoácidos e ácidos orgânicos ou a incapacidade de desintoxicação dos subprodutos de aminoácidos, que se acumulam no sangue e podem resultar em uma ampla variedade de complicações². Para evitar as consequências prejudiciais destes distúrbios, é necessário controlar a taxa do metabolismo do aminoácido agressor. Existem várias formas de realizar este controle, que são dependentes do tipo e gravidade do distúrbio, e entre elas estão: medicação, suplementação vitamínica, substituição enzimática, transplante de órgãos, e restrição da ingestão dietética do aminoácido agressor^{2,3}. O manejo dietético é parte integrante do controle das condições metabólicas em pacientes agudos e crônicos. Seu principal objetivo é limitar o nível sanguíneo do(s) aminoácido (s) ofensivo (s), ao mesmo tempo em que se oferece o restante dos nutrientes necessários para um crescimento e desenvolvimento adequados¹. O manejo dietético não irá curar o distúrbio metabólico, seu objetivo é manter os níveis plasmáticos de aminoácidos dentro dos limites aceitáveis, para se ter uma redução ou o desaparecimento dos sintomas, limitando as consequências graves e levando a um melhor prognóstico de saúde¹. A fim de manter os níveis plasmáticos de aminoácidos dentro dos limites aceitáveis, os distúrbios do metabolismo de aminoácidos são administrados principalmente pela alimentação de uma combinação de alimentos naturais, com substitutos comerciais protéicos, especialmente formulados¹. Os substitutos de proteínas contêm quantidades suficientes de todos aminoácidos necessários para permitir o crescimento e desenvolvimento normais, com a exceção do aminoácido (s) agressor^{1,2}.</p> <p>HOMOCISTINÚRIA NÃO RESPONSIVA À VITAMINA B6 OU HIPERMETIONINEMIA A homocistinúria clássica (HCU) é uma doença autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima cistationina B-sintase (CBS), resultando em concentrações plasmáticas aumentadas de metionina, homocisteína e outros compostos sulfúricos metabolitos (dissulfuretos mistos) e baixos níveis de cisteína, cistationina e serina no plasma². As consequências clínicas são variadas e podem se manifestar através do Sistema ocular: deslocamento da córnea, catarata ou glaucoma; Sistema Esquelético: osteoporose, escoliose, alongamento e afinamento de ossos grandes, características marfanóides; Sistema Vascular: eventos tromboembólicos, como tromboflebite ou embolia; Sistema Nervoso Central: retardo no crescimento, dificuldades de aprendizado, mudança no eletroencefalograma, epilepsia, distúrbios psiquiátricos^{2,4}.</p> <p>1.2 MANEJO DIETÉTICO DA HOMOCISTINÚRIA No manejo dietético da Homocistinúria é essencial que haja uma instituição precoce de uma dieta restrita em metionina. A finalidade é reduzir os níveis de metionina e homocisteína no plasma, e evitar as potenciais consequências de um descontrole metabólico^{5, 6}. No entanto, como a metionina é um aminoácido essencial, ainda é necessário que se tenha um nível mínimo de ingestão para garantir um crescimento adequado. Portanto, uma ingestão moderada mas restrita de metionina tem que ser fornecida a partir de fonte de proteína natural em uma dieta diária². Alimentos que são naturalmente ricos em proteínas, como leite, queijo, e ovos, por exemplo, contêm altos níveis de metionina, que quando ingeridos, excedem o mínimo requisito de metionina de um pessoa com</p>	

Homocistinúria, mesmo quando consumidos em pequenas quantidades, por isso, não se devem ser consumidos. Isto levaria a flutuações nos níveis de metionina no plasma (isto é, com fraco controle metabólico) e não atingiria o objetivo de controlar os níveis plasmáticos de metionina². O consumo da quantidade diária necessária de metionina deve vir de alimentos naturalmente baixos em metionina, que são também baixos em proteína². Devido a esta restrição na ingestão de proteína natural, muitas vezes há uma ingestão insuficiente de proteína total para garantir um crescimento e desenvolvimento normal. Sendo então, fundamental que uma fonte adicional de proteína (aminoácidos), livre de metionina, seja fornecida, em forma de substituto de proteína, para fornecer uma ingestão proteica total/diária suficiente e promover a síntese de proteínas^{2, 3, 6}. Além disso, a natureza da dieta restritiva também pode, às vezes, resultar em menor ingestão de vitaminas, minerais e oligoelementos, sendo portanto, importante a sua presença também nos substitutos proteicos, a fim de apoiar a ingestão dietética total adequada^{2,3}. Um substituto de proteína que não contém metionina, mas contém todos os aminoácidos restantes, e adicionado de vitaminas, minerais e oligoelementos pode ser usado para suplementar a ingestão de proteína natural e garantir o crescimento normal^{2, 6}. Este substituto de proteína também deve conter quantidade de cisteína adequada, pois a cisteína é normalmente obtida a partir da metionina, cuja ingestão é limitada nestes pacientes. A quantidade de substituto proteico ingerida, vai depender dos requisitos de proteína individuais do paciente^{2,6}.

REFERÊNCIAS TRATAMENTO RECOMENDADO: 1. Collins JE, Leonard JV. The dietary management of inborn errors of metabolism. Hum Nutr Appl Nutr. 1985 Aug;39(4):255-72. 2. Shaw, V. and M. Lawson. Clinical Paediatric Dietetics, Third Edition. 2007, London: Blackwell Publishing. 3. Labra M. Dietary management of inborn errors of metabolism. Indian J Pediatr. 2002 May;69(5):421-6. 4. Mayatepek, Ertan. Inborn Errors of Metabolism - Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options.- 2nd edition - Bremen: UNI-MED, 2017. 5. Generosa, A., B. Fowler, and G. Sebastio, Disorders of Sulfur Amino Acid Metabolism in Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, J.M. Saudubray, G. van den Berghe, and J.H. Walter, Editors. 2012, Springer-Verlag: Berlin. p. 311-21. 6. Martins, Ana Maria et al. Protocolo de Dietas: erros inatos do metabolismo. São Paulo. Segmento Farma, 2006.

3ª - Não

4ª - Sim, 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO Ademais, considerando o impacto orçamentário apresentado neste documento, destacamos que no cenário atual, a administração pública adquire as FMIM através de certames motivados por ações judiciais individuais, que normalmente acontecem em pequenas quantidades, o que faz com que as marcas não ofereçam preços tão atraentes, visto que não enxergam uma grande demanda para o produto. Ao passo que se as FMIM forem incorporadas ao SUS, os certames provavelmente se darão de maneira mais centralizada e com maior quantitativo, o que pode beneficiar a administração pública no quesito preço, além é claro de beneficiar a população a quem se destina. Diante da dificuldade de acesso a medicamentos no país, do risco de avanço da doença e até de morte, a justiça tem sido a opção de milhares de brasileiros para garantir seu direito à vida, como determina a Constituição Federal. Segundo os dados da Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa), em apenas quatro anos o gasto do Ministério da Saúde com ações judiciais saltou 107% passando de R\$ 368 milhões para R\$ 761 milhões em

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>2016.Segundo o Ministério da Saúde, é crescente o impacto das determinações judiciais no orçamento da pasta. Em sete anos, o governo federal desembolsou R\$ 4,5 bilhões para atender as determinações judiciais para a compra de medicamentos, equipamentos, dietas, suplementos alimentares, gastos com cirurgias, internações e depósitos judiciais.Um estudo do Tribunal de Contas da União (TCU) divulgado em agosto de 2017, mostrou que os gastos da União com processos judiciais referentes à saúde foram R\$ 1 bilhão acima do previsto, um aumento de mais de 1.300% em sete anos. O fornecimento de medicamentos, alguns sem registro no Sistema Único de Saúde (SUS), corresponde a 80% das ações. Além das judicializações elevarem os custos das FMIM, há que se reforçar a morosidade e complexidade do processo para o paciente conseguir a retirada do produto. Normalmente o empecilho para a obtenção de medicamentos está justamente na classe dos medicamentos excepcionais.Estes medicamentos atingem um número limitado de pacientes, os quais, na maioria das vezes, necessitam fazer uso deles por períodos prolongados e são definidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais. Tal programa foi criado para atender patologias raras, crônicas e de difícil tratamento ou de tratamento com custo muito elevado e, por esta razão, necessitam passar por um longo processo administrativo de solicitação, que exige do usuário o cumprimento de determinadas regras para que, possivelmente, tenha acesso aos medicamentos.Contudo, muito embora os usuários tenham cumprido todos os requisitos, não raro o Estado, por dificuldades de gerenciamento de estoque, déficit de mão de obra e liberação orçamentária, deixa parte da população descoberta ou simplesmente nega o pedido do paciente pelos mais variados motivos.Considerando a dificuldade de acesso a um determinado medicamento, entra em questão a responsabilidade solidária entre União, Estados e Municípios para garantir que o paciente receba o produto necessário. Este tema levou a Segunda Turma do Superior Tribunal de Justiça (STJ) a considerar que todos esses entes federativos formam o SUS de modo que, se o problema diz respeito ao estoque de medicamentos das farmácias dos estados, a falta de medicação deve ser suprida pelos demais entes federativos.Por fim, o acesso insuficiente aos medicamentos está diretamente associado com piora do estado de saúde, maior uso de terapias adicionais, aumento no número de retornos aos serviços de saúde e gastos adicionais nos tratamentos. A existência de forte e inversa associação entre posição socioeconômica e subutilização de medicamentos evidencia que expressiva parcela da população tem o sistema público de saúde como única alternativa para viabilizar a terapêutica necessária.REFERÊNCIAS IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:1. Paim JS. Equidade e reforma em sistemas de serviços de saúde: o caso do SUS. Saúde Soc 2006; 15:34-46.2. Ministério da Saúde. Portaria no 399, 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006. Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes operacionais do Referendo Pacto. Diário Oficial da União 2006; 24 fev.3. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. Rev Saúde Pública 2004; 38:228-38.4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Um panorama da saúde no Brasil. Acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.5. Vieira FS. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. Rev Panam Salud Pública 2010; 27:149-56.6. Carvalho MF, Pascom ARP, Souza-Júnior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Utilization of medicines by the Brazilian population, 2003. Cad Saúde Pública 2005; 21 Suppl1:S100-8.7. Miranda ES, Pinto CDBS, Reis ALA, Emmerick ICM, Campos MR, Luiza VL, et al. Disponibilidade no setor público e preços</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>no setor privado: um perfil de medicamentos genéricos em diferentes regiões do Brasil. Cad Saúde Pública 2009; 25:2147-58.8.Boing AC, Bertoldi AD, Boing AF, Bastos JL, Peres KG. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 29(4):691-701, abr, 2013</p> <p>5ª - Sim, 4. A TECNOLOGIA – Fórmula metabólica isenta em metioninaO 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.</p>	
25/07/2018	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. 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.</p> <p>2ª - Sim, Vide documento anexo</p> <p>3ª - Sim, Há que se ponderar que o valor utilizado no estudo refere-se a 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.</p> <p>4ª - Sim, Os valores estão super avaliados e não poderiam ser extrapolados para a realidade nacional. Ou seja, o impacto orçamentário será bem menor.</p> <p>5ª - Sim, 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,</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/07/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Para pacientes não responsivos à piridoxina, uma dieta restrita em metionina e conseqüentemente 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 protéica, 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 protéica imposta para tratamento adequado.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/07/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A recomendação não favorável é um retrocesso. É indiscutível que este tratamento é necessário aos pacientes não responsivos à piridoxina. O papel da fórmula de aminoácidos na terapia nutricional dos pacientes com homocistinúria (HOM) não responsiva à terapia com piridoxina é o mesmo papel da fórmula isenta de fenilalanina na terapia de pacientes com fenilcetonúria (PKU) - que a têm disponível pelo SUS há 17 anos. Ou seja, suplementar aminoácidos, vitaminas, minerais e oligoelementos, exceto a fenilalanina na PKU e a metionina na HOM, além de suplementar tirosina e cisteína, que os respectivos pacientes não conseguem sintetizar. Para ambos pacientes a dieta é tão restrita em proteínas, que as carnes, ovos, feijão, outras leguminosas, leite e derivados são proibidos; os cereais são proibidos ou permitidos em quantidades muito pequenas e as hortaliças e frutas são consumidas em quantidades controladas. Alimentos isentos de proteínas podem ser consumidos em maiores quantidades, e são a base da ingestão calórica, porém geralmente são pobres em micronutrientes (ex. açúcar, óleos, tapioca, sagú, polvilho, amidos). Por este motivo, torna-se necessária a suplementação de micronutrientes (vitaminas, minerais, oligoelementos) e dos aminoácidos tolerados pelos pacientes, a fim de evitar carências nutricionais e proporcionar crescimento, desenvolvimento e manutenção de órgãos e tecidos. Então, a pergunta que faço é: se para os fenilcetonúricos as fórmulas são disponibilizadas, por que não deveriam ser para os homocistinúricos?</p> <p>2ª - Sim, De fato, não existe uma literatura vasta com evidências sobre a eficácia do uso das fórmulas de aminoácidos em pacientes com homocistinúria. Os motivos podem ser a falta de triagem neonatal e, conseqüentemente, de um número significativo de pacientes diagnosticados para compor casuísticas suficientes para as análises estatísticas; além da falta de interesse dos pesquisadores, visto não haver dúvidas de que a fórmula é necessária para os pacientes submetidos à restrição protéica. Além das evidências apresentadas no documento da Conitec, as seguintes publicações poderiam ser consideradas, as quais direta ou indiretamente corroboram com a segurança e necessidade de uso das fórmulas de aminoácidos: Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, Walter JH, Howard PM, Naughten ER. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2001 Dec;21(12):2080-5. Estudo multicêntrico observacional que avaliou a efetividade do tratamento em longo prazo da homocistinúria na prevenção do risco cardiovascular. Foram incluídos 158 pacientes, tanto responsivos quanto não responsivos à piridoxina. A idade da população do estudo variou de 4,5 a 70 anos. Os níveis de homocisteína sérica reduziram significativamente após a introdução do tratamento, porém permaneceram moderadamente elevados. Com base em dados históricos de 629 pacientes que não foram submetidos a tratamento, a expectativa seria de ocorrer 112 eventos vasculares durante o período do estudo. Porém, com tratamento ocorreram apenas 17 eventos vasculares em 12 pacientes. Os autores concluíram que os regimes de tratamento da homocistinúria que visam reduzir os níveis de homocisteína reduzem significativamente o risco cardiovascular, mesmo com controle bioquímico subótimo. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, Ribes A, Blom HJ. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2015 Nov;38(6):1007-19. Revisão sistemática onde os autores indicam que há evidência robusta para o sucesso do tratamento precoce com dieta, betaína e/ou</p>	

piridoxina. Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, Dixon M, Dokoupil K, Egli D, Evans S, Eyskens F, Faria A, Ferguson C, Hallam P, Heddrich-Ellerbrok M, Jacobs J, Jankowski C, Lachmann R, Lilje R, Link R, Lowry S, Luyten K, MacDonald A, Maritz C, Martins E, Meyer U, Müller E, Murphy E, Robertson LV, Rocha JC, Saruggia I, Schick P, Stafford J, Stoelen L, Terry A, Thom R, van den Hurk T, van Rijn M, van Teefelen-Heithoff A, Webster D, White FJ, Wildgoose J, Zweers H. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. *Mol Genet Metab.* 2013 Dec;110(4):454-9. Estudo transversal, com participação de 29 serviços de referência em erros inatos do metabolismo da Europa. Teve como objetivo comparar as práticas de manejo dietético de pacientes homocistinúricos não responsivos à piridoxina. Foram identificados 181 pacientes, dos quais 66% estavam em tratamento dietético com ou sem betaína e 34% estavam em tratamento apenas com betaína. Oitenta de seis por cento dos pacientes em tratamento dietético recebiam fórmulas de aminoácidos. Os autores concluíram que a inconsistência entre as estratégias de tratamento utilizadas nos diversos centros sugere a importância do desenvolvimento de diretrizes e consensos. Os autores pontuam a importância da realização de estudos que avaliem a eficácia e segurança do tratamento com betaína (sem dieta), porém em nenhum momento questionam a falta de evidências sobre a eficácia do tratamento nutricional com as fórmulas de aminoácidos. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr.* 1998 Apr;157 Suppl 2:S71-6. O objetivo dos autores foi discutir o tratamento da homocistinúria com base na literatura e experiência adquirida no seguimento regular de pacientes durante mais de 30 anos. Neste artigo os autores não questionam em nenhum momento a importância do uso da fórmula de aminoácidos para suplementar a dieta dos pacientes em seguimento de dieta restrita em proteínas e mencionam a similaridade desta terapia com a da fenilcetonúria. Também comentam que a redução da ingestão da fórmula de aminoácidos pode ser associada com aumento dos níveis de homocisteína e crescimento insuficiente, devido ao catabolismo protéico. Ilustram este problema apresentando um caso de uma menina diagnosticada pela triagem neonatal que, após um período de bom controle metabólico até os 10 anos de idade, a aderência ao tratamento caiu. Como resultado, os níveis de homocisteína plasmática aumentaram de forma importante e ela desenvolveu desnutrição grave. Somente após hospitalização seguida de atendimento em domicílio ela retomou o ganho de peso. Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: Therapeutic approach. *Clin Chim Acta.* 2016 Jul 1;458:55-62. Esta revisão sobre as estratégias terapêuticas teve como foco discutir novas terapêuticas. No entanto, é importante mencionar que os autores mencionam o tratamento nutricional com fórmulas para os pacientes não responsivos à piridoxina, sem fazer qualquer menção a dúvidas quanto à necessidade e segurança deste tratamento.

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/07/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A única forma de completar o aporte proteico dos pacientes com diagnóstico de homocistinúria, sem ultrapassar os valores de Metionina permitido para cada indivíduo, é através das fórmulas metabólicas.</p> <p>2ª - Sim, O tratamento visa ajustar as anormalidades bioquímicas, especialmente para controlar as concentrações plasmáticas de Hcy e prevenir a trombose. Pacientes são tratados para manter concentrações de HcyT normais ou quase normais usando a terapia com doses elevadas de vitamina B6 (piridoxina) (se a forma for responsiva a B6), uma dieta restrita a metionina e suplementação de folato e vitamina B12. Os pacientes que tem o diagnóstico precocemente, no período assintomático, e são tratados adequadamente, apresentam uma evolução mais benigna e melhor prognóstico do que os pacientes não tratados ou tratados tardiamente. A recomendação de proteína é maior que a RDI, onde a maior fonte proteica deve ser proveniente de L-aminoácidos (Fórmulas Metabólicas), em virtude da rápida absorção, do rápido catabolismo e do possível decréscimo na absorção total. A única forma de completar o aporte proteico desses pacientes sem ultrapassar os valores de Metionina permitido para cada indivíduo é através das fórmulas metabólicas. O cálculo inicial da quantidade de proteína deve ser baseado na RDI para idade subtraindo a quantidade de proteína proveniente da fórmula infantil ou leite materno e de outros alimentos da dieta. O restante da necessidade de proteína deve ser oferecido através dos aminoácidos encontrados nas fórmulas metabólicas isentas de Metionina. A Fórmula Metabólica fornece em média 78% do total das necessidades proteicas de uma criança com diagnóstico de Homocistinúria. A ingestão inadequada de proteína resulta em déficit de crescimento em crianças, perda de peso em adultos, osteopenia, perda de cabelo e diminuição na tolerância de metionina.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	