



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO– CDT
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROPRIEDADE INTELECTUAL
TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA PARA A INOVAÇÃO

FLÁVIA DINIZ MAYRINK

**PROTOCOLO TECNOLÓGICO DE ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE PARA
SUPRIR AS DEMANDAS DE CUIDADO DOS PACIENTES COM ALCAPTONÚRIA
PARA INCORPORAÇÃO AO SISTEMA DE SAÚDE**

BRASÍLIA – DF
2025

FLÁVIA DINIZ MAYRINK

**PROTOCOLO TECNOLÓGICO DE ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE PARA
SUPRIR AS DEMANDAS DE CUIDADO DOS PACIENTES COM ALCAPTONÚRIA
PARA INCORPORAÇÃO AO SISTEMA DE SAÚDE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para obtenção
do título de Mestre em Propriedade
Intelectual e Transferência de Tecnologia
para Inovação, do Programa de Pós-
Graduação em Propriedade Intelectual e
Transferência de Tecnologia para Inovação
(Profnit) – ponto focal Universidade de
Brasília.

Orientadora: Dra. Camila Alves Arede

BRASÍLIA - DF
2025

FLÁVIA DINIZ MAYRINK

**PROTOCOLO TECNOLÓGICO DE ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE PARA
SUPRIR AS DEMANDAS DE CUIDADO DOS PACIENTES COM ALCAPTONÚRIA
PARA INCORPORAÇÃO AO SISTEMA DE SAÚDE**

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
Programa de Pós-Graduação em
Propriedade Intelectual e Transferência
de Tecnologia para Inovação -
PROFNIT- Ponto Focal Universidade de
Brasília

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr(a) Camila Alves Areda
Orientadora

Prof. Dr(a) Kariane Mendes Junior
PROFNIT - UFOPA

Prof. Dr. Natan Monsores de Sá
Observatório de Doenças Raras/UnB e Ministério da Saúde

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos os pacientes
com alcaptonúria*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, marido e filhos.

À minha orientadora Dr^a Camila Arede e incentivadora Dr^a Grace Ghesti.

Aos meus colegas do Profnit/UnB que dividiram as angústias, dúvidas e conquistas.

À AKU Brasil, AKU Society, a AMAVIRARAS e aos pacientes com alcaptonúria.

MAYRINK, Flávia Diniz. **Protocolo Tecnológico de Acesso aos Serviços de Saúde para Suprir as Demandas de Cuidado dos Pacientes com Alcaptonúria para Incorporação ao Sistema de Saúde**. 2025. (Mestrado em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação) – Centro de Desenvolvimento Tecnológico. Universidade de Brasília, Brasília, 2025.

RESUMO

Segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, publicada em 2014, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Alcaptonúria (AKU) ou ocronose é uma doença genética ultrarrara de transmissão mendeliana autossômica recessiva, ocasionada por mutações no gene HGD, que causa falha no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e da tirosina. Por se tratar de uma doença ultrarrara, os profissionais de saúde conhecem muito pouco ou quase nada da condição e existem poucos artigos e pesquisas científicas sobre a doença. Resta aos pacientes com AKU e seus familiares recorrerem às informações encontradas na internet. Não há disponível um Protocolo Clínico e uma Diretriz Terapêutica (PCDT) para nortear os pacientes, seus cuidadores e profissionais de saúde para o diagnóstico e tratamento da AKU. Os PCDTs são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico e tratamento da doença ou do agravo à saúde. Neste sentido, apresenta-se um protocolo tecnológico de acesso aos serviços de saúde aos pacientes com alcaptonúria, com sugestão de tratamento preconizado, da tecnologia nitisinona para o tratamento da AKU. O protocolo inclui as diretrizes de posologias recomendadas, os mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos profissionais de saúde. Para tanto foi realizada uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do medicamento nitisinona para o tratamento da Alcaptonúria, para apresentar o que já foi feito, pesquisado e estudado sobre o tema. O produto é um protocolo tecnológico com itens necessários à análise da Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS), dentre eles a descrição da doença/condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia; a descrição da tecnologia, ou seja, do medicamento a ser utilizado para tratamento da AKU; descrição das evidências científicas da tecnologia (Revisão Sistemática). A apresentação do estudo de avaliação econômica na perspectiva do SUS e da análise de impacto orçamentário ficará a cargo da Conitec ou da indústria farmacêutica.

Palavras-chave: alcaptonúria; avaliação de tecnologia em saúde; nitisinone.

MAYRINK, Flávia Diniz. **Technological Protocol for Access to Health Services to**

Meet the Care Demands of Patients with Alkaptonuria for Incorporation into the Health System. 2025. (Master's Degree in Intellectual Property and Technology Transfer for Innovation) - Centre for Technological Development. University of Brasília, Brasília, 2025.

ABSTRACT

According to the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases, published in 2014, it is considered a rare disease the one that affects up to 65 people in every 100,000 individuals. Alkaptonuria (AKU) or ochronosis is an ultra-rare genetic disease with autosomal recessive Mendelian transmission, due to mutations in the HGD gene, which causes a failure in the metabolism of the amino acids phenylalanine and tyrosine. Because it is an ultra-rare disease, health professionals know very little or almost nothing about the condition and there are few scientific articles and research on the disease. There is no Clinical Protocol and Therapeutic Guideline (PCDT) available to guide patients, their caregivers and health professionals on the diagnosis and treatment of AKU. PCDTs are documents that establish criteria for the diagnosis and treatment of a disease or health problem. In this sense, a technological protocol for access to health services for patients with alkaptonuria is presented, with a suggested treatment, using nitisinone technology for the treatment of AKU. The protocol includes recommended dosage guidelines, clinical control mechanisms and monitoring and verification of therapeutic results, to be followed by health professionals. To this end, a systematic review was carried out on the efficacy and safety of the drug nitisinone for the treatment of Alkaptonuria, to present what has already been done, researched and studied on the topic. The product is a technological protocol with items necessary for the analysis of the Health Technology Assessment (ATS), including the description of the disease/health condition related to the use of technology; the description of the technology, that is, the medicine to be used to treat AKU; and the description of the scientific evidence of the technology (Systematic Review). The presentation of the economic evaluation study from the perspective of the SUS and the budgetary impact analysis will be the responsibility of Conitec or the pharma industry.

Keywords: alkaptonuria; health technology assessment; nitisinone.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Via do metabolismo da tirosina.....	29
FIGURA 2: Aplicações de patente por ano - alcaptonúria.....	32
FIGURA 3: Identificação dos estudos nos bancos de dados e registros.....	37
FIGURA 4 Fluxo da incorporação de tecnologias no SUS	49

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Estratégia de busca.....	24
TABELA 2	Características dos estudos incluídos	37
TABELA 3	AKUSSI.....	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AKU	Alcaptonúria
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EMA	European Medicines Agency
FGV	Fundação Getúlio Vargas
GSISTE	Gratificação Temporária das Unidades dos Sistemas Estruturadores da Administração Pública Federal
HGA	Ácido Homogentísico
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
OMIN	Herança Mendeliana Online no Homem
Mg/d	Miligramas por dia
MBA	Master of Business Administration
NIH	National Institute of Health
NTBC	Nitisinona
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PROFNIT	Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SEBRAE	Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	13
2.	INTRODUÇÃO	15
3.	JUSTIFICATIVA	17
4.	OBJETIVOS	19
4.1.	OBJETIVO GERAL	19
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5.	REFERENCIAL TEÓRICO (ESTADO DA ARTE E DA TÉCNICA)	20
6.	METODOLOGIA	23
6.1.	REVISÃO SISTEMÁTICA	23
6.1.1.	Definição da pergunta da pesquisa	23
6.1.2.	Estratégia de busca e bases de dados	24
6.1.3.	Critério de elegibilidade e seleção dos estudos e extração dos dados	26
6.2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DE PATENTES	26
7.	RESULTADOS	28
7.1.	A ALCAPTONÚRIA	28
7.2.	DIRETRIZES	29
7.3.	PATENTES	30
7.4.	A TECNOLOGIA EM SAÚDE NITISINONA	32
7.5.	ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE ALCAPTONÚRIA	34
7.6.	REVISÃO SISTEMÁTICA	36
7.6.1.	Análise dos desfechos primários	38
7.6.2.	Análise dos desfechos secundários	39
7.6.3.	Desfechos não metanalisados	41
7.6.4.	Segurança e eventos adversos	43
7.6.5.	Risco de viés e certeza de evidência	43
7.7.	RELATÓRIO TÉCNICO DE PEDIDO DE INCORPORAÇÃO	44
8.	DISCUSSÃO	49
8.1.	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE PARA DOENÇAS RARAS	49
9.	IMPACTOS	58
10.	ENTREGÁVEIS DE ACORDO COM OS PRODUTOS DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO	59
11.	CONCLUSÃO	60
12.	PERSPECTIVAS FUTURAS	61
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
	APÊNDICE A – Matriz FOFA (SWOT)	69
	APÊNDICE B – Modelo de Negócio CANVAS	70

APÊNDICE C – Artigo Publicado	71
APÊNDICE D – Relatório Técnico.....	105
APÊNDICE E – Fluxograma da Jornada do Paciente com Alcaptonúria	248
Anexo i (Carta de Apoio/Intenção)	
Anexo ii (Página do Facebook AKU Brasil)	
Anexo iii (Site da AKU Brasil).....	
Anexo iv (NHS England)	
Anexo v (EMA - ORFADIN).....	

1. APRESENTAÇÃO

Sou uma pessoa rara, como todas as outras pessoas. Brasiliense, apaixonada por Brasília, cidadã ativa, mãe de três, me formei em “Relações Internacionais”, pela Universidade Católica de Brasília, em 2001. Fiz um MBA em Gestão de Projetos, pela Fundação Getúlio Vargas (FGV), em 2003. De 2005 a 2006 fui para Milão – Itália, fazer um Master em União Europeia e Relações Globais, pela Universidade Católica de Milão. Fui parar na Itália, pois durante a graduação, entrei como estagiária na Assessoria Internacional do Sebrae Nacional. Trabalhei com projetos de cooperação internacional do Sebrae, dentre eles um grande projeto com a Câmara de Comércio de Milão. Foi uma experiência incrível.

Trabalhei no Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (Sebrae) Nacional até 2005, como consultora de projetos, em parceria com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), quando fiz o processo seletivo para trabalhar no Sebrae/DF. Lá atuei na Unidade de Tecnologia, e foi aí que começou minha carreira nessa área. Em 2009, passei no concurso temporário para analista da Assessoria de Assuntos Internacionais do Ministério da Saúde. Em abril de 2010, fui chamada no concurso para Analista de Serviço Social do INSS. Em outubro do mesmo ano, fui chamada para o concurso de Analista em Ciência e Tecnologia do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação.

Em 2014, me candidatei para perceber uma Gratificação Temporária das Unidades dos Sistemas Estruturadores da Administração Pública Federal – GSISTE no Ministério dos Esportes. Fiquei lá 8 meses, quando minha ex-chefe do INSS, me requisitou para receber a mesma gratificação no INSS. Estou no INSS desde então, trabalhando na área de programação orçamentária.

Dentro das perspectivas de aprimoramento da carreira de analista de ciência e tecnologia está a gratificação por titulação, sem contar a progressão na carreira que depende de estudos constantes e aperfeiçoamentos educacionais. Por esse motivo, ingressei no Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação – Profnit, para ampliar meus conhecimentos na área.

Como produto do mestrado profissional apresento um Relatório Técnico de pedido de incorporação da tecnologia em saúde, nitisinona, com objetivo terapeutico para os pacientes com alcaptonúria e apoiar de forma prática a AKU Brasil, justamente por eu ser uma pessoa rara com alcaptonúria.

A minha raridade foi descoberta com apenas 45 dias de vida, pois minha fralda ficava escura após contato da urina com o ar. Depois de muitos médicos e idas à São Paulo, meus pais finalmente descobriram minha condição, a alcaptonúria. Uma doença genética ultrarrara. Esse distúrbio apresenta característica autossômica recessiva, decorrente da deficiência de uma enzima envolvida no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e tirosina. Na ausência desta enzima, ocorre o acúmulo de um pigmento ocrônico, ou seja, hiperpigmentação negro-azulada. Desde os 20 e poucos anos tenho artropatia nos joelhos e na lombar, pigmentação na esclera dos olhos e nas orelhas. Sinto dores crônicas constantes, mas sigo feliz e confiante.

Desde 2012 faço contato com pesquisadores do Reino Unido que criaram uma Associação chamada AKU Society, que em 2020 conseguiu a aprovação na Europa referente a tecnologia Nitisinona, um medicamento que retarda os sintomas da doença. Desde então, catalogo os pacientes brasileiros, criei uma página no facebook (<https://www.facebook.com/profile.php?id=100064272153296>) (ANEXO II), um grupo no whatsapp e um site para a AKU Brasil – Sociedade Brasileira de Alcaptonúria (www.akubrasil.com) (ANEXO III), com informações sobre a doença. A AKU Brasil é uma associação civil, filiada à AKU Society, sediada em Cambridge, Reino Unido, que coordena as pesquisas sobre AKU, no Centro Nacional de Alcaptonúria (NAC), sediado no Hospital Universitário Real de Liverpool. E pretendo desenvolver outros produtos e atividades para as pessoas com alcaptonúria a partir dos conhecimentos aprendidos no mestrado do Profnit.

Em setembro de 2024 consegui acesso ao meu tratamento com a nitisinona, por meio de uma ação judicial, e com esse trabalho, proponho o acesso ao tratamento para todos os pacientes adultos diagnosticados com a alcaptonúria pelo SUS.

2. INTRODUÇÃO

De acordo com o banco de dados Herança Mendeliana Online no Homem (OMIN), do inglês, *Online Mendelian Inheritance in Man*®, a Alcaptonúria (AKU) ou ocronose é uma doença genética ultrarrara de transmissão mendeliana autossômica recessiva, ocasionada por mutações no gene homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD), que causa falha no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e da tirosina.

Os indivíduos afetados por essa doença possuem acúmulo de ácido homogentísico (HGA) no organismo. Ao decorrer do tempo, ocorrem deposições de polímeros da cor castanho-avermelhados em cartilagem e em outros tecidos conectivos com consequente pigmentação, artrose e comprometimento do sistema cardiovascular. Esta condição rara pode reduzir a expectativa de vida do indivíduo acometido, e afeta significativamente a sua qualidade de vida, principalmente a partir dos 40 anos de idade, ocasionando dores crônicas constantes e a necessidade de prótese na maioria das grandes articulações (Phornphutkul et al., 2002).

Trata-se do primeiro distúrbio conhecido de um erro inato do metabolismo (Mistry et al., 2013; Vilboux et al., 2009). Segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, publicada em 2014, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 (sessenta e cinco) pessoas em cada 100.000 (cem mil) indivíduos. Nesse sentido, a AKU, é considerada uma doença ultrarrara, pois estima-se que afeta globalmente 1 (um) a 4 (quatro) pacientes a cada um milhão (1.000.000) de indivíduos (Phornphutkul et al., 2002), tendo maior prevalência em populações com alto grau de consanguinidade.

Por se tratar de uma doença ultrarrara, os profissionais de saúde conhecem muito pouco ou quase nada da condição e existem poucos artigos e pesquisas científicas sobre o tema. Resta aos pacientes com AKU e seus familiares recorrerem às informações encontradas na internet. Não há disponível, no sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), um Protocolo Clínico e uma Diretriz Terapêutica (PCDT) para nortear os pacientes, seus cuidadores e profissionais de saúde para o diagnóstico e tratamento da AKU.

Segundo a Conitec, os PCDTs são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde. Determinam, ainda, o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber. Definem as posologias recomendadas, os mecanismos de controle clínico e o

acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

Considerando a falta de uma linha de cuidado e/ou um protocolo específico para AKU incorporado pela Conitec, o presente trabalho de conclusão de curso apresenta uma proposta de pedido de incorporação do Orfadin, medicamento com o composto ativo farmacológico Nitisinona, com revisão sistemática dos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) sobre a eficácia e segurança da tecnologia em saúde nitisinona para o tratamento da alcaptonúria, para atender às necessidades de acesso aos produtos de cuidado aos pacientes com alcaptonúria.

Referente à incorporação de tecnologias no SUS, faz-se necessária a investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização da tecnologia apresentada. Este processo é chamado Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) (Panerai; Peña-Mohr, 1989). Entende-se por tecnologias em saúde: medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e de suporte, programas e protocolos assistenciais por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (Goodman, 1998).

São apresentados, neste trabalho, apenas os itens de eficácia clínica e segurança para a ATS, dentre eles a descrição da doença/condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia; a descrição da tecnologia, ou seja, do medicamento a ser utilizado para tratamento da AKU; descrição das evidências científicas da tecnologia (Revisão Sistemática) e referências bibliográficas. A apresentação do estudo de avaliação econômica na perspectiva do SUS e análise de impacto orçamentário caberá à Conitec ou indústria farmacêutica interessada. (Panerai; Peña-Mohr, 1989; Goodman, 1998).

3. JUSTIFICATIVA

Considerando que a AKU é uma doença genética ultrarrara, verifica-se que o acesso à informação pelos pacientes está limitado à internet e à rede de pacientes, tendo em vista o pouco ou nenhum conhecimento dos médicos a respeito da doença, pois não há uma diretriz estabelecida pelo Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento da doença (Conitec, 2024).

Apenas cerca de 68 (sessenta e oito) das mais de 8.000 (oito mil) doenças raras registradas no sítio eletrônico Orphanet (www.orpha.net), têm produtos tecnológicos aprovados pelo Ministério da Saúde (Conitec, 2024). A AKU é uma dessas, sem uma linha de cuidado, protocolo ou diretriz oficial aprovada. Com uma prevalência estimada entre 1 (um) e 4 (quatro) casos por milhão de pessoas, estima-se que no Brasil existem entre 200 (duzentos) a 800 (oitocentos) indivíduos com alcaptonúria, a maioria sem diagnóstico ou tratamento adequado ou qualquer perspectiva de melhoria da qualidade de vida (Phornphutkul et al., 2002).

Neste sentido, por meio de análise das evidências científicas, apresenta-se uma proposta protocolo tecnológico de acesso aos serviços de saúde para iniciar o processo de incorporação de tecnologia em saúde nitisinona pela Conitec para o tratamento dos brasileiros com alcaptonúria.

O presente trabalho de conclusão de curso é aderente às linhas de pesquisa inovação e transferência de tecnologia do PROFNIT. Em relação à inovação, por se tratar de apresentação de protocolo tecnológico de incorporação da tecnologia nitisinona como uma diretriz terapêutica para AKU, não existente no Brasil. A partir de evidências científicas, apresenta-se um modelo de acesso ao tratamento passível de ser indicado por profissionais de saúde. Já em relação à transferência de tecnologia, replica-se o modelo de atuação do Centro Nacional de Alcaptonúria (NAC) da Inglaterra, estabelecido no Hospital Universitário Real de Liverpool (Royal Liverpool University Hospital) e financiado pelo Ministério da Saúde da Inglaterra (NHS England), que desde 2012, recebeu aprovação do NHS para uso *Off-Label* da nitisinona para tratamento de pacientes com Alcaptonúria na Inglaterra. Em 2020, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou o medicamento Nitisinona para o tratamento da alcaptonúria, tendo em vista a expertise e atuação do Centro Nacional de Alcaptonúria do Reino Unido (NHS, 2013; EMA 2020).

O resultado do presente projeto será apresentado ao Ministério da Saúde, via

Coordenação Geral de Doenças Raras, para envio à Conitec para avaliação da incorporação da tecnologia para o tratamento da AKU. Quando uma tecnologia para o tratamento de uma referida doença é aprovada e incorporada pela Conitec, recomenda-se que todos os profissionais de saúde do SUS e da rede particular de saúde utilizem as diretrizes terapêuticas apresentadas (Conitec, 2024). As pessoas e famílias com a referida doença também passam a contar com a informação necessária sobre o diagnóstico, monitoramento, acompanhamento e tratamento da sua condição, não precisando ficar recorrendo à internet, redes sociais ou sites não confiáveis para acessar informações importantes sobre a sua condição.

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Conitec para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da alcaptonúria. Não foram encontradas, no Brasil, tecnologias disponíveis já incorporadas para o tratamento da referida doença. Portanto, estabelecer um protocolo de acesso ao tratamento é uma inovação para o SUS e os brasileiros com AKU.

Trata-se de produto com alta complexidade, tendo em vista a necessidade de basear-se em evidências científicas para a produção da minuta de diretrizes clínicas. Foi feito um banco de dados com as principais publicações, estudos de casos, ensaios clínicos e recomendações sobre a eficácia e segurança da Nitisinona para a alcaptonúria.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Propor um protocolo tecnológico de acesso de tecnologia em saúde para suprir as demandas de cuidado dos pacientes com alcaptonúria para incorporação ao sistema de saúde.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sistematizar as evidências científicas sobre a nitisinona e a alcaptonúria para conhecer o estado da arte científica e tecnológica atual.

Esquematizar os estudos clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança da nitisinona para o tratamento da alcaptonúria.

Elaborar uma revisão sistemática para avaliar a eficiência e segurança da nitisinona para o tratamento da AKU.

Desenvolver um protocolo tecnológico de incorporação de tecnologia em saúde que atenda às demandas de cuidado dos pacientes com alcaptonúria.

5. REFERENCIAL TEÓRICO (ESTADO DA ARTE E DA TÉCNICA)

A Lei nº 10.973, sancionada em 2 de dezembro de 2004, lei da inovação, dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica. Conhecida como Marco Legal da Inovação, a Lei apresenta benefícios para incentivar e facilitar o ambiente de inovação e pesquisa, por meio de parcerias entre universidades, institutos públicos, agências de fomento e empresas privadas, e regras referentes à propriedade intelectual sobre os resultados obtidos nas pesquisas.

No entanto, foi necessário promulgar outras leis e emendas constitucionais para que o marco regulatório brasileiro alcançasse o objetivo de atrair investimentos para ciência, tecnologia e inovação. Com isso, foi promulgada a Emenda Constitucional nº 85, em 2015, para atualizar dispositivos da Constituição Federal (CF) relativos ao tratamento das atividades de ciência, tecnologia e inovação. Dentre as alterações, destacam-se, os artigos que incluem os termos tecnologia, pesquisa e inovação nas competências comuns e concorrentes da União, Estados, Distrito Federal e Municípios.

Destaca-se o artigo 200, da CF, que trata de competências do SUS de incrementar em sua área de atuação o desenvolvimento científico e tecnológico, a emenda incluiu o termo “e a inovação”, alterando o inciso V. A Emenda 85, adicionou, ainda, no Art. 219-B, o Sistema Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (SNCTI), com vistas a promover o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação.

E foi a Lei nº 13.243, conhecida como Novo Marco Legal da Inovação, de 11 de janeiro de 2016, que regulamentou o SNCTI a fim de facilitar e gerar um ambiente mais favorável para a pesquisa, desenvolvimento e inovação no Brasil e alterou outras nove leis para alcançar esse objetivo. E cabe à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS, as competências de formulação, implementação e avaliação da Política Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde. Cabe ainda à secretaria coordenar o processo de incorporação e desincorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

A incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) realizada pela Conitec é um processo burocrático e lento. Em se tratando de doenças raras, a demora é ainda mais significativa, tendo em vista a peculiaridade e raridade das mais de 8.000 doenças. Como não há uma diretriz específica para tratamento da alcaptonúria disponibilizado pelo SUS, os pacientes com AKU no Brasil acompanham,

pelas redes sociais e internet, pacientes internacionais participando de pesquisas clínicas, recebendo tratamento e melhorando a qualidade de vida a cada dia (Conitec, 2024).

Com relação à AKU, os pacientes são os responsáveis por levar aos profissionais de saúde as informações sobre a doença, sintomas e possíveis tratamentos disponíveis no exterior, pois não há conhecimento concentrado sobre a doença, e a tecnologia para o tratamento ainda não foi incorporada no Brasil (Conitec, 2024). A internet, nesse sentido, contribui de forma eficaz para o acesso à informação e conhecimento sobre as doenças raras. Ademais, a internet impulsionou a comunicação horizontal, de cidadão para cidadão, de grupos para grupos. “Sem dúvida, essa tecnologia é mais do que uma tecnologia. É um meio de comunicação, de interação e de organização social” (Castells, 2000, in: Moraes, 2005, p. 255).

Segundo Garbin, os doentes e suas motivações para a busca de informações na internet têm levado à configuração das ‘comunidades virtuais’. Este fenômeno sociológico, extremamente interessante, tem se organizado nos últimos anos (Garbin, Pereira, Guilam, 2008). Destacam-se neste fenômeno os pacientes com doenças crônicas, raras ou estigmatizantes (Berger, Wagner, Baker, 2005; Mayrides, 2020).

Esse é o caso particular das pessoas com AKU e da Sociedade Brasileira de Alcaptonúria (AKU Brasil), que por ação de uma paciente, articulou a criação de grupos de troca de informações em redes sociais para minimizar a falta de informação oficial e de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a doença.

As comunidades virtuais são comunidades de pessoas baseadas em interesses individuais e nas afinidades e valores das pessoas (Castells, 2000, in: Moraes, p. 273), resumidamente, são redes de afinidades. A internet permite, assim, desenvolver essa formação de redes pessoais.

“A sociabilidade está se transformando através daquilo que alguns chamam de privatização da sociabilidade, que é a sociabilidade entre pessoas que constroem laços eletivos, que não são os que trabalham ou vivem em um mesmo lugar, que coincidem fisicamente, mas pessoas que se buscam: eu queria encontrar alguém que gostasse de andar de bicicleta comigo, mas primeiro tenho que procurar esse alguém. Por exemplo: como criar um clube de ciclismo? Como criar um clube de gente que se interesse por espeleologia?” (Castells, 2000, in: Moraes, p.274)

A utilização dos conceitos de Castells (2000) permite uma análise abrangente

e interdisciplinar da busca por informação em redes e a própria criação dessas redes. Essas redes de pacientes raros, que se unem pelo mesmo objetivo, se estabelecem de várias formas: grupo de Whatsapp (aplicativo multiplataforma de mensagens instantâneas e chamadas de voz para smartphones), grupo no facebook, Associação Civil, dentre outros.

De acordo com Castells (2007), essa interatividade entre pessoas com objetivos comuns, no caso uma doença rara, proporcionou a formação das redes horizontais de comunicação, chamada por ele de *mass self-communication*. Nela, os indivíduos produzem, enviam e recebem as informações individualmente ou coletivamente, como nos blogs ou fóruns. Por meio dessa capacidade de intercomunicação, Castells acredita que os indivíduos conseguem subverter os fluxos de comunicação dominantes, e alteram, dessa forma, a relação paciente-médico, ao terem mais poder e controle sobre a informação da doença que os acomete.

A pesquisa acadêmica é global e apoiada em uma comunicação incansável entre os cientistas ao redor do mundo, sendo a informação organizada em campos específicos de pesquisa. Além disso, assevera-se a importância da constituição de tais redes para o próprio desenvolvimento da ciência: “*Scientific research in our time is either global or ceases to be scientific*” (Castells, 2011).

Cabe aos pacientes *empoderados* pelo conhecimento científico recebido pelas redes sociais, internet e sites científicos, a cobrança da incorporação de tecnologias em saúde pelo SUS e tratamentos já incorporados em outros países (Castro 2006; Pauer et Al., 2017).

Nesse campo, Black. et al. (2011), aborda o uso da informática biomédica e a avaliação de tecnologias em saúde para preencher a lacuna entre a evidência científica e a prática clínica. Eles discutem a importância da avaliação de tecnologia em saúde e como a incorporação de tecnologia pode melhorar os cuidados de saúde. O artigo também explora as barreiras e desafios na incorporação de tecnologia e apresenta exemplos de como a informática biomédica pode facilitar essa incorporação (Black, Ad. et al, 2011).

Desta forma, visando fomentar a ATS para alcaptonúria, foi realizada uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança na Nitisinona para o tratamento da alcaptonúria. A partir da revisão dos estudos, é apresentada uma proposta de pedido de incorporação da tecnologia nitisinona para o tratamento da alcaptonúria.

6. METODOLOGIA

O método utilizado para apresentar o pedido de incorporação da tecnologia para o tratamento da alcaptonúria é a revisão sistemática. A revisão sistemática consiste em uma revisão planejada para responder a uma pergunta específica, que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão (Castro, 2001).

Para guiar a prática clínica para a alcaptonúria, é preciso agregar as evidências de pesquisa científica por meio da sintetização da literatura. A revisão sistemática é metódica, explícita e passível de reprodução. É um resumo das evidências de uma estratégia de terapêutica/intervenção clínica específica (Sampaio, 2007).

A revisão sistemática foi conduzida seguindo o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins, 2023) e relatada de acordo com os *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (Moher, 2009).

As Revisões Sistemáticas de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados (ECR) exigem a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos para reduzir o impacto de erros sistemáticos nos resultados (Canto, 2021). Para isso, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) 2.0 para avaliar o risco de viés. A qualidade geral das evidências foi analisada por meio do framework *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Os dados apresentados na revisão sistemática foram analisados qualitativa e quantitativamente. Para a síntese qualitativa, foi elaborada uma tabela resumo abrangendo detalhes sobre as populações, intervenções, comparadores, desfechos e delineamentos experimentais. O viés de publicação não foi avaliado devido ao pequeno número de estudos incluídos.

6.1. REVISÃO SISTEMÁTICA

6.1.1. Definição da pergunta da pesquisa

A pergunta de pesquisa, estruturada na estratégia PICO (população,

intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na tabela 1.

TABELA 1: Pergunta sobre o uso da nitisinona ser eficaz e seguro no tratamento da alcaptonúria.

Questão de pesquisa estruturada no formato PICO	
P (população)	Pacientes com alcaptonúria.
I (intervenção)	Nitisinona.
C (comparador)	Ausência de tratamento.
O (outcomes/desfechos)	Primário: ácido homogentísico no plasma e urina.
	Secundários: qualidade de vida, resultados clínicos na coloração da urina e do cerume, da pigmentação cutânea e ocular.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024. (RICHARDSON, et al. 1995)

6.1.2. Estratégia de busca e bases de dados

A busca foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Embase em 4 de janeiro de 2025. A estratégia adotada foi abrangente, considerando exclusivamente termos relacionados à doença e ao tratamento de interesse, a nitisinona. Não foram aplicados filtros de delineamento de estudo nem restrições quanto à data ou idioma de publicação. As estratégias completas de busca para cada base de dados estão descritas na tabela 2.

Além disso, foi realizada uma busca no portal ClinicalTrials.gov, utilizando uma estratégia semelhante, com o objetivo de identificar estudos não recuperados nas bases de dados ou pesquisas em andamento.

No total, a busca resultou em 628 referências, distribuídas da seguinte forma: 411 no MEDLINE, 213 no Embase e 4 no ClinicalTrials.gov (Tabela 2).

TABELA 2: Estratégia de Busca

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1 Alcaptonúria	#1 "Alkaptonuria"[Mesh] OR "Alkaptonuria" OR (Ochronoses) OR "Ochronosis"[Mesh] OR (Ochronosis) OR "Ochronosis"[Mesh] OR (Homogentisic Acid Oxidase Deficiency) OR (Homogentisic Aciduria) OR (Alkaptonuric ochronosis [Supplementary Concept]) OR "Alkaptonuric ochronosis" [Supplementary Concept]"	
#2 Nitisinona	"nitisinone"[Supplementary Concept] OR (nitisinone) OR (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) OR (2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)cyclohexane-1,3-dione) OR (NTBC cpd) OR (Orfadin)	
#3	#1 and #2	411
EMBASE		
#1 Alcaptonúria	#1 'alkaptonuria'/exp OR 'alcaptonuria' OR 'endogenous ochronosis' OR 'hereditary ochronosis' OR 'homogentisate 1, 2 - dioxygenase deficiency' OR 'homogentisate 1, 2 dioxygenase deficiency syndrome' OR 'homogentisic aciduria' OR 'homogentisicaciduria' OR 'mckusick 20350' OR 'alkaptonuria'	
Nitisinona	#2 'nitisinone'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione' OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione' OR '2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione' OR '2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione' OR 'nityr' OR 'orfadin' OR 'sc 0735' OR 'sc0375' OR 'syn 118' OR 'syn118' OR 'nitisinone'	
#3	#1 and #2	213
Clinical Trials		
#1 Alcaptonúria	#1 alkaptonuria OR Alcaptonuria OR Ochronoses OR Ochronosis OR ('Homogentisic Aciduria')/br OR ('Alkaptonuric ochronosis')/br AND (nitisinone)/br OR ('2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione')/br OR ('2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)cyclohexane-1,3-dione')/br OR ('NTBC cpd')/br OR (Orfadin)/br	4

Fonte: Mayrink, et. al., 2025.

6.1.3. Critério de elegibilidade e seleção dos estudos e extração dos dados

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo adultos (>18 anos) com alcaptonúria, nos quais a eficácia e segurança do tratamento diário com nitisinona foram avaliadas em comparação à ausência de tratamento. Os estudos deveriam reportar pelo menos um dos seguintes desfechos: excreção urinária e concentração plasmática de ácido homogentísico (HGA), amplitude de movimento articular, ocronose da esclera ou auricular, além da ocorrência de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves. Não foram aplicadas restrições quanto ao status da publicação, idioma ou qualidade metodológica.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, os títulos e resumos identificados na busca foram analisados, e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos (Higgins, 2023). Em seguida, os textos completos das citações selecionadas foram examinados detalhadamente, sendo incluídos apenas os estudos que cumpriam os critérios de elegibilidade previamente definidos.

Os dados relevantes dos ECR foram extraídos utilizando tabelas previamente elaboradas, incluindo informações sobre as características metodológicas dos estudos e os desfechos avaliados. A revisão enfatizou a redução dos níveis séricos e urinários de HGA em pacientes com alcaptonúria, assim como melhorias clínicas significativas apresentadas no quadro PICO (Tabela.1)

6.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DE PATENTES

Foram realizadas pesquisas em bancos de dados de artigos e patentes da palavra alcaptonúria, com o caractere de truncamento (?) substituindo a letra “c”, da seguinte forma: alcaptonúria, para apresentar documentos tanto em português quanto em inglês (*alkaptonuria*).

De acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH), o termo alcaptonúria, que possui o identificador M0000717, tem o seguinte conceito preferido:

“Erro inato no metabolismo de aminoácidos resultante de um defeito na enzima HMOGENTISATO 1,2-DIOXIGENASE, uma enzima envolvida

na decomposição da FENILALANINA e TIROSINA. É caracterizada por acúmulo de ÁCIDO HOMOGENTÍSICO na urina, OXONOSE em vários tecidos e ARTRITE.”

A estrutura hierárquica do termo alcaptonúria é descrita das seguintes formas:

✦ Doenças e Anormalidades Congênitas, Hereditárias e Neonatais (C16)

📁 Doenças Genéticas Inatas (C16.320)

📁 Erros Inatos do Metabolismo (C16.320.565)

📁 Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos (C16.320.565.100)

💎 Alcaptonúria (C16.320.565.100.187)

✦ Doenças Nutricionais e Metabólicas (C18)

📁 Doenças Metabólicas (C18.452)

📁 Erros Inatos do Metabolismo (C18.452.648)

📁 Erros Inatos do Metabolismo dos Aminoácidos (C18.452.648.100)

💎 Alcaptonúria (C18.452.648.100.187)

Dentre as bases de dados, destacam-se: a) Portal de Periódico Capes; b) SCIELO; c) Web of Science; d) Google Acadêmico; e) BCE - Minha Biblioteca / UnB; f) BVS-MS – Biblioteca Virtual em Saúde; g) PubMed; h) Google; e outras.

Com o objetivo de melhor orientar a coleta de dados foi realizada a consulta com as palavras-chaves: Alcaptonuria, e a palavra Nitisinona, apenas no título, sendo apresentada no tabela 3.

TABELA 3: Grupos de palavras-chaves e combinações

Grupo de palavras	Keywords combinations	Combinações das palavras-cahve
A	Alkaptonuria AND Alcaptonuria	Alkaptonuria AND Alcaptonuria
B	Alkaptonuria AND Nitisinone	Alkaptonuria AND Nitisinona

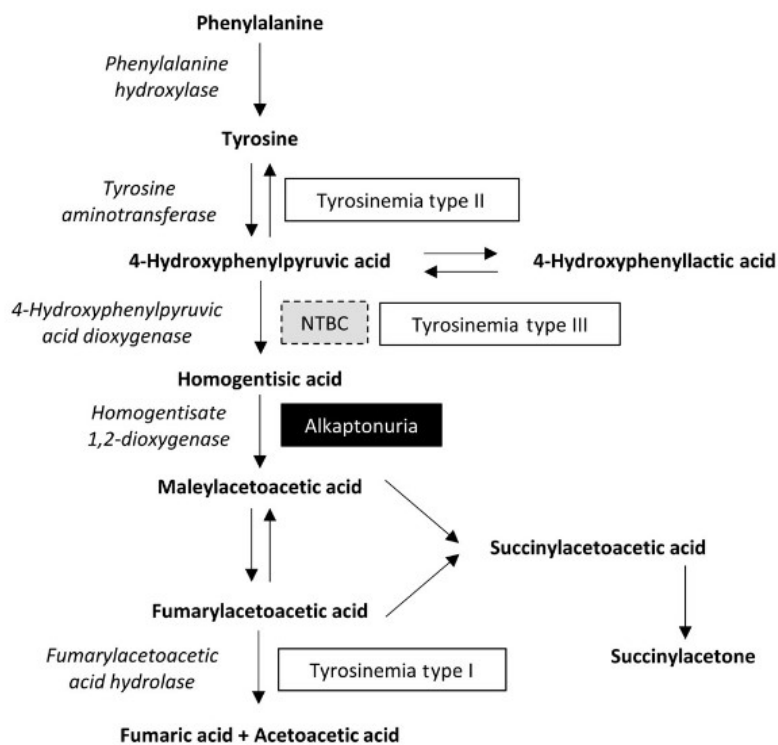
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

7. RESULTADOS

7.1. A ALCAPTONÚRIA

A alcaptonúria (AKU) ou ocronose (OMIM 203500) é uma doença multissistêmica genética ultrarrara de transmissão mendeliana autossômica recessiva, que afeta aproximadamente uma em cada 250.000 a 1 milhão de pessoas (Phornphutkul et Al., 2002), ocasionada por mutações no gene Homogentisate 1,2-Dioxygenase (HGD), que causa falha no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e da tirosina. Trata-se do primeiro distúrbio conhecido de um erro inato do metabolismo (Mistry et Al., 2013). A mutação no gene HDG leva a deficiência da enzima com o mesmo nome, parando a quebra da fenilalanina e da tirosina no ácido homogentísico (HGA). Conforme demonstrado na via do metabolismod da fenilalanina e da tirosina na Figura 1 (Hughes, 2020).

FIGURA 1: Via do metabolismo da tirosina.



As enzimas estão em itálico. Os distúrbios estão em caixas. NTBC (nitisinona) inibe a quebra do ácido dioxigenase 4-hidroxifenilpirúvico, que vira o HGA.

Fonte: Hughes e colaboradores, 2020.

Deste modo, indivíduos afetados têm acúmulo HGA no organismo. Com o passar do tempo, ocorrem deposições de polímeros de cor castanho-avermelhados, semelhante à melanina, em cartilagem e em outros tecidos conjuntivos tornando esses tecidos mais rígidos e eventualmente quebradiços e propensos à degradação, um processo chamado ocronose. Não é observada correlação entre o tipo de variante patogênica de HGD e a quantidade de HGA excretada ou a gravidade da doença (Wendy J Introne, 2021).

A degradação do tecido ocronótico é a principal causa do envolvimento multissistêmico, causando espondiloartrite prematura, litíase (cálculos renais, biliares, tireóideos), doença da válvula cardíaca, fraturas, rupturas musculares e tendinosas e osteopenias. Praticamente todo o tecido conjuntivo é afetado (L & Cox, 2011).

Alcaptonúria é uma doença genética que está presente no nascimento, embora manifestações ocronóticas evidentes da doença sejam tardias, tipicamente começando após 30 anos de idade. A redução média na longevidade para os pacientes com alcaptonúria tratados no NAC em Liverpool é de 18,1 anos, indicando que a alcaptonúria tem um efeito significativo na saúde e na sobrevivência dos pacientes (Khedr M, 2023). Maiores detalhes sobre diagnóstico, manifestações clínicas e tratamento da alcaptonúria estão detalhados no **Apendice D** (Relatório Técnico com o protocolo tecnológico de acesso aos serviços de saúde para suprir as demandas de cuidado dos pacientes com alcaptonúria para incorporação ao sistema de saúde).

7.2. DIRETRIZES

Não há um protocolo ou diretriz de tratamento para Alcaptonúria incorporado pela ATS do SUS.

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e o sítio eletrônico da Conitec para a identificação das tecnologias disponíveis no Brasil e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas para o tratamento da Alcaptonúria. Não foram encontradas tecnologias disponíveis, já incorporadas ou em avaliação.

Foi também realizada busca por diretrizes nacionais e internacionais a respeito da doença. As seguintes bases de diretrizes foram consultadas:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines* (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=CG>);

- *National Library of Australia* – <http://webarchive.nla.gov.au/gov/>;
- Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB).
- PCDT – Conitec - MS.
- PubMed/MEDLINE

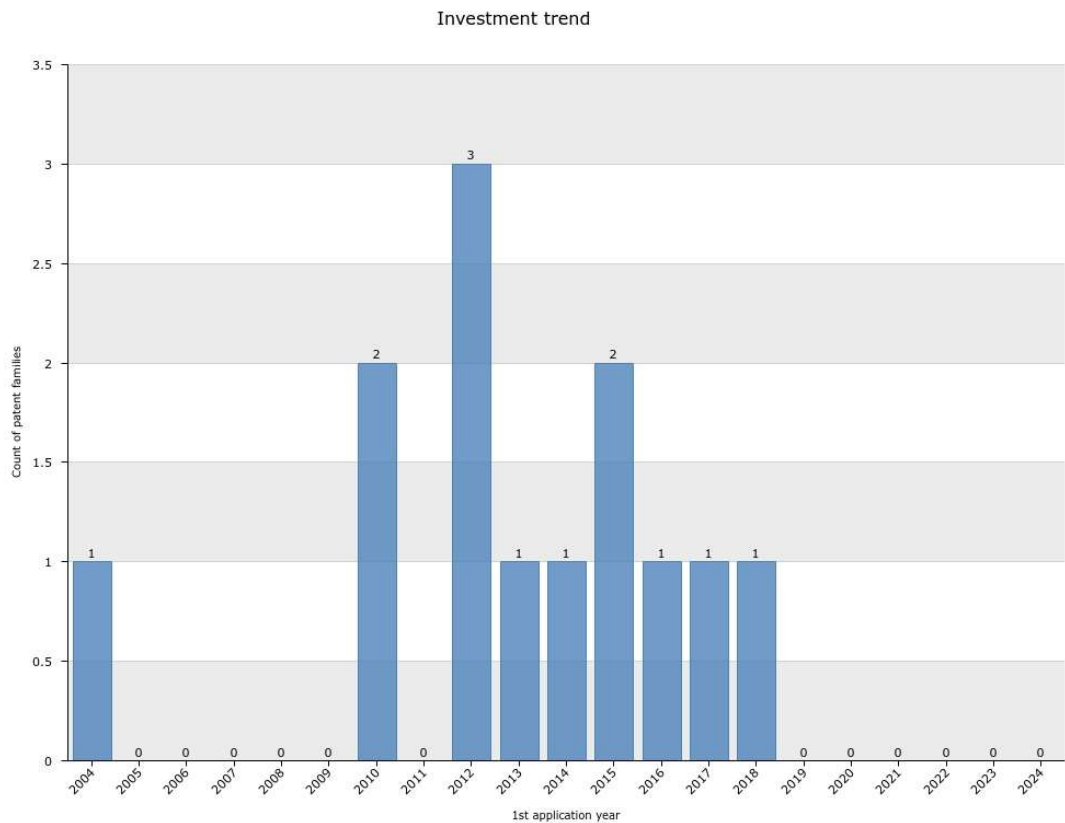
Também não foram encontradas diretrizes disponíveis.

No entanto, existem diversos artigos, estudos científicos, ensaios clínicos, inclusive de fase 3, documentos e registro na Agência Europeia de Medicamentos (EMA), de uma tecnologia capaz de estagnar os efeitos da doença.

7.3. PATENTES

Para a investigação de patentes relacionadas à tecnologia em saúde nitisinona, utilizou-se a base de dados Orbit, produzida pela empresa franco-americana Questel. A escolha dessa plataforma deve-se a sua abrangência ampla e às ferramentas de busca e análise de dados, que viabilizam maior aprofundamento e validação da pesquisa. Foi realizada a busca por família de patentes, ou seja, conjunto de patentes selecionadas em vários países para proteger uma única invenção. Ao realizar a primeira busca, apenas com a palavra-chave alcaptonuria no título, resumo e objeto da invenção, obteve-se 10 resultados. Ao realizar a segunda busca, com o caractere de truncamento (?) na palavra-chave alcaptonuria no título, resumo e objeto da invenção, obteve-se 14 resultados, conforme Figura 2.

FIGURA 2: Depósito de Patentes por ano - alcaptonúria.



Fonte: Orbit, 2024.

A Tabela 4 apresenta as principais patentes com os termos nitisinona e alcaptonúria, ressaltando a importância da nitisinona para o tratamento da alcaptonúria.

TABELA 4: Principais patentes com o Termo Alcaptonúria e Nitisinona

ID	Estudo	Autor
WO EP US JP AU BR CA IL MA SG TN AU2015254669A1 BR 11 2016 024756 6 WO EP JP AU BR CA IL MA SGTN EP3137066A1	Regimes de Dosagem de Nitisinona para o Tratamento de Alcaptonúria / Nitisinone dosing regimens for the treatment al alkaptonuria	Birgitta Olsson Swedish Orphan Biovitrum International Ab
BR 11 2013 033008 2/NZ618332B2	Formulação farmacêutica líquida compreendendo Niticinona / Liquid Pharmaceutical composition comprising nitisinone	Hans Siden Swedish Orpahn Biovitrum International Ab / Lennart Svensson Swedish Orphan Biovitrum Internat Ab
WO IT WO2014009860A1	Novel therapy in the treatment of alkaptonuria	Annalisa Santucci Università degli Studi di Siena
WO2015101794-A1 CA2935013-A1 EP3089740-A41/	Composition for oral administration, used to treat tyrisinemia such as hereditary tyrosinemia type-a and alkaptonuria, comprises nitisinone, saccharide and excipient, provided that composition does not contain magnesium stearate	Brown tj. Fuller s and harrison j assignee cycle pharm ltd
WO2014009860-A1 IT1413247-B	Use of methotrexate as amyloid inhibitor and in treatment of alkaptonuria and inhibition of ochronosis in human subject effect by alkaptonuria	Santucci a and Spreafico a Assignees univ Siena and Univ senese Azienda ospedaliera
US2019376097-A1 WO2019241132-A1 CA33102968-A1	New recombinant tyrosine ammonia lyase and/or biologically active recombinant tyrosine ammonia lyase fragment comprising amino acid sequence, useful for e.g. treatment and/or preventing symptoms of tyrosinemia or alkaptonuria.	Huisman gw; liu j; (...); hallows wc assignee codexis inc

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

7.4. A TECNOLOGIA EM SAÚDE NITISINONA

A nitisinona, comercialmente conhecida como *Orfadin*, é um fármaco inibidor da enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase e tem sido estudada como uma opção terapêutica para reduzir os níveis de HGA em pacientes com alcaptonúria (Ranganath, 2020). O medicamento é fabricado pela *Swedish Orphan Biovitrum International*, na Suécia, e está disponível em cápsulas contendo 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg do

princípio ativo.

No Brasil, a nitisinona possui aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tirosinemia hereditário tipo 1 (HT-1), em associação a uma dieta restrita em tirosina e fenilalanina. No entanto, sua indicação para o tratamento da alcaptonúria em adultos tem sido proposta com base em estudos clínicos que demonstram sua eficácia na redução dos níveis de HGA.

O Ministério da Saúde da Inglaterra (NHS England) aprovou o uso off-label de nitisinona 2 mg por dia para o tratamento de AKU no *National Alkaptonuria Centre* (NAC) Liverpool, Reino Unido, desde 2013. Em 2020, iniciaram o processo de avaliação no NICE, no entanto em 30 de novembro de 2020, decidiram parar o processo tendo em vista que o medicamento já estava aprovado para uso para todos os pacientes com Alcaptonúria do Reino Unido, no Centro Nacional de Alcaptonúria, em Liverpool, e não traria maiores impactos para o NHS, conforme autorização de uso anexo (NHS, 2013).

A posologia recomendada para pacientes com alcaptonúria consiste em uma dose inicial de 2 mg, administrada por via oral, uma vez ao dia. Caso necessário, a dose pode ser aumentada progressivamente até 10 mg. O manejo de possíveis reações adversas podem requerer uma redução temporária ou permanente da dose, em decréscimos de 2 mg.

A nitisinona é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação. Além disso, mulheres em tratamento com a medicação não devem amamentar, devido ao risco de exposição ao fármaco.

Em relação às populações especiais, a idade não é considerada uma covariante significativa na análise farmacocinética da nitisinona em pacientes geriátricos. No entanto, não há estudos clínicos específicos avaliando o uso do medicamento em pacientes pediátricos, bem como em indivíduos com insuficiência renal ou hepática. Os dados disponíveis sugerem que fatores demográficos como raça, sexo e peso corporal não exercem influência clinicamente relevante sobre os parâmetros farmacocinéticos da nitisinona, não sendo necessário ajuste de dose com base nesses aspectos (Bula Orfadin, 2020).

Entre os principais eventos adversos associados ao uso da nitisinona, destaca-

se o risco de elevação dos níveis plasmáticos de tirosina, o que pode levar a manifestações oculares, como ceratopatia e fotofobia. Por esse motivo, recomenda-se a realização de um exame oftalmológico com lâmpada de fenda antes do início do tratamento e monitoramento regular da concentração plasmática e urinária de tirosina (GeneReviews, Intronc NIH, 2021). Caso os níveis plasmáticos de tirosina excedam 800 micromoles/L, sugere-se a implementação de uma dieta com restrição de tirosina e fenilalanina para minimizar potenciais efeitos adversos.

7.5. ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE ALCAPTONÚRIA

No portal “ClinicalTrials.gov”, com estratégia de busca mencionada na (tabela 2), foram identificados os seguintes estudos clínicos (tabela 5).

TABELA 5: Estudos Clínicos

Título	Data	Instituição	Resumo
Study of Alkaptonuria	2000 - Continua	U.S.Department Of Health & Human Services	História Natural da Alcaptonuria
Long-Term Study of Nitisinone to Treat Alkaptonuria	2005	U.S.Department Of Health & Human Services	Estudo de 3 anos para examinar a segurança do uso da Nitisinona
Suitability of Nitisinone in Alkaptonuria 2	2014	University Of Liverpool • Royal Liverpool And Broadgreen University Hospitals Nhs Trust Liverpool John Moores University • Royal Liverpool And Broadgreen University Hospitals Nhs Trust	Fase 3 - Uso da Nitisinone para o tratamento da Alcaptonuria
Individualised Gait Modification Strategies in Alkaptonuria Patients	2021	University Of Liverpool • Royal Liverpool And Broadgreen University Hospitals Nhs Trust	Analisa a mudança do caminhar do paciente com alcaptonuria
Dose Response Study of Nitisinone in Alkaptonuria	2013	University Of Liverpool • Royal Liverpool And Broadgreen University Hospitals Nhs Trust • Royal Liverpool • Broadgreen University Hospitals Nhs Trusts	Identificar a dosagem ótima pra diminuir o nível do ácido homogentísimo na urina a níveis normais
Nitisinone (NTBC) In Different Age Groups Of Patients With Alkaptonuria	2011	University Of California, San Diego	Prevenir os sintomas da Alcaptonuria com o uso da Nitisinona
Evaluation of TYR Sphere in France	2021	Vitaflo International • Ap-Hp	Avaliar a patabilidade de fórmula alimentícia para pacientes com Alcaptonuria e Tirosinemia
Acceptability/Tolerance of Protein Substitutes in Tablet Form for the Dietary Management of Rare Aminoacidopathies		Birmingham Children's Hospital • Birmingham Women'S And Children'S Nhs Foundation Trust • Great Ormond Street Hospital For Children Nhs Trust • Metax Institut Fuer Diatetik Gmbh	Estudo Onservacional - uso de tablete substituto da proteína para crianças com alcaptonuria, homocistonuria e MSUD

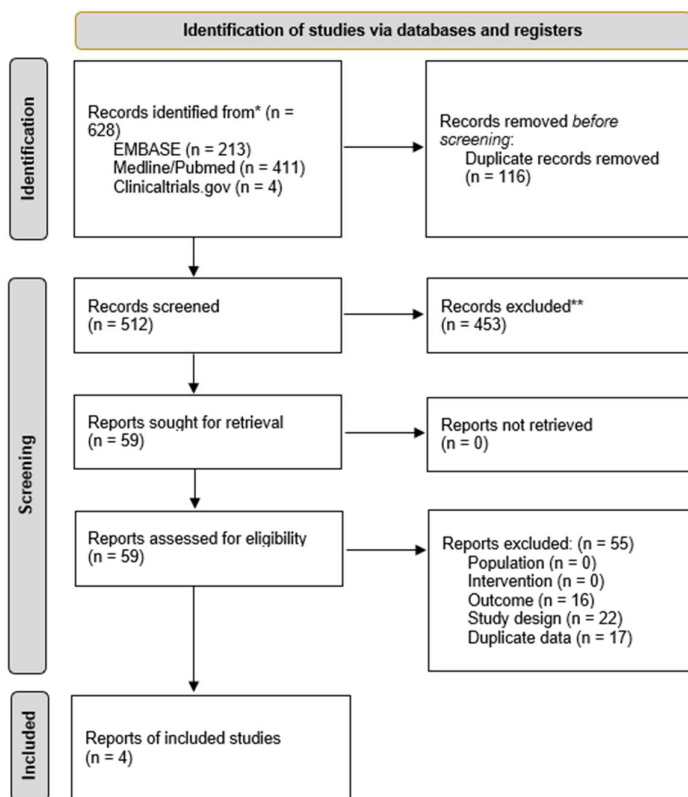
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

7.6. REVISÃO SISTEMÁTICA

Foi publicado em 28 de março de 2025, na revista *Molecular Genetics and Metabolism*, artigo da revisão sistemática realizada para justificar o pedido de incorporação do medicamento nitisinona para o tratamento da alcaptonúria. Os resultados da revisão sistemática serão apresentados brevemente neste trabalho e o texto completo do artigo em inglês está incluído no **Apêndice C**.

No artigo da revisão sistemática, Mayrink, Dorneles, Martins e Areda, identificaram 628 registros na busca inicial. Após a remoção de 116 duplicatas e exclusão de 453 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade relacionados à população ou intervenção, 59 registros restantes foram selecionados para leitura completa e 55 foram excluídos pelos seguintes motivos: desenho do estudo (n = 22), desfecho (n = 16) e dados duplicados (n = 17). Assim, 4 publicações de 3 estudos atenderam aos critérios de inclusão definidos pelos autores, conforme Figura 3 - Fluxograma Prisma.

FIGURA 3: Identificação dos estudos nos bancos de dados e registros



Fonte: Mayrink e colaboradores 2025. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>

Os resultados apresentados no artigo da revisão sistemática envolveram três

ECRs que randomizaram 218 pacientes com alcaptonúria, 1) INTRONE, W. et al. J (2011). ***A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria.***; 2) RANGANATH, L. R., et al. (2014). ***Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment***; e,3) RANGANATH, et al. ***Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial***.2020.

O tempo de intervenção variou entre 4 e 192 semanas. O tamanho das amostras dos estudos incluídos variou de 8 a 138 participantes. Todos os estudos foram conduzidos em adultos (19 a 70 anos) com alcaptonúria, caracterizada pelo aumento de ácido homogentísico (HGA) e por diferentes manifestações clínicas da doença.

A nitisinona oral (*Orfadin*, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suécia) foi utilizada em diferentes dosagens: 2 mg/dia no estudo de Introne et al. (2011); 1 mg, 2 mg, 4 mg e 8 mg/dia no estudo de Ranganath et al. (2014); e 10 mg/dia no estudo de Ranganath et al. (2020). O grupo comparador em todos os estudos foi a ausência de intervenção/tratamento, uma vez que não seria viável um estudo cego com um tratamento que reduz os níveis de HGA na alcaptonúria. Um dos sinais característicos da doença é o escurecimento da urina após exposição ao ar devido à oxidação do HGA, permitindo que os pacientes identifiquem se estão recebendo a medicação. Assim, nenhum dos estudos utilizou placebo no grupo controle.

No entanto, sempre que possível, os avaliadores foram cegados para minimizar o viés. Além disso, alguns estudos incluíram cointervenções dietéticas. Nos estudos de Introne e no SONIA 2, os participantes tratados com nitisinona receberam dietas com redução de proteínas. Já no estudo SONIA 1, não houve intervenções dietéticas, pois o objetivo foi avaliar exclusivamente os efeitos da nitisinona sobre o HGA e sobre o acúmulo de tirosina.

O artigo apresenta uma visão geral das principais características dos estudos incluídos, conforme tabela 6.

Tabela 6: Características dos Estudos Incluídos

Autor, ano	Número NTC	Comparações de Intervenções	Pacientes (n)	Feminino (n) %	Masculino (n) %	Idade (anos)	Duração do estudo (week)
Introne (2005)	NCT00107783	Nitisinona 2mg	20	(8) 40%	(12) 60%	52.2 (7.9)	144
		Sem tratamento	20	(5) 25%	(15) 75%	51.3 (6.5)	
Ranganath (2014)	NCT01828463	Nitisinona 1mg	8	(1) 12,5%	(7) 87,5%	44.4 (10.9)	4
		Nitisinona 2mg	8	(3) 37,5%	(5) 62,5%	43.9 (13.7)	
		Nitisinona 4mg	8	(3) 37,5%	(5) 62,5%	47.3 (10.7)	
		Nitisinona 8mg	8	(2) 25%	(6) 75%	54.4 (7.3)	
		Sem tratamento	8	(4) 50%	(4) 50%	45.9 (15.3)	
Ranganath (2020)	NCT01916382	Nitisinona 10mg	69	(25) 35%	(45) 65%	49.0 (11.3)	192
		Sem tratamento	69	(29) 42%	(40) 58%	47.6 (10.1)	

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

7.6.1. Análise dos desfechos primários

A avaliação dos desfechos primários dos estudos incluídos no artigo da revisão sistemática permitiu verificar o impacto da nitisinona no tratamento da alcaptonúria, principalmente em relação à excreção urinária de ácido homogentísico (HGA) e à mobilidade articular.

A excreção urinária de HGA foi considerada o principal desfecho avaliado, uma vez que esse metabólito é o responsável pela ocronose, uma das manifestações mais significativas da alcaptonúria. A análise conjunta dos três estudos incluídos, envolvendo 218 pacientes, revelou que o uso diário da nitisinona promove uma redução expressiva na excreção urinária de HGA quando comparado ao grupo sem tratamento (MD -38,98; IC 95% [-53,18; -24,78]; $p < 0,0001$). Esses resultados indicam um efeito estatisticamente significativo e clinicamente relevante da nitisinona, confirmando sua eficácia na redução do HGA urinário.

Por outro lado, a amplitude de movimento da pior articulação do quadril, avaliada como desfecho primário no estudo de Introne (2011), não apresentou impacto significativo com o uso da nitisinona. A meta-análise, que incluiu dois estudos

sobre essa variável, demonstrou que a diferença média padronizada (SMD) foi de -6,23 (IC 95% [-13,91; 1,44]; $p < 0,1$), sugerindo que a nitisinona não foi capaz de modificar substancialmente a mobilidade articular em pacientes com alcaptonúria avançada.

7.6.2. Análise dos desfechos secundários

Além dos desfechos primários, o artigo avaliou diferentes dimensões da qualidade de vida dos pacientes utilizando o questionário SF-36.

Na dimensão da função física, os resultados dos estudos de Introne (2011) e Ranganath (2020) indicaram uma melhora com o uso da nitisinona, embora a alta heterogeneidade dos estudos e a ampla variação dos intervalos de confiança reduzam a robustez dessa conclusão. De maneira semelhante, a análise da capacidade física demonstrou uma tendência de benefício da nitisinona, porém sem significância estatística conclusiva.

No que se refere à dor, os achados da meta-análise apontam para um potencial redução dos sintomas dolorosos, especialmente no estudo de Introne (2011). No entanto, a heterogeneidade elevada e a divergência dos resultados entre os estudos dificultam a definição de um efeito claro da nitisinona sobre esse desfecho.

A percepção geral de saúde foi um dos desfechos que apresentou um efeito positivo mais consistente, com uma diferença média padronizada de 2,77 e ausência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$), o que reforça a confiabilidade dos achados. Esse resultado sugere que os pacientes tratados com nitisinona percebem uma melhora em sua condição de saúde quando comparados ao grupo sem tratamento.

A vitalidade, por outro lado, apresentou um intervalo de confiança muito amplo, o que indica uma incerteza significativa sobre os efeitos da nitisinona nesse aspecto da qualidade de vida. A alta heterogeneidade entre os estudos reforça a inconsistência dos achados, provavelmente devido a diferenças metodológicas ou amostrais.

A função social foi outro desfecho analisado, e embora a estimativa combinada tenha sugerido um efeito positivo (SMD = 3,11), a amplitude do intervalo de confiança (-2,35 a 8,57) e a ausência de significância estatística limitam a robustez dessa conclusão.

Em relação à função mental, a análise revelou um efeito positivo significativo da nitisinona, com um SMD combinado de 5,57. A heterogeneidade moderada ($I^2 =$

36%) sugere que os estudos apresentam resultados relativamente consistentes, apesar de possíveis variações metodológicas. Já na dimensão da saúde mental, os resultados não indicaram uma eficácia significativa da nitisinona, sendo observada uma variabilidade considerável entre os estudos, o que compromete a confiabilidade da meta-análise para esse desfecho.

Os achados da revisão sistemática e meta-análise apresentados no artigo de Mayrink e colaboradores, reforçam que a nitisinona apresenta um efeito robusto na redução da excreção urinária de HGA, principal metabólito envolvido na patogênese da alcaptonúria. Embora os resultados sobre qualidade de vida sugiram possíveis benefícios do tratamento, a heterogeneidade elevada e a inconsistência dos efeitos sobre variáveis como dor, função física e vitalidade limitam a conclusão definitiva sobre seu impacto clínico geral. Estudos adicionais com amostras ampliadas podem contribuir para afirmar a eficácia da nitisinona no tratamento da alcaptonúria, conforme sintetizado na tabela 7.

Tabela 7: Síntese dos desfechos metanalisados

Desfecho Avaliado	Resultado	Conclusão
Excreção urinária de HGA	Redução significativa (MD -38,98; IC 95% [-53,18; -24,78]; $p < 0,0001$)	Forte evidência de eficácia da nitisinona na redução do HGA urinário.
Amplitude de movimento da pior articulação do quadril	Não significativo (SMD -6,23; IC 95% [-13,91; 1,44]; $p < 0,1$)	Nitisinona não impactou significativamente a mobilidade articular.
Função Física (SF-36)	Resultados inconsistentes entre os estudos, alta heterogeneidade	Possível benefício, mas sem robustez estatística.
Capacidade Física	Tendência de benefício, mas sem significância estatística	Resultados homogêneos, mas sem evidências conclusivas.
Dor	Potencial benefício, especialmente no estudo de Introne (2011)	Alta heterogeneidade reduz a confiabilidade dos achados.
Percepção Geral de Saúde	Efeito positivo significativo (SMD 2,77; $I^2 = 0\%$)	Forte evidência de melhora subjetiva da saúde.
Vitalidade	Intervalo de confiança amplo, alta heterogeneidade	Incerteza significativa sobre os efeitos da nitisinona.
Função Social	Efeito positivo (SMD = 3,11), mas IC amplo e sem significância estatística	Potencial benefício, mas sem robustez estatística.
Função Mental	Efeito positivo significativo (SMD 5,57, $I^2 = 36\%$)	Indica benefício consistente, mas com variação metodológica.
Saúde Mental	Não apresentou eficácia significativa	Alta variabilidade reduz confiabilidade dos achados.

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

7.6.3. Desfechos não metanalisados

Os desfechos dos estudos incluídos que não foram possíveis de serem metanalisados foram descritos na tabela 8 do artigo apresentado por Mayrink e colaboradores 2028, conforme abaixo.

A nitisinona demonstrou um possível efeito positivo na redução da progressão da alcaptonúria e na prevenção de complicações cardiovasculares e esqueléticas. No entanto, não houve impacto estatisticamente significativo em todos os desfechos funcionais, indicando a necessidade de mais estudos para confirmar seu efeito clínico.

TABELA 8: Desfechos não metanalisados

Autor	Intervenção	Ferramenta de Avaliação	Comparador	Desfechos	Resultado	Relação do Desfecho com AKU
Introne (2011)	Nitisinone 2mg	Schober teste	Sem tratamento	Schober (cm)	↑ Sem significância	AKU afeta músculos, tendões, cartilagens e ossos.
		Cronometro		Caminhada de 6 minutos (pés)	↑ Sem significância	
		Cronometro		Levantar e andar cronometrado (s)	↓ Sem significância	
		Amplitude total de movimento (ADM) usando goniometria		Alcance funcional (cm)	↓ Sem significância	
		Eletrocardiograma, ecocardiograma e pico de velocidade aórtica	A estenose aórtica corresponde a um pico de velocidade $\geq 2,5$ m/s (normal, $\leq 2,0$ m/s).	Estenose Aórtica	↑ da estenose aórtica em pacientes sem tratamento	AKU calcifica a válvula órtica. Pacientes com alcaptonúria comumente apresentam espessamento da válvula aórtica na quinta década de vida, e uma fração desses pacientes evolui para estenose aórtica leve ou moderada; alguns requerem substituição da válvula aórtica

Ranganath (2020)	Nitisinone 10mg	Densitometria óssea usando DXA (Hologic QDR4500, Bedford, MA)	Horizon® DXA System - Bone Density Scan	Densidade Óssea	↔	Efeito degenerativo e calcificações da AKU em cartilagem, ossos e tecidos conjuntivos Continua
		AKUSSI de avaliação clínica AKUSSI modificado - Sem características de pigmentação	Teste e exames clínicos definidos no AKUSSI	Pontuação cAKUSSI	↓ Com significância	Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo são manifestações de alcaptonúria
				Pontuação mAKUSSI	↓ sem significância	
				Ocronose ocular	↓ Com significância	
				Ocronose auricular	↓ Com significância	
				Densidade mineral óssea, T-score	↔	
				Velocidade aórtica, m/s	↔	
				Dor nas articulações	↓ Com significância	
				Número de articulações com doença osteoarticular	↓ Com significância	
				Pontuação de dor na coluna	↓ Com significância	
				Número de regiões da coluna vertebral com doença osteoarticular	↔	
				Cifose, ângulos de Cobb	↔	
				Escoliose, ângulos de Cobb	↔	

Legenda: ↑ Aumento; ↓ Diminuição; ↔ Sem alteração; AKUSSI: Alkaptonura Severity Score Index

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Os estudos de Introne et al., 2011 e Ranganath et al., 2020 avaliaram a eficácia clínica da nitisinona no tratamento da alcaptonúria. No estudo de Introne et al., testes de mobilidade como o teste de Schober, caminhada de 6 minutos e alcance funcional

não apresentaram diferenças significativas entre os grupos tratados e controle, embora algumas melhorias tenham sido observadas nos pacientes que receberam a medicação. Em relação à saúde cardiovascular, nenhum paciente tratado com nitisinona desenvolveu estenose aórtica, enquanto 7 dos 17 do grupo controle evoluíram para essa condição, sugerindo um possível efeito protetor da nitisinona. Além disso, a densidade óssea não apresentou mudanças significativas ao longo de 36 meses.

Já Ranganath et al. utilizaram o *Alkaptonuria Severity Score Index* (AKUSSI) para medir a progressão da doença. O grupo tratado apresentou uma menor progressão da doença ao longo de 48 meses em comparação ao grupo controle, com uma diferença estatisticamente significativa no cAKUSSI. No entanto, outros parâmetros como mAKUSSI e número de articulações com dor mostraram benefícios iniciais que não se mantiveram ao longo do tempo. Alguns aspectos, como pigmentação ocular e auricular, osteopenia do quadril e dor na coluna, apresentaram melhora significativa com o tratamento. Embora a nitisinona tenha demonstrado benefícios em aspectos específicos da doença, a ausência de impacto estatístico consistente nos desfechos funcionais indica que mais estudos são necessários para comprovar sua eficácia clínica a longo prazo.

7.6.4. Segurança e eventos adversos

A metanálise dos estudos de Introne (2011) e Ranganath (2020) permitiu avaliar a segurança do tratamento com nitisinona com base na incidência de eventos adversos. Os resultados indicaram a ocorrência de eventos adversos gerais e eventos adversos graves. Apesar da ocorrência de uma morte no estudo de Introne (2011), essa não foi relacionada ao uso do medicamento.

Os dados analisados sugerem que, embora a nitisinona possa estar associada a alguns efeitos adversos, sua segurança geral permanece aceitável, sem indícios de eventos graves diretamente relacionados ao seu uso. No entanto, mais estudos são necessários para monitorar seus efeitos a longo prazo.

7.6.5. Risco de viés e certeza de evidência

De acordo com os dados apresentados no artigo da revisão sistemática, a

avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta RoB 2.0. O estudo de Introne et al (2011). apresentou algumas incertezas devido à falta de informações sobre o modelo de randomização, sendo classificado com risco moderado de viés para a seleção dos resultados reportados. Em contraste, os estudos SONIA 1 e 2 demonstraram baixo risco de viés em todos os domínios analisados.

Na avaliação da certeza da evidência, a eficácia da nitisinona no tratamento da alcaptonúria foi analisada pelo sistema GRADE. A evidência foi alta para a redução do HGA, indicando uma queda significativa desse metabólito considerado o principal fator na progressão da doença. No entanto, para desfechos clínicos como amplitude de movimento, dor e vitalidade, a certeza da evidência variou entre moderada e alta, com algumas incertezas devido à heterogeneidade dos estudos e à subjetividade das respostas, mas ainda assim apresenta evidência positiva.

Os resultados sugerem que a nitisinona tem eficácia positiva na redução bioquímica da doença (desfecho bioquímico) e alguns benefícios na qualidade de vida dos pacientes, embora não tenha mostrado diferenças estatisticamente significativas para todos os desfechos clínicos. A segurança do medicamento foi avaliada e não foram identificados riscos graves diretamente associados ao seu uso.

7.7. RELATÓRIO TÉCNICO DE PEDIDO DE INCORPORAÇÃO

O produto a ser apresentado como resultado do Mestrado Profissional é um Relatório Técnico com o protocolo tecnológico de acesso aos serviços de saúde para suprir as demandas de cuidado dos pacientes com alcaptonúria para incorporação ao sistema de saúde, a ser enviado para análise da Conitec, após complementação de informações a ser apresentado pela empresa fabricante do medicamento (**Apêndice D**).

O Relatório Técnico contém os seguintes itens, conforme:

1. Descrição da doença/condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia;
2. Descrição da tecnologia;
3. Descrição das evidências científicas da tecnologia comparada à(s) já disponibilizada(s) no SUS, no caso é a revisão sistemática inserida no artigo enviado para publicação (Revisão Sistemática ou Parecer Técnico-Científico);
4. Referências bibliográficas;

5. Anexo (cópia da bula ou instrução de uso aprovada na Anvisa);
6. Textos completos dos estudos científicos referenciados.

A preparação de um pedido de incorporação da nitisinona para o tratamento da alcaptonúria no Sistema Único de Saúde (SUS) envolveu diversas etapas técnicas e regulatórias, seguindo o fluxo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e as Diretrizes Metodológicas de elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, 2012).

O Relatório Técnico com o pedido de incorporação tem o objetivo de demonstrar que a nitisinona tem benefícios clínicos claros, como redução da deposição de pigmento homogentísico, melhora da função articular e prevenção de complicações graves.

A construção do Relatório Técnico para Conitec, com base nas evidências coletadas, contém a descrição da tecnologia (mecanismo de ação da nitisinona, dose recomendada, etc.), a epidemiologia da alcaptonúria e a revisão da literatura sobre eficácia e segurança.

Custo-efetividade

Com relação ao custo-efetividade, a revisão da literatura realizada para o desenvolvimento desse trabalho identificou um estudo publicado como resumo de conferência em 2016, que avaliou o custo-efetividade do tratamento diário com nitisinona 10 mg em comparação à ausência de tratamento para pacientes com alcaptonúria no Reino Unido (McCarron, 2016). O estudo utilizou um horizonte temporal vitalício e adotou a perspectiva do Sistema de Saúde do Reino Unido. Foi desenvolvido um modelo econômico de custo-utilidade para calcular os custos ao longo da vida (£) e os benefícios em termos de anos de vida ajustados por qualidade (QALY), termo derivado do inglês *quality-adjusted life-year*, do tratamento com nitisinona em comparação à ausência de tratamento. O modelo considerou pacientes a partir dos 16 anos de idade. O ciclo do modelo teve duração de um ano. Para avaliar a incerteza dos resultados, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas (uma variável por vez), bivariadas (duas variáveis) e probabilísticas, além de análises de cenário.

A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) determinístico foi estimado em **£82.297** por QALY ganho. As análises de sensibilidade e de cenário indicaram que os principais fatores que influenciam essa estimativa incluem as taxas de desconto aplicadas, o custo anual de manejo de pacientes com AKU grave, o custo anual do medicamento nitisinona, utilidade do estado de saúde correspondente à forma leve da AKU e a eficácia presumida da nitisinona na desaceleração da progressão da doença.

No entanto, o cenário atual difere daquele analisado em 2016 no Reino Unido. Atualmente, existem medicamentos genéricos e programas de desconto para pacientes, reduzindo o custo de aquisição do medicamento em comparação com a época do estudo. Além disso, novos dados clínicos do ensaio SONIA 2 foram disponibilizados após o estudo, o que torna os resultados da análise do estudo de 2016 não totalmente aplicáveis à avaliação atual.

Destaca-se ainda que a AKU Society Inglesa realizou, em 2011, um estudo para estimar os custos médios da AKU para o NHS, incluindo entrevistas com pacientes, especialistas e profissionais de saúde. Os sintomas típicos da doença foram associados a testes diagnósticos e tratamentos prováveis, permitindo a estimativa do custo médio por paciente ao longo do ano. O estudo concluiu que o custo médio direto da AKU para o sistema de saúde inglês era de £100.000 por paciente ao ano, com variações significativas dependendo do estágio da doença. A hipótese levantada foi que, se o tratamento com nitisinona fosse iniciado precocemente, os custos poderiam ser compensados pela redução das manifestações clínicas e, conseqüentemente, pela menor necessidade de exames, cirurgias e terapias. Entretanto, é necessário produzir mais evidências robustas que comprovem os benefícios econômicos de longo prazo do tratamento. Além disso, pacientes que já apresentam pigmentação avançada e ocronose severa tendem a obter benefícios limitados com a nitisinona, sendo o maior impacto esperado quando o tratamento é iniciado precocemente.

Como apresentado na revisão sistemática realizada por Mayrink e colaboradores, os resultados mostraram uma melhor qualidade de vida no grupo tratado, especialmente nos aspectos relacionados à saúde mental e ao funcionamento social. Além disso, a auto percepção da saúde foi significativamente melhor no grupo que recebeu o medicamento, com diferenças estatisticamente significativas em todos os quatro anos do estudo SONIA 2. Dessa forma, conclui-se que o estudo de custo-efetividade realizado em 2016 não reflete completamente o cenário atual, uma vez

que o preço do medicamento foi reduzido e novos dados clínicos demonstraram melhorias na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, o alto custo anual da AKU na Inglaterra (£100.000 por paciente ao ano) reforça o argumento de que um tratamento precoce pode gerar economias futuras ao sistema de saúde. No entanto, os benefícios da nitisinona para pacientes com doença avançada são limitados, destacando a importância do início precoce da terapia. Apesar do RCEI elevado, a redução de custos com a compra do medicamento e a possibilidade de redução dos gastos com o manejo da doença podem justificar uma reavaliação dos critérios de custo-efetividade para a AKU. O estudo ressalta a necessidade de mais evidências de longo prazo para consolidar o benefício econômico do tratamento com nitisinona.

Neste sentido, foi solicitado apoio à fornecedora do medicamento no Brasil para analisar a possibilidade de realizar a avaliação econômica atualizada, que apresente a comparação do custo do tratamento com nitisinona versus o custo do tratamento atual (suporte sintomático e cirurgias corretivas) no Brasil (**Carta de Apoio/Intenção – ANEXO I**).

Custo do medicamento

De acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da nitisinona de 2mg varia de R\$ 2.047,00 a R\$ 2.719,40, dependendo da incidência do Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias (ICMS) de 0 a 22% (ANVISA, 2025). Para o medicamento de 10mg o PMVG varia de R\$ 9.188,51 a R\$ 12.200,80, de dependendo da incidência do ICMS de 0 a 22%. Não há custo para administração do medicamento, pois é ingerido em cápsula. O valor apresentando é para uma caixa com 60 comprimidos, suficientes para 2 meses de tratamento, de acordo com a dose indicada pelo profissional de saúde.

Impacto Orçamentário

Com relação ao Impacto Orçamentário, que avalia as consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos, também será necessário o apoio

da indústria farmacêutica, conforme Carta de Apoio/Intenção da empresa detentora dos direitos do ORFADIN no Brasil, Innovative Medicine Group (**ANEXO I**).

A avaliação do impacto orçamentário engloba a estimativa de quantos pacientes seriam elegíveis para o tratamento no Brasil e qual seria o custo total para o SUS, para justificar a incorporação do medicamento.

De acordo com a Diretriz para Análises de Impacto Orçamentário de Tecnologias em Saúde no Brasil, esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde (Ferreira da Silva, 2012). Para tanto, integra os seguintes elementos: o gasto atual com uma dada condição de saúde; a fração de indivíduos elegível para a nova intervenção; os custos diretos da nova intervenção; potenciais economias associadas ao uso da intervenção; custo-oportunidade e custos com a judicialização; e o grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

8. DISCUSSÃO

8.1. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE PARA DOENÇAS RARAS

A Portaria nº 199, do Ministério da Saúde, publicada em 30 de janeiro de 2014 institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Destaca-se como um dos princípios dessa política a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a prevenção, promoção e cuidado integral, incluindo tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Conitec.

Em seu art. 9º, a referida Política dispõe que:

“Art. 9º. Compete ao Ministério da Saúde: (...)

III - definir diretrizes gerais para a organização do cuidado às doenças raras na população brasileira;

IV - estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras;...”

Há, no Brasil, a institucionalização da avaliação de tecnologia em saúde (ATS), que consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia de saúde em diferentes etapas de seu ciclo de vida, buscando assim, orientar a tomada de decisão do gestor público a fim de promover um sistema de saúde equitativo, eficiente e de alta qualidade (Amaral; Rego, 2020).

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, estabelece, em seu art. 19-Q, incluído pela Lei nº 12.401 de 2011, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Conitec.

Em 2006, a Portaria GM/MS nº 152, de 19 de janeiro de 2006 e Portaria GM/MS nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006, normatizaram o fluxo para incorporação de

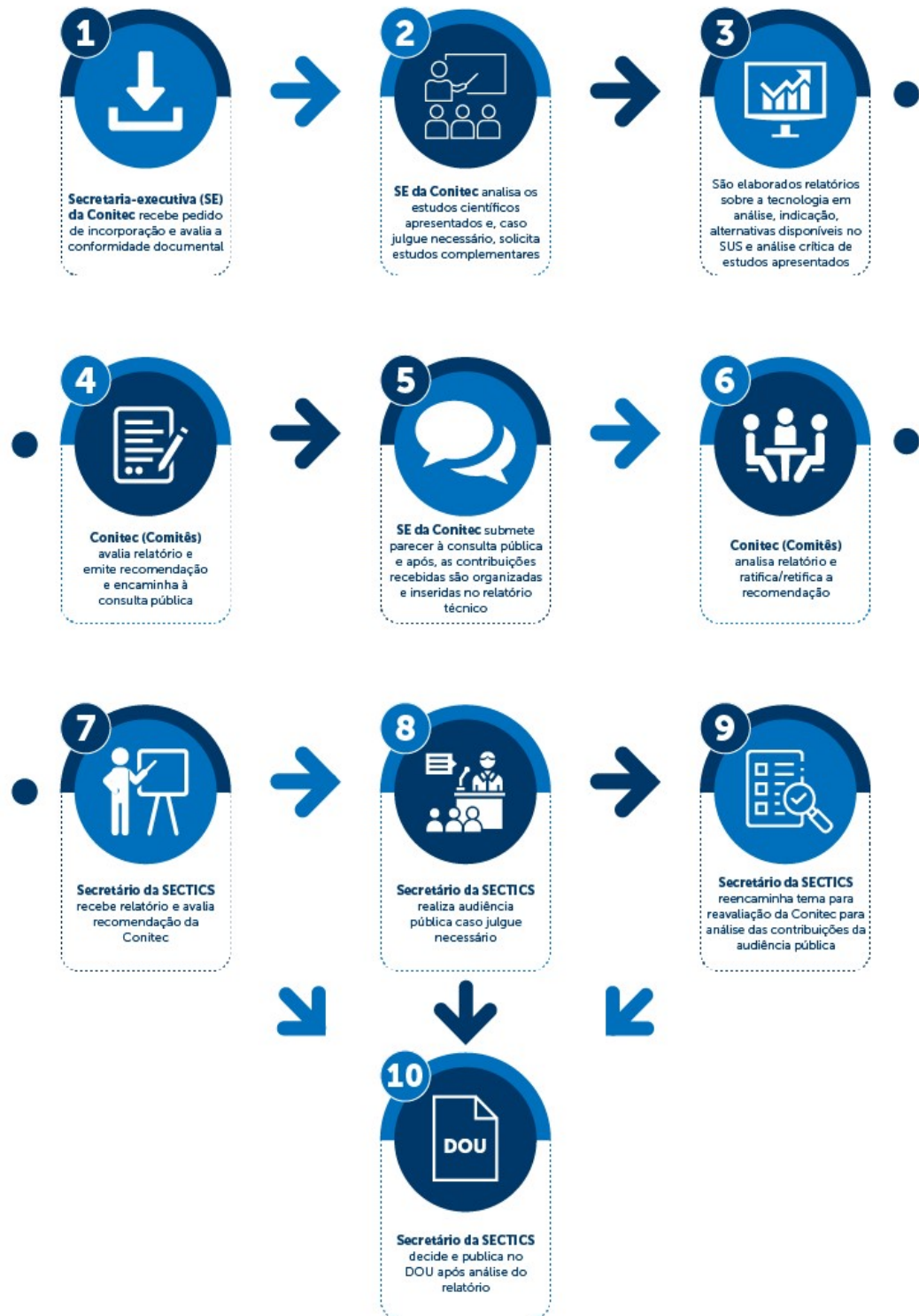
tecnologias no SUS, criando a Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC).

Em 2011, a CITEC é substituída pela Conitec com a publicação da Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, e o Decreto nº 7.646, de 21 de Dezembro de 2011, o qual regulamenta a composição, as competências e o funcionamento da Conitec, composta por 15 representantes: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Secretaria-Executiva (SE/MS), Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS), Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa (SGEP/MS), Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES/MS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), integrantes da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), e da Associação Médica Brasileira (AMB).

Está em tramitação no Congresso Nacional, projeto de lei que inclui, na composição da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), um representante de organização da sociedade civil de caráter nacional constituída há mais de dois anos (PL 1241/23). De acordo com o texto do Projeto de Lei, o assento destinado ao representante de organização da sociedade civil de caráter nacional é de ocupação rotativa e será preenchido pela entidade cuja representatividade tenha relação com a condição de saúde analisada.

A Conitec tem como objetivo assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novas tecnologias em saúde, como medicamentos, produtos e procedimentos, tais como vacinas, produtos para diagnóstico de uso “in vitro”, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. O Fluxo de incorporação de tecnologia por meio da Conitec está descrito na figura 4.

FIGURA 4: Fluxo da incorporação de tecnologia no SUS.



Fonte: Sítio da Conitec, 2022.

A Lei 12.401, de 2011, destacou o papel orientador das incorporações de tecnologia para a promoção da assistência terapêutica integral no âmbito do SUS. Os processos de ATS avaliam eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade de intervenções em saúde para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo que são seu foco. Além disso, consideram outros fatores como valores e preferências dos pacientes, promoção de equidade, sustentabilidade do sistema, aceitabilidade dos atores envolvidos e viabilidade de implantação no SUS. No sítio eletrônico da Conitec são apresentadas diversas diretrizes metodológicas para a proposição e elaboração dos pedidos de ATS.

Nesse sentido, o presente trabalho apresenta para a Conitec um relatório técnico com o pedido de incorporação da tecnologia nitisinona, **Apêndice D** do presente trabalho, de acordo com as diretrizes metodológicas.

A parte principal do referido Relatório é revisão sistemática apresentada no artigo (**Apêndice C**). O artigo destaca 3(três) ECRs que apresentam a eficácia e segurança da nitisinona para o tratamento da AKU e apresenta a revisão sistemática com metanálise desses estudos que avaliaram a eficácia do tratamento com nitisinona em pacientes com alcaptonúria.

Como se trata de uma doença ultrarrara, os estudos investigados apresentaram um número reduzido, mas estatisticamente significativo de pacientes (218), com manifestações clínicas variáveis, refletindo a história natural da doença e a sua baixa prevalência. Dentre os três estudos selecionados, observou-se diferenças nos desfechos utilizados pelos autores, bem como nas ferramentas de análise empregadas. A predominância de desfechos substitutos, além da heterogeneidade na apresentação dos resultados, dificultou a comparação entre os estudos e a obtenção de dados suficientes para a realização da metanálise abrangendo todas as variáveis. No entanto, as metanálises passíveis de serem analisadas apontaram para uma eficácia robusta do desfecho principal que é a redução do HGA no plasma e na urina.

Apesar de não ter sido identificada uma revisão sistemática publicada anteriormente sobre a eficácia e segurança da nitisinona no tratamento da alcaptonúria, cabe destacar que a literatura sobre o uso dessa substância em estudos de casos tem se expandido nos últimos anos. O primeiro estudo envolvendo a administração de nitisinona em pacientes com alcaptonúria foi publicado em 2005. Suwannarat e colaboradores investigaram a segurança do uso da nitisinona em nove pacientes ao longo de um período de três a quatro meses, com o objetivo de reduzir

a excreção urinária de HGA. Os resultados indicaram uma redução significativa dos níveis urinários de HGA após a segunda semana de tratamento, acompanhada por um aumento na concentração plasmática de tirosina. Os pacientes relataram benefícios subjetivos, como redução da dor articular, menor necessidade de medicação e melhora da mobilidade. Além disso, foram observados efeitos incidentais, como a normalização da coloração da urina após algumas horas e a presença de cerúmen mais claro em sete pacientes.

Um estudo de Intervenção Não Randomizada (EINR), aberto, incluiu 7 pacientes com alcaptonúria para determinar se doses mais altas de nitisinona foram eficazes na redução adicional dos níveis de HGA enquanto mantém a tirosina em níveis aceitáveis. Os pacientes receberam doses variadas de nitisinona (variando de 2 a 8 mg/dia) ao longo de 0,5 a 3,5 anos. O nível de HGA na urina, níveis plasmáticos de tirosina e de nitisinona plasmático foram medidos longitudinalmente em várias doses. O estudo sugere que as concentrações de tirosina estabilizaram e não atingiram níveis significativamente mais elevados à medida que as doses de nitisinona aumentaram acima de 2 mg/dia, levando a uma queda significativa no HGA.

Em 2018, Ranganath publicou um artigo sobre o uso da nitisonona no *National Alcaptonuria Centre* (NAC) localizado em Liverpool, no Reino Unido. Nesse estudo observacional (audit n. ACO3836) em 39 pacientes, 2 mg de nitisinona diária inibiram a ocronose e retardaram significativamente a progressão da AKU em um período de três anos. Ranagath et al. relataram uma redução de HGA urinário que variou de 80 a 90% no grupo de pacientes tratados com nitisinona (2 mg por dia). Eles tiveram três casos comprovados de ceratopatia de tirosina na córnea e, em seguida, propuseram um protocolo de restrição de proteínas: 0,9 g/kg de peso corporal para valores de tirosina entre 501 e 700, e de 0,8 g/kg de peso corporal para valores entre 701 e 900, e trocas adicionais de refeições sem fenilalanina/tirosina para níveis maiores que 900. Apesar de algumas limitações, os dados de Raganath e colaboradores mostram que 2 mg de nitisinona diária diminui a progressão clínica da AKU durante o período de três anos. Conseguiu demonstrar pela primeira vez que a nitisinona não apenas diminui o HGA na AKU, mas também reduz a taxa de progressão do que se acredita ser uma doença irreversível. Também mostra pela primeira vez que a nitisinona interrompe a ocronose, a causa do dano tecidual na AKU.

Nesse estudo sobre o NAC do Reino Unido, foi utilizado o AKUSSI (tabela 9), uma tabela de escores que determina a gravidade da Alcaptonúria nos pacientes

estudados. O AKUSSI foi desenvolvido durante um estudo sobre a AKU (número 07/Q1002/111 do Comitê de Ética em Pesquisa do Reino Unido). A planilha AKUSSI é dividida em 3 categorias: 1 CLIN – (itens clínicos) - Ocronose de ouvido e olhos (conjuntival superficial e escleral profunda), cálculos (renais, prostáticos), osteopenia, fratura, rupturas (tendão/ligamento/músculo), doença da válvula aórtica e deficiência auditiva; 2 JOINT (articulações) - escores de dor e cintilografia em 14 áreas articulares, artroscopia e substituições de articulações; e 3 SPINE – (Coluna) - escores de dor e cintilografia em 6 áreas, incluindo a coluna vertebral, púbis e costelas. A soma das pontuações CLIN, JOINT e SPINE constitui a categoria ALL. Não há pontuação máxima, pois algumas características, como fraturas, não são finitas. Cada episódio de cálculo renal, doença das válvulas aórticas (estenose leve, moderada e grave, bem como esclerose), pontuação T igual ou inferior a - 1.1 para osteopenia, escore para cifose se o ângulo de Cobb fosse maior que 30° e escore para escoliose se o ângulo de Cobb fosse maior que 10°; além disso, algumas características como insuficiência cardíaca, doença de Parkinson, fibrilação atrial, outras arritmias cardíacas, derrames, pigmento da pele, pigmento dos dentes, pigmento do ouvido médio, pigmento da laringe e pedra salivar foram excluídas para melhorar a consistência.

TABELA 9 – AKUSSI

AKUSSI 2018		
Sintoma	Teste/Exame	Pontuação
AKUSSI CLÍNICO		
Ocronose ocular olho direito nasal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Ocronose ocular olho esquerdo nasal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Olho esquerdo temporal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Olho direito temporal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Ocronose da orelha direita	Foto	2 e 4 pontos para pigmentação conjuntival leve e acentuada

Ocronose da orelha esquerda	Foto	2 e 4 pontos para pigmentação conjuntival leve e acentuada
Pedra na próstata	Ultrassonografia/Exame clínico	4 por episódio
Pedra nos rins	Ultrassonografia/Exame clínico	4 por episódio
Ostopenia	CT – Desintometria	4
Deficiência auditiva	Exame clínico/Histórico	4
Pedra na próstata (4 por episódio)	Ultrassonografia/Exame clínico	4 por episódio
Esclerose aórtica (6)	ECHO	6
Esclerose aórtica	ECHO	Leve 4; moderada 6, grave 8
Fratura (8 por fratura)	Exame clínico/Histórico	8 por fratura
Ruptura Muscular	Exame clínico/Histórico	8 por fratura
AKUSSI ARTICULAÇÕES		
Pontuação de DOR NAS	Exame clínico/Histórico	1 para cada grande área
ARTICULAÇÕES – 14 grandes áreas articulares		articular, 14 grandes áreas articulares
Escore de articulações do exame cintilográfico – 14 áreas de articulações grandes	PET SCAN	2 para cada grande área articular, 14 grandes áreas articulares
Número de artroscopias	Exame clínico/Histórico	2 para cada
Número de substituições de articulações	Exame clínico/Histórico	4 para cada
AKUSSI COLUNA		
Escore de dor na coluna	Exame clínico/Histórico	2 para cada: cervical, torácica, lombar e sacroilíaca
Escore cintilográfico da coluna vertebral (6 áreas)	PET SCAN	2 para cada área; sínfise púbica, costochondral, lombar, torácica, cervical, sacroilíaca
Cifose	Raio X	4
Escoliose	Raio X	4
SOMA DE TODOS OS AKUSSI: CLÍNICO, ARTICULAÇÕES E COLUNA		

Fonte: Adaptado pela autora (2025), de Ranganath et al, 2018.

Em 2019, Hughes e colaboradores investigaram o efeito da restrição alimentar de tirosina e fenilalanina em camundongos com alcaptonúria tratados com nitisinona, comparando com um estudo observacional de intervenção alimentar em pacientes com AKU. O excesso de Tirosina (813 $\mu\text{mol/L}$) foi significativamente reduzida em camundongos AKU tratados com nitisinona alimentados com uma dieta livre de tirosina/fenilalanina de forma dose responsiva. Em 3 dias de restrição, a tirosina era

389,3, 274,8 e 144,3 $\mu\text{mol/L}$ com doses decrescentes de fenilalanina. Em contraste, a tirosina não foi efetivamente reduzida em camundongos por uma dieta livre apenas de fenilalanina; em 3 dias, a tirosina era 757,3, 530,2 e 656,2 $\mu\text{mol/L}$, sem resposta à dose de suplementação de fenilalanina. Em pacientes do NAC, a tirosina foi significativamente reduzida ($P = 0,002$) ao restringir apenas proteína dietética e quando combinada com suplementação de aminoácidos livres de tirosina/ fenilalanina; 4 de 10 pacientes atingiram tirosina $<700 \mu\text{mol/L}$. A restrição dietética de tirosina/fenilalanina reduziu significativamente a tirosinemia induzida por nitisinona em camundongos, com a restrição de fenilalanina sozinha se mostrando ineficaz. Da mesma forma, a restrição de proteína reduziu significativamente a tirosina circulante em pacientes com AKU.

Sloboda e colaboradores, em 2019, na França, apresentaram um estudo de tratamento com resultado positivo de 3 pacientes jovens (dois adultos e uma menina de 5 anos) com AKU com uma dose baixa de nitisinona (10% da dose recomendada atualmente), enquanto os níveis de tirosina permaneceram abaixo de 500, sem nenhuma complicação. Os autores propuseram que um tratamento com nitisinona seja iniciado com essa dosagem reduzida e depois seja adaptado a cada paciente em função de sua evolução individual. Além disso, esses relatos de casos sugerem que a ingestão de proteínas também é um parâmetro crítico para se obter um bom controle metabólico sem o risco de complicações clínicas (principalmente ceratopatia), devido ao nível excessivo de tirosina plasmática. Também descreveram a primeira gravidez em uma paciente com AKU tratada com nitisinona, com uma eficácia constante no controle metabólico e um resultado normal para o bebê.

No SONIA 1, o ECR incluído nessa revisão, a dose diária de 8 mg de nitisinona resultou em uma redução média de Excreção urinária de HGA de 24 h (u-HGA24) de 98,8%, com uma resposta clara à dose e menos variabilidade em comparação com as outras doses estudadas (1 mg, 2 mg e 4 mg). Um aumento nos níveis de tirosina foi observado em todas as doses, mas a relação dose-resposta foi menos clara do que para HGA, sem eventos adversos relacionados à tirosina observados em nenhuma dose.

Em 2024, Introne publicou um estudo complementar conduzido por Spears e colaboradores, que analisaram os desfechos relatados pelos pacientes, fornecendo informações sobre o impacto dos sintomas da alcaptonúria na qualidade de vida, função física e bem-estar emocional. Esse estudo incluiu uma análise “post-hoc per

protocol” para avaliar o potencial a longo prazo da terapia com nitisinona. Os resultados demonstraram que os pacientes tratados relataram melhorias significativas no domínio de função física do SF-36 em comparação aos pacientes não tratados, além de ganhos funcionais significativos no TC6M e em vários domínios do SF-36. Os pacientes tratados com nitisinona apresentaram melhora numérica em todos os oito domínios do SF-36, enquanto os não tratados melhoraram em apenas cinco. Esses achados sugerem um amplo benefício clínico potencial da nitisinona.

9. IMPACTOS

Os 800 possíveis pacientes com alcaptonúria no Brasil estão atualmente, em sua maioria, ainda sem diagnóstico, sem conhecimento sobre a condição, sem diretrizes terapêuticas e sem protocolo clínico de atendimento. Os pacientes, muitas vezes, demoram mais de 40 anos para receberem o diagnóstico da AKU, somente após começarem os sintomas e passarem por cirurgias de prótese das grandes articulações. Ao descobrirem a condição, se veem, juntamente com o médico, que provavelmente também acabou de conhecer seu primeiro paciente com a AKU, na busca na internet por informação, pares, rede de pacientes, artigos científicos espalhados, medo e muita incerteza.

O pedido de incorporação da tecnologia nitisinona para o tratamento da AKU é uma inovação para os profissionais de saúde (geneticistas, enfermeiros, reumatologistas, nutricionistas, ortopedistas, oftalmologista, dentre outros), os pacientes e suas famílias, que terão uma intervenção padronizada e comprovadamente eficaz e segura para retardar a progressão da AKU e melhorar fatores de qualidade de vida dos pacientes.

10. ENTREGÁVEIS DE ACORDO COM OS PRODUTOS DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

- ❖ Matriz de SWOT (FOFA) – Apêndice A
- ❖ Figura Diagrama do Modelo de Negócio CANVAS – Apêndice B
- ❖ Artigo em avaliação – Apêndice C
- ❖ Relatório Técnico Conclusivo sobre Propriedade Intelectual, e/ou Transferência de Tecnologia para Inovação Tecnológica – Apêndice D

11. CONCLUSÃO

As evidências disponíveis na literatura sobre a nitisinona no tratamento da alcaptonúria ainda são escassas, sendo necessários estudos adicionais, no entanto pode-se confirmar a capacidade da nitisinona em modificar a história natural da alcaptonúria, tendo em vista a relevância clínica de tais mudanças. Com base nos dados aqui apresentados, verifica-se que a nitisinona traz benefícios aos indivíduos com alcaptonúria, pois a sua administração associou-se não só à redução da excreção de HGA urinários e a concentração de HGA plasmáticos em todos os estudos avaliados, como também à melhora da qualidade de vida (SF-36) e melhoria dos escores AKUSI. Além disso, houve diminuição da ocronose auricular e ocular, o que traz um benefício estético e pode implicar redução da ocronose em outros tecidos não analisados no organismo. A Nitisinona é em geral segura e bem tolerada. Os eventos adversos leves podem ser manejados por meio de acompanhamento clínico e ajustes na dose, quando necessário. O desenvolvimento de outras estratégias de tratamento para a alcaptonúria, como a Terapia de Reposição Enzimática (TER), deve ser incentivado.

Como a alcaptonúria é uma doença ultrarrara, o número de pacientes disponíveis para realização de ensaios clínicos é limitado, o que diminui o poder estatístico para análise de desfechos relevantes.

Este amplo conjunto de desafios significa que as doenças raras e os agentes utilizados no seu tratamento exigem formas específicas de avaliação de eficácia e segurança. Por conta dessa dificuldade, há necessidade de investimento em mais estudos para redução da tirosinemia causada pelo uso da nitisinona e abrir outras frentes de estudos para outras formas de tratamento como a terapia de reposição enzimática (TER) para alcaptonúria. Os dados atualmente disponíveis sobre a segurança e a eficácia desse medicamento tendem a justificar a sua prescrição, em virtude, principalmente, da ausência de alternativas comprovadamente eficazes para tratamento.

12. PERSPECTIVAS FUTURAS

O Relatório Técnico de pedido de incorporação apresenta uma revisão sistemática da eficácia e segurança da nitisinona para o tratamento da AKU. A nitisinona apresenta-se atualmente como única possibilidade de retardar os efeitos progressivos e degenerativos da AKU. Não há pretensão, nem expectativa de que o texto aqui apresentado irá de imediato ser aprovado ou incorporado. Cabem ainda à farmacêutica e à própria Conitec ações para viabilizar e atender as demandas das pessoas com AKU.

Pretende-se então fomentar e iniciar o diálogo entre os gestores públicos que analisam os pedidos de incorporação de tecnologia, a indústria farmacêutica e os pacientes com Alcaptonúria.

Como o documento recomenda medicamento sem indicação em bula para o uso proposto, a Conitec deverá solicitar à Anvisa emissão de autorização de uso para fornecimento da Nitisinona pelo SUS, para a alcaptonúria, conforme Artigo 21 do Decreto nº 8.077/2013. O Decreto nº 8.077, de 14 de Agosto de 2013, regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

“Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.”

Já a indústria farmacêutica deverá apresentar estudo de avaliação econômica na perspectiva do SUS e a análise de impacto orçamentário, conforme Carta de Apoio/Intenção (**ANEXO I**), ambos necessários para a incorporação da tecnologia pela Conitec.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKU Brasil. Disponível em: www.akubrasil.com. 2017. Acesso em: 05 de janeiro 2025.

AKU Society. Disponível em: www.akusociety.com. 2019-2023. Acesso em: 10 maio 2023.

AKU Society. AKU Society: Compilation of sample patient costs. 10 May, 2011. . Available at: <https://www.rareconnect.org/uploads/documents/aku-studycompilation-of-sample-patient-costs.pdf>. Acesso em: 05 fev 2025.

AMARAL, M. B.; REGO, S.. Doenças raras na agenda da inovação em saúde: avanços e desafios na fibrose cística. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, n. 12, p. e00115720, 2020.

ANIKSTER, Y et al. NTBC and Alkaptonuria. The American Journal of Human Genetics, Volume 63, Issue 3, 920 – 921.

BALSHEM, Howard et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology, v. 64, n. 4, p. 401-406, 2011.

BEDGOOD, R., SADURSKI, R. & SCHADE, R.R. The Use of the Internet in Data Assimilation in Rare Diseases. Dig Dis Sci (2007) 52: 307. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9213-2>

BERGER, M.; WAGNER, T.H.; BAKER, L.C. Internet use and stigmatized illness. Soc. Sci. Med., v.61, n.8, p.1821-7, 2005

BLACK AD, CAR J, PAGLIARI C, ANANDAN C, CRESSWELL K, BOKUN T, Mckinstry B, PROCTER R, MAJEED A, SHEIKH A. The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. PLoS Med. 2011 Jan 18;8(1):e1000387. doi: 10.1371/journal.pmed.1000387. PMID: 21267058; PMCID: PMC3022523.

BLESSMANN, G. A proposito de um caso de Alcaptonuria. Revista dos Cursos da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, v. 3, n. 3, p. [50]-60, 1917.

BONAVIGO A. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde-SUS. 2014.

BRASIL. ANVISA. CMED. Preços Máximos De Medicamentos Por Princípio Ativo [file:///C:/Users/INSS/Downloads/pdf_conformidade_gov_20250216_081743796%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/INSS/Downloads/pdf_conformidade_gov_20250216_081743796%20(1).pdf). Acesso em: 05 de março de 2025.

BRASIL. Emenda Constitucional nº 85, de 26 de fevereiro de 2015. Altera e adiciona dispositivos na Constituição Federal para atualizar o tratamento das atividades de ciência, tecnologia e inovação. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc85.htm. Acesso em: 13 nov. 2023.

BRASIL. Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm Acesso em: 20 jun 2023.

BRASIL. Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016. Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação e altera a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a Lei nº 6.815, de 19 de agosto de 1980, a Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, a Lei nº 12.462, de 4 de agosto de 2011, a Lei nº 8.745, de 9 de dezembro de 1993, a Lei nº 8.958, de 20 de dezembro de 1994, a Lei nº 8.010, de 29 de março de 1990, a Lei nº 8.032, de 12 de abril de 1990, e a Lei nº 12.772, de 28 de dezembro de 2012, nos termos da Emenda Constitucional nº 85, de 26 de fevereiro de 2015. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13243.htm. Acesso em: 13 nov. 2023.

BRASIL. Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. E suas alterações. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2004/Lei/L10.973.htm. Acesso em: 13 nov. 2023.

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080. Acesso em: 13 mai. 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 72 p.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf

BRASIL. Portaria nº 19, de 26 de maio de 2015. Torna pública a decisão de aprovar a priorização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2015/prt0019_26_05_2015.html Acesso em: 15 de nov 2023.

BRASIL. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 14 maio 2023.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Brasília: Diário Oficial da União; 2011. Acesso em: 13 jun. 2023.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Brasília: Diário Oficial da União; 2011. Acesso em: 13 jun. 2023.

BRASIL. Projeto de Lei PL 1241/2023. Altera a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, para alterar a composição da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2351932> Acesso em: 25 jun 2024.

BRASIL. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/Conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>. Acesso em: 19 maio 2023.

BRASIL. Sítio da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. 2023. Disponível em: https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=476&filter=ths_termall&q=alcaptonuria#Concepts. Acessado em: 22 jun 2023.

CANTO, Graziela de Luca; STEFANI, Cristine Miron; MASSIGNAN, Carla (org.). Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/>. Acesso em: 10 janeiro 2024.

CASTELLS M. A sociedade em rede. A era da informação: economia, sociedade e cultura. São Paulo: Paz e Terra; 2000. vol. 1.

CASTELLS, Manuel. The Rise of the Network Society: The Information Age: Economy, Society, and Culture, Volume 1. John Wiley & Sons, 2011.

CASTRO, A. A. Revisão Sistemática e Meta-análise. 2001. <<http://www.usinadepesquisa.com/metodologia/>>. Acesso em: 10 out. 2024.

CASTRO, R.C.F. Impacto da Internet no fluxo da comunicação científica em saúde. Coordenação de Comunicação Científica em Saúde. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. BIREME/OPAS/OMS, 2006.

CONITEC. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/Conitec/pt-br>. Acesso em: 31 maio 2023.

FERREIRA-DA-SILVA, Andre Luis et al. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 28, p. 1223-1238, 2012.

GARBIN, H.B.R.; PEREIRA NETO, A.F.; GUILAM, M.C.R. The internet, expert patients and medical practice: an analysis of the literature. *Interface - Comunic., Saúde, Educ.*, v.12, n.26, p.579-88, jul./set. 2008.

GARROD A.E.; OXON M. D. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality 1902. *Mol Med*, v 2, p. 274-282, 1996.

GNANASAKTHY, A. et al. A review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010. *Value in health*, v. 15, n. 3, p. 437-442, 2012.

GOODMAN, C. S. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US), 2014.

HELLIWELL TR, GALLAGHER JA, RANGANATH L. Alkaptonuria—uma revisão da patologia cirúrgica e de autópsia. *Histopathology* 2008; 53: 503–12.

HIGGINS JPTTJ, CHANDLER J, CUMPSTON M et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Cochrane; 2023.

HUGHES, J - Dietary restriction of tyrosine and phenylalanine lowers tyrosinemia associated with nitisinone therapy of alkaptonuria. 2019

IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínuos – PNAD Contínua.. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/trabalho/17270-pnad-continua.html?=&t=downloads>. Acesso em: 17 set. 2023.

INGLATERRA. NHS Standard Contract For Alkaptonuria Service (Adults) <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/11/e06-alkapt-children.pdf>. Acessado em 14 janeiro 2025.

INTRONE, W. et al. J (2011). A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 103(4), 307–314.

ISKROV G, TUMIENE B, GROFT S, HRISTOVA E, YAMAMOTO B. Patient involvement in priority-setting for medical research: A mini review of initiatives in the rare disease field. *Front. Public Health*10:915438.

LANGFORD B, BESFORD M, HALL A, EDDOWES L, TIMMIS O, GALLAGHER JA, RANGANATH L. Alkaptonuria Severity Score Index Revisited: Analysing the AKUSSI and Its Subcomponent Features. *JIMD Rep.* 2018; 41:53-62.

McCARRON, C. Development of An Economic Model To Assess The Cost-Effectiveness of Nitisinone As A Treatment For Alkaptonuria in the UK. *Value in Health*, Volume 19, Issue 7, A589. 2016.

MARTINS, A. M. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J/Rev Paul Med*, v. 117, n. 6, p. 251-265, 1999.

MAYRIDES M, RUIZ DE CASTILLA E, SELEPSKI S. A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, (2020), 15(1).

MILELLA MS, GEMINIANI M, TREZZA A, VISIBELLI A, BRACONI D, SANTUCCI A. Alkaptonuria: From Molecular Insights to a Dedicated Digital Platform. *Cells*. 2024 Jun 20;13(12):1072. doi: 10.3390/cells13121072. PMID: 38920699; PMCID: PMC11201470.

MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL. IC 1.16.000.001939/2013-07. Disponível em: <https://www.mpf.mp.br/df/sala-de-imprensa/docs/acp-pcdts-doencas-raras>. Acesso em 14 nov 2023.

MISTRY, J.B.; BUKHARI, M.; TAYLOR A. M. Alkaptonuria. *RareDiseases*, v. 1, n. 1, p. 1-7, e27475. 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/rdis.27475>. Acesso em: 12 maio 2023.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

NOVAES H, DE SOÁREZ P. Rare diseases, orphan drugs and policies for evaluating and incorporating technologies into health systems. *Sociologias*, 2019, 21(51).

NYHAN, W. Nitisinone (NTBC) In Different Age Groups Of Patients With alkaptonuria (2014) University of California, San Diego. NCT01390077.

OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®. Alkaptonuria; AKU - #203500. 1986/2023. Disponível em: <https://omim.org/entry/203500>. Acesso em: 23 jun 2023.

ORPHANET: an online rare disease and orphan drug data base. © INSERM 1999. Disponível em: <http://www.orpha.net>. Acessado em: 29 maio 2023.

PANERAI, R. B.; PEÑA-MOHR, J. P. Health technology assessment: methodologies for developing countries. Washington D.C.: PAHO, 1989. PARISER, A, GAHL, W. Important role of translational science in rare disease innovation, discovery, and drug development. *Journal of General Internal Medicine*, (2014), 29(SUPPL. 3).

PASCARELLI D, Pereira É. Doenças raras no Congresso Nacional brasileiro: análise da atuação parlamentar. *Cadernos de Saúde Pública*, (2022), 38(6)

PAUER F, GÖBEL J, STORF H, LITZKENDORF S, GRAF VON DER SCHULENBURG JM, , STORF H, ZEIDLER J, Rare Diseases on the Internet: An Assessment of the Quality of Online Information. *J Med Internet Res*. 2017 Jan 18;19(1):e23. doi: 10.2196/jmir.7056. Originally published in the *Journal of Medical Internet Research* (<http://www.jmir.org>),

PEDRO-Physiotherapy Evidence Database [Internet]. Sydney: The University of Sydney; 2020. PEDro Scale; Available from: <https://pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/> Acessado em: 10 janeiro 2024.

PHORNPHTKUL, C. et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med*, v. 347, p. 2111-2121, 2002.

RANGANATH LR, KHEDR M, VINJAMURI S, GALLAGHER JA. Characterizing the alkaptonuria joint and spine phenotype and assessing the effect of homogentisic acid lowering therapy in a large cohort of 87 patients. *J Inher Metab Dis*. 2021 May;44(3):666-676. doi: 10.1002/jimd.12363. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33452825.

RANGANATH L. Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of Alkaptonuria: Evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre; 2018.

RANGANATH, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 8, Issue 9, 762 – 772.

RANGANATH, L. R., et al. (2014). Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(2), 362–367.

RICHARDSON, W. SCOTT. et al. A. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*, Philadelphia, v. 123, n. 3, p.A12-A13, Nov./Dec. 1995.

SAMPAIO, R; MANCINI, M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 11, p. 83-89, 2007.

SLOBODA, N, et al. Efficacy of low dose nitisinone in the management of alkaptonuria. 2019. França

SOARES, C.; MELO-GONÇALVES, A.; MIYAMOTO, C. Características Clínicas da Alcaptonúria. *Rev. Conexão Eletrônica – Três Lagoas, MS - Volume 14 – Número 1 – Ano 2017*. Disponível em: revistaconexao.aems.edu.br/wp-content/plugins/download.../download.php?id=59. Acesso: 16 jul. 2023.

SOUZA, C.N. et al. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. *Revista Paraense de Medicina*, v. 21, n. 2, p. 23-28, 2007.

STERNE JA C, SAVOVIC J, PAGE M J et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898. <https://www.riskofbias.info/>

STERNE, Jonathan AC et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*, v. 343, 2011.

VICENTE, G.; CUNICO, C.; LEITE, S. N. Transformando incertezas em regulamentação legitimadora? As decisões das agências NICE e CONITEC para doenças raras. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. 11, p. 5533–5546, nov. 2021.

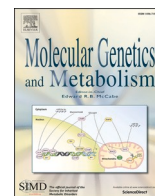
APÊNDICE A – MATRIZ FOFA (SWOT)

	AJUDA	ATRAPALHA
INTERNA (Organização)	FORÇAS: Aspectos positivos internos da Incorporação Eficácia comprovada: Reduz significativamente os níveis de ácido homogentísico (HGA), diminuindo a progressão dos sintomas da alcaptonúria. Base científica consolidada: Revisão sistemática e publicação de outros estudos demonstram benefícios no controle da doença e na qualidade de vida dos pacientes. Já aprovado pela EMA e regulamentado pelo NHS (UK). Possibilidade de reduzir custos a longo prazo: Pode diminuir a necessidade de cirurgias ortopédicas e outros tratamentos pela progressão da doença. Facilidade de administração: Tratamento oral, facilitando a adesão dos pacientes. Atendimento: Existência de Centros de Referências em Doenças Raras, apoio das organizações de pacientes e grupos de pesquisa fortalecem o protocolo. Pacientes: Grupo de pacientes definido e identificado.	FRAQUEZAS: Pouca disponibilidade de dados: Devido à raridade da alcaptonúria, há uma quantidade limitada de dados e estudos clínicos randomizados. Recursos limitados: Impacta a decisão de incorporação em sistemas públicos e privados de saúde. Alto custo do tratamento: Por ser uma droga órfã, torna o tratamento caro, e pode dificultar a implementação eficaz da diretriz terapêutica. Necessidade de monitoramento rigoroso: Pacientes precisam de exames frequentes para ajustar a dose e evitar complicações. Uso off-label em alguns países: Nem sempre é oficialmente aprovado para alcaptonúria, dificultando a prescrição.
EXTERNA (Ambiente)	OPORTUNIDADES: Avanços científicos e tecnológicos: A rápida evolução científica e tecnológica pode abrir novas oportunidades para o diagnóstico, ampliando os pacientes para tratamento da alcaptonúria, minimizando os efeitos adversos da nitisinona. Melhoria no acompanhamento clínico: O avanço no entendimento de biomarcadores pode otimizar a dosagem e a segurança do tratamento. Conscientização crescente: A conscientização sobre doenças raras pode levar a um maior apoio e financiamento para pesquisas e tratamentos. Marco Legal: Existência da Portaria 199, que propõe o atendimento integral ao paciente com doenças raras. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Possibilidade de redução de custos com negociações: Parcerias e programas governamentais podem facilitar a compra e distribuição do medicamento.	AMEAÇAS Barreiras regulatórias: As doenças raras podem enfrentar barreiras regulatórias específicas devido à falta de uma metodologia própria para avaliação de tecnologias voltadas para as doenças raras, tendo em vistas as particularidades dessas doenças e à complexidade dos ensaios clínicos. Desafios de atendimento: A falta de cobertura adequada pelo SUS e pelos planos de saúde para tratamentos de alto custo para doenças raras. Concorrência com novos tratamentos: Terapias alternativas ou futuras podem disputar recursos e prioridade nos sistemas de saúde. Falta de acesso global: Em alguns países, a nitisinona ainda não está disponível para alcaptonúria, limitando seu impacto. Falta de conscientização sobre a doença: Pode reduzir a pressão para a inclusão do medicamento nos protocolos nacionais.

APÊNDICE B – MODELO DE NEGÓCIOS CANVAS

Parceiros Chave: 1- Pacientes com alcaptonúria 2- Profissionais da área da saúde 3- Gestores Públicos 4- Pesquisadores Clínicos 5- Estudantes da área da saúde 6- Farmacêuticas 7- Agências de Fomento 8- Organizações de Pacientes	Atividade Chave: 1- Apresentação de Pedido de Incorporação de tecnologia de medicamentosa ser incorporada no SUS Recursos Chave: 1- Rede de Referência para atendimento de pacientes raros 2- Laboratórios 3- Universidades 4- Profissionais de saúde capacitados	Proposta de Valor: 1- Fornecimento de Tratamento eficaz para alcaptonúria: Reduz os níveis de ácido homogentísico (HGA), retardando complicações e melhorando a qualidade de vida. 2- Redução de custos a longo prazo: Pode diminuir a necessidade de cirurgias ortopédicas e outros tratamentos para complicações da doença.	Relacionamento com Clientes: 1- Servidores do SUS 2- Profissionais de Saúde 3- Associação de Pacientes Canais: 1 – Site da Conitec 2 – Centros de Referências de Doenças Raras 3 - Distribuição via farmácias de alto custo ou programas de medicamentos órfãos. 3 – Associações de Pacientes 4 – Grupo Civil Organizado	Segmentos de Clientes: 1–Pacientes com alcaptonúria e suas famílias 2–Associações de Pacientes 3–Unidades de Atendimento do SUS e Provados de Saúde 4–Profissionais de Saúde 5–Gestores Públicos do SUS 6 - Órgãos regulatórios responsáveis pela incorporação de medicamentos para doenças raras. 7- Indústrias farmacêuticas e distribuidores que atuam na fabricação e comercialização do medicamento.
Estrutura de Custos: 1- Produção e distribuição do medicamento em larga escala. 2- Laboratórios 3- Regulação e certificação para inclusão no rol de medicamentos de sistemas de saúde. 4- Pesquisas clínicas e acompanhamento para garantir segurança e eficácia a longo prazo. 5- SUS			Fontes de Receitas: 1- Associação de Pacientes 2- Financiamento de pesquisa científica e tecnológica 3- Indústria Farmacêutica 4- Universidades 5- SUS	

APÊNDICE C – ARTIGO PUBLICADO



Research Paper

Efficacy and safety of Nitisinone for patients with alkaptonuria: A systematic review with metanalysis

Flávia Diniz Mayrink^{a,*}, Gilson Dorneles^{b,c}, Igor Martins da Silva^c, Camila Alves Areda^a^a Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação Graduate Program, University of Brasília, Brasília, Brazil^b Escritório de Projetos, Responsabilidade Social, Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre, Brazil^c Laboratório de Imunologia Celular e Molecular, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Alkaptonuria

Ultrarare diseases

Nitisinone

ABSTRACT

Aim: We conducted a systematic review to assess the efficacy and safety of nitisinone for the treatment of patients with alkaptonuria (AKU).**Methods:** Randomized clinical trials that assessed the impact of nitisinone on urinary and serum homogentisic acid (HGA), quality of life, joint range of motion, and adverse events in AKU patients were retrieved from Pubmed and EMBASE up to May 2024. Risk of bias assessment was performed with RoB 2.0, and the GRADE approach assessed the certainty of evidence (CoE) of each main outcome.**Results:** Four publications from three studies summarizing data of 218 patients with AKU were included in the review process. Nitisinone administration decreased the urinary HGA levels (mean difference [MD]: -38.98; 95 % confidence interval [95 %-CI]: -53.18 to -24.78; CoE: moderate) without changes in the range of motion of the worst hip joint (MD: -6.23; 95 %-CI: -13.91 to 1.44; CoE: High). On the other hand, large increases in tyrosine were observed associated with nitisinone treatment (MD: 708.77; 95 %-CI: 649.32 to 768.22; CoE: High). AKU patients treated with nitisinone presented increased general health perception (MD: 2.77; 95 %-CI: 0.62 to 4.91), mental health (MD: 1.03; 95 %-CI: 0.90 to 1.19) and mental role functioning (MD: 5.57; 95 %-CI: 0.47 to 10.66). No statistical increases in overall adverse events (Relative Risk [RR]: 1.03; 95 %-CI: 0.90 to 1.19; CoE: High) or serious adverse events (RR: 2.47; 95 %-CI: 0.24 to 25.91; CoE: low) were observed.**Conclusion:** This systematic review identified significant potential for nitisinone to modify the natural history of AKU, considering the relevance of clinical changes induced by the treatment.

1. Introduction

Alkaptonuria (AKU) or ochronosis (OMIM 203500) is an ultra-rare, multisystemic genetic disease with an autosomal recessive Mendelian inheritance pattern, affecting approximately one in 250,000 to one million people [1,2]. It is caused by mutations in the *Homogentisate 1,2-Dioxygenase (HGD)* gene, leading to failure in the metabolism of some amino acids, mainly phenylalanine and tyrosine. It is the first known disorder classified as an inborn error of metabolism. As a result, affected individuals accumulate homogentisic acid (HGA) in the body. Over time, brownish-red polymer deposits form in cartilage and other connective tissues, making these tissues stiffer and eventually brittle and prone to degradation, a process known as ochronosis [3]. The degradation of ochronotic tissue is the primary cause of multisystemic involvement, leading to premature spondyloarthritis, lithiasis (renal,

biliary, and thyroid dysfunction), heart valve disease, fractures, muscle and tendon ruptures, and osteopenia [4].

There is no reduction in life expectancy for affected individuals; however, the disease significantly impacts their quality of life, especially after the age of 40, causing persistent chronic pain and the need for prosthetic joint replacements in most major joints [4,5]. The treatment for alkaptonuria primarily consists of palliative pain management and arthroplasty [4,6]. Since the causative agent of alkaptonuria (AKU) is the excess of homogentisic acid (HGA) in patients' bodies, reducing HGA levels represents a key treatment objective [7]. The mutation in the *HGD* gene alters the activity of the enzyme homogentisate 1,2-dioxygenase, leading to the formation of HGA. Nitisinone (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione or NTBC) is an inhibitor of *p*-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase and has been used in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 (HT1), a metabolic disorder with

* Corresponding author at: SQS 313 Bloco I Ap 104, Brazil.

E-mail address: flaviamayrink@gmail.com (F.D. Mayrink).<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109099>

Received 17 February 2025; Received in revised form 23 March 2025; Accepted 23 March 2025

Available online 26 March 2025

1096-7192/© 2025 Elsevier Inc. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

the similar tyrosine degradation pathway of AKU [8]. The European Medicines Agency (EMA) approved the use of nitisinone in the treatment of AKU in 2020 [9], despite few clinical trials conducted so far.

Due to the main role of HGA elevations on disease progression and morbidity evoked in AKU patients, nitisinone emerges as a pivotal pharmacological treatment to those affected by the disease [10]. The clinical trials Suitability of Nitisinone in Alkaptonuria 1 (SONIA 1) and SONIA 2 provided the foundation of nitisinone recommendation for AKU patients [11,12]. Specifically, SONIA 2 presents a trial designed that combines a very meaningful biochemical parameter (urinary and serum HGA levels) together with clinical outcomes, and this combination of endpoints indicates the potential of nitisinone to slow progressing disease [11]. Here, we aimed to systematically reviewed the clinical effects of nitisinone on patients with AKU.

2. Methods

This systematic review was conducted and reported following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [13] and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [14] guidelines, respectively.

2.1. Eligibility criteria

We included clinical trials considering the following eligibility criteria: adult patients (> 18 years old) diagnosed with alkaptonuria; and studies evaluating the efficacy of oral nitisinone compared to control no treatment arm in at least one of the following outcomes: urinary and serum levels of homogentisic acid (HGA), quality of life, hip range of motion or Alkaptonuria Severity Score Index (AKUSSI). We only included randomized clinical trials (RCTs). We did not restrict the dose of nitisinone in the eligibility criteria. There were no restrictions on publication status, language, or methodological quality, but we excluded conference abstracts.

2.2. Search strategy

We conducted structured searches on Medline/Pubmed, Embase and [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) from inception to December/2024 to find published data in indexed scientific journals. The following search terms were used: alkaptonuria, nitisinone. We combined the specific terms and related synonyms with Boolean operators with appropriate limiters, adapting the terms according to each database requirements. We did not include terms related to the outcomes of interest to enhance search sensitivity. The specific search strategies are referred to in Supplementary Material 1.

2.3. Study selection and data extraction

Initially, two independent reviewers assessed the titles and abstracts identified in the search. Studies that failed to satisfy the inclusion criteria were excluded. The remaining citations underwent a full-text review by the same two independent reviewers. Only studies that adhered to the predefined eligibility criteria were included in the final analysis.

Two reviewers independently extracted key data from the included studies using pre-designed tables. The extracted information covered methodological features of the studies and the outcomes of interest. In cases where standard deviations were not reported, they were estimated from *p*-values or derived from standard deviations provided for the same outcome in other treatment groups within the same study. Any disagreements between the reviewers were resolved through consensus or by involving a third reviewer for arbitration.

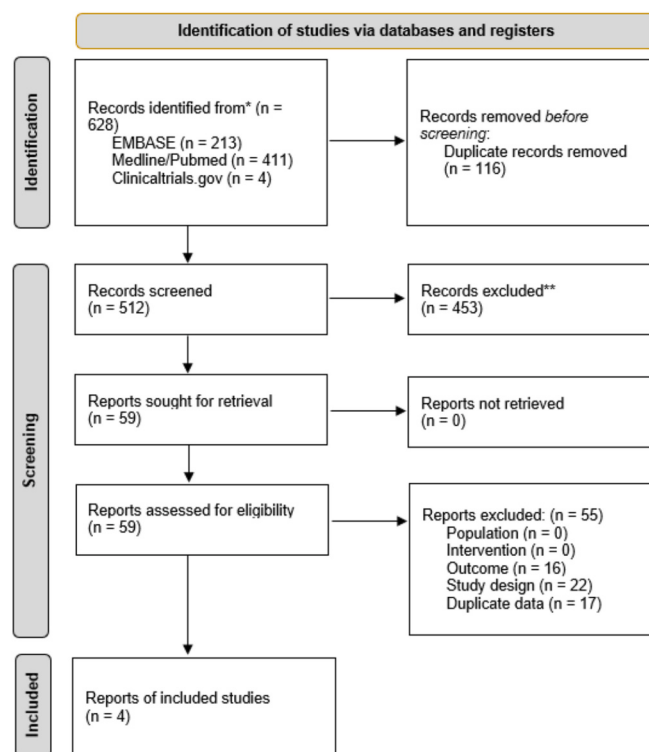


Fig. 1. PRISMA Flow Diagram of studies selection.

2.4. Risk of bias and certainty of evidence assessment

Included studies were critically appraised by two independent reviewers using RoB 2.0 [15]. The overall certainty of evidence of each primary outcome was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework [16,17]. Any discrepancies in the quality assessment were resolved through consensus or, when necessary, by involving a third reviewer. Narrative statements as plain language was used based on GRADE Guidance 26 to communicate results from systematic reviews of interventions [18].

2.5. Data analysis

We synthesized data through both qualitative and quantitative approaches. For qualitative synthesis, a detailed summary table was created, outlining the populations, interventions, comparators, and outcomes. Following data extraction, pooled effect estimates for continuous and binary outcomes were calculated by comparing baseline and study-end changes within each group, applying a random-effects model with the DerSimonian and Laird method for variance estimation. Heterogeneity was evaluated using the I^2 statistic, and results were visualized as forest plots displaying point estimates and 95 % confidence intervals. Meta-analyses were performed using R statistical software (version 4.1.2) with the 'meta' package (version 6.5–0). Due to the limited number of included studies, publication bias was not assessed [19].

3. Results

We identified 628 records in our initial search, of which 512 publications remained for title and abstract screening after the removal of 116 duplicates. Subsequently, 453 publications were excluded after title and abstract screening due to non-matching population or intervention eligibility criteria. Of the 59 remaining records selected for full-text review, 55 were excluded for the following reasons: outcome ($n = 16$), study design ($n = 22$) and duplicate data ($n = 17$). Therefore, 4

Table 1
Characteristics of included studies.

Author, year	NCT	Intervention	Patients (n)	Women, n (%)	Age (years)	Dietary intervention	Study duration (weeks)
Introne, 2011 Spears, 2024	NCT00107783	Nitisinone 2 mg Control	20 20	8 (40) 5 (25)	52.2 (7.9) 51.3 (6.5)	No intervention to change the individual diet, but patients were asked to reduce their protein intake.	144
Ranganath, 2016	NCT01828463	Nitisinone 1 mg Nitisinone 2 mg Nitisinone 4 mg Nitisinone 8 mg Control	8 8 8 8 8	1 (12.5) 3 (37.5) 3 (37.5) 2 (25) 4 (50)	44.4 (10.9) 43.9 (13.7) 47.3 (10.7) 54.4 (7.3) 45.9 (15.3)	No intervention to change the individual diet.	4 weeks
Ranganath, 2020	NCT01916382	Nitisinone 10 mg Control	69 69	25 (35) 29 (42)	49.0 (11.3) 47.6 (10.1)	No intervention to change the individual diet, but patients were asked to reduce their protein intake.	192 weeks

Categorical data presented as absolute frequency (relative frequency); numeric data presented as mean (standard deviation).
NCT: National clinical trial.

publications from 3 studies [11,12,20] met the inclusion criteria, providing data from 218 participants (Fig. 1). The references excluded during full-text screening and the reasons for exclusion are detailed in Supplementary Material 1.

3.1. Characteristics of included studies

Table 1 describes the characteristics of the included studies. Four publications from three studies [11,12,20] involving 218 patients with AKU were included in this systematic review. The sample sizes of the studies included in this systematic review ranged from 8 to 138 participants. Introne [20] and Spears [21] presented 3 years results from NCT00107783 clinical trial. All studies were conducted in individuals with alkaptonuria, characterized by increased HGA levels and any clinical manifestation of the disease, and all participants were adults aged 19–70 years. The proportion of individuals with different types of initial clinical manifestations was reported in all studies, particularly conditions such as dyslipidemia, hypertension, obstructive sleep apnea, and cardiovascular diseases. All studies used oral Nitisinone (Orfadin, Swedish Orphan Biovitrum, Stockholm, Sweden) with daily doses of 2 mg in the study by Introne et al. [20], 1 mg, 2 mg, 4 mg, and 8 mg in the study by Ranganath et al. [12], and 10 mg in the study by Ranganath et al. [11]. The comparator group in all studies was non-intervention/treatment, since the nitisinone-induced tyrosine increases leads to side events (i.e., eye symptoms) that impairs the blinding process. As a result, the control groups did not receive placebo treatment in any of the studies. However, assessor blinding was implemented in all studies whenever possible.

Co-interventions involving advices to protein-restricted diets were administered in the nitisinone groups in the studies of Introne and colleagues [20] and SONIA 2 [11]; the SONIA 1 study [12] did not adopt dietary modifications were implemented to specifically observe the isolated effect of nitisinone on HGA levels and tyrosine accumulation. Patients enrolled into SONIA 2 trial were asked to reduce the protein intake during the treatment. Introne and colleagues [20] observed a baseline difference on protein (Nitisinone: 68.6 g/day; Control: 92.4 g/day), phenylalanine (Nitisinone: 2.9 g/day; Control: 4 g/day) and tyrosine intake (Nitisinone: 2.3 g/day; Control: 3.1 g/day), which was consistent during the study.

The intervention duration across the studies ranged from 4 to 192 weeks.

3.2. Main outcomes

Urinary and serum HGA levels are the main outcomes of clinical trials since their pivotal role on ocronosis of AKU patients. The three included studies evaluated the mean change of urinary and serum HGA on 218 patients included, demonstrating the superior effect of Nitisinone compared to the untreated group in urinary HGA (MD: -30.63; 95 %-CI: -28.47 to -32.79; I²: 0 %) (Fig. 2). Ranganath and coworkers found serum HGA levels below to the detection limits in all doses of nitisinone after 4 weeks of treatment in SONIA-1 trial [12]. Furthermore, samples from patients with AKU treated during 3 years with nitisinone also presented values below the level of quantification in the study of Introne and coworkers [20]. SONIA-2 revealed a decrease in order to -25.35 mmol/L (95 %CI: -21.47 to -29.23) in nitisinone-treated patients three

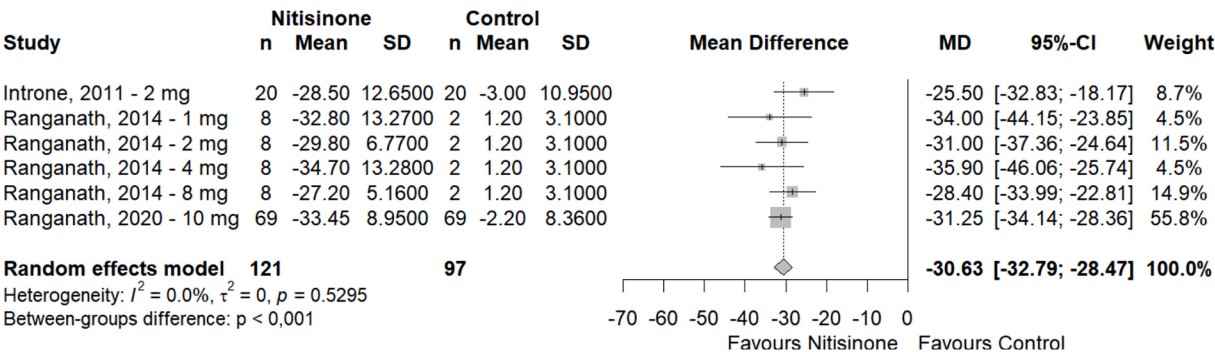


Fig. 2. Metanalysis of urinary HGA in patients treated with nitisinone.

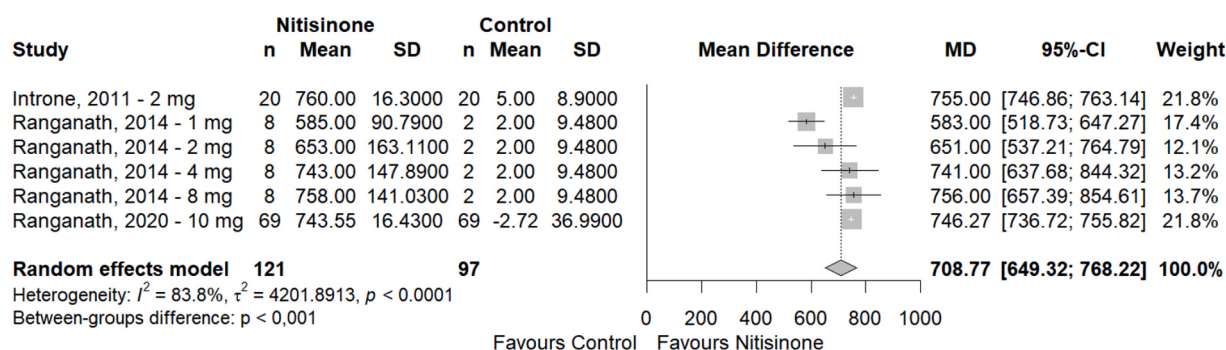


Fig. 3. Metanalysis of plasma tyrosine levels of patients treated with nitisinone.

Table 2

Subgroup analysis of nitisinone dose and follow-up in urinary HGA levels and plasma tyrosine.

Domain/Outcome	Dose	Studies included	Sample size	MD	95 %-CI	I ²
Urinary HGA levels (mmol) Follow-up	1 mg	1	10	-34.00	-23.85 to -44.15	-
	2 mg	2	50	-28.56	-23.21 to -33.92	18,9 %
	4 mg	1	10	-35.90	-25.74 to 46.06	-
	8 mg	1	10	-28.40	-22.81 to -33.99	-
	10 mg	1	138	-31.25	-28.36 to -34.14	-
	Follow-up	Studies included	Sample size	MD	95 %-CI	I²
Plasma Tyrosine levels (μM)	4 weeks	1	40	-30.63	-28.47 to -32.79	0 %
	3 years	2	178	-29.40	-24.14 to -34.67	51.1 %
	Dose	Studies included	Sample size	MD	95 %-CI	I ²
	1 mg	1	10	583.0	518.73 to 647.27	-
	2 mg	2	50	719.12	622.23 to 816.02	68.7 %
	4 mg	1	10	741.0	637.68 to 844.32	-
Plasma Tyrosine levels (μM)	8 mg	1	10	756.0	657.39 to 854.61	-
	10 mg	1	138	746.27	736.72 to 755.82	-
	Follow-up	Studies included	Sample size	MD	95 %-CI	I²
	4 weeks	1	40	677.52	591.82 to 763.21	73.9 %
	3 years	2	178	751.01	742.48 to 759.53	46.2 %

Metanalysis conducted through Random-effects model. I²: I square.

years after the trial enrollment [11]. However, nitisinone induced a greater increase in tyrosine levels in AKU patients (MD: 708.77 μM; 95 % CI: 649.32 to 768.22; I²: 83.8 %) (Fig. 3).

Table 3

Metanalysis results of range of motion and SF-36 domains related to quality of life of nitisinone treatment (compared to placebo) in AKU patients.

Domain/Outcome	Studies included	Sample size	SMD	95 %-CI	I ²
Range of motion	2	178	-6.23	-13.91 to 1.44	68 %
Physical functioning	2	178	6.92	-1.81 to 15.65	92 %
Physical role functioning	2	178	1.58	-1.09 to 4.24	0 %
Physical pain	2	178	6.88	-6.30 to 20.07	97 %
General health perceptions	2	178	2.77	0.62 to 4.91	0 %
Vitality	2	178	7.96	-3.99 to 19.92	96 %
Social role functioning	2	178	3.11	-2.35 to 8.57	75 %
Mental health	2	178	1.03	0.90 to 1.19	0 %
Mental role functioning	2	178	5.57	0.47 to 10.66	36 %

Metanalysis conducted through Random-effects model. I²: I square.

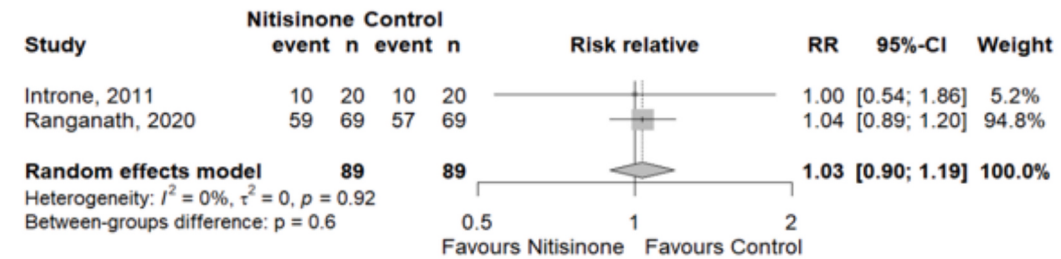
Subgroup analysis did not reveal differences among different doses of nitisinone on urinary HGA levels (values ranging from -28.40 to -35.90 mmol) or follow-up. In this sense, urinary HGA levels decreased at 4 weeks (MD: -30.63 mmol; 95 %CI: -28.47 to -32.79) and remained low 3 years after the trial enrollment (MD: -29.40; 95 %CI: -24.14 to -34.67) compared to control. On the other hand, all nitisinone doses increased plasma tyrosine levels with highest values observed in 8 mg (MD: 756 μM; 95 %CI: 657.39 to 844.32) and 10 mg (MD: 746.27 μM; 95 %CI: 736.72 to 755.82), but no statistical difference was observed between groups. Plasma nitisinone increased 4 weeks after the trial enrollment and remained higher 3 years after compared to control. (Table 2).

Two studies [11,21] evaluated the efficacy of nitisinone on range of motion of the worst hip and quality of life evaluated by SF-36 tool (Table 3). Metanalysis failed to find significant changes in the range of motion of the worst hip joint compared to control (MD: -6.23°; 95 %CI: -13.91 to 1.44; I²: 68 %). Nitisinone increased general health perception (Standard mean difference [SMD]: 2.77; 95 %CI: 0.62 to 4.91; I²: 0 %), mental health (SMD: 1.03; 95 %CI: 0.90 to 1.19; I²: 0 %) and mental role functioning (SMD: 5.57; 95 %CI: 0.47 to 10.66; I²: 36 %) domains compared to control, without differences in the other domains. No other standard mean difference was found in SF-36 domains in nitisinone treatment compared to control.

3.3. Safety outcomes

A meta-analysis was conducted on two studies [11,20] that assessed adverse events related to nitisinone. The safety outcome of nitisinone

(A) Adverse events



(B) Serious adverse events

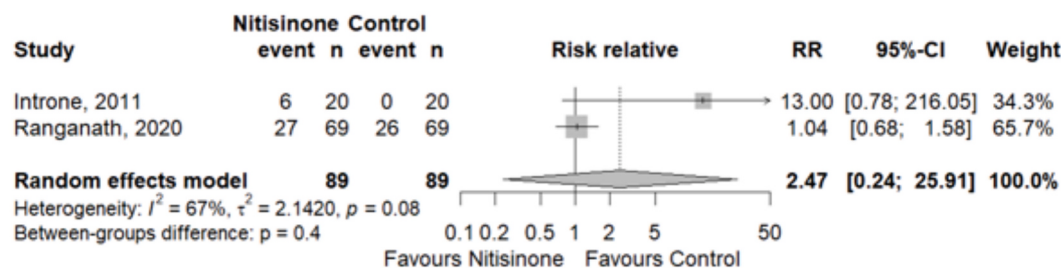


Fig. 4. Adverse events and serious adverse events after nitisinone or control treatment.

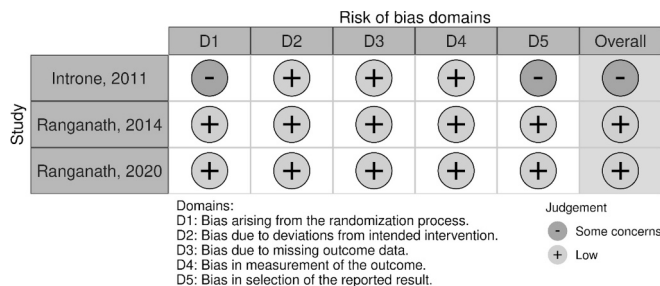


Fig. 5. Risk of bias assessment.

treatment was similar to control, as based on the incidence of adverse events (RR: 1.03; 95 %-CI: 0.90 to 1.19; I^2 : 0 %) and serious adverse events (RR: 2.467; 95 %-CI: 0.24 to 25.91; I^2 : 67 %). No statistical differences were found between groups. (Fig. 4).

3.4. Risk of bias

The risk of bias is shown in Fig. 5. All primary outcomes were considered objective outcomes for the RoB 2.0 assessment and presented in a single figure. The study by Introne et al. did not report the randomization model used, raising some concerns, and the risk of bias due to the selection of the primary outcome was classified as a moderate risk of bias for the domain of reported result selection, indicating a moderate overall risk of bias for the study. The other studies showed a low risk of bias across all domains of the RoB 2.0 tool, indicating a low overall risk of bias for the SONIA 1 and 2 studies.

3.5. Non meta-analyzed outcomes

We identified some important outcomes assessed only in one clinical trial. Therefore, these outcomes were not meta-analyzed and described in Table 3. Alkaptonuria Severity Score Index (AKUSSI) is a clinical tool to evaluate the severity of the disease. Ranganath and coworkers [11]

identified statistical differences between nitisinone and control groups after 48 months of treatment, with decreases also identified in some components such as ocular ocrnosis, spinal and joint pain and number of joints affected. Compared to control, nitisinone induces a non-statistical change in functional physical tests, including Schober Test, six minutes walking test and get up and go test [20]. Other important results are described in Table 3.

3.6. Certainty of evidence assessment

Table 4 presents the certainty of evidence assessment through GRADE methodology. Urinary and serum HGA levels presented moderate certainty of evidence due to inconsistency estimates between studies, indicating that Nitisinone probably results in a large reduction in urinary HGA levels. On the other hand, Nitisinone results in a large increase in plasma tyrosine levels. A high certainty of evidence indicates that Nitisinone results in little to no difference in the range of motion of the worst hip joint. Also, nitisinone did not increase the risk of overall adverse events (High certainty of the evidence). On the other hand, low certainty of evidence indicates that nitisinone results in a slight increase in serious adverse events (absolute difference: 42.9 % more; 95 %-CI: 22.2 % fewer to 727.7 % more). (See Table 5.)

4. Discussion

The present study is a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials that assessed the efficacy of once-daily nitisinone treatment in patients with alkaptonuria. Since these studies address an ultrarare disease, they included a small number of patients with variable manifestations, characteristic of the natural history of the disease. Among the three selected studies, there was a disparity in the outcomes used by the authors and in the tools for analyzing these outcomes, which predominantly included surrogate outcomes and a heterogeneous and limited reporting of results. This hindered the comparison between studies and, consequently, the acquisition of sufficient data to conduct a meta-analysis with all variables. Collectively, the results presented in our study indicate that the use of nitisinone is effective in modifying

Table 4
Narrative results of important outcomes.

Author	Outcome	Narrative result	Clinical significance to AKU
Introne, 2011	Schober test	No significant changes in lumbar flexibility with Nitisinone.	Lumbar stiffness persists, suggesting the need for additional interventions.
	6MWT	No improvement in functional endurance with treatment	Mobility remains limited due to joint degeneration, with no effect from Nitisinone.
	Get up and go	Execution time remained unchanged after treatment	Stiffness and functional limitations were not reversed.
	Aortic stenosis	Progression of aortic stenosis in untreated patients	AKU leads to aortic valve calcification, typically causing valve thickening by the fifth decade. Some patients develop mild to moderate stenosis, and a few require valve replacement.
Ranganath, 2020	Bone mineral density	No changes in bone mineral density after treatment	Degenerative effects and calcifications of AKU in cartilage, bones, and connective tissues.
	AKUSSI – clinical assessment	Significant reduction in AKUSSI score, indicating clinical improvement in alkaptonuria symptoms.	The AKUSSI clinical assessment is significant in tracking the progression of alkaptonuria. A reduction in the AKUSSI score indicates improvement in clinical symptoms
	AKUSSI – modified assessment	No statistical significance, suggesting that the modified AKUSSI had no relevant impact on results.	The modified AKUSSI assessment did not show any statistical significance, suggesting that the modification had no major impact on clinical outcomes.
	Eye ochronosis	Significant reduction, showing that Nitisinone helps decrease pigment accumulation in the eyes.	Eye ochronosis showed a significant reduction, indicating that Nitisinone is effective in slowing down pigment accumulation in the eyes.
	Bone mineral density	No significant change, indicating that the treatment had no impact on bone density.	Bone mineral density showed no significant change, suggesting that Nitisinone did not affect bone density in patients with alkaptonuria.
	Aortic velocity	No significant change, suggesting that blood flow velocity in the aorta was not affected.	Aortic velocity showed no significant change, implying that Nitisinone did not influence blood flow in the aorta.
	Joint pain	Significant reduction, showing improvement in joint pain with Nitisinone treatment.	Joint pain showed significant reduction, suggesting that Nitisinone has a positive effect on reducing pain and discomfort in the joints.
	Spinal pain	Significant reduction, indicating that the treatment helped relieve spinal pain	Spinal pain also showed a significant reduction, indicating improvement in spinal discomfort with Nitisinone treatment.

6MWT: Six minutes walking test; AKU: Alkaptonuria; AKUSSI: Alkaptonuria Severity Score Index.

biochemical outcomes, such as urinary excretion of HGA, and in attenuating clinical symptoms related to disease progression.

No previous systematic review evaluated the efficacy and safety of nitisinone on AKU patients. Here we our up-to-date systematic review found that nitisinone probably results in a large reduction in urinary and serum HGA and attenuate the clinical progression of disease worsening in AKU patients compared to control group. We observed that nitisinone treatment reduced HGA levels after 4 weeks, and these levels remained stable for up to three years. Furthermore, subgroup analysis of different doses revealed small differences in HGA levels regarding the point estimate but an overlap of 95 %CI of individual studies which may indicate similar efficacy across nitisinone doses. Future studies may contribute to better understanding of different doses on nitisinone-lowering HGA levels. In fact, past real-world evidence and observational studies indicated the potential role of nitisinone to attenuate AKU progression [22–26]. The first study on the use of nitisinone in patients with alkaptonuria was conducted in 2005. Suwannarat and colleagues [27] investigated the safety of nitisinone administration in nine patients over a period of 3 to 4 months to reduce urinary excretion of HGA. The study reported a significant decrease in mean urinary HGA levels after the second week, accompanied by an increase in mean plasma tyrosine concentration. Subjective beneficial effects included reduced joint pain, decreased medication requirements, and improved mobility in six patients [27]. Longitudinal surveys also presented improvements in urinary HGA excretion and concurrent reductions in serum HGA, showing promising implementations usability in health public systems such as United Kingdom National Health System [22,23].

Urinary and serum HGA levels are the primary outcomes adopted in both SONIA 1 and SONIA 2 clinical trials due to their crucial impact on the development and progression of the AKU condition [11,12]. HGA, a metabolite from phenylalanine and tyrosine degradation, is now recognized as a pivotal for the many complications of AKU, of which damage to ochronotic tissue resulting in premature spondylarthritis, tendon ruptures, cardiac valve disease, and nephropathy [4]. Since complications in AKU develop only after prolonged exposure to homogentisic acid and become irreversible, clinical endpoints for evaluating the efficacy of homogentisic acid-lowering therapies are likely to be unreliable [4,5]. Instead, considering the well-established natural course of the disease and insights from mouse models, homogentisic acid—given its significant role in the disease's pathogenesis—should be regarded not only as a biomarker but also as a relevant clinical trial endpoint. In this sense, our results, summarizing the data from three RCTs, confirms the large impact of nitisinone to reduce HGA levels which may have a long-term impact to control disease progression.

Nitisinone is associated with hypertyrosinemia causing keratopathy and mental ill effects, which can be managed by diet restriction and regular checkups for dose adjustments [28,29]. Thus, patients on nitisinone use require a phenylalanine and tyrosine reduced diet, which impacts on their quality of life. Here, we found a consistent increase in tyrosine levels independent of drug dose or follow-up analyzed. However, the RCTs included here did not associate patient diet modifications with the management of tyrosine levels in the blood of the patients. Furthermore, the minimum dose of nitisinone may be required to avoid significant elevations in blood tyrosine levels [26,28]. Our study included a range of nitisinone doses (1 mg to 10 mg daily), indicating that large effects of nitisinone on reducing HGA levels can be acquired independently of the adopted dose. Nitisinone did not enhance the incidence of overall adverse effects, but the evidence suggests nitisinone results in a slight increase in serious adverse events. It's important to note that we rated down the certainty of evidence two times in the domain imprecision [30], since the large confidence interval width.

This systematic review also found that patients with AKU presented increased perception of improvements on some quality-of-life domains

Table 5
Certainty of evidence assessment of critical outcomes.*

Outcome N° of participants (studies)	Anticipated absolute effects (95 % CI)			Certainty of the evidence	What happens
	Control	Nitisinone	Difference		
urinary HGA Number of participants: 218 (3 RCTs)	–	–	MD 38.98 lower (53.18 lower to 24.78 lower)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Nitisinone probably results in a large reduction in urinary HGA.
Plasma tyrosine Number of patients: 218 (3 RCTs)	–	–	MD 708.77 higer (649.32 to 768.22)	⊕⊕⊕⊕ High	Nitisinone results in a large increase in plasma tyrosine levels.
Range of motion of the worst hip joint Number of participants: 178 (2 RCTs)	–	–	SMD 6.23 SD lower (13.91 lower to 1.44 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	Nitisinone results in little to no difference in range of motion of the worst hip joint.
Adverse events Number of participants: 178 (2 RCTs)	75.3 %	77.5 % (67.8 to 89.6)	2.3 % more (7,5 fewer to 14,3 more)	⊕⊕⊕⊕ High ^b	Nitisinone does not increase adverse events.
Serious adverse events Number of participants: 178 (2 RCTs)	29.2 %	72.2 % (7 to 100)	42.9 % more (22,2 fewer to 727,7 more)	⊕⊕○○○ Low ^c	The evidence suggests nitisinone results in a slight increase in serious adverse events.

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio; SMD: standardised mean difference.

Explanations:

* The risk in the intervention group (and its 95 % confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95 % CI).

^a Low overlap of point estimate and 95 %-CI between individuals publications.

^b Upper bound of 95 %-CI did not indicate significant clinical risk of adverse events.

^c Upper and lower bound of 95 % = CI indicate different scenarios of risk to serious adverse events.

assessed by SF-36 tools, such as “general perception of health”, “mental health” and “mental role functioning”. To date, there is limited evidence directly linking increased HGA levels to neurological aspects; but HGA undergoes oxidation, leading to the formation of reactive oxygen species (ROS), which may contribute to cellular damage [31]. HGA accumulation in connective tissues might contribute to systemic inflammation. Chronic inflammation is known to have potential effects on the nervous system, although this has not been extensively studied in AKU [32]. In this line, modifications in biochemical parameters may be linked to nitisinone-induced improvements in quality-of-life domains of mental health. In fact, Braconi and colleagues [33] found correlations between serum amyloid A (SAA) and lower quality of life, and nitisinone slightly attenuated the elevations of this biomarker.

On the other hand, nitisinone treatment failed to statistically change functional capacity of AKU patients despite the observed improvement in the point estimate of some outcomes, including six minutes walking test, get up and go, and range of the motion of the worst hip, compared to control. The overall point estimate indicates a decrease of 6.23° in range of motion of the worst hip in control group, suggesting a potential role of the nitisinone to prevent the progression of the disease. SONIA 2 trial also identified changes in clinical AKUSSI, a weighted composite score which consists of clinically meaningful outcomes, such as fractures, ruptures, and joint replacements, among others [11]. There were fewer ruptures in the nitisinone group than in the control group, consistent with the decrease in observed ochronotic scores.

5. Conclusion

The available evidence in the literature regarding nitisinone for the treatment of alkaptonuria (AKU) remains limited, requiring further studies. However, this systematic review identified significant potential for nitisinone to modify the natural history of AKU, considering the clinical relevance of such changes. Based on the data presented, nitisinone has shown benefits for individuals with AKU, reducing urinary HGA excretion and plasma HGA concentrations in all evaluated studies. Additionally, it has been associated with improvements in mental health, well-being, and quality of life domains, as well as better AKUSSI scores. Moreover, a reduction in auricular and ocular ochronotic was observed, which provides an aesthetic benefit and may suggest a decrease in ochronosis in other unassessed tissues in the body.

Contribuição dos autores

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by FDM, GP, IMS. The first draft of the manuscript was written by GD and FDM, and all authors commented on previous versions of the manuscript. CAA supervised all steps. All authors read and approved the final manuscript.

Informações de financiamento

No financial supporting was received in this project.

CRedit authorship contribution statement

Flávia Diniz Mayrink: Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Gilson Dorneles:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Igor Martins da Silva:** Writing – original draft, Methodology, Investigation, Data curation. **Camila Alves Arede:** Writing – review & editing, Resources, Project administration, Methodology, Funding acquisition.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109099>.

Data availability

Data will be made available on request.

References

[1] J.B. Mistry, M. Bukhari, A.M. Taylor, Alkaptonuria, *Rare Dis.* 1 (2013) e27475.

- [2] C. Phornphutkul, W.J. Introne, M.B. Perry, I. Bernardini, M.D. Murphey, D. L. Fitzpatrick, et al., Natural history of alkaptonuria, *N. Engl. J. Med.* 347 (26) (2002) 2111–2121.
- [3] T.R. Helliwell, J.A. Gallagher, L. Ranganath, Alkaptonuria—a review of surgical and autopsy pathology, *Histopathology* 53 (5) (2008) 503–512.
- [4] G. Bernardini, D. Braconi, A. Zatkova, N. Sireau, M.J. Kujawa, W.J. Introne, et al., Alkaptonuria, *Nat. Rev. Dis. Primers* 10 (1) (2024) 16.
- [5] M. Rudebeck, C. Scott, N. Sireau, L. Ranganath, A patient survey on the impact of alkaptonuria symptoms as perceived by the patients and their experiences of receiving diagnosis and care, *JIMD Rep.* 53 (1) (2020) 71–79.
- [6] C. de Laet, C. Dionisi-Vici, J.V. Leonard, P. McKiernan, G. Mitchell, L. Monti, et al., Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1, *Orphanet J. Rare Dis.* 8 (2013) 8.
- [7] S. Cannon Homaei, H. Barone, R. Kleppe, N. Betari, A. Reif, J. Haavik, ADHD symptoms in neurometabolic diseases: underlying mechanisms and clinical implications, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 132 (2022) 838–856.
- [8] J. Geppert, C. Stinton, K. Freeman, H. Fraser, A. Clarke, S. Johnson, et al., Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in Tyrosinemia type 1 patients: a systematic review, *Orphanet J. Rare Dis.* 12 (1) (2017) 154.
- [9] B.H.R. Wolffenbuttel, M.R. Heiner-Fokkema, F.J. van Spronsen, Preventive use of nitisinone in alkaptonuria, *Orphanet J. Rare Dis.* 16 (1) (2021) 343.
- [10] J. Haberle, Suitability of nitisinone for alkaptonuria, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8 (9) (2020) 732–733.
- [11] L.R. Ranganath, E.E. Psarelli, J.B. Arnoux, D. Braconi, M. Briggs, A. Broijersens, et al., Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8 (9) (2020) 762–772.
- [12] L.R. Ranganath, A.M. Milan, A.T. Hughes, J.J. Dutton, R. Fitzgerald, M.C. Briggs, et al., Suitability of Nitisinone in Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment, *Ann. Rheum. Dis.* 75 (2) (2016) 362–367.
- [13] M. Cumpston, T. Li, M.J. Page, J. Chandler, V.A. Welch, J.P. Higgins, et al., Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 (10) (2019) ED000142.
- [14] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, Group P, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, *BMJ* 339 (2009) b2535.
- [15] J.A.C. Sterne, J. Savovic, M.J. Page, R.G. Elbers, N.S. Blencowe, I. Boutron, et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials, *BMJ* 366 (2019) 14898.
- [16] M. Hultcrantz, D. Rind, E.A. Akl, S. Treweek, R.A. Mustafa, A. Iorio, et al., The GRADE working group clarifies the construct of certainty of evidence, *J. Clin. Epidemiol.* 87 (2017) 4–13.
- [17] G. Dorneles, C. Stein, C.P. Araujo, S. Parahiba, B. da Rosa, D.D. Graf, et al., The impact of an online course on agreement rates of the certainty of evidence assessment using grading of recommendations, assessment, development, and evaluation approach: a before-and-after study, *J. Clin. Epidemiol.* 172 (2024) 111407.
- [18] N. Santesso, C. Glenton, P. Dahm, P. Garner, E.A. Akl, B. Alper, et al., GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions, *J. Clin. Epidemiol.* 119 (2020) 126–135.
- [19] J.A. Sterne, A.J. Sutton, J.P. Ioannidis, N. Terrin, D.R. Jones, J. Lau, et al., Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials, *BMJ* 343 (2011) d4002.
- [20] W.J. Introne, M.B. Perry, J. Troendle, E. Tsilou, M.A. Kayser, P. Suwannarat, et al., A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria, *Mol. Genet. Metab.* 103 (4) (2011) 307–314.
- [21] K.R. Spears, F. Rossignol, M.B. Perry, M.A. Kayser, P. Suwannarat, K.E. O'Brien, et al., Patient-reported outcomes and functional assessments of patients with Alkaptonuria in a 3-year Nitisinone treatment trial, *Mol. Genet. Metab.* 143 (1–2) (2024) 108562.
- [22] R. Griffin, E.E. Psarelli, T.F. Cox, M. Khedr, A.M. Milan, A.S. Davison, et al., Data on items of AKUSI in Alkaptonuria collected over three years from the United Kingdom National Alkaptonuria Centre and the impact of nitisinone, *Data Brief* 20 (2018) 1620–1628.
- [23] A.M. Milan, A.T. Hughes, A.S. Davison, J. Devine, J. Usher, S. Curtis, et al., The effect of nitisinone on homogentisic acid and tyrosine: a two-year survey of patients attending the National Alkaptonuria Centre, Liverpool, *Ann. Clin. Biochem.* 54 (3) (2017) 323–330.
- [24] A.S. Davison, B.P. Norman, E.A. Smith, J. Devine, J. Usher, A.T. Hughes, et al., Serum amino acid profiling in patients with Alkaptonuria before and after treatment with Nitisinone, *JIMD Rep.* 41 (2018) 109–117.
- [25] L.R. Ranganath, A.T. Hughes, A.S. Davison, M. Khedr, B. Olsson, M. Rudebeck, et al., Temporal adaptations in the phenylalanine/tyrosine pathway and related factors during nitisinone-induced tyrosinaemia in alkaptonuria, *Mol. Genet. Metab.* 1 (2022). S1096-7192(22)00325-0.
- [26] P. Tekke Kisa, S. Eroglu Erkmen, H. Bahceci, Z. Arslan Gulden, A. Aydogan, O. K. Karalar Pekuz, et al., Efficacy of phenylalanine- and tyrosine-restricted diet in Alkaptonuria patients on Nitisinone treatment: case series and review of literature, *Ann. Nutr. Metab.* 78 (1) (2022) 48–60.
- [27] P. Suwannarat, K. O'Brien, M.B. Perry, N. Sebring, I. Bernardini, M.I. Kaiser-Kupfer, et al., Use of nitisinone in patients with alkaptonuria, *Metabolism* 54 (6) (2005) 719–728.
- [28] J.H. Hughes, P.J.M. Wilson, H. Sutherland, S. Judd, A.T. Hughes, A.M. Milan, et al., Dietary restriction of tyrosine and phenylalanine lowers tyrosinemia associated with nitisinone therapy of alkaptonuria, *J. Inher. Metab. Dis.* 43 (2) (2020) 259–268.
- [29] K. Abbas, J. Basit, M.E.U. Rehman, Adequacy of nitisinone for the management of alkaptonuria, *Ann Med Surg (Lond.)* 80 (2022) 104340.
- [30] L. Zeng, R. Brignardello-Petersen, M. Hultcrantz, R.A. Mustafa, M.H. Murad, A. Iorio, et al., GRADE guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach, *J. Clin. Epidemiol.* 150 (2022) 216–224.
- [31] D. Grasso, M. Geminiani, S. Galderisi, G. Iacomelli, L. Peruzzi, B. Marzocchi, et al., Untargeted NMR metabolomics reveals alternative biomarkers and pathways in Alkaptonuria, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (24) (2022).
- [32] D. Braconi, G. Bernardini, A. Paffetti, L. Millucci, M. Geminiani, M. Laschi, et al., Comparative proteomics in alkaptonuria provides insights into inflammation and oxidative stress, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 81 (Pt B) (2016) 271–280.
- [33] D. Braconi, M. Geminiani, E.E. Psarelli, D. Giustarini, B. Marzocchi, R. Rossi, et al., Effects of Nitisinone on oxidative and inflammatory markers in Alkaptonuria: results from SONIA1 and SONIA2 studies, *Cells* 11 (22) (2022).

APÊNDICE D – RELATÓRIO TÉCNICO

Protocolo tecnológico de acesso aos serviços de saúde para suprir as demandas de cuidado dos pacientes com alcaptonúria para incorporação ao sistema de saúde



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO– CDT
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROPRIEDADE
INTELECTUAL TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA PARA A INOVAÇÃO



RELATÓRIO TÉCNICO

PROTOCOLO TECNOLÓGICO DE ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE
PARA SUPRIR AS
DEMANDAS DE CUIDADO DOS PACIENTES COM
ALCAPTONÚRIA PARA INCORPORAÇÃO AO
SISTEMA DE SAÚDE

INCORPORAÇÃO DA NITISINONA (Orfadin) NO TRATAMENTO DA ALCAPTONÚRIA

MARÇO DE 2025

Autora:

Atuou como autora do documento, Flávia Diniz Mayrink, Mestranda do Profnit/UnB.

Revisado por:

Atuaram como revisores do documento na condição de orientador, Professora Dra. Camila Areda.

Declaração:

O documento foi desenvolvido pela Flávia Diniz Mayrink, pessoa com alcaptonúria e mestranda do Profnit/UnB, e medicada com a Nitisinona, desde setembro de 2024. A autora teve independência técnica para o desenvolvimento do trabalho a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação. As empresas produtoras do medicamento não interferiram no processo de identificação e seleção de parâmetros, programação do modelo ou síntese dos resultados. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com a autora pelo e-mail flaviamayrink@gmail.com

SUMÁRIO EXECUTIVO

Tecnologia: Nitisinona (Orfadin®)

Indicação: Tratamento de pacientes com alcaptonúria

Demandante: Paciente com alcaptonúria

Contexto: A alcaptonúria (AKU) é uma doença genética ultrarrara (com prevalência de 1 (um) a 4 (quatro) pacientes a cada um milhão (1.000.000) de indivíduos) de transmissão mendeliana autossômica recessiva, ocasionada por mutações no gene Homogentisate 1,2-Dioxygenase (HGD), que causa falha no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e da tirosina, de caráter degenerativo, progressivo e crônico. Pacientes com alcaptonúria têm acúmulo de ácido homogentísico (HGA) no organismo. Com o passar do tempo, ocorrem deposições de polímeros de cor castanho-avermelhados em cartilagem e em outros tecidos conectivos com consequente pigmentação, artrose e comprometimento do sistema cardiovascular. Esta condição segundo dados do Centro Nacional de Alcaptonúria (NAC) do Reino Unido, pode reduzir a expectativa de vida do indivíduo acometido, e afeta significativamente a sua qualidade de vida, principalmente a partir dos 40 anos de idade, causando dores crônicas constantes e a necessidade de prótese na maioria das articulações. O diagnóstico clínico é verificado com a coloração da urina desde o nascimento e pela ocronose ou acúmulo de pigmento no tecido conjuntivo (pele, esclera, cartilagem das orelhas, pigmentação do cerúmen), comprometimento articular e cardiovascular, com alterações radiográficas. O diagnóstico genético é baseado na mutação do gene HGD, causada por mutação no gene 3q (3q21-q23). O diagnóstico laboratorial baseia-se na constatação do acúmulo de altos níveis de ácido homogentísico (HGA) no plasma e na urina. Assim o objetivo terapêutico é a sua redução / normalização (resposta bioquímica). O manejo clássico da Alcaptonúria era limitado ao tratamento sintomático, incluindo tratamentos não específicos para dor, doenças renais, complicações cardíacas, artroplastia de ombros, quadris e joelhos nos casos graves de artropatia ocrônica e a reparação das rupturas de tendões. Embora essas opções possam prologar a vida dos

pacientes afetados e atenuar os efeitos das comorbidades da alcaptonúria, elas não atuam na causa da condição, que é o acúmulo do HGA nos tecidos conjuntivos que leva a todas as complicações descritas. Dessa forma, a terapia para reduzir/normalizar o nível de HGA no organismo do indivíduo com alcaptonúria foi aprovada pelo Sistema de Saúde do Reino Unido (NHS) e vem sendo utilizada desde 2013 e também em diversos estudos clínicos pelo mundo. A nitisinona, medicamento aprovado no Brasil para o tratamento da Tirosinemia Tipo 1, atua em pessoas com AKU inibindo a hidroxifenilpiruvato dioxigenase, a enzima que leva à formação de HGA, gerando a resposta bioquímica necessária para a diminuição da progressão da doença.

Caracterização da tecnologia: Cápsula nas dosagens 2 mg, 5 mg e 10 mg. É indicado no tratamento de alcaptonúria.

Comparadores: Ausência de tratamento.

Pergunta: O uso da nitisinona é eficaz e seguro no tratamento da alcaptonúria?

Evidências de estudos clínicos: Revisão sistemática da literatura identificou 628 registros em busca inicial, e devido a critérios de elegibilidade de população ou intervenção, 4 publicações de 3 estudos clínicos que atenderam aos critérios de inclusão, fornecendo dados de 218 participantes. O tamanho das amostras dos estudos incluídos variou entre 8 a 138 participantes. Todos os estudos foram realizados em indivíduos com alcaptonúria, com aumento de HGA e qualquer manifestação clínica da alcaptonúria e todos os indivíduos eram adultos de 19 a 70 anos de idade. A proporção de indivíduos com diferentes tipos de manifestações clínicas iniciais foram apresentadas em todos os estudos, especialmente comprometimento, como dislipidemia, hipertensão, apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares. Todos os estudos utilizaram a Nitisinona oral (Orfadin, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suécia) com doses diárias de 2mg no estudo de Introne e Colabores (2011), de 1mg, 2mg, 4mg, 8mg, no estudo SONIA 1 de Ranganath e colaboradores (2014) e de 10mg no estudo SONIA 2 de Ranganath e colaboradores (2020). O grupo comparador utilizado em todos os estudos foi a não intervenção/tratamento, uma vez que não é viável cegar um estudo com tratamento de redução de HGA em AKU. Um dos sinais cardinais de AKU é o escurecimento da urina após algumas horas em contato com o ar, pois o HGA é oxidado. Os pacientes poderiam, portanto, saber facilmente se estavam tomando nitisinona ou não. Portanto, os grupos controle não receberam tratamento com placebo em nenhum dos estudos. No entanto, houve cegamento dos avaliadores em todos os estudos, quando foi possível.

Cointervenções para dietas com redução de proteína foram administradas nos grupos nitisinona nos estudos Introne e SONIA 2, no estudo SONIA 1, a fim de observar o efeito da nitisinona sozinha no HGA e no acúmulo de tirosina não foram realizadas intervenções com mudança na dieta. O tempo de intervenção

nos estudos variou de 4 a 192 semanas.

A alcaptonúria por ser uma doença ultrarrara limita a existência de estudos clínicos e ainda apresenta grande variabilidade genéticas entre os pacientes. Como não existe ainda um PCDT vigente para alcaptonúria, o objetivo terapêutico principal é a obtenção da resposta bioquímica, de redução do nível urinário do ácido homogentísico (HGA) para inferior a 1.0 mmol/mol, assim modificando a história natural da doença. No estudo de Introne e colaboradores., publicado em 2011, a prova bioquímica de eficácia foi simples e direta na redução do HGA, no entanto a confirmação da eficácia clínica revelou-se muito mais desafiadora. A amplitude de movimento total do quadril foi selecionada como parâmetro de desfecho primário com base em dados do Estudo da História Natural da Alcaptonúria coletados no NIH, nos Estados Unidos, e não apresentou significância estatística em sua resposta.

Já Ranganath et al. (2018) publicaram o estudo intitulado *Suitability of NTBC in AKU* (SONIA1) investigando o efeito de diferentes doses de NTBC uma vez ao dia na excreção urinária de HGA após quatro semanas de tratamento. Concluíram que 8 mg diários de NTBC seria a dose mais eficaz, correspondendo a uma redução média na excreção urinária de HGA em 24 horas de 98,8% em comparação com o valor basal.

No estudo SONIA 2, Ranganath et al. (2020) continuaram os estudos e tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança de 10 mg de NTBC uma vez ao dia durante quatro anos. Eles concluíram que NTBC 10 mg por dia foi eficaz na redução da urina e HGA sérica e também reverteu o processo ocrônico na esclera e orelhas e melhorou alguns sinais clínicos, o que ajudou a retardar a progressão da doença e proporcionou melhor qualidade de vida aos pacientes.

Avaliação econômica: Com relação ao custo-efetividade, a revisão da literatura realizada para o desenvolvimento desse trabalho identificou um estudo publicado como resumo de conferência em 2016, que avaliou o custo-efetividade do tratamento diário com nitisinona 10 mg em comparação à ausência de tratamento para pacientes com alcaptonúria (AKU) no Reino Unido (McCarron, 2016). O estudo utilizou um horizonte temporal vitalício e adotou a perspectiva do Sistema de Saúde do Reino Unido. Foi desenvolvido um modelo econômico de custo-utilidade para calcular os custos ao longo da vida (£) e os benefícios em termos de anos de vida ajustados por qualidade (QALY), termo derivado do inglês *quality-adjusted life-year*, do tratamento com nitisinona em comparação à ausência de tratamento. O modelo considerou pacientes a partir dos 16 anos de idade. O ciclo do modelo teve duração de um ano. Para avaliar a incerteza dos resultados, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas (uma variável por vez), bivariadas (duas variáveis) e probabilísticas, além de análises de cenário. No entanto, o cenário atual difere daquele analisado em 2016 no Reino Unido. Atualmente, existem medicamentos genéricos e programas de desconto para pacientes, reduzindo o custo de aquisição do medicamento em comparação com a época do estudo. Além disso, novos dados clínicos do ensaio SONIA 2 foram disponibilizados após o estudo, o que torna os resultados da análise do estudo de 2016 não totalmente aplicáveis à avaliação atual. Neste sentido, foi solicitado apoio à fornecedora do medicamento no Brasil para analisar a possibilidade de realizar a avaliação econômica atualizada, que apresente a comparação do custo do tratamento com nitisinona versus o custo do tratamento atual (suporte sintomático e cirurgias corretivas) no Brasil (**Carta de Apoio/Intenção – ANEXO I**).

Custo do medicamento: De acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da nitisinona de 2mg varia de R\$ 2.047,00 a R\$ 2.719,40, dependendo da incidência do Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias (ICMS) de 0 a 22% (ANVISA, 2025). Para o medicamento de 10mg o PMVG varia de R\$ 9.188,51 a R\$ 12.200,80, de dependendo da incidência do ICMS de 0 a 22% Não há custo para administração do medicamento, pois é ingerido em cápsula. O valor apresentando é para uma caixa com 60 comprimidos, suficientes para 2 meses de tratamento, de

acordo com a dose indicada pelo profissional de saúde.

Avaliação de impacto orçamentário: Com relação ao Impacto Orçamentário, que avalia as consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos, também será necessário o apoio da indústria farmacêutica, conforme Carta de Apoio/Intenção da empresa detentora dos direitos do ORFADIN no Brasil, Innovative Medicine Group (**ANEXO I**). A avaliação do impacto orçamentário engloba a estimativa de quantos pacientes seriam elegíveis para o tratamento no Brasil e qual seria o custo total para o SUS, para justificar a incorporação do medicamento. De acordo com a Diretriz para Análises de Impacto Orçamentário de Tecnologias em Saúde no Brasil, esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde (FERREIRA DA SILVA, 2012). Para tanto, integra os seguintes elementos: o gasto atual com uma dada condição de saúde; a fração de indivíduos elegível para a nova intervenção; os custos diretos da nova intervenção; potenciais economias associadas ao uso da intervenção; custo-oportunidade e custos com a judicialização; e o grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Experiência internacional: O Ministério da Saúde da Inglaterra (NHS England) aprovou o uso *off-label* de nitisinona 2 mg por dia para o tratamento de AKU no Centro Nacional de Alcaptonúria (NAC), situado em Liverpool, Reino Unido, desde 2013. Em 2020, iniciaram o processo de avaliação no Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidado do Reino Unido (NICE), no entanto em 30 de novembro de 2020, decidiram parar o processo tendo em vista que o medicamento já estava aprovado para uso para todos os pacientes com alcaptonúria do Reino Unido no NAC, em Liverpool, e não traria maiores impactos para o orçamento e gestão do NHS, conforme autorização de uso anexo (NHS, 2013).

Considerações finais: Os dados corroboram para a eficácia e segurança da nitisinona para a diminuição dos níveis de HGA nos pacientes com alcaptonúria e na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

LISTA DE SIGLAS

ADM	amplitude do movimento da articulação do quadril
AKU	Alcaptonúria
AKUSSI	Alkaptonuria Severity Score Index
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C	comparação
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DMP	diferença de médias padronizadas
DP	desvio padrão
EA	eventos adversos
EAG	eventos adversos graves
ECG	Ecocardiograma
ECR	ensaio clínico randomizado
EMA	European Medicines Agency
EP	erro padrão
FDA	Food and Drug Administration
HGA	ácido Homogentísico
HGD	homogentisate 1,2-Dioxygenase
HT-1	tirosinemia hereditária do tipo1
I	intervenção
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
LOV	Última observação realizada (<i>last observed visit</i>)
NAC	National Alkaptonuria Centre
NICE	National Institute For Health And Care Excellence
NIH	National Institute of Health
NHS	National Health System (England)
NTBC	Nitisisona
O	Desfechos
OMIN	Herança Mendeliana Online no Homem
OR	Razão de chances (<i>odds ratio</i>)
P	População
RCUI	razão de custo-efetividade incremental
RD	diferença de risco
RR	risco relativo
SD	desvio padrão
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Via do metabolismo da tirosina.

FIGURA 2: Pacientes registrados na AKUBrasil.

FIGURA 3: Fluxograma de inclusão de estudos.

FIGURA 4 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na excreção urinária do HGA comparada ao não tratamento.

FIGURA 5 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia do nível de HGA no plasma comparada ao não tratamento.

FIGURA 6 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na amplitude de movimento na pior articulação do quadril

FIGURA 7 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Função Física

FIGURA 8 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Capacidade Física

FIGURA 9 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Dor

FIGURA 10 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Percepção geral de saúde

FIGURA 11 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Vitalidade

FIGURA 12 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Função Social

FIGURA 13 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Função Mental

FIGURA 14 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Saúde Mental

FIGURA 15 – Resultado meta-analítico da proporção dos eventos adversos nos estudos incluídos.

FIGURA 16. Pior amplitude de movimento do quadril ao longo do tempo em pacientes com alcaptonúria não tratados.

FIGURA 17: Excreção urinária diária de HGA em pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona e controle ao longo do estudo.

FIGURA 18: Excreção urinária de HGA.

FIGURA 19 – Concentração de tirosina plasmática em pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona e controle ao longo do tempo.

FIGURA 20: Diagrama de fluxo representando a participação no estudo e inclusão de dados.

FIGURA 21 - Melhorias significativas nas pontuações dos domínios do SF-36.

FIGURA 22: HAP ajustada (AAS) e escore de atividade máxima (MAS) e teste de caminhada de 6 minutos.

FIGURA 23: Adequação do estudo de Nitisinona na Alcaptonúria 1 (SONIA 1).

FIGURA 24: Excreção urinária de HGA, variação basal nos níveis de u-HGA₂₄.

FIGURA 25: Concentrações séricas de tirosina pré-dose em jejum na semana 4 (todos os pacientes).

FIGURA 26: Perfil do ensaio.

FIGURA 27: Representação da tabela de dados demográficos e características basais.

FIGURA 28: u-HGA₂₄ (A) e HGA sérico (B).

FIGURA 29: Representação da tabela de HGA.

FIGURA 30: Representação da tabela de eventos adversos.

FIGURA 31: RoB 2.0 – Risco de Viés.

FIGURA 32: Fluxograma mostrando o curso do tratamento com nitisinona em 9 pacientes com alcaptonúria.

FIGURA 33: Níveis médios de tirosina no plasma e de ácido homogentísico urinário em pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona.

FIGURA 34 – Representação da tabela de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com alcaptonúria na linha de base e após o tratamento com nitisinona.

FIGURA 35: Representação da tabela de concentração de tirosina e HGA por paciente no tempo.

FIGURA 36: Concentrações de HGA medidas na urina.

FIGURA 37: Tirosina plasmática e metabólitos associados.

FIGURA 38: Visitas dos pacientes no Serviço Nacional de Alcaptonúria.

FIGURA 39: Concentrações de s-HGA nos grupos SAME e VAR, pré e pós-nitisinona.

FIGURA 40: Concentrações de u-HGA₂₄ nos grupos SAME e VAR, pré e pós-nitisinona.

FIGURA 41: Representação da tabela números de eventos na categoria AKUSSI clínico sem alteração de pigmento nos estudos SAME e Grupos VAR.

FIGURA 42: Representação da tabela Grupos SAME e VAR mostrando as pontuações [média (SEM)] para os vários componentes do AKUSSI.

FIGURA 43. Representação da tabela Grupos SAME e VAR mostrando os escores de alteração por paciente por mês (média $\pm$ SEM) para os vários componentes do AKUSSI.

FIGURA 44: Componentes dos escores de alteração do AKUSSI.

FIGURA 45: Alteração nos escores combinados de ocronose ocular e auditiva por paciente por mês nos grupos SAME e VAR nas categorias PRENIT, NIT 1, NIT 2 e NIT 3.

FIGURA 46: Representação da tabela de metabólitos urinários de 24 horas em SONIA 1 antes e depois da nitisinona nas doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg por dia.

FIGURA 47: Representação da tabela de metabólitos séricos e séricos totais em SONIA 1 em pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg diariamente.

FIGURA 48: Perfis de 24 horas das concentrações séricas de TYR [média (DP)] em SONIA 1 no início do estudo (a) e após tratamento por 4 semanas com 0, 1, 2, 4 e 8 mg de nitisinona (b).

FIGURA 49: Representação da tabela de metabólitos somados e proporções em SONIA 1 na urina de 24 horas, água corporal total e urina de 24 horas mais água corporal total, pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg por dia.

FIGURA 50: Metabólitos pré e pós nitisinona.

FIGURA 51. Esquema dos efeitos da nitisinona no HGA.

FIGURA 52: Restrição alimentar de tirosina e fenilalanina em camundongos com AKU tratados com NTBC.

FIGURA 53: Tirosina sérica de 10 pacientes com AKU recebendo nitisinona atendidos no *National Alkaptonuria Centre*.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Pergunta sobre o uso da nitisinona ser eficaz e seguro no tratamento da alcaptonúria.

TABELA 2: Estratégia de Busca

TABELA 3: Características dos Estudos Incluídos

TABELA 4: Desfechos não metanalisados

TABELA 5: Participantes

TABELA 6 - Parâmetros de linha de base para pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona.

TABELA 7: Parâmetros dos desfechos secundários.

TABELA 8: Pico de velocidade aórtica em linha de base do estudo e aos 36 meses.

TABELA 9: Eventos adversos graves.

TABELA 10. Composição demográfica e escores iniciais dos grupos não tratados e tratados com nitisinona.

TABELA 11: Alteração média na pontuação dos domínios do SF-36 e valores de **p** das análises entre os grupos tratados e não tratados com nitisinona.

TABELA 12: Dados demográficos dos pacientes do estudo SONIA 1 e dados basais relacionados (média (DP)*).

TABELA 13: Média (DP) e intervalo* para u-HGA24, u-HGA/creatinina, s-HGA e s-Tyr.

TABELA 14 – AKUSSI.

TABELA 15: Características dos pacientes.

SUMÁRIO

1.	DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA	17
1.1.	CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA E FISIOPATOLOGIA	17
1.2.	EPIDEMIOLOGIA	19
1.3.	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	20
1.4.	DIAGNÓSTICO	23
1.5.	TRATAMENTO DE SUPORTE ESPECÍFICO	23
1.6.	NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	24
2.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	26
2.1.	FICHA TÉCNICA	26
3.	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	28
3.1.	OBJETIVO	28
3.2.	METODOLOGIA	28
3.2.1.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	28
3.2.2.	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	30
3.2.3.	EXTRAÇÃO, DESCRIÇÃO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS E ANÁLISE DOS DADOS	30
3.2.4.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA	31
3.3.	RESULTADOS	31
3.3.1.	SELEÇÃO E INCLUSÃO DE ESTUDOS	31
3.3.2.	SUMÁRIO DOS ESTUDOS	32
3.3.3.	EVIDÊNCIA PARA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA NITISINONA	34
3.3.3.1.	RESPOSTA BIOQUÍMICA	34
3.3.3.2.	AMPLITUDE DE MOVIMENTO NA PIOR ARTICULAÇÃO DO QUADRIL	36
3.3.3.3.	QUALIDADE DE VIDA	36
3.3.3.3.1.	Função física	36
3.3.3.3.2.	Capacidade física	37
3.3.3.3.3.	Dor	37
3.3.3.3.4.	Percepção geral de saúde	38
3.3.3.3.5.	Vitalidade	39
3.3.3.3.6.	Função social	39

3.3.3.3.7. Função mental	40
3.3.3.3.8. Saúde mental	40
3.3.4. DESFECHOS NÃO METANALISADOS	41
3.3.5. EVENTOS ADVERSOS	44
3.3.6. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DE AVIDÊNCIA	45
3.3.7. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	46
3.3.7.1. LONGE TERM STUDY OF NITISINONE TO TREAT ALKAPTONURIA 2005 – NIH (INTRONE, 2011).....	46
3.3.7.1.1. Desfecho primário	47
3.3.7.1.2. Desfecho secundário	47
3.3.7.1.3. Resultados do desfecho primário	51
3.3.7.1.4. Resultados do desfecho secundário	54
3.3.7.2. ESTUDO COMPLEMENTAR AO NCY00107783 – NIH (SPEARS KR, 2024)	63
3.3.7.2.1. Medidas de desfechos	65
3.3.7.2.2. Análise estatística	65
3.3.7.2.3. Resultados do estudo de Spears KR, 2024	67
3.3.7.2.4. Medições	68
3.3.7.2.5. Análise da pesquisa resumida de 36 itens (FS-36)	69
3.3.7.2.6. Análise do perfil de atividade humana (HAP)	71
3.3.7.2.7. Limitações	73
3.3.7.3. SUITABILITY OF NITISINONE IN ALKAPTONURIA 1 (SONIA 1) 2014 EUDRACT NUMBER: 2012-005340-24. REGISTERED AT CLINICALTRIALS.GOV: (NCT01828463) (Ranganath, 2014)	75
3.3.7.3.1. Desfecho primário (Ranganath, 2014)	80
3.3.7.3.2. Desfecho secundário (Ranganath, 2014)	81
3.3.7.4. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY NITISINONE FOR PATIENTS WITH ALKAPTONURIA (SONIA 2): AN INTERNATIONAL, MULTICENTRE, OPEN-LABEL, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (NCT01916382) (Ranganath, 2020)	83
3.3.7.4.1. Eventos adversos	91
3.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	94

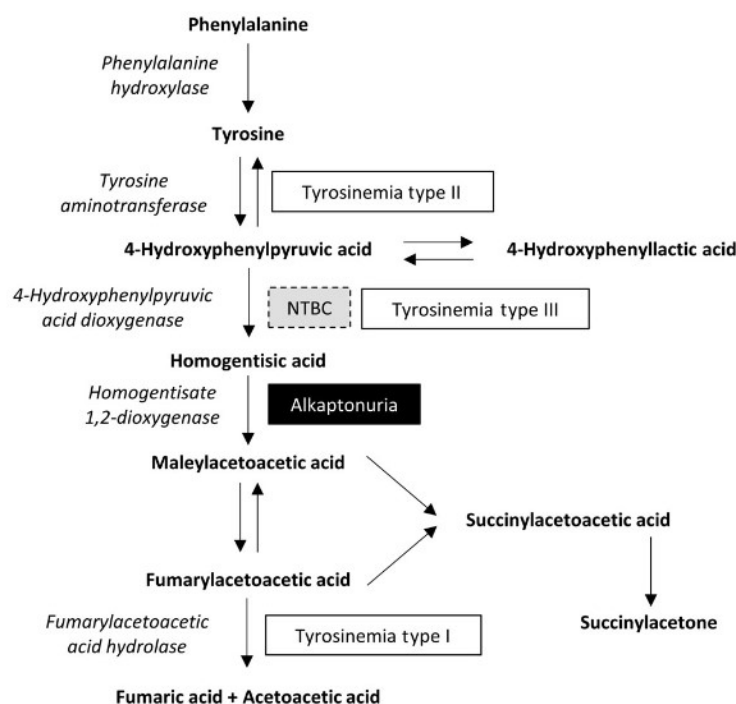
4.	EVIDÊNCIAS ADICIONAIS	94
4.1.	SUWANNARAT et al., 2025	94
4.2.	(NCT01390077) NITISINONE (NTBC) IN DIFFERENT AGE GROUPS OF PATIENTS WITH ALKAPTONURIA (2014)	98
4.3.	RANGANATH L. NITISINONE ARRESTS OCHRONOSIS AND DECREASES RATE OF PROGRESSION OF ALKAPTONURIA: EVALUATION OF THE EFFECT OF NITISINONE IN THE UNITED KINGDOM NATIONAL ALKAPTONURIA CENTRE; 2018	104
4.4.	MILAN, A. QUANTIFICATION OF THE FLUX OF TYROSINE PATHWAY METABOLITES DURING NITISINONE TREATMENT OF ALKAPTONURIA (2019) – COMPLEMENTO DO SONIA 1(NCT01828463)	118
4.5.	SLOBODA N, EFFICACY OF LOW DOSE NITISINONE IN THE MANAGEMENT OF ALKAPTONURIA. 2019 FRANÇA.....	128
4.6.	HUGHES J. DIETARY RESTRICTION OF TYROSINE AND PHENYLALANINE LOWERS TYROSINEMIA ASSOCIATED WITH NITISINONE THERAPY OF ALKAPTONURIA 2020	130
4.6.1.	Efeito do tratamento com nitisinona nos metabólitos da via da tirosina em camundongos	132
4.6.2.	Restrição alimentar em pacientes com alcaptonúria	135
5.	DECISÕES DE OUTROS ÓRGÃOS E AGÊNCIAS DE ATS	138
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	139
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	140

1. DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA

1.1. CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA E FISIOPATOLOGIA

De acordo com o banco de dados Herança Mendeliana Online no Homem (OMIM), do inglês, Online Mendelian Inheritance in Man®, a Alcaptonúria (AKU) ou ocronose (OMIM 203500) é uma doença multissistêmica genética ultrarrara de transmissão mendeliana autossômica recessiva, que afeta aproximadamente 1 (um) a 4 (quatro) pacientes a cada um milhão (1.000.000) de indivíduos (PHORNPHUTKUL & INTRONE, 2002), ocasionada por mutações no gene Homogentisate 1,2-Dioxygenase (HGD), que causa falha no metabolismo dos aminoácidos fenilalanina e da tirosina. Trata-se do primeiro distúrbio conhecido de um erro inato do metabolismo (MISTRY, BUKHARI, & M., 2013). A mutação no gene HDG leva a deficiência da enzima com o mesmo nome, parando a quebra da fenilalanina e da tirosina no ácido homogentísico (HGA). Conforme demonstrado na via do metabolismo da fenilalanina e da tirosina na Figura 1 (Hughes JH, 2020).

FIGURA 1: Via do metabolismo da tirosina.



As enzimas estão em *itálico*. Os distúrbios estão em caixas. NTBC (nitisinona) inibe a quebra do ácido dioxigenase 4-hidroxifenilpirúvico, que vira o HGA.

Fonte: Hughes e colaboradores, 2020.

Deste modo, indivíduos afetados têm acúmulo de HGA no organismo. Com o passar do tempo, ocorrem deposições de polímeros de cor castanho-avermelhados, semelhante à melanina, em cartilagem e em outros tecidos conjuntivos tornando esses tecidos mais rígidos e eventualmente quebradiços e propensos à degradação, um processo chamado ocronose. Não é observada correlação entre o tipo de variante patogênica de HGD e a quantidade de HGA excretada ou a gravidade da doença (Introne, 2021).

A degradação do tecido ocrônico é a principal causa do envolvimento multissistêmico, causando espondiloartrite prematura, litíase (cálculos renais, biliares, tireóideos), doença da válvula cardíaca, fraturas, rupturas musculares e tendinosas e osteopenia (HELLIWELL TR, 2008). Praticamente todo o tecido conjuntivo é afetado (COX e RANGANATH, 2011).

Alcaptonúria é uma doença genética que está presente no nascimento, embora manifestações ocrônicas evidentes da doença sejam tardias, tipicamente começando após 30 anos de idade. Os dados da expectativa de vida dos 99 pacientes com alcaptonúria atendidos no Centro Nacional de Alcaptonúria do Reino Unido (NAC, *National Alkaptonuria Centre*), em comparação com a população geral do Reino Unido, destacam que Homens com alcaptonúria atendidos no NAC apresentam uma Idade média ao falecimento de 58,2 anos $\pm$ 9,1 anos, sendo que a expectativa de vida da população masculina geral no Reino Unido é de 79,9 anos. A diferença é uma redução de aproximadamente 21,7 anos na longevidade dos pacientes com AKU. Para mulheres com alcaptonúria atendidas no NAC, a idade média ao falecimento é de 69,2 anos $\pm$ 9,4 anos. A expectativa de vida da população feminina geral no Reino Unido é de 83,6 anos, o que apresenta uma redução de aproximadamente 14,4 anos na longevidade da mulher com AKU. Ao juntarmos homens e mulheres com alcaptonúria, a Idade média ao falecimento: é de 63,7 anos $\pm$ 9,4 anos, sendo que a expectativa de vida da população geral do Reino Unido é de 81,8 anos. Ou seja, há uma redução de aproximadamente 18,1 anos na longevidade dos pacientes com AKU. Esses achados mostram que os pacientes com alcaptonúria atendidos no NAC têm uma expectativa de vida significativamente reduzida em comparação com a população geral do Reino Unido, indicando que a alcaptonúria tem um efeito significativo na saúde e na sobrevivência dos pacientes (Khedr M, 2023). Homens são mais afetados. Isso pode estar relacionado a

diferenças na progressão da ocronose, na predisposição a complicações cardiovasculares ou em outros fatores clínicos e metabólicos.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

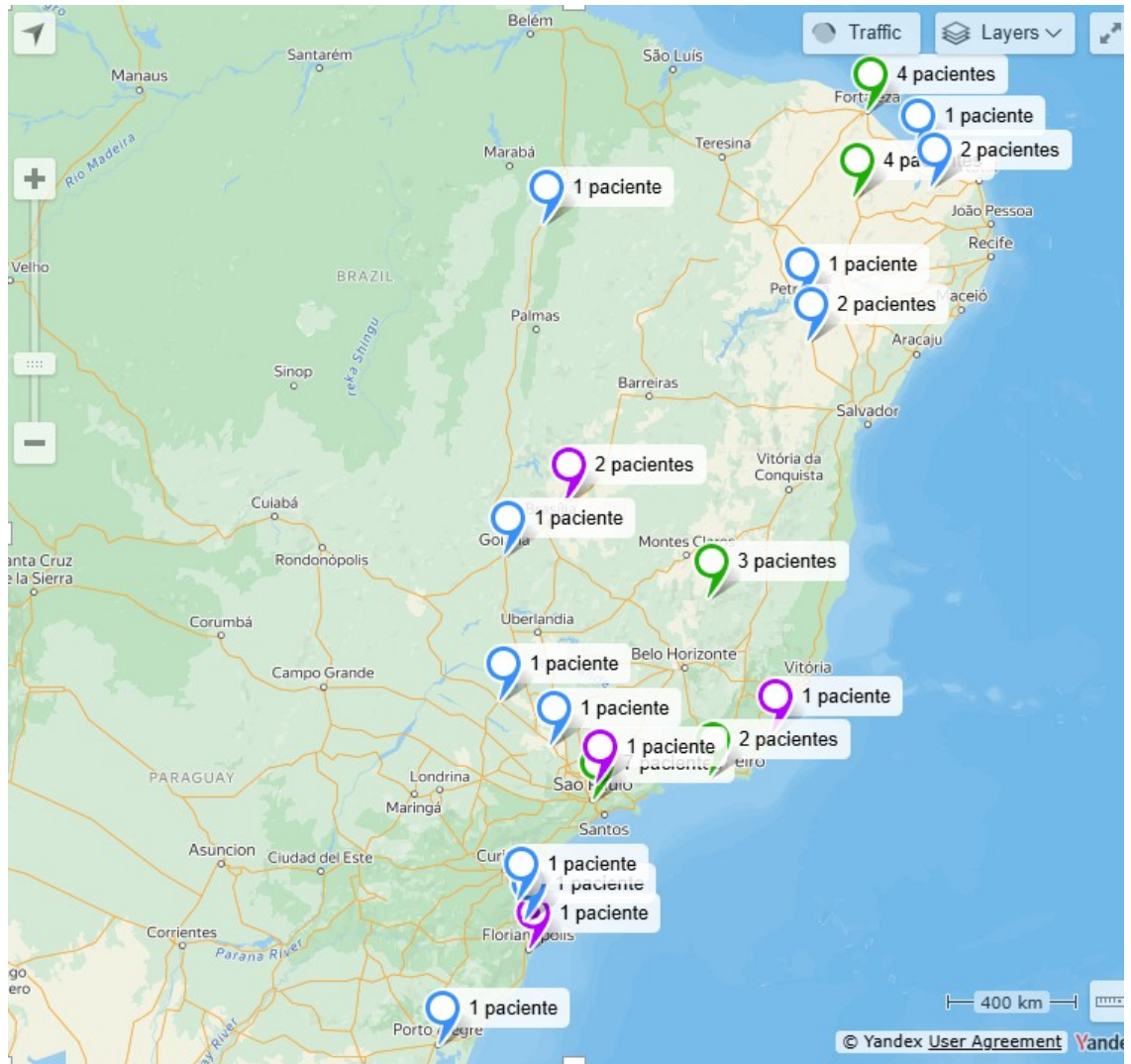
A alcaptonúria é um erro inato do metabolismo, uma doença genética hereditária de caráter autossômico recessivo resultante de um distúrbio do metabolismo da fenilalanina e tirosina, causada pela mutação do gene HGD, localizado na região cromossômica 3q21-q23, que codifica a enzima homogentisato-1,2 – dioxigenase. É uma doença ultrarrara com prevalência global de 1 a 4 em 1.000.000 de pessoas, embora em algumas áreas, como Eslováquia e República Dominicana, a incidência seja muito mais alta (PHORNPHUTKUL & INTRONE, 2002).

A prevalência de alcaptonúria na Eslováquia é estimada em 1:19.000 (ZATKOVA, 2011), principalmente no noroeste da Eslováquia, provavelmente resultado de um efeito fundador, pois quatro variantes patogênicas (c.457dup, c.481G>A, c.808G>A e c.1111dup) representam variantes fundadoras eslovacas, respondendo por 80% de todas as variantes patogênicas encontradas na população eslovaca. Há também uma alta prevalência na República Dominicana devido à variante fundadora c.360T> (DE JORGE, 2002).

Na literatura, não foi observada diferença significativa na prevalência de alcaptonúria entre os sexos. Steven et al. (2015) avaliaram 20 pacientes com alcaptonúria e relataram que a idade média no momento do diagnóstico era de 24 anos (variação 0-65).

No contexto brasileiro, o país carece de dados quanto ao cenário epidemiológico da alcaptonúria fazendo-se necessários mais estudos acerca do tema. Segundo a AKU Brasil, Associação de Pacientes com Alcaptonúria, existe o cadastro de aproximadamente 44 pacientes com alcaptonúria no Brasil, mas a jornada do paciente para o diagnóstico geralmente é complexa e longa, no entanto o cenário deve ser bem maior (www.akubrasil.com).

FIGURA 2: Pacientes registrados na AKUBrasil.



Fonte: AkuBrasil.com.

1.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Pacientes com alcaptonúria apresentam sintomas variados, por conta do alto nível de ácido homogentísico (HGA) circulante no organismo, parte do qual é depositado no tecido conjuntivo como um polímero pigmentado, durante um processo denominado ocronose [(O'Brien WM, 1963), (ZANNONI, LOMTEVAS, & GOLDFINGER, 1969)]. Os efeitos da ocronose incluem artrite prematura, litíase, doença da válvula cardíaca, fraturas, rupturas de músculos e tendões e osteopenia [(LA DU, 1958), (HELLIWELL, GALLAGHER, & RANGANATH, 2008)]. A excreção urinária de HGA e a gravidade da doença podem variar significativamente dentro da mesma família. A alcaptonúria não causa atraso no desenvolvimento ou

comprometimento cognitivo e geralmente não reduz a expectativa de vida dos indivíduos afetados (Introne, 2021). No entanto, a redução média na longevidade para os pacientes com alcaptonúria dos 99 pacientes já tratados no NAC em Liverpool é de 18,1 anos, indicando que a alcaptonúria tem um efeito significativo na saúde e na sobrevivência dos pacientes (Khedr M, 2023).

A oxidação do HGA excretado na urina produz um produto semelhante à melanina e faz com que a urina escureça ao ficar exposta ao ar ou entrar em contato com um agente alcalino. No entanto, o escurecimento pode não ocorrer por várias horas após a micção e muitos indivíduos nunca observam nenhuma cor anormal em sua urina (Introne, 2021).

O acúmulo do HGA nos tecidos conjuntivos leva à ocronose. Há uma fase ocrônica reconhecível, a partir da 3ª década com pigmentação da orelha e envolvimento articular com progressão inicial mais lenta e posteriormente mais rápida com sintomas progressivos (COX & RANGANATH, 2011). Na fase pré-ocrônica há um período inicial em que os indivíduos são praticamente assintomáticos. Nos olhos, a pigmentação marrom da esclera é observada no meio do caminho entre a córnea e os cantos externo e interno na inserção dos músculos retos. A deposição de pigmento também pode ser vista na conjuntiva e na córnea. A pigmentação não afeta a visão (Barrios & Font, 2004). Na orelha, a cartilagem é azul-ardósia ou cinza e parece irregular ou espessada. A calcificação da cartilagem da orelha pode ser observada em radiografias. O pigmento também aparece no cerume e na transpiração, causando descoloração das roupas. Uma descoloração roxa profunda ou preta pode ser vista na pele das mãos, correspondendo aos tendões subjacentes, ou na membrana entre o polegar e o indicador.

A artrite causada pelo acúmulo do HGA geralmente começa na coluna vertebral, assemelhando-se à espondilite anquilosante em sua distribuição nas grandes articulações (SHAH & KUMAR UPADHYAYA, 2024). O envolvimento da coluna geralmente aparece na terceira década. Em uma grande série, a dor lombar foi observada antes dos 30 anos em 49% dos indivíduos e antes dos 40 anos em 94% (PHORNPHTKUL & INTRONE, 2002). Radiografias da coluna vertebral indicando discos intervertebrais achatados e calcificados são patognomônicas, ou seja, são características específicas da alcaptonúria. Os achados incluem degeneração dos discos intervertebrais seguida por calcificação do disco e,

eventualmente, fusão dos corpos vertebrais. A formação de osteófitos e a calcificação dos ligamentos intervertebrais também ocorrem. Os sintomas da coluna lombar e torácica precedem os sintomas da coluna cervical. A região sacroilíaca geralmente é poupada. A limitação da flexão da coluna está diretamente relacionada ao grau de incapacidade. Indivíduos com flexão anterior diminuída demonstram função prejudicada e fadiga aumentada (PERRY, 2006).

A doença articular geralmente começa mais cedo e progride mais rapidamente em homens do que em mulheres. Joelhos, quadris e ombros são frequentemente afetados. Cinquenta por cento dos indivíduos necessitam de, pelo menos, uma substituição articular até os 55 anos (PHORNPHUTKUL & INTRONE, 2002). O envolvimento de pequenas articulações é menos comum (COX & RANGANATH, 2011). Radiografias das grandes articulações podem mostrar estreitamento do espaço articular, cistos subcondrais e formação de osteófitos. Entesopatia pode ser vista nas inserções musculares (Mannoni A, 2004).

A deposição de pigmentos nas válvulas cardíacas e vasos sanguíneos leva à calcificação da válvula aórtica ou mitral com estenose ou regurgitação e, ocasionalmente, dilatação aórtica. A estenose da válvula aórtica ocorre com alta frequência na sexta e sétimas décadas de vida. Ao contrário da doença valvar cardíaca que ocorre na população em geral, a correlação com fatores de risco cardiovascular padrão não é observada. A estenose aórtica pode necessitar de substituição da válvula aórtica. A calcificação da artéria coronária pode ser demonstrada em Tomografia Computadorizada (TC) de tórax (HANNOUSH, 2012).

Com relação à função renal, indivíduos com alcaptonúria enfrentam problemas críticos, pois os rins guardam HGA ativamente. Lesões renais, agudas ou crônicas, podem prejudicar a eliminação de HGA e fazer com que o ácido se acumule no sangue e nos tecidos. Isso pode levar à acidose, hemólise e metemoglobinemia, que podem ser fatais (FREEMAN & WILLS, 2018). Além disso, 50% dos indivíduos com alcaptonúria têm histórico de pedras renais até os 64 anos de vida (Introne, 2021).

Para homens, há ainda incidência de pedras pretas na próstata, que ocorrem com relativa frequência em indivíduos com alcaptonúria, o que pode contribuir para infecção recorrente ou obstrução urinária e requerem remoção cirúrgica (COX & RANGANATH, 2011).

O hipotireoidismo também ocorre com frequência aumentada na alcaptonúria. Em um estudo de centro único, a prevalência de hipotireoidismo foi de 16% em comparação com uma prevalência de 3,7% na população em geral (AVADHANULA, 2020).

Em suma, a alcaptonúria tem características multidisciplinares, que transcende o aspecto físico, permeando todos os aspectos da vida de uma pessoa e impondo desafios significativos à sua qualidade de vida.

1.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de alcaptonúria é iniciado com achados clínicos sugestivos, como a urina escura, quando exposta ao ar por algumas horas, ocrinose nas escleras e orelhas, e dores na lombar e grandes articulações. O diagnóstico bioquímico é confirmado com a quantidade significativa de ácido homogentísico (HGA) em uma amostra de urina detectada por análise de cromatografia gasosa-espectrometria de massa ou cromatografia líquida em tandem espectrometria de massa (PHORNPHUTKUL & INTRONE, 2002); (HUGHES, 2014)]. A quantidade de HGA excretada na urina por dia em indivíduos com alcaptonúria é geralmente entre um e oito gramas; uma amostra de urina de controle de 24 horas contém 20-30 mg de HGA, assim como em uma amostra aleatória de urina.

O diagnóstico molecular da alcaptonúria é realizado com achados sugestivos e variantes patogênicas bialélicas (ou provavelmente patogênicas) no gene HGD identificadas por testes genéticos moleculares (PHORNPHUTKUL & INTRONE, 2002). Embora os testes genéticos moleculares não sejam necessários para estabelecer o diagnóstico da alcaptonúria, eles são necessários para fornecer aconselhamento genético aos membros da família.

1.5. TRATAMENTO DE SUPORTE ESPECÍFICO

Não há nenhuma diretriz publicada para prática clínica e o manejo da alcaptonúria no mundo (Introne, 2021).

O objetivo primário do tratamento da alcaptonúria é o manejo sintomático da progressão da condição. A dor nas articulações é substancial em indivíduos com

alcaptonúria; é necessária muita atenção ao controle da dor. Muitas opções diferentes de tratamento da dor podem ser consideradas, incluindo anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos para dor neuropática e, em alguns casos, opiáceos. Opções alternativas de tratamento da dor, incluindo fisioterapia, estimulação elétrica nervosa transcutânea e bloqueios nervosos também podem ser consideradas (Introne, 2021) (COX & RANGANATH, 2011). A manifestação é diferenciada em cada indivíduo, pode ter contraindicações para algumas classes de medicamentos. O gerenciamento ideal da dor deve ser adaptado ao indivíduo com acompanhamento próximo e gerenciamento de longo prazo. Consulta com especialistas em gerenciamento da dor também pode ser considerada.

Fisioterapia e terapia ocupacional são importantes para promover força muscular e flexibilidade. Manter a amplitude de movimento das articulações por meio de exercícios moderados sem sustentação de peso, como natação, pode ter efeitos benéficos.

Quando a degeneração das articulações estiver em estado avançado, cirurgias de substituição de joelho, quadril e ombro são opções para o tratamento de artrite significativa. Em geral, o objetivo da substituição da articulação é o alívio da dor em vez do aumento da amplitude de movimento. A substituição da articulação em indivíduos com alcaptonúria é comparável à realizada em indivíduos com osteoartrite. Em indivíduos com alcaptonúria, a substituição total da articulação melhora significativamente a função em comparação com a incapacidade pré-operatória (RAJKUMAR, 2020).

1.6. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

No que tange às alternativas de tratamento, o manejo da alcaptonúria é apenas sintomático. No entanto, a Agência Europeia de Medicamentos autorizou a comercialização de nitisinona para tratamento de alcaptonúria. A nitisinona é um inibidor da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (a enzima que produz HGA), aprovado pela ANVISA, EMA (Europa) e FDA (Estados Unidos) para o tratamento da tirosinemia tipo1. No entanto, estudos clínicos randomizados apresentam que a nitisinona atua no principal causador da ocronose na alcaptonúria, reduzindo o HGA na urina e no plasma de 95% (INTRONE, 2011.) a 99% (RANGANATH, 2020).

Introne (2011) destaca que houve uma tendência positiva (que não foi estatisticamente significativa) na desaceleração da taxa de progressão da estenose aórtica. Já Ranganath, 2020, utilizando o Escore de avaliação da Gravidade da Alcaptonúria (AKUSSI, Alkaptonuria Severity Score Index) como uma medida da gravidade da doença, mostrou uma redução da progressão em indivíduos recebendo nitisinona em comparação ao grupo controle que não receberam tratamento.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. FICHA TÉCNICA

Condição: Alcaptonuria

Princípio ativo: Nitisinona

Nome comercial: Orfadin

Apresentação: Cada cápsula contém 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de nitisinona.

Detentor do registro: Swedish Orphan Biovitrum International, Suécia.

Fabricante: Swedish Orphan Biovitrum International, Estocolmo, Suécia.

Indicação aprovada na ANVISA: Nitisinona é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (em qualquer grupo etário) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo1 (HT-1) em associação a restrição alimentar de tirosina e fenilalanina.

Indicação proposta pelo demandante: Pacientes com alcaptonúria adultos.

Posologia e forma de administração

Posologia: A dose inicial recomendada de Nitisinona é uma cápsula de 2 mg administrada uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada até 10 mg. O tratamento de suspeitas de reações adversas pode exigir a redução temporária da dose de nitisinona. A dose pode ser reduzida, temporária ou permanentemente, em decréscimos de 2 mg.

Forma de administração: Uma cápsula uma vez ao dia.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes a seguir: Conteúdo das cápsulas: Amido, pré-gelatinizado (de milho); Invólucro das cápsulas: gelatina, dióxido de titânio (E 171); Tinta de impressão: óxido de ferro preto (E 172), goma laca, propilenoglicol, hidróxido de amônio.

As mães medicadas com nitisinona não podem amamentar

Populações Especiais:

Pacientes geriátrico (65 anos de idade ou mais)

A idade não é uma covariante significativa na análise farmacocinética da população de pacientes com alcaptonuria.

Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos com pacientes pediátricos.

Pacientes com insuficiência renal

Não foram realizados estudos com pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática

Não foram realizados estudos com pacientes com insuficiência hepática.

Dados demográficos

As análises farmacocinéticas da população administrada com nitisinona sugerem que raça, sexo e peso corporal não exercem influência clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos. Não há necessidade de ajustes de dose em relação aos parâmetros demográficos.

Eventos adversos: Monitorização dos níveis plasmáticos de tirosina

Recomenda-se que seja efetuado um exame dos olhos com uma lâmpada de fenda antes do início do tratamento com nitisinona. Um indivíduo que apresente perturbações visuais durante o tratamento com nitisinona deve ser examinado por um oftalmologista. Sugere-se acompanhar a concentração plasmática e urinária de tirosina e implementar uma dieta com diminuição de tirosina e fenilalanina, se o nível plasmático de tirosina for superior a 800 micromoles/L.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1. OBJETIVO

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados publicados de eficácia e segurança de nitisinona no tratamento de pacientes com alcaptonúria.

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 1.

TABELA 1: Pergunta sobre o uso da nitisinona ser eficaz e seguro no tratamento da alcaptonúria.

Questão de pesquisa estruturada no formato PICO	
P (população)	Pacientes com alcaptonúria.
I (intervenção)	Nitisinona.
C (comparador)	Ausência de tratamento.
O (outcomes/desfechos)	Primário: ácido homogentísico no plasma e urina.
	Secundários: qualidade de vida, resultados clínicos na coloração da urina e do cerume, da pigmentação cutânea e ocular.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

3.2. METODOLOGIA

3.2.1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, em dezembro de 2024. A estratégia de busca foi ampla, incluindo apenas termos relacionados à doença e o tratamento de interesse. Não foram incluídos filtros de delineamento de estudo ou restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 2. Listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca semelhante (Tabela 1), para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos em condução.

TABELA 2: Estratégia de Busca.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1 Alcaptonúria	#1 "Alcaptonuria"[Mesh] OR "Alcaptonuria" OR (Ochronoses) OR "Ochronosis"[Mesh] OR (Ochronosis) OR "Ochronosis"[Mesh] OR (Homogentisic Acid Oxidase Deficiency) OR (Homogentisic Aciduria) OR (Alkaptonuric ochronosis [Supplementary Concept]) OR "Alkaptonuric ochronosis" [Supplementary Concept]"	
#2 Nitisinona	"nitisinone"[Supplementary Concept] OR (nitisinone) OR (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) OR (2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)cyclohexane-1,3-dione) OR (NTBC cpd) OR (Orfadin)	
#3	#1 and #2	411
EMBASE		
#1 Alcaptonúria	#1 'alkaptonuria'/exp OR 'alcaptonuria' OR 'endogenous ochronosis' OR 'hereditary ochronosis' OR 'homogentisate 1, 2 - dioxygenase deficiency' OR 'homogentisate 1, 2 dioxygenase deficiency syndrome' OR 'homogentisic aciduria' OR 'homogentisicaciduria' OR 'mckusick 20350' OR 'alkaptonuria'	
#2 Nitisinona	#2 'nitisinone'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione' OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione' OR '2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione' OR '2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione' OR 'nityr' OR 'orfadin' OR 'sc 0735' OR 'sc0375' OR 'syn 118' OR 'syn118' OR 'nitisinone'	
#3	#1 and #2	213
Clinical Trials		
#1 Alcaptonúria	#1 alkaptonuria OR Alcaptonuria OR Ochronoses OR Ochronosis OR ('Homogentisic Acidura')/br OR ('Alkaptonuric ochronosis')/br AND (nitisinone)/br OR ('2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione')/br OR ('2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)cyclohexane-1,3-dione')/br OR ('NTBC cpd')/br OR (Orfadin)/br	4

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

3.2.2. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo adultos (>18 anos) com alcaptonúria, nos quais a eficácia e segurança do tratamento diário com nitisinona foram avaliadas em comparação à ausência de tratamento. Os estudos deveriam reportar pelo menos um dos seguintes desfechos: excreção urinária e concentração plasmática de ácido homogentísico (HGA), amplitude de movimento articular, ocronose da esclera ou auricular, além da ocorrência de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves. Não foram aplicadas restrições quanto ao status da publicação, idioma ou qualidade metodológica.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, os títulos e resumos identificados na busca foram analisados, e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos. Em seguida, os textos completos das citações selecionadas foram examinados detalhadamente, sendo incluídos apenas os estudos que cumpriam os critérios de elegibilidade previamente definidos.

Os dados relevantes foram extraídos utilizando tabelas previamente elaboradas, incluindo informações sobre as características metodológicas dos estudos e os desfechos avaliados. A revisão enfatizou a redução dos níveis séricos e urinários de HGA em pacientes com alcaptonúria, bem como melhorias clínicas significativas apresentadas no quadro PICO.

3.2.3. EXTRAÇÃO DOS DADOS, DESCRIÇÃO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS E ANÁLISE DOS DADOS

Foram avaliados os títulos e resumos identificados na busca inicial. Estudos que não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos. O texto completo das citações selecionadas foi examinado detalhadamente, e os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade predefinidos foram incluídos na revisão.

Foram extraídos, dados relevantes dos estudos incluídos, utilizando tabelas previamente elaboradas. Os dados extraídos incluíram características metodológicas dos estudos e desfechos de interesse. A revisão abordou a diminuição do Ácido Homogentísico (HGA) sérico e urinário nos pacientes com alcaptonúria e melhorias

clínicas importantes.

Os dados foram sintetizados tanto qualitativa quanto quantitativamente. Para a síntese qualitativa, foi desenvolvida uma tabela resumo abrangente contendo detalhes das populações, intervenções, comparadores, desfechos e desenhos experimentais. Após a extração dos dados, as estimativas de efeito agrupadas foram obtidas comparando a mudança do valor basal até o final do estudo (diferença média [MD]), utilizando um modelo de efeitos aleatórios com o estimador de variância de DerSimonian e Laird. Avaliamos a heterogeneidade utilizando a estatística I^2 . Os resultados foram apresentados em gráficos de floresta (forest plots) com estimativas pontuais e intervalos de confiança (ICs) de 95%. As meta-análises foram realizadas no software estatístico R, versão 4.1.2, com o pacote meta, versão 6.5-0. Não avaliamos o viés de publicação devido ao pequeno número de estudos incluídos (STERNE, 2011).

3.2.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Dois revisores independentes avaliaram criticamente os estudos incluídos utilizando a ferramenta Risk of Bias (RoB) 2.0 (STERNE JA C, 2019). A qualidade geral das evidências foi avaliada com o uso do *framework Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (HULTCRANTZ M, 2017) (DORNELES G, 2024) (BALSHEM, 2011). Discrepâncias na avaliação da qualidade foram resolvidas por consenso ou com a consulta de um terceiro revisor.

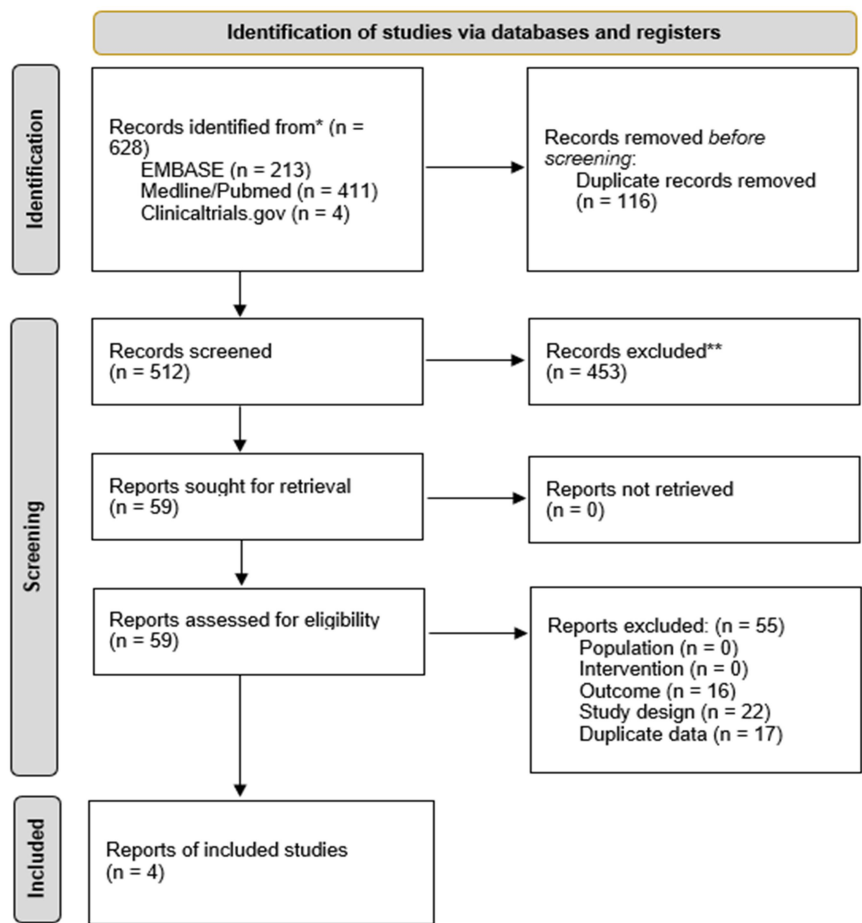
3.3. RESULTADOS

3.3.1. SELEÇÃO E INCLUSÃO DE ESTUDOS

No artigo da revisão sistemática, Mayrink, Dorneles, Martins e Areda, identificaram 628 registros na busca inicial. Após a remoção de 116 duplicatas e exclusão de 453 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade relacionados à população ou intervenção, 59 registros restantes foram selecionados para leitura completa e 55 foram excluídos pelos seguintes motivos: desenho do

estudo (n = 22), desfecho (n = 16) e dados duplicados (n = 17). Assim, 4 publicações de 3 estudos atenderam aos critérios de inclusão definidos pelos autores, abrangendo um total de 218 participantes, conforme Figura 2 que apresenta o fluxograma Prisma, conforme modelo extraído do <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> (Figura 3).

FIGURA 3: Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: Mayrink e colaboradores 2025.

3.3.2. SUMÁRIO DOS ESTUDOS

Os resultados apresentados na revisão sistemática envolveram 4 publicações de três estudos clínicos que randomizaram 218 pacientes com alcaptonúria (INTRONE, 2011.) (SPEARS KR, 2024) (RANGANATH L. R., 2014) (RANGANATH, 2020). O tempo de intervenção variou entre 4 e 192 semanas. O tamanho das amostras dos estudos incluídos variou de 8 a 138 participantes. Todos os estudos

foram conduzidos em adultos (19 a 70 anos) com alcaptonúria, caracterizada pelo aumento de ácido homogentísico (HGA) e por diferentes manifestações clínicas da doença.

A nitisinona oral (*Orfadin*, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suécia) foi utilizada em diferentes dosagens: 2 mg/dia no estudo de Introne et al. (2011); 1 mg, 2 mg, 4 mg e 8 mg/dia no estudo de Ranganath et al. (2014); e 10 mg/dia no estudo de Ranganath et al. (2020). O grupo comparador em todos os estudos foi a ausência de intervenção/tratamento, uma vez que não seria viável um estudo cego com um tratamento que reduz os níveis de HGA na alcaptonúria. Um dos sinais característicos da doença é o escurecimento da urina após exposição ao ar devido à oxidação do HGA, permitindo que os pacientes identifiquem se estão recebendo a medicação. Assim, nenhum dos estudos utilizou placebo no grupo controle.

No entanto, sempre que possível, os avaliadores foram cegados para minimizar o viés. Além disso, alguns estudos incluíram cointervenções dietéticas. Nos estudos de Introne e no SONIA 2, os participantes tratados com nitisinona receberam dietas com redução de proteínas. Já no estudo SONIA 1, não houve intervenções dietéticas, pois o objetivo foi avaliar exclusivamente os efeitos da nitisinona sobre o HGA e sobre o acúmulo de tirosina.

O artigo apresenta uma visão geral das principais características dos estudos, conforme incluídos na Tabela 3.

TABELA 3: Características dos Estudos Incluídos.

Autor, ano	Número NTC	Comparações de Intervenções	Pacientes (n)	Feminino (n) %	Masculino (n) %	Idade (anos)	Duração do estudo (week)
Introne (2005)	NCT00107783	Nitisinona 2mg	20	(8) 40%	(12) 60%	52.2 (7.9)	144
		Sem tratamento	20	(5) 25%	(15) 75%	51.3 (6.5)	
		Nitisinona 1mg	8	(1) 12,5%	(7) 87,5%	44.4 (10.9)	
		Nitisinona 2mg	8	(3) 37,5%	(5) 62,5%	43.9 (13.7)	
Ranganath (2014)	NCT01828463	Nitisinona 4mg	8	(3) 37,5%	(5) 62,5%	47.3 (10.7)	4
		Nitisinona 8mg	8	(2) 25%	(6) 75%	54.4 (7.3)	
		Sem tratamento	8	(4) 50%	(4) 50%	45.9 (15.3)	
		Nitisinona 10mg	69	(25) 35%	(45) 65%	49.0 (11.3)	
Ranganath (2020)	NCT01916382	Sem tratamento	69	(29) 42%	(40) 58%	47.6 (10.1)	192

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

3.3.3. EVIDÊNCIA PARA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA NITISINONA

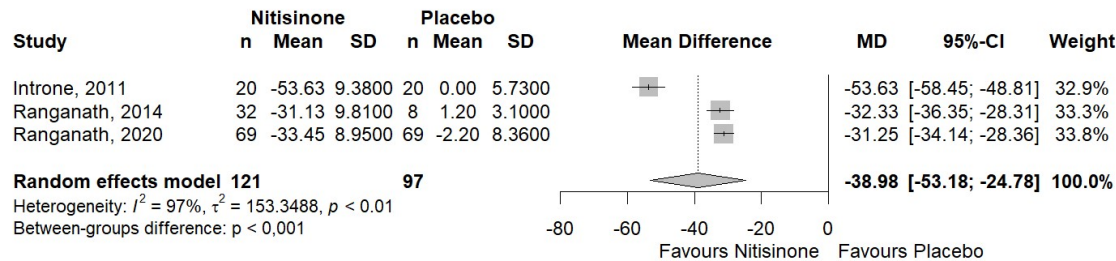
3.3.3.1. RESPOSTA BIOQUÍMICA

A nitisinona possui a particularidade de possuir desfechos laboratoriais como desfecho de interesse. O objetivo terapêutico é a obtenção da resposta bioquímica, que é a redução do HGA. A normalização dos níveis de HGA sérido e na urina resultam na eliminação da cuasa da ocronese, assim modificando a história natural da doença. A avaliação dos desfechos primários dos estudos incluídos no artigo da revisão sistemática permitiu verificar o impacto da nitisinona no tratamento da alcaptonúria, principalmente em relação à excreção urinária de ácido homogentísico (HGA).

A excreção urinária de HGA foi considerada o principal desfecho avaliado, uma vez que esse metabólito é o responsável pela ocronose, uma das manifestações mais significativas da alcaptonúria. A análise conjunta dos três estudos incluídos, envolvendo 218 pacientes, revelou que o uso diário da nitisinona promove uma redução expressiva na excreção urinária de HGA quando comparado

ao grupo sem tratamento (MD -38,98; IC 95% [-53,18; -24,78]; $p < 0,0001$) e níveis de HGA no plasma (MD -31.63; IC 95% [-40.98; -22.27]; $p < 0,0001$). Esses resultados indicam um efeito estatisticamente significativo e clinicamente relevante da nitisinona, confirmando sua eficácia na redução do HGA urinário (Figura 4).

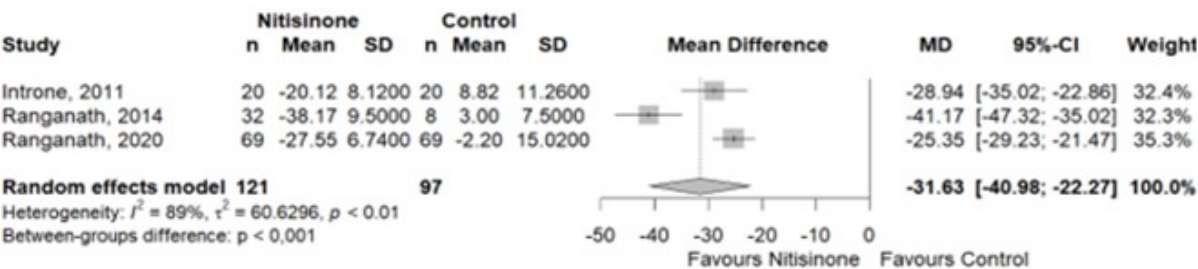
FIGURA 4 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na excreção urinária do HGA comparada ao não tratamento.



Fonte: Mayrink et al. 2025.

Do mesmo modo, com relação à redução do HGA no plasma, as diferenças médias (Mean Difference - MD) e os intervalos de confiança (IC 95%) indicam que todos os estudos favorecem a Nitisinona, com ICs que não cruzam zero, sugerindo significância estatística. A análise de modelo de efeitos aleatórios aponta uma diferença média global de -31.63 [IC 95%: -40.98, -22.27], favorecendo a Nitisinona. Esses resultados indicam um efeito estatisticamente significativo e clinicamente relevante da nitisinona, confirmando sua eficácia na redução do HGA no plasma (Figura 5).

FIGURA 5 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia do nível de HGA no plasma comparada ao não tratamento.

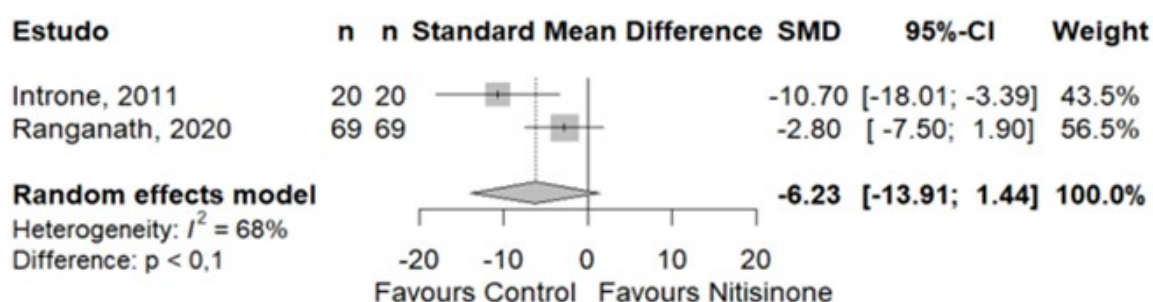


Fonte: Mayrink et Al. 2025.

3.3.3.2. AMPLITUDE DE MOVIMENTO NA PIOR ARTICULAÇÃO DO QUADRIL

Introne (2011) definiu como desfecho primário a amplitude do movimento na pior articulação do quadril. Tendo em vista a história natural da doença o resultado não teve significância e a variação do movimento do quadril não foi impactada pela nitisinona. A meta-análise comparando os 2 estudos que avaliaram o desfecho é apresentado na Figura 6 (SMD -6.23; 95%-CI [-13.91;1.44]; $p < 0,1$).

FIGURA 6 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na amplitude de movimento na pior articulação do quadril.



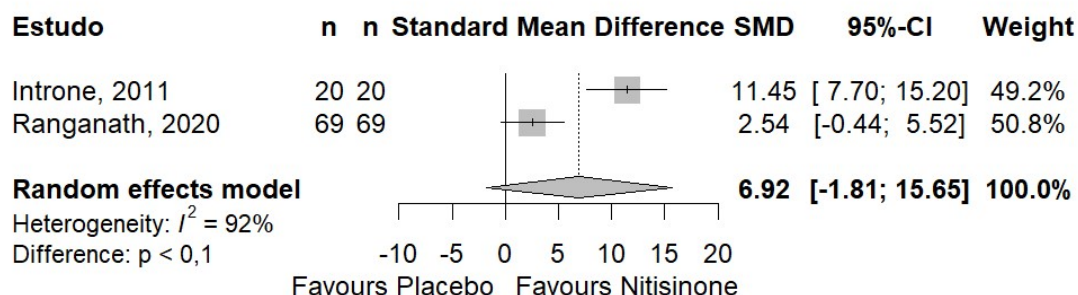
Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3. QUALIDADE DE VIDA

3.3.3.3.1. Função física

O SF-36 (Short Form – 36) foi a ferramenta utilizada por Introne, 2011 e Ranganath 2020 para avaliar a variação da qualidade de vida com o uso da nitisinona. Com relação à Função Física (Figura 7), embora a estimativa combinada sugira um efeito positivo da nitisinona, a ampla variação do intervalo de confiança e a alta heterogeneidade limitam a robustez das conclusões. O estudo de Introne, 2011, mostrou um efeito significativo, enquanto o estudo de Ranganath, 2020, apresentou resultados menos expressivos, contribuindo para a incerteza geral dos achados. Os resultados sugerem um possível benefício da nitisinona, mas a elevada heterogeneidade e a falta de significância estatística robusta indicam incerteza para confirmar a eficácia da nitisinona na Função Física.

FIGURA 7 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Função Física.

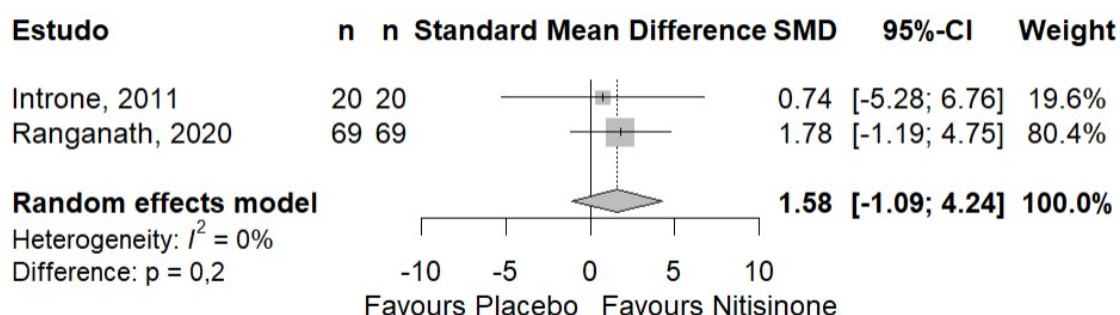


Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.2. Capacidade física

Com relação à capacidade física, os resultados da meta-análise indicam uma possível tendência de benefício da nitisinona, porém a ampla variação do intervalo de confiança e a falta de significância estatística sugerem que não há evidências conclusivas de eficácia. Além disso, a ausência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) indica que os resultados dos estudos são homogêneos, mas a incerteza permanece devido aos amplos intervalos de confiança (Figura 8).

FIGURA 8 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Capacidade Física.



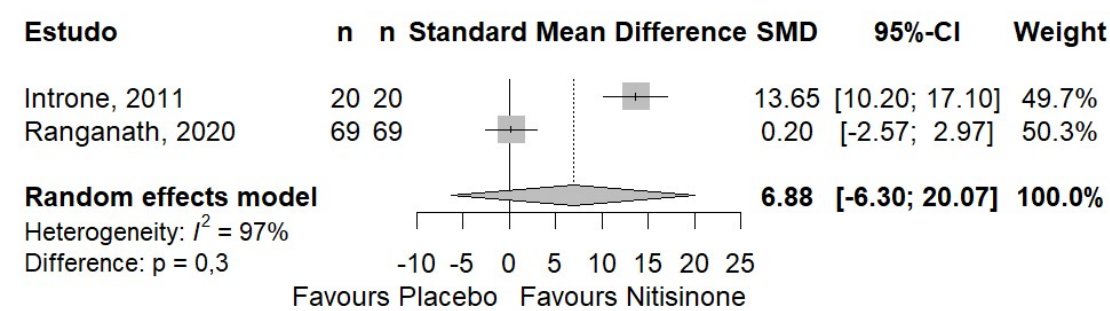
Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.3. Dor

Com relação à Dor, os resultados da meta-análise sugerem uma possível tendência de benefício da nitisinona, especialmente baseada nos achados do estudo de Introne, 2011. No entanto, a alta heterogeneidade e a ausência de significância

estatística na análise combinada limitam a confiabilidade desses achados. O estudo de Ranganath, 2020, não encontrou um efeito relevante, o que contribui para a incerteza geral (Figura 9).

FIGURA 9 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Dor.

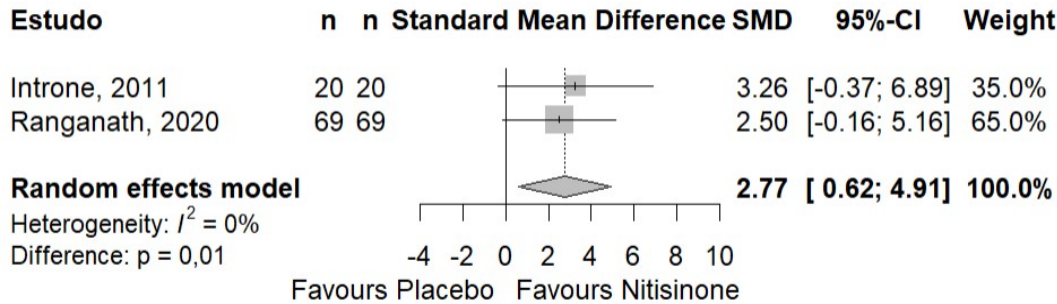


Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.4. Percepção geral de saúde

Com relação à percepção geral de saúde, a meta-análise sugere que a Nitisinona tem um efeito positivo significativo em relação ao placebo, com uma diferença média padronizada de 2,77 (Figura 10). A ausência de heterogeneidade ($I^2=0\%$) entre os estudos fortalece a confiança nos resultados combinados. Apesar de os estudos individuais apresentarem intervalos amplos, a meta-análise mostra que, quando os dados são combinados, o efeito global é significativo ($p=0,01p = 0,01p=0,01$).

FIGURA 10 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Percepção geral de saúde.

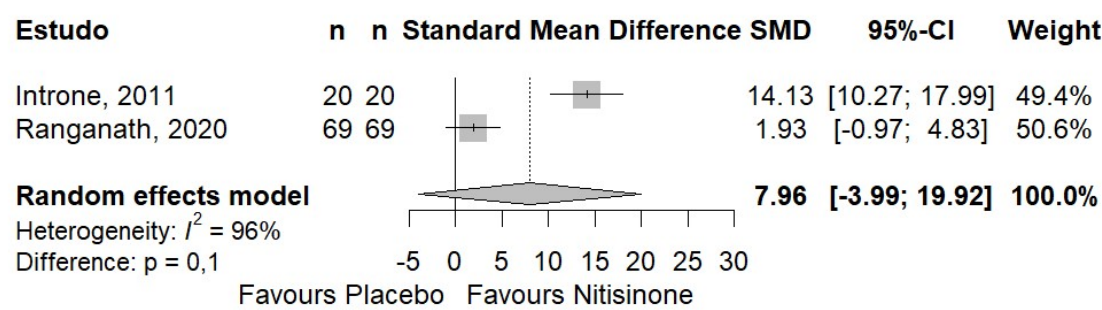


Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.5. Vitalidade

Embora o efeito combinado do desfecho vitalidade seja grande (7,96), o intervalo de confiança é muito amplo e inclui 0, indicando que o resultado não é estatisticamente significativo (Figura 11). A alta heterogeneidade indica grande inconsistência entre os estudos, justificada devido a diferenças metodológicas ou tamanho das amostras.

FIGURA 11 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Vitalidade.

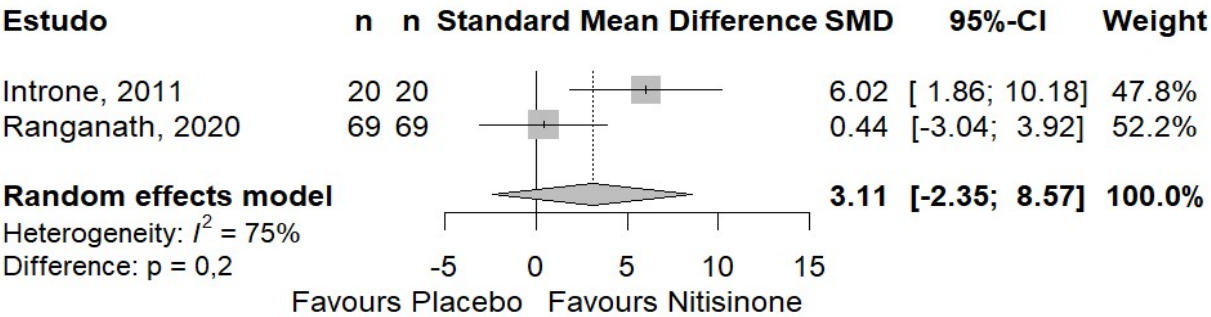


Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.6. Função social

A nitisinona pode ter potencial benefício na função social, mas os resultados não são estatisticamente robustos, e estudos adicionais são necessários para validar sua eficácia (Figura 12). Apesar do efeito combinado (SMD = 3,11) ser promissor, a amplitude do IC (-2,35 a 8,57) e a ausência de significância estatística limitam a confiabilidade do resultado geral.

FIGURA 12– Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Função Social.

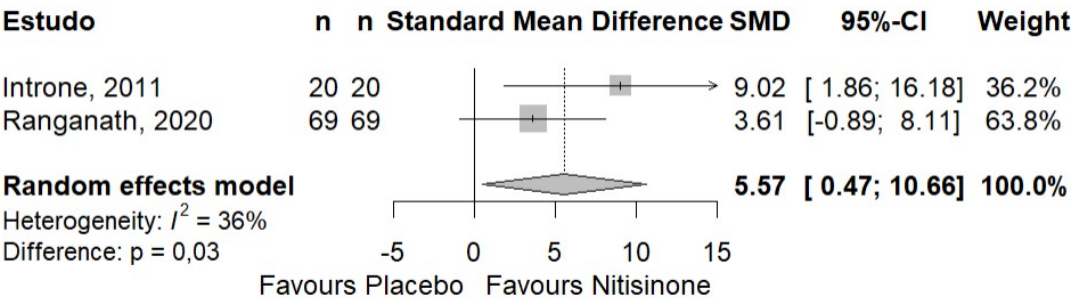


Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.7. Função mental

A análise da função mental mostra um efeito positivo significativo da Nitisinona, com um SMD combinado de 5,57 (Figura 13). A heterogeneidade moderada ($I^2=36\%$) sugere que os estudos têm resultados razoavelmente consistentes, embora diferenças metodológicas ou amostrais possam explicar parte da variação.

FIGURA 13 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Função Mental.

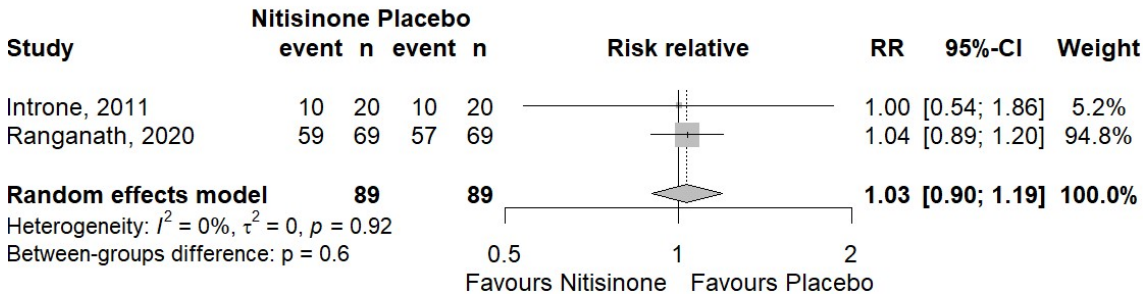


Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.3.3.8. Saúde mental

A análise combinada do desfecho saúde mental não demonstra eficácia significativa da Nitisinona em comparação ao não tratamento. Ha variabilidade entre os estudos o que reduz a confiabilidade dos resultados combinados (Figura 14).

FIGURA 14 – Meta-análise do efeito da Nitisinona uma vez ao dia na qualidade de vida – Saúde Mental.



Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.4. DESFECHOS NÃO METANALISADOS

Os desfechos dos estudos incluídos que não foram possíveis de serem metanalisados foram descritos na tabela 4.

TABELA 4: Desfechos não metanalisados.

Autor	Intervenção	Ferramenta de Avaliação	Comparador	Desfechos	Resultado	Relação do Desfecho com AKU
Introne (2011)	Nitisinone 2mg	Schober teste	Sem tratamento	Schober (cm)	↑ Sem significância	AKU afeta músculos, tendões, cartilagens e ossos.
		Cronometro		Caminhada de 6 minutos (pés)	↑ Sem significância	
		Cronometro		Levantar e andar cronometrado (s)	↓ Sem significância	
		Amplitude total de movimento (ADM) usando goniometria		Alcance funcional (cm)	↓ Sem significância	
		Eletrocardiograma, ecocardiograma e pico de velocidade aórtica	A estenose aórtica corresponde a um pico de velocidade ≥ 2,5 m/s (normal, b2,0m/s).	Estenose Aórtica	↑ da estenose aórtica em pacientes sem tratamento	AKU calcifica a válvula órtica. Pacientes com alcaptonúria comumente apresentam espessamento da válvula aórtica na quinta década de vida, e uma fração desses pacientes

						evolui para estenose aórtica leve ou moderada; alguns requerem substituição da válvula aórtica
		Densitometria óssea usando DXA (Hologic QDR4500, Bedford, MA)	Horizon® DXA System - Bone Density Scan	Densidade Óssea	↔	Efeito degenerativo e calcificações da AKU em cartilagem, ossos e tecidos conjuntivos Continua
		AKUSSI de avaliação clínica AKUSSI modificado - Sem características de pigmentação		Pontuação cAKUSSI	↓ Com significância	
				Pontuação mAKUSSI	↓ sem significância	
				Ocronose ocular	↓ Com significância	
				Ocronose auricular	↓ Com significância	
				Densidade mineral óssea, T-score	↔	
				Velocidade aórtica, m/s	↔	
				Dor nas articulações	↓ Com significância	
				Número de articulações com doença osteoarticular	↓ Com significância	
				Pontuação de dor na coluna	↓ Com significância	
				Número de regiões da coluna vertebral com doença osteoarticular	↔	
				Cifose, ângulos de Cobb	↔	
Ranganath (2020)	Nitisinone 10mg		Teste e exames clínicos definidos no AKUSSI			Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo são manifestações de alcaptonúria
		Akussi				

Legenda: ↑ Aumento; ↓ Diminuição; ↔ Sem alteração; AKUSSI: Alkaptonura Severity Score Index

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Em Introne et al., 2011, comparando os valores dos desfechos em linha de base e finais do teste de Schober, que mede a flexão da coluna vertebral, o teste de caminhada de 6 minutos, o teste levantar e ir cronometrado e o alcance funcional, foi verificado que não houve diferenças significativas entre os grupos controle e nitisinona, apesar da melhora do teste de schober e da caminhada para pacientes com intervenção. Também não houve diferenças significativas entre os grupos quando foram realizadas análise das medidas repetidas de coeficientes aleatórios.

As mudanças ecocardiológicas não estavam entre os desfechos primários ou secundários, mas foram avaliados em todos os pacientes na linha de base e anualmente, pois pacientes com alcaptonúria comumente apresentam espessamento da válvula aórtica na quinta década de vida, e parte desses pacientes evolui para estenose aórtica leve ou moderada e alguns requerem a substituição da válvula aórtica (PHORNPHTKUL & INTRONE, 2002). No estudo de Introne, nenhum dos 18 pacientes tratados com nitisinona sem sinais de estenose aórtica no início do estudo progrediram para doença aórtica ou estenose. Em contraste, 7 dos 17 pacientes controle sem sinais de estenose aórtica no início do estudo desenvolveram esclerose aórtica ou estenose ao final do estudo. Os escores da desintometria central e médio-vertebral variaram de -3 a +4,2 no início do estudo e não mudaram significativamente aos 36 meses.

Já Ranganath et al. (2020), utilizaram o *Alkaptonuria Severity Score Index* (AKUSSI) (LANGFORD B, 2018), que avalia a gravidade da alcaptonúria. O AKUSSI é uma ferramenta semiquantitativa baseada na pontuação categórica e parcialmente contínua das principais características da AKU.

Na linha de base, o cAKUSSI foi ligeiramente maior no grupo nitisinona do que no grupo controle, o que indica uma maior progressão a doença no grupo nitisinona. No grupo controle, o cAKUSSI aumentou da linha de base até o mês 48, enquanto o aumento foi menor no grupo nitisinona. A diferença entre os dois grupos na mudança da linha de base até o mês 48 foi estatisticamente significativa (diferença média ajustada -8,6 pontos [IC 95% -16,0 a -1,2], p=0,023). O aumento

médio ajustado foi de 15,1 pontos no grupo controle e 6,7 pontos no grupo nitisinona, ao longo da duração do estudo. No mês 48, a diferença entre os dois grupos na mudança no mAKUSI em relação ao valor basal não foi estatisticamente significativa (diferença média ajustada $-3,6$ [$-9,6$ a $2,4$], $p=0,23$). No entanto, um aumento contínuo no mAKUSI foi observado no grupo controle do valor basal até o mês 48, enquanto um aumento mais lento foi observado no grupo nitisinona (Quadro 1).

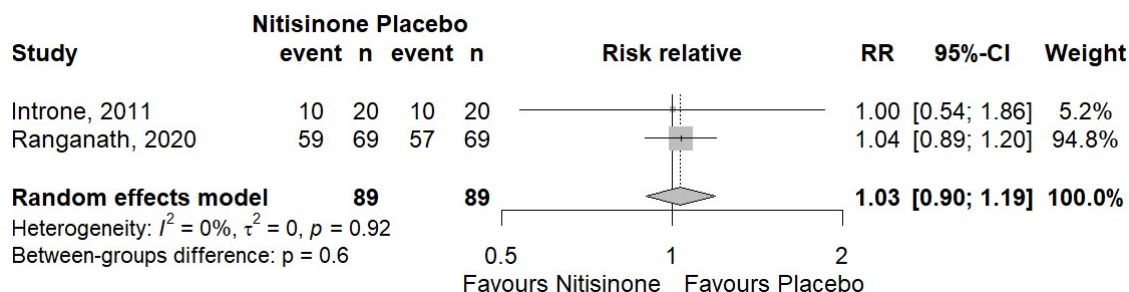
Em relação aos itens individuais do AKUSI, pigmentação dos olhos, pigmentação das orelhas, osteopenia do quadril (pontuações T para densidade óssea) e o número de regiões da coluna vertebral com dor, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento no final do estudo. Para o número de articulações com dor, uma diferença estatisticamente significativa a favor da nitisinona foi observada no mês 12 (diferença média ajustada $-0,9$ [IC 95% $-1,6$ a $-0,1$], $p=0,023$). Numericamente, a diferença entre os grupos foi semelhante em visitas subsequentes e no mês 48 (diferença média ajustada $-0,7$ [$-1,6$ a $0,1$], $p=0,10$). Para o número de fraturas e o número de rupturas de tendões, ligamentos e músculos, a diferença entre os grupos aumentou da linha de base até o mês 48, sugerindo uma menor taxa de progressão da doença no grupo nitisinona, mas esses resultados não atingiram significância estatística.

3.3.5. EVENTOS ADVERSOS

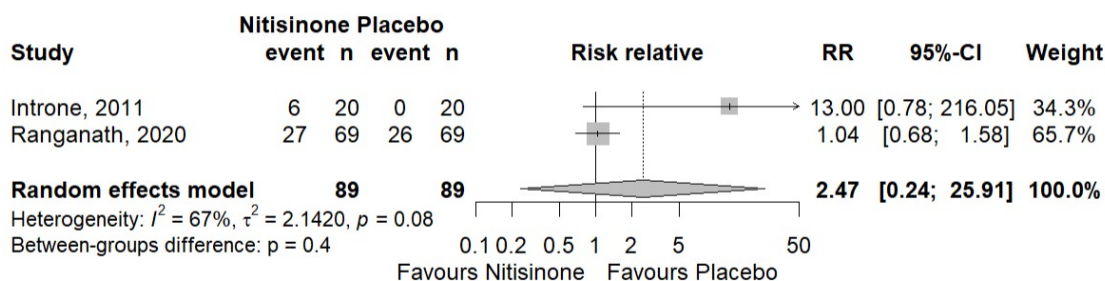
Na revisão sistemática foi realizada a metanálise de dois estudos que avaliaram os eventos adversos relacionados à nitisinona (Introne (2011) e (Ranganath, 2020)). O desfecho de segurança do tratamento com nitisinona foi avaliado pela incidência de eventos adversos (Figura 15a) e de eventos adversos sérios (Figura 15b). O evento adverso grave (uma morte) não foi relacionado ao medicamento (Introne, 2011).

FIGURA 15 – Resultado meta-analítico da proporção dos eventos adversos nos estudos incluídos.

A)



B)



Fonte: Mayrink et al. 2025.

3.3.6. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

De acordo com dados da revisão sistemática, a Tabela 4 apresenta a avaliação da certeza da evidência através da metodologia GRADE. Os níveis urinários e séricos de HGA apresentaram evidência de evidência moderada devido à inconsistência nas estimativas entre os estudos, indicando que a nitisinona provavelmente resulta em uma grande redução nos níveis urinários e séricos de HGA. Uma evidência de alta qualidade indica que a Nitisinona resulta em pouca ou nenhuma diferença na amplitude de movimento da pior articulação do quadril. Além disso, a nitisinona não aumentou o risco de eventos adversos globais (alta qualidade da evidência). Por outro lado, a baixa qualidade da evidência indica que a nitisinona resulta num ligeiro aumento de eventos adversos graves (diferença absoluta: 42,9% mais; IC 95%: 22,2% menos para 727,7% mais).

3.3.7. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

3.3.7.1. LONGE TERM STUDY OF NITISINONE TO TREAT ALKAPTONURIA 2005 – NIH (INTRONE, 2011)

O NCT00107783 (Protocolo 05-HG-0076) é um ensaio clínico randomizado e controlado, de 3 anos de duração que examinou a segurança e a eficácia do uso prolongado de nitisinona (Orfadin) no tratamento de problemas articulares em pacientes com alcaptonúria. A amplitude de movimento da articulação do quadril (ADM) foi o parâmetro de resultado primário. O estudo definiu os critérios de inclusão de participação de 40 pacientes (20 em tratamento com nitisinona e 20 não tratados) com idade entre 30 e 80 anos. Os pacientes deveriam ter comprometimento do quadril, mas deveriam ter pelo menos uma articulação do quadril remanescente sem próteses. O protocolo de recrutamento foi o 00-HG-0141, "Investigações clínicas, bioquímicas e moleculares em alcaptonúria".

Os participantes foram designados aleatoriamente para um dos dois grupos de tratamento: um grupo com intervenção de uma cápsula de nitisinona de 2 mg diariamente; e o outro sem intervenção controlada. Os pacientes que foram receitados nitisinona fizeram exames de sangue para medir a função hepática 2 semanas e 6 semanas após o início do tratamento. Antes de iniciar a intervenção, todos os pacientes foram internados no Centro Clínico do NIH por 4 a 5 dias para serem submetidos aos seguintes procedimentos:

- História médica e exame físico;
- Coleta de urina de 24 horas para testar açúcar, proteínas e outras moléculas;
- Exames de sangue para função hepática e tireoidiana, hemogramas e análises químicas do sangue;
- Exames de sangue e urina para medir tirosina e outros aminoácidos e ácido homogentísico;
- Radiografias ósseas;
- TC espiral (tomografia computadorizada) do abdômen para detectar cálculos renais;
- Exame oftalmológico e avaliações por especialistas em medicina de

reabilitação e dor, além de outras consultas de pele, cérebro, pulmão, coração e rim, conforme necessário.

Os pacientes, que receberam ou não nitisinona, retornaram ao Centro Clínico para uma internação de acompanhamento de 2 a 3 dias a cada 4 meses realização de consulta sobre o histórico e exame físico, exames de sangue e duas coletas de urina de 24 horas. A cada 12 meses (12, 24 e 36 meses após o início do estudo), os pacientes também realizaram radiografias ósseas repetidas, tomografia computadorizada da coluna, ultrassonografia renal, ecocardiograma e eletrocardiograma. Uma ressonância magnética (MRI) do cérebro foi realizada ao final do estudo.

3.3.7.1.1. Desfecho Primário

- **Alteração na amplitude de movimento (ADM) total do pior quadril** [Período: medido no início do estudo e aos 36 meses]
 - Alteração da linha de base na amplitude de movimento (ADM) total (externa + interna) do quadril no quadril pior aos 36 meses. O paciente deita-se na mesa de exame em posição supina. O paciente flexiona o quadril e o joelho a 90 graus. O examinador mede a rotação externa do quadril e a amplitude de movimento da rotação interna do quadril com um goniômetro.

3.3.7.1.2. Desfecho Secundário

- **Alteração no teste de Schober** [Período: medido no início do estudo e aos 36 meses]
 - Alteração da linha de base do teste de Schober aos 36 meses. O teste de Schober mede a capacidade do paciente de flexionar a região lombar. O examinador faz uma marca em L5 (quinta vértebra lombar) e coloca um dedo 5 cm abaixo e outro dedo 10 cm acima desta marca. O paciente é solicitado a tocar os dedos dos pés. O examinador mede o aumento da distância entre os dois dedos.
- **Alteração na avaliação do alcance funcional** [Período: medido no início do estudo e aos 36 meses]
 - Alteração da linha de base da avaliação do alcance funcional aos 36 meses. A avaliação do alcance funcional mede a diferença entre o comprimento do

braço estendido de uma pessoa e o seu alcance máximo para a frente, mantendo o equilíbrio.

- **Alteração no tempo de levantar e andar** [Período: medido no início do estudo e aos 36 meses]

- Alteração da linha de base do tempo de levantar e andar aos 36 meses. No levantamento e andar cronometrado, o paciente é solicitado a se levantar de uma cadeira padrão e caminhar uma distância de 3 metros, virar-se e voltar para a cadeira e sentar-se. O examinador mede o tempo que o paciente leva para realizar esta série de tarefas.

- **Alteração no teste de caminhada de 6 minutos (TC6)** [Período: medido no início do estudo e aos 36 meses]

- Alteração da linha de base do TC6 aos 36 meses. O TC6M mede a distância que um paciente consegue caminhar rapidamente sobre uma superfície plana e dura em um período de seis minutos.

Participantes

TABELA 5: Participantes

Braço/Descrição do grupo	Controle	Com Nitisinona
Braço/Descrição do grupo	Sem tratamento	Pacientes receberam 2 mg nitisinona oral, uma vez ao dia.
Iniciou	20	20
Completo	17	16
Não completo	3	4
Razão da interrupção		
Evento Adverso	0	2
Morte	0	1
Desistência	2	0
Segunda Prótese de Quadril (desqualificados)	1	1

Fonte: Introne e colaboradores (2011).

Os participantes tinham entre 38 e 68 anos no início do estudo. Os indivíduos foram excluídos se ambos os quadris tivessem sido substituídos ou se tivessem problemas médicos significativos e não controlados, histórico de abuso de substâncias ou doença psiquiátrica que pudesse interferir na adesão do paciente.

Sete indivíduos não conseguiram completar o estudo. Um paciente no grupo de tratamento desenvolveu fibrilação atrial 2 semanas após a inscrição no estudo. A medicação do estudo foi descontinuada; o paciente faleceu 1 mês depois devido a infarto do miocárdio. Dois indivíduos do grupo controle interromperam a participação no estudo por motivos pessoais. Dois indivíduos, um no grupo controle e outro no grupo de tratamento tiveram seu segundo quadril substituído durante o estudo. Ambos os indivíduos retornaram a cada 4 meses durante o estudo. Um paciente no grupo de tratamento desenvolveu irritação da córnea com opacidades subepiteliais

ramificadas 6 semanas após a inscrição no estudo. Ao interromper a nitisinona, os sintomas do paciente melhoraram e as opacidades foram resolvidas. A medicação do estudo foi finalmente descontinuada, mas o paciente continuou a retornar a cada 4 meses sob um desenho de intenção de tratar. Outro paciente do grupo de tratamento apresentou elevações recorrentes das transaminases hepáticas, inicialmente relacionadas a cálculos biliares, depois devido a múltiplos medicamentos. Em última análise, a etiologia não pôde ser determinada e a nitisinona foi interrompida. O paciente também continuou a retornar a cada 4 meses sob um desenho de intenção de tratar.

No início do estudo, (linha de base) os grupos não tratados e nitisinona foram bem pareados quanto à idade, alcance funcional e parâmetros laboratoriais (Tabela x). Os exames de sangue e urina foram realizados em duplicata na consulta inicial. As médias para cada parâmetro foram utilizadas na Tabela 1. Embora não seja estatisticamente significativo, o grupo da nitisinona apresentou pior amplitude de movimento do quadril. Além disso, o grupo da nitisinona teve tempos de caminhada de 6 minutos, tempos de levantar e sair significativamente piores e pontuações de Schober.

TABELA 6 - Parâmetros de linha de base para pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona.

	Valores normais	Controle				Nitisinona				p
		N	Média	SD	Variação	N	Média	SD	Variação	
Masculino/feminino	-	15.0/5.0	-	-	-	12.0/8.0	-	-	-	-
Idade	-	20	51.3	6.5	40-63	20	52.2	7.9	38-68	0.72
ADM do pior quadril (grau) (a)	90	20	46.4	16.1	19-90	20	39	12.7	18-72	0.13
ADM do melhor quadril (grau) (a)	90	19	56.1	12.6	40-90	19	51	11.4	33-77	0.23
6 mw (pés) (b)	1621 (F)	20	1578	205	1255-1999	20	1336	369	642-1929	0.04
Levar e andar (segundos) (b)	1890 (m) < 10 movimento < 20 quise independente	20	7.6	1.4	5.1-10.7	20	9.7	4.1	5.5-20.6	0.06
Alcance funcional (polegadas) (b)	< 6 risco de queda ≥ 10	20	10.2	2.9	5.0-15.0	20	9	3.1	0.6-12.7	0.39
Schober (cm) (b)	≥ 15	20	11.4	1.04	10.2-13.5	20	10.9	0.73	10.0-13.0	0.08
Válvula aórtica anormal c	-	17/20	-	-	-	14.0-20.0	-	-	-	-
Ressonância com anormalidades (d)	-	8.0/20.0	-	-	-	7.0/18.0	-	-	-	-
Hgb (g/dL)	10.1 – 15.0 (f)	20	14.4	1.1	11.9-16.1	20	14	1.1	11.6-15.9	0.29
wbc (k/μL)	12.7 – 16.7 (M)	20	5.8	1.2	4.3-8.8	20	5.8	1.4	3.0-8.6	0.9
Alt (u/L)	6.0-41.0	20	26.8	10.1	13-52	20	24.3	13	10-70.5	0.23
Plasma tyr (μm)	34-112	19	58.2	8.9	46.5-85.5	19	61.4	16.3	41-108	0.83
Úrina hga (mg/dia)	20-30	20	5979	1840	2250-9294	20	5383	2128	835-9600	0.36
a	Parâmetro de resultados primário									
b	Parâmetro de resultados secundário									
c	Alterações valvulares incluindo calcificação, espessamento dos folhetos valvares, esclerose ou estenose									
d	Alterações inespecíficas na substância branca, não realizado em todos os indivíduos									

Fonte: Adaptada de INTRONE (2011).

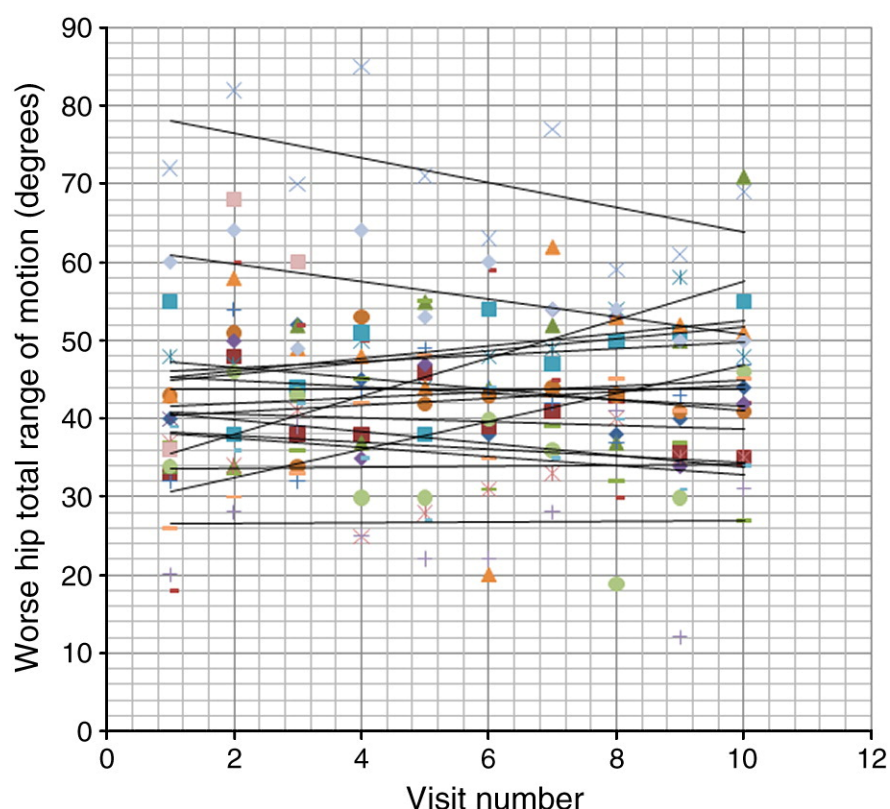
3.3.7.1.3. Resultados do desfecho primário

O parâmetro de desfecho primário, escolhido a priori, foi a alteração da amplitude de movimento total no pior quadril, avaliada por análise de medidas repetidas com coeficientes variáveis. Por esta análise, os indivíduos do grupo controle tiveram uma diminuição média 0,22°/ano maior que a do grupo nitisinona. Essa diferença não foi estatisticamente significativa. A análise foi repetida após a remoção dos dados do indivíduo que morreu e dos dois indivíduos que tiveram seu segundo quadril substituído durante o estudo. Nesse caso, a pior rotação do quadril diminuiu 0,31°/ano a mais no grupo controle em comparação ao grupo nitisinona, mas também não foi estatisticamente significativo.

A amplitude total de movimento do quadril melhorou, piorou ou permaneceu a mesma para alguns indivíduos nos grupos controle e nitisinona durante o período experimental de 3 anos (Figura 16). Ao comparar apenas os valores linha de base e de amplitude de movimento de 3 anos para pacientes com pelo menos um quadril nativo remanescente, o grupo controle teve um declínio médio de 0,37°/ano. Dois

dos pacientes de controle tinham a mesma amplitude total de movimento em seus dois quadris no início do estudo; usando o quadril com maior declínio, o declínio médio para o grupo de controle foi de 1,23°/ano. O grupo da nitisinona teve um ganho médio de 2,0°/ano. No entanto, a amplitude de movimento de cada indivíduo variou muito de visita para visita.

FIGURA 16. Pior amplitude de movimento do quadril ao longo do tempo em pacientes com alcaptonúria não tratados.



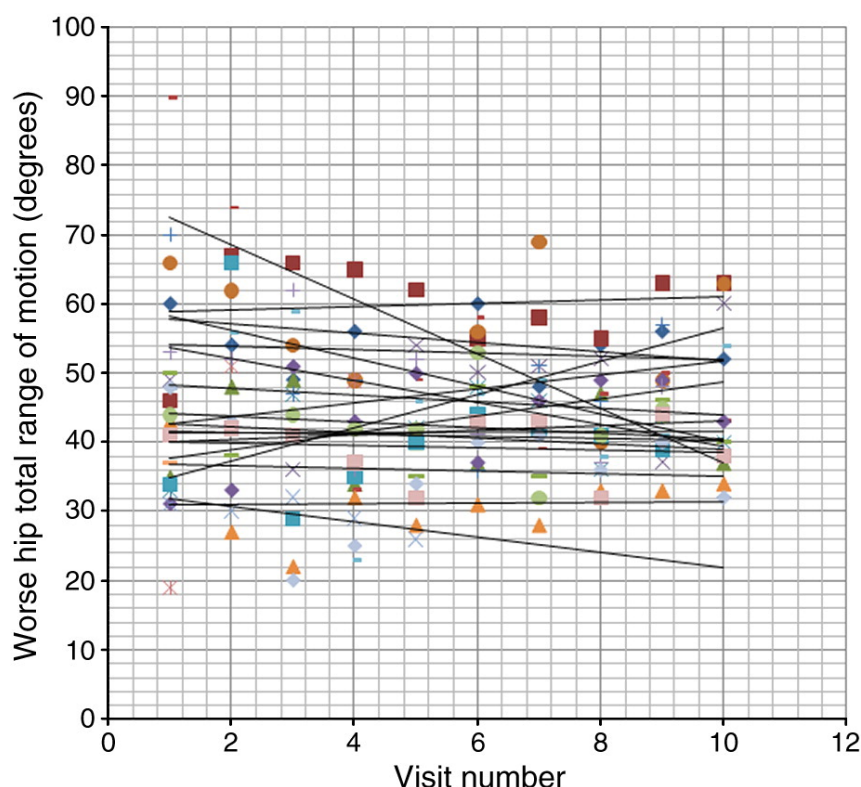
Fonte: INTRONE et. al., 2011.

Cada conjunto de símbolos representa a amplitude de movimento total do quadril de um paciente em cada visita durante o período de estudo de 36 meses. As linhas de melhor ajuste são desenhadas representando a tendência da amplitude total de movimento ao longo do tempo. Para esta análise, os indivíduos que faleceram ou tiveram o segundo quadril substituído tiveram seus dados truncados, ou seja, excluídos, no momento do evento, em vez de zerados como utilizado na análise estatística.

Com relação à análise bioquímica dos pacientes, a excreção média de HGA para o grupo controle foi de 5,80 g por dia no início do estudo e persistiu

aproximadamente nesse nível durante o estudo (variação de 4,60 a 6,47 g por dia). A excreção urinária média de HGA no grupo da nitisinona diminuiu de 5,1 g por dia no início do estudo para 125 mg por dia na visita de 4 meses, e variou de 113 a 203 mg por dia durante o restante do estudo. No geral, a nitisinona reduziu a excreção urinária de HGA em > 95% (Figura 17).

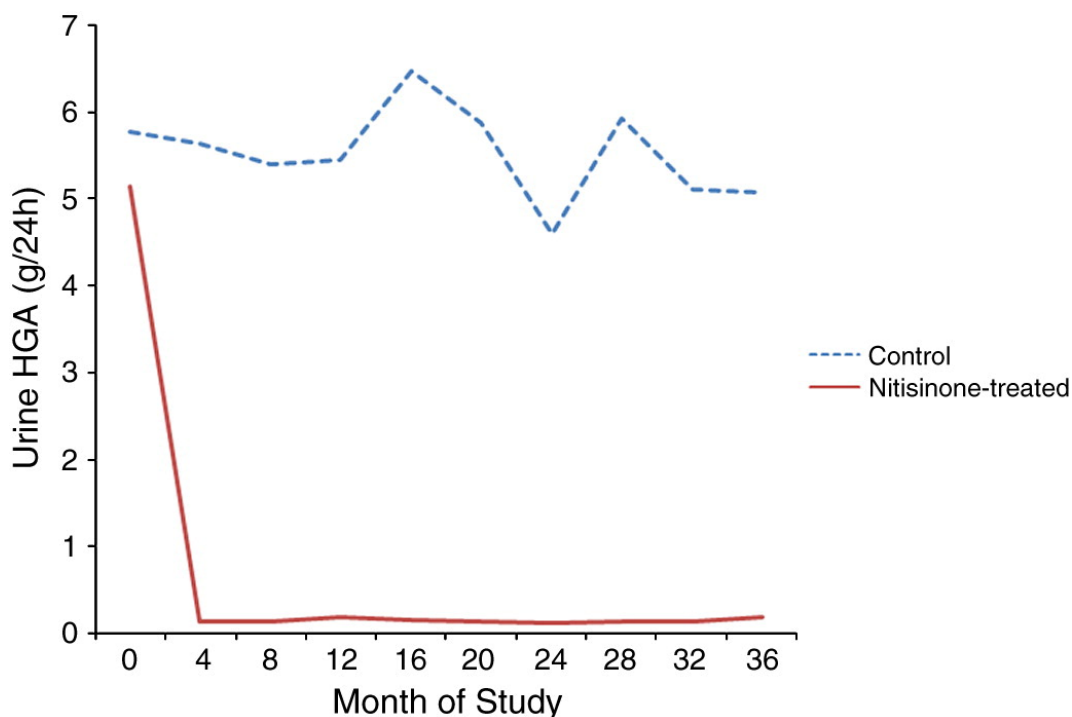
FIGURA 17: Excreção urinária diária de HGA em pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona e controle ao longo do estudo.



Fonte: INTRONE et. al., 2011.

A figura 18 apresenta excreção urinária média de HGA medida em gramas durante um período de 24 horas ao longo do período de 36 meses. A linha vermelha indica a média da parte tratada com nitisinona. A linha azul representa a média do grupo controle.

FIGURA 18: Excreção urinária de HGA.



Fonte: INTRONE et. al., 2011.

A concentração média de HGA em 38 amostras de plasma de 33 pacientes com alcaptonúria quando não estavam recebendo nitisinona foi de 5,74 $\mu\text{g/mL}$ (variação 3,15–10,5 $\mu\text{g/mL}$; normal, < 0,25). Cada paciente tratado com nitisinona teve HGA plasmático medido em três ocasiões distintas enquanto recebia terapia com nitisinona. O total de 34 das 55 amostras estavam abaixo do nível de quantificação (0,250 $\mu\text{g/mL}$); um valor de 0,250 foi atribuído a essas amostras. A concentração média de HGA nos plasmas de pacientes tratados com nitisinona foi de 0,306 $\mu\text{g/mL}$ (intervalo < 0,250–0,815 $\mu\text{g/mL}$), o que significa que a nitisinona diminuiu o HGA plasmático em 95%, em média. Os níveis plasmáticos de HGA correlacionaram-se com a excreção urinária de HGA.

3.3.7.1.4. Resultados do desfecho secundário

A comparação dos valores linha de base e finais para a medição dos Desfechos Secundários foram: flexão da coluna de Schober; tempos de caminhada de seis minutos; levantar e andar cronometrados; e alcance funcional, não produziu diferenças significativas entre os grupos controle e nitisinona, conforme verificado na Tabela 7. Também não houve diferenças significativas entre os grupos quando

foram empregadas análises de medidas repetidas com coeficientes aleatórios (dados não apresentados).

TABELA 7: Parâmetros dos desfechos secundários.

Teste	Controle (a)	Nitisinona (b)
Schober's (cm)	-	-
Inicial	11.42	10.85
Final	11.36	10.97
Alteração	- 0.06	+ 0.12
6-Min Walk (ft)	-	-
Inicial	1578	1336
Final	1600	1505
Alteração	+ 28	+ 169
Timed Get Up & Go (s)	-	-
Inicial	7.55	9.7
Final	7.02	8.38
Alteração	- 0.53	- 1.32
Functional Reach (cm)	-	-
Inicial	10.2	8.99
Final	9	7.12
Alteração	- 1.20	- 1.87
Os resultados listados são a média de cada grupo.		
a	Inicial N = 20, Final N = 19.	
b	Inicial N = 20, Final N = 18.	

Fonte: Adaptada de INTRONE (2011).

Embora a prova bioquímica de eficácia foi simples e direta, a confirmação da eficácia clínica revelou-se muito mais desafiadora. A amplitude de movimento total do quadril foi selecionada como parâmetro de desfecho primário com base em dados do Estudo da História Natural da Alcaptonúria coletados no NIH, nos Estados Unidos (NCT00005909).

Ao analisar especificamente os dados da linha de base e finais, Introne e colaboradores apontam que o grupo de controle perdeu uma média de 0,37°/ano, enquanto o grupo tratado ganhou 2,0°/ano. No entanto, a análise de medidas repetidas produziu apenas uma diferença de 0,22°/ano entre os dois grupos. Independentemente do método de análise, os benefícios atribuíveis à nitisinona seriam silenciados pela inclusão, no desenho de intenção de tratar, de 4 indivíduos que não receberam o medicamento durante 8 a 35 meses. Todas as medidas do

quadril foram realizadas por um único examinador, e a medida passiva da amplitude de movimento foi empregada para reduzir erros devido ao esforço do paciente. No entanto, houve variabilidade significativa na amplitude de movimentação do quadril em cada uma das visitas, indicando que outros parâmetros, como a dor, contribuíram para a confiabilidade da medição.

Os autores ainda trazem que a população do estudo já tinha envolvimento substancial do quadril antes de ser incluída no estudo. Uma vez iniciada o processo degenerativo da alcaptonúria, pode não haver maneira de interromper o processo. Além disso, a taxa de perda de rotação do quadril pode diminuir à medida que os pacientes se aproximam da imobilidade. Outra razão para a lenta taxa de perda de ADM nos pacientes do estudo foi que todos receberam a mesma agressiva reabilitação musculoesquelética. Foi surpreendente que todos os pacientes, mesmo no grupo de controle, responderam a exercícios consistentes, porém suaves, de fortalecimento e flexibilidade. Além dos exercícios gerais elaborados especificamente para pacientes com alcaptonúria, os pacientes também receberam instruções sobre exercícios individualizados direcionados às áreas problemáticas. A resposta a esta terapia reflete o papel crítico da fisioterapia na terapia da alcaptonúria.

Além da degeneração articular, a doença da válvula aórtica é uma preocupação significativa para indivíduos com alcaptonúria. Embora as alterações ecocardiográficas não estivessem entre os desfechos de resultados primários ou secundários, elas foram avaliadas para todos os pacientes no início do estudo e anualmente a partir de então. Pacientes com alcaptonúria comumente apresentam espessamento da válvula aórtica por volta da quinta década de vida, e uma fração desses pacientes evoluem para estenose aórtica leve ou moderada; alguns requerem substituição da válvula aórtica. No estudo da Introne e colaboradores, nenhum dos 18 pacientes tratados com nitisinona sem sinais de estenose aórtica no início do estudo evoluiu para esclerose ou estenose aórtica. Em contraste, 7 dos 17 pacientes controle sem sinais de estenose aórtica no início do estudo desenvolveram esclerose ou estenose aórtica ao final do estudo. Esses dados limitados sugerem que a nitisinona pode impedir a progressão da doença valvular aórtica e justifica uma exploração mais aprofundada.

Para medir a doença da válvula aórtica, a velocidade máxima aórtica foi registrada na linha de base do estudo e anualmente. A estenose aórtica

correspondeu a um pico de velocidade de $\geq 2,5$ m/s (normal, $< 2,0$ m/s). A esclerose aórtica foi definida como o espaçamento das abas das válvulas e com pico de velocidade entre 2,0 e 2,5 m/s.

No início do estudo, um dos 19 indivíduos avaliados no grupo nitisinona apresentava estenose aórtica, com pico de velocidade de 3,7 m/s, conforme apresentado na Tabela 8. Dois indivíduos adicionais tinham esclerose aórtica com velocidades máximas de 2,2 e 2,4 m/s. Ao final do estudo, todos os três pacientes mantiveram a classificação inicial; apenas o paciente com estenose aórtica estabelecida apresentou progressão significativa. No grupo controle, três dos 20 indivíduos no início do estudo apresentavam estenose aórtica com velocidades máximas de 2,7; 2,6 e 2,5 m/s. Dois indivíduos estavam no limite com velocidades de pico de 2,1 e 2,0 m/s. No final do estudo, quatro dos 18 pacientes restantes no estudo foram diagnosticados com estenose aórtica (velocidades 3,6; 3,0; 2,8 e 2,6 m/s) e 6 pacientes tinham esclerose aórtica (velocidade máxima 2,0–2,5 m/s).

TABELA 8: Pico de velocidade aórtica em linha de base do estudo e aos 36 meses.

Controle			Nitisinona		
Paciente #	Velocidade em linha de base (m/s)	Velocidade final (m/s)	Paciente #	Velocidade em linha de base (m/s)	Velocidade final (m/s)
102	1.6	1.4	137	1.1	1.3
117	1.5	1.9	126	1.9	1.9
130	2.1	2.6	107	1.8	1.7
133	1.8	2.1	135	1.3	1.2
105	2.0	1.8	1123	1.0	1.4
1	1.2	1.1	110	1.0	1.2
119	1.7	1.3	113	1.2	1.7
3	1.3	2.0	132	1.5	1.1
127	1.8	2.4	128	0.9	1.1
121	1.8	2.0	118	1.3	1.9
138	2.6	3.6	136	1.4	1.3
124	2.7	3.0	2	1.4	1.1
104	1.2	Estudos descontinuado	101	2.4	2.4
109	1.1	Estudos descontinuado	120	1.1	1.3
116	1.3	1.5	129	1.0	1.9
114	1.9	2.1	112	2.2	2.4
111	1.3	1.1	106	1.3	1.6
134	2.5	2.8	122	3.7	4.3
131	1.9	2.3	115	1.7	Falecido
125	1.9	1.8	103	Substituído	Substituído

Legenda: Esclerose aórtica (velocidade máxima de 2.0-2.5 m/s) está em itálico. Estenose aórtica (velocidade máxima ≥ 2.5 m/s) está em negrito.

Fonte: Adaptada de INTRONE (2011).

Em relação à densidade óssea, a extensa calcificação do disco intervertebral, em conjunto com alterações artríticas reativas, como a formação de osteófitos, altera substancialmente as medidas da coluna vertebral, proporcionando resultados

falsamente elevados. Embora a fisiopatologia subjacente não seja compreendida, os pacientes com alcaptonúria apresentam osteopenia e osteoporose significativas.

A extensa e progressiva degeneração discal e calcificação da alcaptonúria complicam a medição da densitometria óssea nesses indivíduos. No entanto, medimos as densidades minerais ósseas pósterio-anteriores da coluna lombar, do corpo vertebral lateral e do corpo vertebral central ou médio, bem como o conteúdo mineral ósseo, em todos os pacientes no início do estudo e aos 36 meses. A medição da densidade óssea do corpo vertebral médio (corpo vertebral central) foi considerada a representação mais precisa da densidade vertebral, uma vez que a calcificação fora e nas bordas dos corpos vertebrais criam resultados falsamente elevados. Os valores de densidade óssea vertebral média masculina e feminina foram comparados com os dados de referência disponíveis da Hologic, Inc., obtidos em mulheres adultas. Os escores Z do corpo vertebral central ou médio variaram de -3 a +4,2 no início do estudo e não mudaram significativamente aos 36 meses (dados não mostrados). Informações de DXA também foram coletadas no fêmur e no rádio, mas os dados não foram analisados porque não está claro como a ocronose afeta essas medições.

Com relação aos eventos adversos graves (EAG), foram relatados 8 eventos adversos graves envolvendo 6 pacientes, todos recebendo nitisinona, conforme apresentados na tabela 9.

TABELA 9: Eventos adversos graves.

Grupo / Título	Controle		Nitisinona	
	Afetado/Em risco (%)	#Eventos	Afetado/Em risco (%)	#Eventos
Total	0/20 (0.00%)	-	6/20 (0.00)	-
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia †	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
Distúrbio cardíacos				
Fibrilação atrial * †	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
Distúrbios nos olhos				
Ceratite * † [1]	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	3
Distúrbios hepatobiliares				
Pedra do ducto biliar	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
Elevação das enzimas hepáticas † 1 [2]	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
Distúrbios do sistema imuno				
Sarcoidose † 1	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
Lesões, intoxicação e complicações processuais				
Overdose medicamentos † 1	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
Lesão muscular † 1	0/20 (0.00%)	-	1/20 (5.00)	1
†	Eventos coletados por avaliação sistemática.			
*	Eventos coletados por avaliação não sistemática.			
1	Termos do vocabulário MedDRA.			
[1]	Irritação da córnea devido à deposição de cristais de tirosina.			
[2]	elevações de alanina transaminase (ALT); ALT > 123 U/L.			

Fonte: Adaptada de INTRONE (2011).

O primeiro EAG envolveu um homem de 61 anos que desenvolveu fibrilação atrial 2 semanas após iniciar a nitisinona. A nitisinona foi descontinuada. O paciente recebeu diltiazem intravenoso e voltou ao ritmo regular, mas sofreu um infarto do miocárdio fatal 1 mês depois. Este evento adverso foi considerado não relacionado à nitisinona. As revisões da literatura, bem como a bula do fabricante, não encontram relatos de arritmias cardíacas ou eventos cardíacos adversos. O fabricante do medicamento lista a “cianose” como a única reação adversa cardiovascular que ocorreu em <1% dos pacientes. O paciente tinha uma extensa história familiar de doença cardíaca, bem como história pessoal de hipertensão e hiperlipidemia. O Ecocardiograma (ECG) inicial foi normal, mas a TC de tórax revelou forte calcificação coronariana. Esses fatores de risco estavam presentes antes do paciente receber nitisinona.

O segundo EAG se refere a um caso, de um homem de 48 anos, que seis semanas após o início da nitisinona, desenvolveu irritação na córnea. No exame com lâmpada de fenda, foram observadas opacidades subepiteliais ramificadas, consistentes com o padrão clássico observado anteriormente com a deposição de cristais de tirosina, conforme bula. O paciente foi submetido a uma dieta restrita em

proteínas de 40 g/dia, mas, 6 dias depois, o exame e os sintomas permaneceram inalterados. A nitisinona foi descontinuada e o paciente recuperou-se completamente. Foram feitas duas tentativas para reiniciar o tratamento; em cada tentativa subsequente, os sintomas recorreram. A nitisinona foi interrompida permanentemente, mas o paciente continuou a retornar a cada 4 meses com intenção de tratar.

O terceiro, quarto e quinto EAG envolveu uma mulher de 54 anos com transaminases hepáticas elevadas. Onze meses após o início da nitisinona, ela desenvolveu dor no quadrante superior direito associada a uma ALT de 163 U/L (normal, 6–41 U/L). A nitisinona foi interrompida. O teste revelou um cálculo de 10 mm obstruindo o ducto biliar comum; a paciente foi submetida à colecistectomia com resolução de todos os sintomas. Foi iniciado um protocolo de 3 semanas com nitisinona alternado com 1 semana sem nitisinona. Doze meses após a retomada da nitisinona, a paciente retornou para uma internação de rotina e foi constatado que estava supermedicada com analgésicos. As transaminases hepáticas incluíram ALT de 225 U/L e AST de 409 U/L (normal, 9–34 U/L). Os analgésicos foram ajustados e as enzimas hepáticas voltaram ao normal (ALT 34 U/L; AST 14 U/L) em 1 semana. Porém, 4 meses depois, a paciente retornou novamente para acompanhamento de rotina e apresentou ALT de 166 U/L. Nenhuma etiologia para as enzimas elevadas pôde ser determinada. A nitisinona foi descontinuada durante o restante do estudo, mas a paciente continuou retornando a cada 4 meses para acompanhamento.

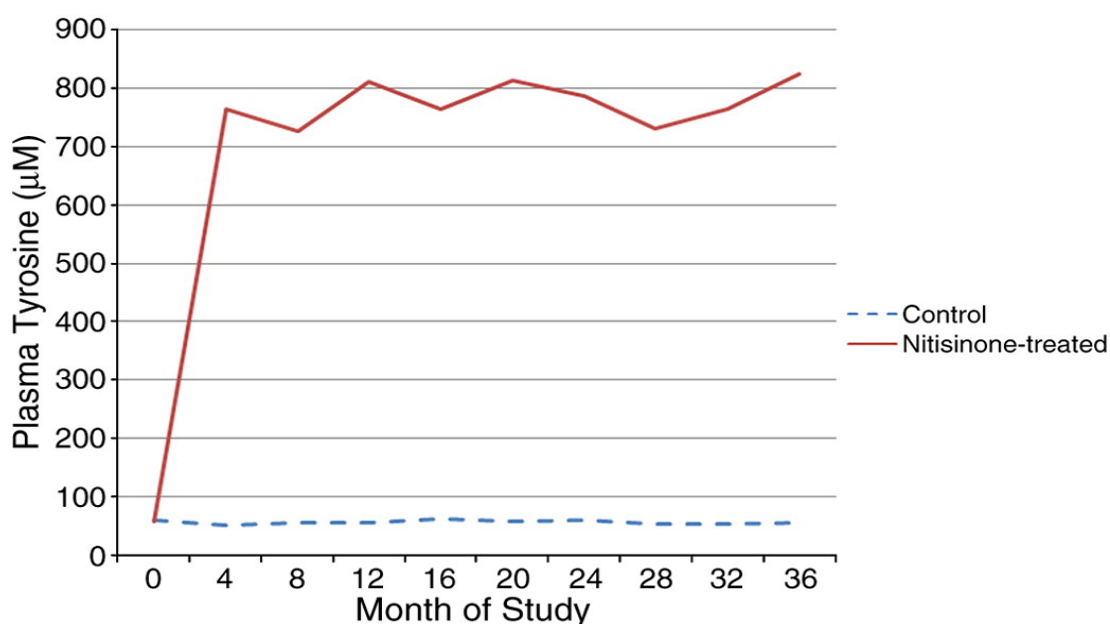
O sexto AEG foi a elevação da creatina quinase em um homem de 57 anos. Durante uma admissão de rotina, a creatina quinase estava em 357 U/L (normal, 52–386 U/L), mas na repetição do teste no dia seguinte, foi para 678 U/L. O paciente havia trabalhado arduamente nos dias imediatamente anteriores à sua admissão e relatou dor no ombro. O aumento da creatina quinase foi atribuído a esse trabalho manual, mas a nitisinona foi mantida até que a creatina quinase voltasse ao normal. O paciente retomou a nitisinona sem maiores elevações da creatina quinase.

O sétimo AEG envolveu uma mulher de 48 anos com adenopatia hilar e mediastinal observada em sua admissão aos 48 meses. A biópsia tecidual finalmente confirmou o diagnóstico de sarcoidose. A nitisinona foi suspensa durante a avaliação diagnóstica e não foi reiniciada porque o estudo foi encerrado nesse ínterim.

O último AEG envolveu uma mulher de 56 anos com anemia em sua consulta de 16 meses. A hemoglobina diminuiu lentamente para um mínimo de 8,6 g/dL, mas geralmente permaneceu na faixa de 9 g/dL. A colonoscopia e a endoscopia, realizadas localmente, não revelaram fonte de sangramento. O paciente sofria de uma ferida aberta e purulenta no tendão de Aquiles e foi diagnosticado com anemia de doença crônica e anemia por deficiência de ferro. Quase 28 meses após o início do estudo, ela passou por uma série de revisões para fechar a ferida no tendão de Aquiles e, 6 meses depois, ambos os joelhos foram substituídos. Após esta cirurgia, seus níveis de hemoglobina voltaram ao normal e permaneceram estáveis. Ela permaneceu tomando nitisinona durante todo o estudo.

Com relação aos níveis de tirosina plasmática, no grupo não tratado permaneceu aproximadamente 60 μM ao longo do estudo. Os pacientes do grupo nitisinona exibiram elevações persistentes de aproximadamente dez vezes na tirosina plasmática (intervalo para valores individuais, 332 μM a 1528 μM ; intervalo para médias de pacientes, 670 μM a 826 μM), conforme figura 18. Os níveis médios de tirosina plasmática (μM) foram medidos a cada visita durante o período de estudo de 36 meses. A linha vermelha é a média do grupo tratado com nitisinona. A linha azul representa a média do grupo controle (Figura 19).

FIGURA 19 – Concentração de tirosina plasmática em pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona e controle ao longo do tempo.



Fonte: INTRONE et. al., 2011.

Os níveis plasmáticos de tirosina foram em média de 800 μM , com níveis individuais atingindo até 1.500 μM ; esses níveis foram notavelmente bem tolerados. Nesse estudo, um único indivíduo desenvolveu uma ceratopatia clássica para toxicidade por tirosina aproximadamente 6 semanas após o início da nitisinona oral. Curiosamente, os níveis plasmáticos de tirosina deste indivíduo, medidos enquanto sintomáticos, estavam aproximadamente 200 μM abaixo da média da coorte tratada. Para Introne e colaboradores, nessa pequena amostra de pacientes tratados com nitisinona, cerca de 5% apresentaram toxicidade na córnea, independentemente do nível plasmático de tirosina, sugerindo que existe alguma predisposição à toxicidade, independentemente do pico de concentração plasmática de tirosina.

Com relação à nutrição, no início do estudo, houve diferenças entre os dois grupos na ingestão média de proteína total, fenilalanina e tirosina. A ingestão média de proteína total para o grupo controle foi de 92,4 g/dia, enquanto a ingestão média de fenilalanina e tirosina foi de 4,0 g/dia e 3,1 g/dia, respectivamente. A ingestão média de proteína total para o grupo nitisinona foi de 68,6 g/dia, enquanto a ingestão de fenilalanina e tirosina foi de 2,9 g/dia e 2,3 g/dia, respectivamente. As diferenças entre essas médias iniciais foram estatisticamente significativas para todas as três medições. No entanto, essas medidas permaneceram aproximadamente consistentes ao longo do estudo. As ingestões de proteína, fenilalanina e tirosina foram de 89,8, 3,9 e 3,1 g/dia, respectivamente, para o grupo controle e de 68,8, 3,0 e 2,3 g/dia, respectivamente, para o grupo nitisinona.

Os dados deste ensaio clínico demonstram que 2 mg de nitisinona diariamente reduzem a secreção de HGA, um reflexo da produção corporal total de HGA, em 95%. Esta diminuição foi rápida e sustentada ao longo do estudo e correspondeu a uma redução média de 95% dos níveis plasmáticos de HGA. Na verdade, mais de 60% dos valores plasmáticos de HGA estavam abaixo do nível de detecção (0,250 $\mu\text{g/mL}$), semelhante a indivíduos sem alcaptonúria. A estreita relação entre o HGA na urina e no plasma reflete o fato de que quase todo o HGA produzido no corpo é excretado pelos rins através de filtração e secreção ativa [28]. Isto enfatiza o papel crítico do rim na remoção de HGA do plasma, cujos níveis de HGA ligeiramente elevados em pacientes com alcaptonúria (5–6 $\mu\text{g/mL}$) destroem o tecido conjuntivo ao longo de décadas. Embora tenha havido uma diferença no consumo de proteína, fenilalanina e tirosina entre os dois grupos, essa diferença

estava presente no início do estudo, quando os níveis de HGA na urina e no plasma eram comparáveis, e persistiu durante todo o estudo; portanto, as reduções nos níveis urinários e plasmáticos de HGA não podem ser atribuídas a diferenças dietéticas.

3.3.7.2. ESTUDO COMPLEMENTAR AO NCT00107783 – NIH (Spears KR, 2024)

Os desfechos relatados pelos pacientes fornecem informações diretas sobre o fardo que é viver com os sintomas da doença, função física e bem-estar físico, mental e emocional. O *Food and Drug Administration* (FDA), órgão fiscalizador dos Estados Unidos, define Desfecho Relatado pelo Paciente como “relatório do estado de saúde do paciente respondido diretamente pelo paciente, sem interpretação da resposta do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa”. Segundo Spears e colaboradores, desfechos relatados pelos pacientes são aceitos como resultados clínicos em pesquisas clínicas com intervenções.

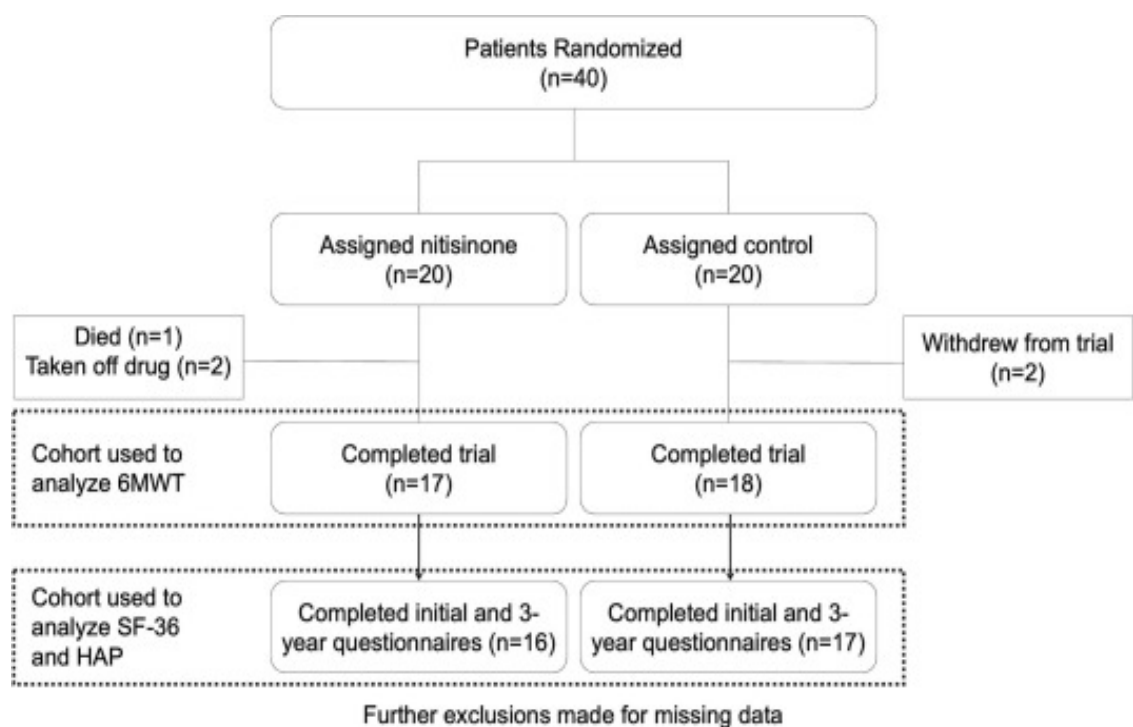
Dada a progressão lenta e heterogênea da alcaptonúria, identificar medidas de desfechos que possam detectar uma alteração clinicamente significativa ao longo de um ensaio clínico com tempo limitado revelou-se um desafio. Como a dor é uma característica central da alcaptonúria e afeta a qualidade de vida e a função dos pacientes, os desfechos relatados pelos pacientes podem fornecer mais informações sobre a resposta ao tratamento. Neste estudo, Spears e colaboradores conduziram análises “*post-hoc per protocol*”, ou seja, uma análise não planejada antes da realização do ECR, sobre o desfecho relatado pelo paciente medidos durante o estudo randomizado de 3 anos com nitisinona em combinação com uma avaliação funcional para melhor elucidar o potencial a longo prazo da terapia com nitisinona na alcaptonúria (NCT00107783).

Todos os pacientes forneceram consentimento por escrito. Quarenta pacientes foram inscritos entre 2005 e 2009 e foram randomizados para grupo de tratamento ou controle (1.1), conforme figura 20. Vinte pacientes no grupo de tratamento receberam 2 mg de nitisinona por via oral todos os dias. Como a nitisinona elimina a alteração da cor da urina observada na alcaptonúria, os pacientes não tinham como ser *blinded* quanto ao seu status de intervenção com

nitisinona, desse modo os pacientes do grupo controle não receberam placebo nem medicação substituta.

Os participantes foram avaliados em visitas a cada quatro meses durante o estudo. Em cada avaliação, os pacientes preencheram questionários, incluindo o *36-Item Short Form Survey* (SF-36) e o *Human Activity Profile* (HAP). Os pacientes também completaram o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) nessas visitas.

FIGURA 20: Diagrama de fluxo representando a participação no estudo e inclusão de dados.



Fonte: Spears et. al., 2024.

Conforme apresentado na figura anterior, foram excluídos cinco participantes do ECR que não terminaram o estudo ou que abandonaram a medicação antes do final do ensaio; três eram do grupo tratado com nitisinona e desistiram por fibrilação atrial, dano à córnea e transaminases elevadas, respectivamente, e dois do grupo não tratado desistiram por motivos pessoais. Dois pacientes adicionais, um do grupo tratado com nitisinona e outro do grupo não tratado, foram excluídos das análises do SF-36 e do HAP porque não devolveram o questionário para uma das consultas analisadas. Pacientes adicionais foram excluídos dos testes de medidas repetidas devido à falta de questionários.

3.3.7.2.1. Medidas de Desfechos

O *RAND 36-Item Health Survey 1.0*, conhecido como *36-Item Short Form Survey* (SF-36), e o *Human Activity Profile* (HAP) são pesquisas validadas de pacientes usadas para avaliar a qualidade de vida e os níveis de atividade física, respectivamente.

O SF-36 avalia medidas de qualidade de vida em oito domínios/escalas: funcionamento físico, dor corporal, limitações devido a problemas de saúde física, limitações devido a problemas pessoais ou emocionais, bem-estar emocional, funcionamento social, energia/ fadiga e percepções gerais de saúde. As respostas foram categorizadas por domínio, pontuadas e calculadas para criar uma pontuação de domínio de acordo com a Versão 1.0 das Regras de Pontuação para o *RAND 36-Item Health Survey*. As pontuações variam de 0 a 100; pontuações mais altas indicam melhor saúde. Quando os pacientes selecionaram duas respostas ou uma resposta intermediária, foi selecionada a resposta com maior desvio da linha média. Perguntas não respondidas ou perguntas nas quais uma única resposta não pôde ser razoavelmente identificada foram excluídas da média da pontuação do domínio.

O HAP avalia o nível de atividade física dos pacientes. A lista de atividades de 94 itens é organizada por necessidades de baixa a alta energia com base em equivalentes metabólicos. Para cada item, os pacientes indicam se ainda participam daquela atividade, pararam de fazer aquela atividade ou nunca participaram daquela atividade. A pontuação máxima de atividade (MAS) é o número do item que consome mais energia em que um paciente ainda participa. A pontuação de atividade ajustada (AAS) ajusta a MAS subtraindo o número de atividades abaixo da MAS que o entrevistado parou de fazer. As pontuações máximas e ajustadas variam de 0 a 94, com pontuações mais altas indicando maior nível de atividade.

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) foi utilizado como medida funcional de mobilidade. O TC6M mede a distância em pés que um paciente pode caminhar em seis minutos.

3.3.7.2.2. Análise Estatística

As pontuações das visitas iniciais e de 3 anos foram comparadas nos grupos

tratados e não tratados com nitisinona para determinar se houve alterações nos desfechos relatados pelos pacientes desde o início do ensaio. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Se os dados fossem normais (Shapiro-Wilk $p > 0,05$), foi utilizado um teste t pareado. Se os dados não fossem normais (Shapiro-Wilk $p \leq 0,05$), foi utilizado um teste não paramétrico de postos sinalizados de Wilcoxon.

Para validar as alterações observadas entre as pontuações das visitas iniciais e de 3 anos ao longo do estudo, as pontuações nos grupos tratados e não tratados com nitisinona foram comparadas nas visitas iniciais, de 1 ano, de 2 anos e de 3 anos. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk; a esfericidade dos dados foi verificada pelo teste de Mauchly; e os valores discrepantes foram verificados nos grupos de visita. Se os dados fossem normais (Shapiro-Wilk $p > 0,05$) e não houvesse valores discrepantes, era utilizada uma ANOVA de medidas repetidas; se os dados violassem a suposição de esfericidade (Mauchly $p \leq 0,05$), a correção de Greenhouse-Geisser era aplicada. Caso os dados não fossem normais (Shapiro-Wilk $p \leq 0,05$) ou houvesse valores discrepantes, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman. Para testes *post-hoc*, testes t pareados com correção de Bonferroni foram usados para dados normais e testes sinalizados de Wilcoxon pareados com correção de Bonferroni foram usados para dados não normais.

As alterações nas medidas de resultados foram comparadas entre os grupos tratados e não tratados com nitisinona para determinar se o tratamento estava associado às alterações observadas. Foi utilizado o teste F para verificar a igualdade das variâncias e o teste de Shapiro-Wilk para determinar a normalidade dos dados. Se os dados tivessem variâncias iguais (teste F $p > 0,05$) e fossem normais (Shapiro-Wilk $p > 0,05$), foi utilizado um teste t bicaudal. Se os dados apresentassem variâncias desiguais (teste F $p \leq 0,05$) e/ou não fossem normais (Shapiro-Wilk $p \leq 0,05$), foi utilizado um teste não paramétrico de soma de postos de Wilcoxon.

A análise estatística foi realizada no *R Studio* usando R versão 4.3.1. Para todas as análises, um p bicaudal corrigido $\leq 0,05$ foi considerado significativo.

3.3.7.2.3. Resultados do estudo de Spears KR, 2024

A análise de um ensaio clínico controlado de nitisinona na alcaptonúria mostrou que os pacientes tratados com nitisinona relataram melhorias significativas no domínio da função física do SF-36 quando comparados aos pacientes não tratados, e obtiveram ganhos funcionais significativos no TC6M e em vários domínios do SF-36, bem como ganhos numéricos no HAP quando comparado com a linha de base. Sabe-se que essas medidas estão correlacionadas em adultos mais velhos e em populações com alterações artríticas e cardíacas e, juntas, sugerem benefício clínico da nitisinona na qualidade de vida e funcionamento em pacientes com alcaptonúria.

Os pacientes tratados com nitisinona apresentaram melhora numérica em todos os oito domínios do SF-36, enquanto os pacientes não tratados apresentaram melhora em apenas cinco dos oito domínios. As amplas melhorias no grupo tratado com nitisinona indicam amplo benefício clínico potencial da nitisinona. Embora o grupo não tratado tenha apresentado menos melhorias do que o grupo tratado com nitisinona, as melhorias observadas podem ser inesperadas, uma vez que a alcaptonúria é uma doença degenerativa. As melhorias no grupo não tratado podem provavelmente ser atribuídas às intervenções mais frequentes da medicina de reabilitação e dos serviços de dor recebidos por ambos os grupos de pacientes como parte do ensaio clínico.

O grupo tratado com nitisinona relatou melhorias numéricas tanto no MAS e ainda mais no AAS. Como o AAS contabiliza todas as atividades que os pacientes pararam de realizar, é considerado uma medida mais estável das atividades diárias de um indivíduo e uma medida mais sensível do nível de atividade do que o MAS. Embora não alcancem significância, estas tendências são consistentes com os resultados em domínios relacionados do SF-36, como o funcionamento físico.

Finalmente, os pacientes tratados com nitisinona apresentaram uma melhora significativa na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos quando comparado à visita inicial ($p = 0,006$), e uma melhora maior do que o grupo não tratado, embora a diferença não tenha alcançado significância. Como medida funcional, o TC6 confirma melhorias relatadas pelo paciente no funcionamento físico e na atividade; o TC6 está correlacionado ao domínio função física do SF-36 e do

HAP. O TC6 também é um parâmetro de resultado aceito para estudos de distúrbios de perda progressiva de função.

Spears e colaboradores relataram que o TC6 foi analisado como um parâmetro de Desfecho secundário na análise original deste estudo, mas produziu um resultado negativo juntamente com outros parâmetros de desfecho, incluindo o parâmetro de resultado primário da amplitude de movimento do quadril e parâmetros de resultado secundário do teste de Schober de flexão da coluna, alcance funcional, e cronometrado, levantar e andar.

Cabe destacar que a análise realizada por Spears e colaboradores foi abordada como uma análise *post-hoc* de um ensaio clínico negativo e utilizou um desenho por protocolo em vez do desenho de intenção de tratar; os pacientes que não completaram o estudo ou permaneceram em tratamento durante o estudo foram excluídos da análise para melhor avaliar a eficácia biológica da nitisinona. Embora a intenção de tratar seja considerada o padrão ouro para análise de ensaios, surgem problemas ao imputar dados faltantes; a última observação realizada é a abordagem mais comum utilizada em análises de intenção de tratar, mas possui falácias próprias que distorcem a interpretação dos dados. Por esse motivo, a análise atual também excluiu pacientes que completaram o estudo, mas que não tinham dados das consultas analisadas.

Para compreender melhor como estas exclusões podem ter influenciado os resultados de Spears e Colaboradores, foi realizada uma análise de coorte completa de todos os quarenta participantes do ensaio, utilizando a abordagem da última observação transportada. Esta análise constatou que a melhora significativa do grupo tratado com nitisinona foi mantida no domínio da função física do SF-36 ($p = 0,038$) quando comparado ao grupo não tratado. A análise de coorte completa também revelou maior melhora no HAP AAS e no TC6 no grupo tratado com nitisinona do que no grupo não tratado, embora não em um nível significativo ($p = 0,59$ e $p = 0,25$).

3.3.7.2.4. Medições

As médias dos subescores de desfechos relatados pelos pacientes e dos escores funcionais no início do estudo não mostraram diferenças significativas entre

os grupos não tratados e tratados com nitisinona (Tabela 10).

TABELA 10. Composição demográfica e escores iniciais dos grupos não tratados e tratados com nitisinona.

		Controle				Nitisinona				P-valor
Média normal da população		N	Média	SD	Faixa	N	Média	SD	Faixa	
Masculino/Feminino		14 e 4	-	-	-	10 e 7	-	-	-	-
Idade		18	50.72	6.29	40-63	17	51.24	8.2	38-63	0.84
HGA na urina (mg/dia)		17	5224	3480	100-12.131	15	4140	2585	117-10.16	0.33
SF-36										
SF-36 PF	84.52	17	46.76	22.00	5.0-80	16	38.75	22.84	5.0-75	0.31
SF-36 RLPH	81.2	17	41.18	35.29	0-100	16	37.50	37.64	0-100	0.7
SF-36 RLEP	81.29	17	70.59	42.30	0-100	15	60.00	44.01	0-100	0.51
SF-36 EW	74.84	17	78.76	10.95	60-92	16	72.50	12.89	52-92	0.14
SF-36 SF	83.6	17	74.26	22.74	25-100	16	61.72	26.00	12.5-100	0.16
SF-36 EF	61.05	17	52.65	19.61	5.0-80	16	38.75	24.73	0-80	0.083
SF-36 PF	75.49	17	45.74	17.16	22.5-67.5	16	37.03	23.28	10-77.5	0.23
SF-36 GH	72.21	17	46.18	23.88	0-90	16	45.31	20.04	5.0-80	0.91
HAP										
HAP MAS	-	17	78.00	6.72	57-82	16	74.56	10.04	49-82	0.26
HAP ASS	-	17	65.76	11.27	38-81	16	59.19	15.88	36-81	0.18
6MWT (ft)	1621 (F) 1890 (M)	18	1595.61	201.56	1255-1995	17	1371.24	38.65	822-1929	0.062

Fonte: Adaptada de Spears (2024).

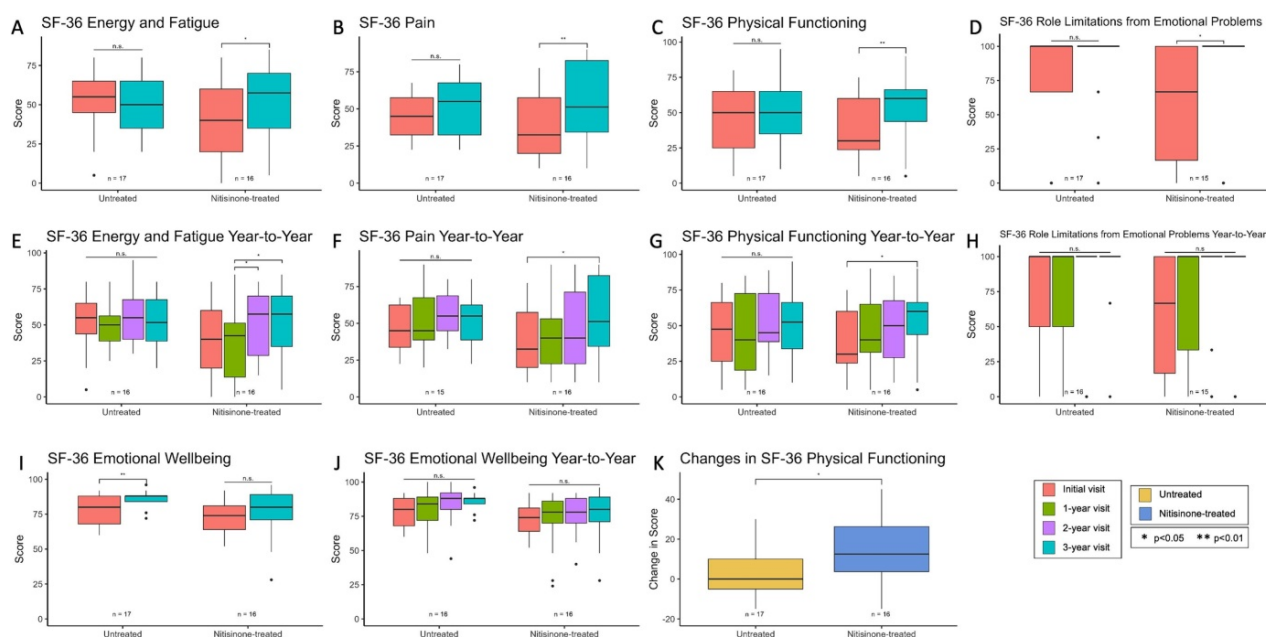
3.3.7.2.5. Análise da Pesquisa Resumida de 36 Itens (Sf-36)

Dentro do grupo tratado com nitisinona, houve melhorias significativas desde a visita inicial até a visita de 3 anos nos seguintes domínios do SF-36: energia e fadiga ($p = 0,016$), dor ($p = 0,0025$), funcionamento físico ($p = 0,0062$) e limitações por problemas emocionais ($p = 0,035$). As análises ano a ano validaram os resultados dessas análises pareadas; testes de medidas repetidas encontraram significância no grupo tratado com nitisinona nos seguintes domínios: energia e fadiga ($p = 0,00055$); dor ($p = 0,0046$); capacidade física ($p = 0,016$); e limitações por problemas emocionais ($p = 0,0074$).

A figura 21 (A-D), apresenta melhora significativa no grupo tratado com nitisinona em: A) domínio de energia e fadiga ($p = 0,016$), B) domínio de dor ($p = 0,0025$), C) domínio de funcionalidade física ($p = 0,0062$), D) limitações de domínio de problemas emocionais ($p = 0,035$). (E-H) A análise ano a ano validou a melhora dentro do grupo tratado com nitisinona no domínio: E) energia e fadiga ($p = 0,00055$) com melhorias significativas entre as pontuações das visitas de 1 e 2 anos ($p = 0,012$) e 1- escores de visita de um ano e de 3 anos ($p = 0,026$), F) domínio dor ($p =$

0,0046) com melhora significativa entre a visita inicial e de 3 anos ($p = 0,043$), G) domínio da função física ($p = 0,016$) com melhora significativa entre a consulta inicial e a consulta de 3 anos ($p = 0,037$), H) limitações decorrentes de problemas emocionais tanto no grupo não tratado quanto no grupo tratado com nitisinona ($p = 0,0057$). , $p = 0,0074$), sem diferenças significativas entre pares (n.s.). (I-J) Melhora significativa no grupo não tratado I) no domínio bem-estar emocional ($p = 0,0036$) com J) validação da análise ano a ano ($p = 0,016$).; no entanto, a análise *post-hoc* aos pares revelou apenas uma diferença quase significativa entre as pontuações iniciais e de 3 anos após a correção de Bonferroni ($p = 0,056$, n.s.). K) O grupo tratado com nitisinona apresentou melhora significativa no domínio função física quando comparado ao grupo não tratado ($p = 0,045$).

FIGURA 21 - Melhorias significativas nas pontuações dos domínios do SF-36.



Fonte: Spears et. al., 2024.

Para Spears e colaboradores, no grupo não tratado, houve apenas melhora significativa desde a visita inicial até a visita de 3 anos no domínio do bem-estar emocional (I, $p = 0,0036$). Embora o grupo tratado com nitisinona também tenha apresentado melhora numérica, ela não alcançou significância, (I, $p = 0,29$). A análise ano a ano validou a melhora significativa detectada no domínio do bem-estar emocional do grupo não tratado (J, $p = 0,016$) e encontrou significância

adicional dentro do grupo não tratado nas limitações de papel do domínio de problemas emocionais (H, $p = 0,0057$).

Não houve alterações significativas na pontuação nos grupos não tratados ou tratados com nitisinona nos seguintes domínios do SF-36 quando comparados usando análise pareada e análise ano a ano; limitações devido a problemas de saúde física, funcionamento social e saúde geral.

Quando os grupos tratados e não tratados com nitisinona foram comparados, houve uma diferença significativa na mudança nos escores dos domínios da função física (Tabela 11, e Figura 20 K, $p = 0,045$). Embora não sejam estatisticamente significativas, tendências positivas também foram observadas nos domínios dor e energia e fadiga (Tabela 11, $p = 0,067$ e $p = 0,057$, respectivamente). Além disso, o grupo tratado com nitisinona apresentou melhoria média em todos os oito domínios do SF-36 em comparação com o grupo não tratado, que apresentou melhoria média em apenas cinco dos oito domínios.

TABELA 11: Alteração média na pontuação dos domínios do SF-36 e valores de p das análises entre os grupos tratados e não tratados com nitisinona.

	Função Física	Limitações de Saúde Mental	Limitações de Problemas Emocionais	Energia e Fadiga	Bem estar emocional	Função Social	Dor	Saúde Geral
Nitisinona	14.69	12.50	26.67	13.44	3.25	14.06	19.38	0.31
Controle	3.24	11.76	17.65	-0.69	7.59	-2.21	5.74	-2.94
P valor	0.045	0.75	0.64	0.057	0.25	0.089	0.067	0.62

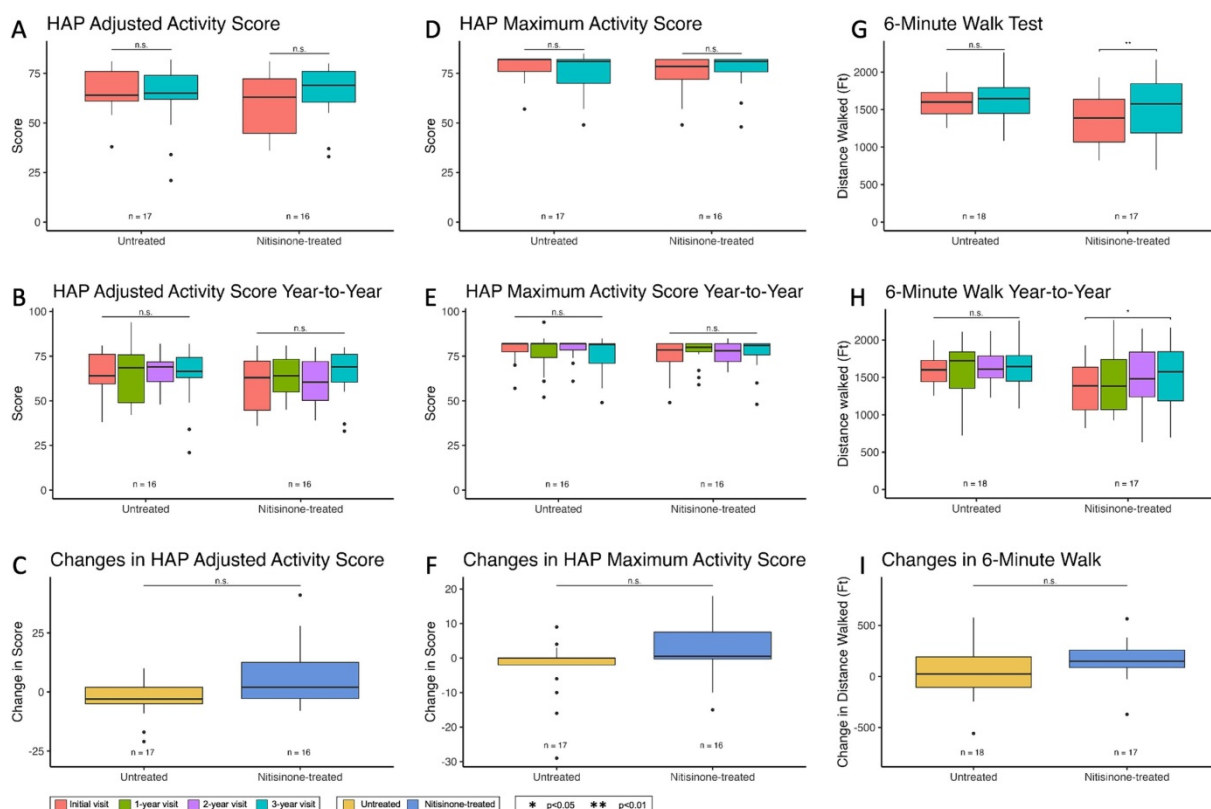
Fonte: Adaptada de Spears (2024).

3.3.7.2.6. Análise do Perfil de Atividade Humana (Hap)

Dentro do grupo tratado com nitisinona, houve melhora numérica em ambos os escores do HAP (Figura 22A), embora não atingindo significância. Em média, o grupo tratado com nitisinona apresentou uma melhoria de 1,6 pontos no MAS e uma melhora de 6,4 pontos no AAS. Dentro do grupo não tratado há perda de 2,7 pontos na MAS e de 2,1 pontos na EAA. A análise ano a ano não revelou quaisquer alterações significativas nos grupos não tratados ou tratados com nitisinona em AAS

ou MAS (Fig. 22B, E). O grupo tratado com nitisinona apresentou melhora não significativa em AAS e MAS quando comparado ao grupo não tratado (fig. 22C, $p = 0,13$ e fig. 22F, $p = 0,17$).

FIGURA 22: HAP ajustada (AAS) e escore de atividade máxima (MAS) e teste de caminhada de 6 minutos.



Fonte: Spears et. al., 2024.

Podemos observar (A-C) HAP AAS: A) Melhora não significativa no grupo tratado com nitisinona desde a visita inicial até a visita de 3 anos ($p = 0,16$). B) Nenhuma mudança significativa nos grupos não tratados ou tratados com nitisinona de ano para ano ($p = 1,00$, $p = 0,73$). C) O grupo tratado com nitisinona apresentou melhora não significativa quando comparado ao grupo não tratado ($p = 0,13$). E de (D-F) HAP MAS: D) Nenhuma alteração significativa nos grupos não tratados ou tratados com nitisinona ($p = 0,39$, $p = 0,36$). E) Nenhuma mudança significativa nos grupos não tratados ou tratados com nitisinona de ano para ano ($p = 0,67$, $p = 0,36$). F) Nenhuma alteração significativa entre os grupos não tratados ou tratados com nitisinona ($p = 0,17$). (G-I) TC6: G) Melhora significativa na distância percorrida no

grupo tratado com nitisinona ($p = 0,006$). H) A análise ano a ano validou a melhora significativa encontrada na distância percorrida no grupo tratado com nitisinona ($p = 0,021$). A análise *post-hoc* pareada revelou uma diferença significativa entre as pontuações iniciais e de 3 anos após a correção de Bonferroni ($p = 0,036$). I) O grupo tratado com nitisinona apresentou melhora não significativa na distância percorrida quando comparado ao grupo não tratado ($p = 0,2$).

Houve uma melhora significativa na distância percorrida no TC6 no grupo tratado com nitisinona ($G, p = 0,006$) e uma mudança não significativa na distância percorrida no grupo não tratado ($G, p = 0,48$). A distância percorrida pelo grupo tratado com nitisinona melhorou em média 155 pés desde a visita inicial até a final, em comparação com uma melhoria média de 47 pés no grupo não tratado. A análise ano a ano confirmou a melhora observada nas pontuações iniciais e de 3 anos do TC6 no grupo tratado com nitisinona durante o ensaio clínico ($H, p = 0,021$). No entanto, esta melhoria na distância percorrida não alcançou significância quando comparado ao grupo tratado com nitisinona com o grupo não tratado ($I, p = 0,20$).

3.3.7.2.7. Limitações

As limitações do estudo de Spears e Colaboradores incluem escolhas no desenho estatístico, introduzidas para maximizar a capacidade de detectar tendências nos dados com uma população de doenças raras com uma taxa de progressão lenta. Os métodos estatísticos utilizados nesta análise também diferiram da análise original de Introne e colaboradores de 2011, que utilizou medidas repetidas com coeficientes aleatórios e controladas por idade e sexo. Os grupos foram bem pareados quanto à idade e as análises de acompanhamento indicaram que a idade e o sexo não influenciaram os resultados aqui descritos (dados não mostrados).

A sintomatologia da alcaptonúria também limita o desenho do estudo. Como a urina de pacientes com alcaptonúria que recebem nitisinona não escurece quando em pé enquanto tomam nitisinona, este estudo não pôde ser cego e controlado para efeito placebo. É importante ressaltar que a alcaptonúria é um distúrbio com uma cascata degenerativa que progride ao longo de décadas; um instantâneo de 3 anos de uso de nitisinona pode não capturar todos os seus benefícios. Embora vários

pacientes neste estudo tivessem envolvimento articular que necessitasse de substituições antes ou durante o estudo, as análises corrigidas para a ocorrência de substituições articulares não influenciaram os resultados relatados pelo paciente (dados não mostrados).

Os despachos relatados pelos pacientes são inerentemente limitados, quando tratados como Desfechos Mensuráveis. Por se basearem nos relatórios dos pacientes, as pesquisas estão sujeitas a diferenças de interpretação e a erros nos relatórios. O objetivo a longo prazo na população-alvo de pacientes pré-sintomáticos é a prevenção dos efeitos característicos na cartilagem articular e nos tendões. O objetivo a longo prazo na população-alvo de pacientes pré-sintomáticos é a prevenção dos efeitos característicos na cartilagem articular e nos tendões. Os resultados relatados pelos pacientes também ignoram nuances e negligenciam circunstâncias atenuantes, uma vez que as respostas são limitadas. Esta restrição, no entanto, é necessária para que os resultados relatados pelos pacientes sejam quantitativos, e abordagens conservadoras para a interpretação dos erros de notificação e correção do valor p foram usadas para manter a integridade das medidas. Embora limitados, os resultados relatados pelos pacientes fornecem uma perspectiva útil na avaliação do benefício clínico, fornecendo informações padronizadas e quantitativas sobre a experiência do paciente: É valioso saber que os pacientes com alcaptonúria sentem que sua qualidade de vida e funcionamento físico melhoraram e relataram fazer mais atividades com a intervenção da nitisinona.

Os pacientes incluídos neste estudo tinham degeneração da coluna e das articulações existente, e muitas vezes extensa, já aparente. Não se espera que estas alterações degenerativas sejam revertidas pela introdução de nitisinona nesta fase da doença; embora a nitisinona reduza drasticamente o HGA, os efeitos cumulativos da deposição de HGA que levam à intervenção com nitisinona são provavelmente duradouros, o que torna essas melhorias na qualidade de vida ainda mais notáveis. Os ganhos observados em múltiplas métricas complementares dentro do grupo tratado com nitisinona sinalizam benefícios consistentes na forma como os pacientes se sentem e funcionam. Seria esperado um benefício clínico adicional da nitisinona quando iniciada em pacientes com alcaptonúria no início do curso da doença para prevenir os efeitos cumulativos do ácido homogentísico.

3.3.7.3. SUITABILITY OF NITISINONE IN ALKAPTONURIA 1 (SONIA 1) 2014
EUDRACT NUMBER: 2012-005340-24. REGISTERED AT
CLINICALTRIALS.GOV: (NCT01828463) (Ranganath, 2014)

O SONIA 1 foi um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, aberto, sem tratamento controlado, de grupos paralelos, dose-resposta. O objetivo principal foi investigar o efeito de diferentes doses de nitisinona uma vez ao dia na excreção urinária de HGA de 24 horas (u-HGA24) em pacientes com AKU após 4 semanas de tratamento. Quarenta pacientes foram randomizados em cinco grupos de oito pacientes cada, com grupos não recebendo tratamento ou 1 mg, 2 mg, 4 mg e 8 mg de nitisinona.

Os resultados alcançados apontam uma relação dose-resposta clara entre nitisinona e a excreção urinária de HGA. Em 4 semanas, a média geométrica ajustada de u-HGA24 foi de 31,53 mmol, 3,26 mmol, 1,44 mmol, 0,57 mmol e 0,15 mmol para as doses sem tratamento ou de 1 mg, 2 mg, 4 mg e 8 mg, respectivamente. Para a dose mais eficaz, 8 mg por dia, isso corresponde a uma redução média de uHGA24 de 98,8% em comparação com a linha de base. Um aumento nos níveis de tirosina foi observado em todas as doses, mas a relação dose-resposta foi menos clara do que o efeito sobre HGA. Apesar da tirosinemia, não houve preocupações de segurança e nenhum evento adverso sério foi relatado ao longo das 4 semanas de terapia com nitisinona.

O desfecho final primário foi o u-HGA24 em pacientes com AKU após 4 semanas de tratamento com nitisinona. Os desfechos finais secundários que deram suporte ao objetivo primário incluíram o u-HGA24 após 2 semanas, bem como a excreção de HGA na urina ajustada por mol de razão de creatinina na urina nas Semanas 2 e 4. Os desfechos secundários incluíram as concentrações de s-HGA e s-Tyr pré-dose nas semanas 2 e 4.

40 pacientes com AKU verificada por aumento da excreção de HGA na urina e que tinham pelo menos 18 anos de idade foram elegíveis para inclusão no estudo.

Pessoas com a presença de qualquer um dos seguintes critérios foram excluídas: Causas não alcaptonúricas de ocronose. grávida ou amamentando. Alergia conhecida à nitisinona ou a qualquer um dos constituintes do produto investigacional. Uso de uma dieta com restrição de proteínas. Hábitos alimentares

ou uso de terapias homeopáticas que interfiram no catabolismo da tirosina. Ceratopatia atual, uso de lentes de contato ou glaucoma descontrolado. Diagnóstico de câncer. Hipertensão descontrolada (pressão arterial maior que 180 sistólica ou maior que 95 diastólica). Alterações no eletrocardiograma indicativas de infarto do miocárdio, arritmia, taquicardia, bradicardia, bloqueio do ramo esquerdo. Anormalidades radiográficas de tórax, incluindo infiltração, massa, insuficiência cardíaca congestiva, embolia, atelectasia. Potássio sérico < 3,0 mmol/L. TFGe < 60 mL/min. Quaisquer enzimas hepáticas maiores que 3 x limite superior do normal. Hemoglobina < 10,0 g/dL. Plaquetas menores que 100 x 10⁹/L. WBC menor que 3,0 x 10⁹/L. VHS maior que 100 mm/h. Histórico de abuso de álcool ou drogas. Participação em outro ensaio clínico dentro de 3 meses da randomização. Tratamento com nitisinona dentro de 3 meses da randomização. Doença psiquiátrica ou neurológica que interfira na conformidade ou comunicação com a equipe de saúde. Qualquer outra condição médica que, na opinião do investigador, torne o sujeito inadequado para inclusão. Incapacidade previsível de cooperar com instruções ou procedimentos de estudo fornecidos.

Os 40 pacientes foram aleatoriamente designados para um dos cinco grupos, em uma proporção de 1:1:1:1:1 estratificada por centro de estudo usando blocos aleatoriamente permutados para receber 1 mg, 2 mg, 4 mg ou 8 mg de nitisinona uma vez ao dia ou nenhum tratamento (controle), igualmente distribuídos entre os grupos (oito pacientes por grupo). 15 pacientes em Liverpool (Inglaterra) e 25 pacientes em Piešťany (Eslováquia).

Todos os pacientes randomizados completaram o estudo. Os dados demográficos e as características basais dos pacientes foram semelhantes nos cinco grupos (tabela 12). A maioria (67,5%) era do sexo masculino, e a idade média de todos os pacientes foi de 47,2 anos, variando de 19 a 63 anos. Trinta e sete eram caucasianos e três eram asiáticos.

TABELA 12: Dados demográficos dos pacientes do estudo SONIA 1 e dados basais relacionados (média (DP)*.

	Não tratado (n=8)	1 mg (n=8)	2 mg (n=8)	4 mg (n=8)	8 mg (n=8)	Total (n=40)
Idade (anos)	45.9 (15.3)	44.4 (10.9)	43.9 (13.7)	47.3 (10.7)	54.4 (7.3)	47.2 (11.9)
Peso corporal (Kg)	71.0 (23.5)	86.9 (15.9)	74.6 (10.9)	76.9 (14.3)	81.1 (13.7)	76.1 (16.3)
Altura (cm)	165.3 (12.1)	170.6 (7.1)	167.1 (9.4)	168.4 (5.9)	165.9 (6.7)	167.5 (8.3)
S-creatinina (mmol/L)	55.7 (13.5)	61.3 (10.2)	50.4 (10.7)	63.2 (13.3)	60.4 (11.2)	58.2 (12.2)
S-ALT/SGPT (m/L)	34.0 (25.5)	27.6 (11.4)	35.5 (16.6)	30.9 (16.5)	26.8 (6.9)	31.0 (16.1)
TFGe (mL/min/m2)*	127.4 (29.5)	140. (24.0)	156.8 (27.4)	119.3 (22.3)	132.4 (34.5)	135.3 (29.4)
Gênero (%)						
Fêmea	4 (50.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25)	13 (32.5)
macho	4 (50.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75)	27 (67.5)
Raça (%)						
Branco	7 (87.5)	7 (87.5)	8 (100)	8 (100)	7 (87.5)	37 (92.5)
Asiático	1(12.5)	1(12.5)	0	0	0	2 (5.0)
Outros	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.5)

* Dados entre parênteses são DP ou %.

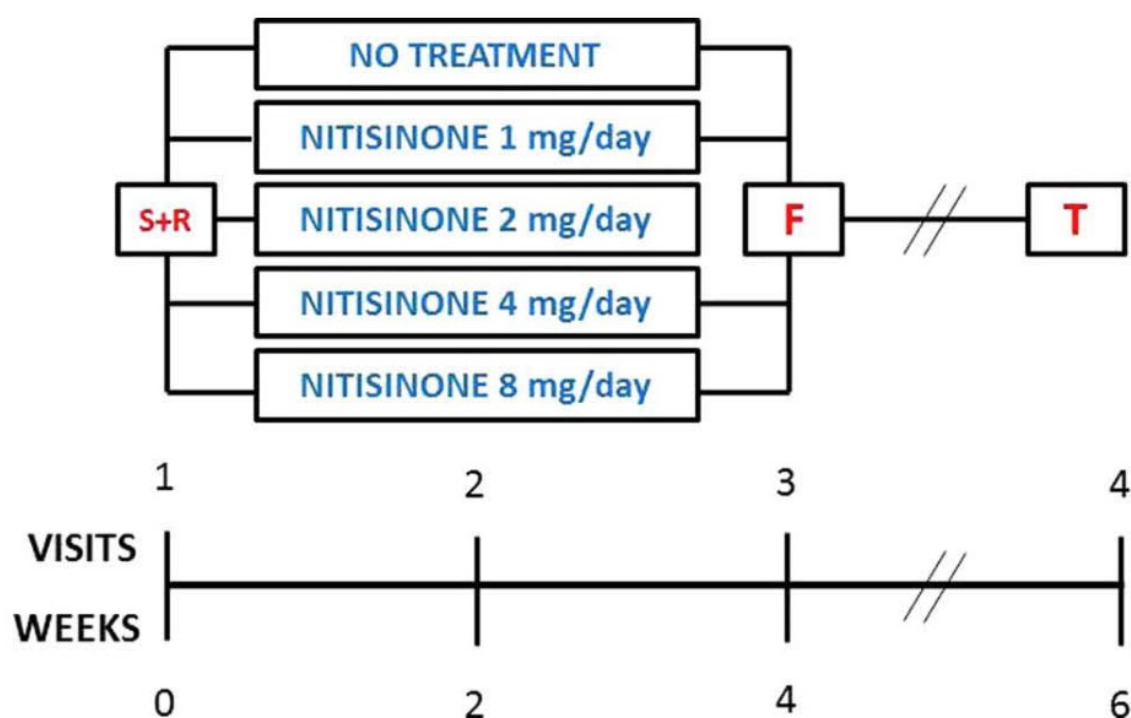
* Foi empregado o cálculo de modificação da dieta na doença renal.

S-ALT, alanina transaminase sérica; SGPT, glutamato piruvato transferase sérica; eGFR, taxa de filtração glomerular estimada; SONIA 1, adequação da nitisinona na alcaptonúria 1.

Fonte: Adaptado de Ranganath (2014).

O período de tratamento consistiu em quatro semanas, durante as quais o medicamento do estudo foi administrado. Em seis semanas, uma ligação telefônica de acompanhamento concluiu o estudo. O desenho do estudo está resumido na Figura 23.

FIGURA 23: Adequação do estudo de Nitisinona na Alcaptonúria 1 (SONIA 1).



Abreviações: S+R = visita de triagem, linha de base e randomização; F = visita final de tratamento; T = visita de acompanhamento por telefone).

Fonte: Ranganath et., al., 2014.

O estudo consistiu em dois períodos principais: tratamento e acompanhamento. Após a triagem, os pacientes foram randomizados na linha de base (1:1:1:1:1) para nenhum tratamento (controle) e doses diárias orais de nitisinona de 1 mg, 2 mg, 4 mg e 8 mg.

O estudo foi aberto, uma vez que não é viável cegar um estudo com tratamento de redução de HGA em AKU. Um dos sinais cardinais de AKU é o escurecimento da urina ao ficar em pé, pois o HGA é oxidado. Os pacientes poderiam, portanto, saber facilmente se estavam tomando nitisinona ou não. Além disso, qualquer pessoal envolvido nos locais de investigação que estivesse envolvido no processamento de amostras de urina também seria capaz de ver essa diferença.

O único relato subjetivo no estudo foi o de eventos adversos (EAs). Os pacientes foram solicitados a manter hábitos alimentares estáveis durante o período de estudo de 4 semanas para não alterar sua ingestão de proteína alimentar. Alterar

a ingestão de proteína na dieta poderia afetar as concentrações de s-HGA e a excreção urinária de HGA; o estudo foi realizado em pacientes com AKU sem intervenção para alterar a dieta, a fim de observar o efeito da nitisinona sozinha no HGA e na tirosina não influenciada pela mudança na dieta.

Os resultados para HGA e tirosina não estavam acessíveis aos monitores médicos, pessoal do patrocinador ou pessoal do local do estudo até a conclusão do estudo.

Ranganath e colaboradores queriam investigar o efeito da nitisinona na HGA em doses mais altas do que as usadas em estudos anteriores e encontrar uma dose que reduzisse a HGA em quase 100%. Ao mesmo tempo, estavam interessados em determinar o efeito da nitisinona nos níveis séricos de tirosina (s-Tyr) em uma dose menor que 2 mg diariamente. Portanto, doses de 1 mg, 2 mg, 4 mg e 8 mg foram usadas neste estudo.

As concentrações de tirosina e HGA no soro e na urina foram medidas por espectrometria de massas em tandem de cromatografia líquida. Todas as análises foram realizadas em um espectrômetro de massas Agilent 6490 Triple Quadrupole com ionização por eletrospray Jet-Stream acoplada a uma bomba Agilent 1290 Infinity Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) e amostrador automático HTC. Todas as análises de quantificação de soro e urina foram realizadas pelo Departamento de Bioquímica Clínica e Medicina Metabólica do Royal Liverpool University Hospital.

A variável primária, u-HGA24 na semana quatro, foi analisada usando um modelo misto para medidas repetidas (MMRM). O modelo incluiu o local do estudo, o grupo de tratamento, a visita e a interação entre o grupo de tratamento e a visita como fatores fixos e o u-HGA24 basal como uma covariável. Médias dos mínimos quadrados baseadas em modelo e ICs de 95% associados para cada grupo de tratamento foram calculados. Como a distribuição do u-HGA24 foi distorcida, a transformação logarítmica foi aplicada antes da análise. As estimativas foram então transformadas de volta para a escala original e, portanto, as estimativas correspondem às médias geométricas ajustadas. Além disso, comparações post hoc em pares foram realizadas sem ajuste para multiplicidade. Contrastes lineares do modelo MMRM foram usados para essas comparações. As análises foram conduzidas no conjunto completo de análises, usando o software estatístico SAS

V.9.3.

Os valores basais de s-HGA, s-Tyr e u-HGA24 são mostrados na tabela 2. Nenhum paciente apresentou função renal anormal com diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR). Os dados de creatinina sérica e eGFR são mostrados na tabela 13. Não houve dados faltantes para as variáveis primárias ou secundárias. Não houve desvios óbvios do protocolo que afetassem a interpretação dos resultados. A excreção diária de HGA no grupo sem tratamento não foi significativamente diferente ao longo das três visitas, sugerindo que não houve nenhuma mudança importante nos hábitos alimentares desse grupo.

TABELA 13: Média (DP) e intervalo* para u-HGA24, u-HGA/creatinina, s-HGA e s-Tyr.

	Não tratado (n=8)	1 mg (n=8)	2 mg (n=8)	4 mg (n=8)	8 mg (n=8)
u-HGA24 (mmol)					
Linha de base	29.8 (5.1) 22.3-38.8	36.7 (14.6) 20.7-69.5	31.4 (7.4) 20.0-40.7	35.4 (13.4) 14.4-55.4	2.3 (5.2) 17.1-32.9
Semana 4	31.0 (4.6) 22.2-35.4 u-	3.9 (1.7) 1.8-6.7	1.6 (0.8) 0.6-3.5	0.7 (0.4) 0.2-1.5	0.1 (0.05) 0.1-0.2
HGA/creatinina (mmol/mol)					
Linha de base	2.8 (0.9) 2.0-4.3 3.0 (0.9)	2.3 (0.3) 1.9-2.8	3.1 (0.3) 2.5-3.6	2.8 (0.4) 2.3-3.3	2.7 (0.6) 2.0-3.7
Semana 4	1.8-4.2	0.2 (0.1) 0.1-0.4	0.1 (0.04) 0.1-0.2	0.05 (0.03) 0.01-0.1	0.01 (0.005) 0.01-0.02
s-HGA (mmol/L)					
Linha de base	27.5 (8.9) 14.6-45.5	28 (11.) 5.8-41.4	30.3 (7.7) 20.6-41.9	32.1 (6.6) 22.2-41.4	28.3 (7,8) 15.6-37.6
Semana 4	30.5 (12.4) 14.4-53.3	ND	ND	ND	ND
s-Tyr (mmol/L)					
Linha de base	54 (15) 39-87	68 (20) 49-113	62 (10) 47-78	60 (9) 46-71	55 (5) 48-63
Semana 4	56 (15) 42-91	653 (106) 450-86	715 (171) 506-965	803 (155) 657-1155	813 (145) 523-927

* Intervalos de dados

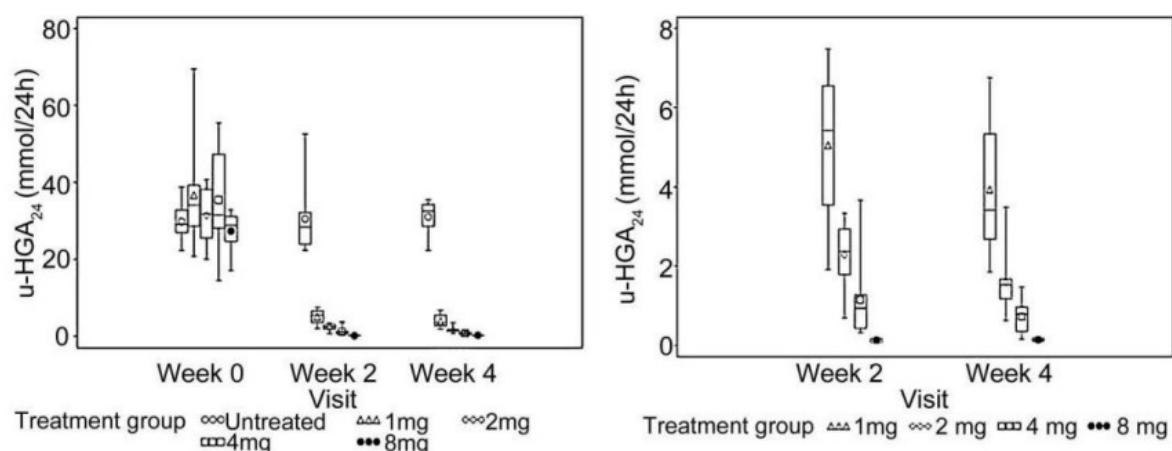
ND, não determinado (abaixo de 3.1 mmol/L); s-HGA, HGA sérica em amostras de jejum acidificada; s-Tyr, tirosina sérica em amostra de jejum; u-HGA/creatinina, excreção de HGA na urina ajustada por mol de creatina na urina; u-HGA24, excreção de HGA na urina ao longo de 24h.

Fonte: Adaptado de Ranganath (2014).

3.3.7.3.1. Desfecho Primário (Ranganath, 2014)

Com relação à excreção urinária de HGA, o u-HGA24 basal variou substancialmente entre indivíduos e variou de 14,4 mmol a 69,5 mmol (correspondendo a 2,43–11,7 g). Na semana 4, uma relação dose-resposta clara entre dose de nitisinona e u-HGA24 foi observada. Isto também é ilustrado na figura 24A (todos os pacientes) e na figura 24B (dados da Semana 2 e Semana 4 apenas para pacientes tratados).

FIGURA 24: Excreção urinária de HGA, variação basal nos níveis de u-HGA₂₄.



Legenda: (A) Diagramas de caixa da excreção urinária de 24 horas (mmol/24 h) de ácido homogentísico (u-HGA₂₄) em pacientes com alcaptonúria (AKU) não tratados e tratados com nitisinona ao longo do tempo. (B) Diagramas de caixa de u-HGA₂₄ em pacientes com AKU tratados com nitisinona nas semanas 2 e 4.

Fonte: Ranganath et., al., 2014.

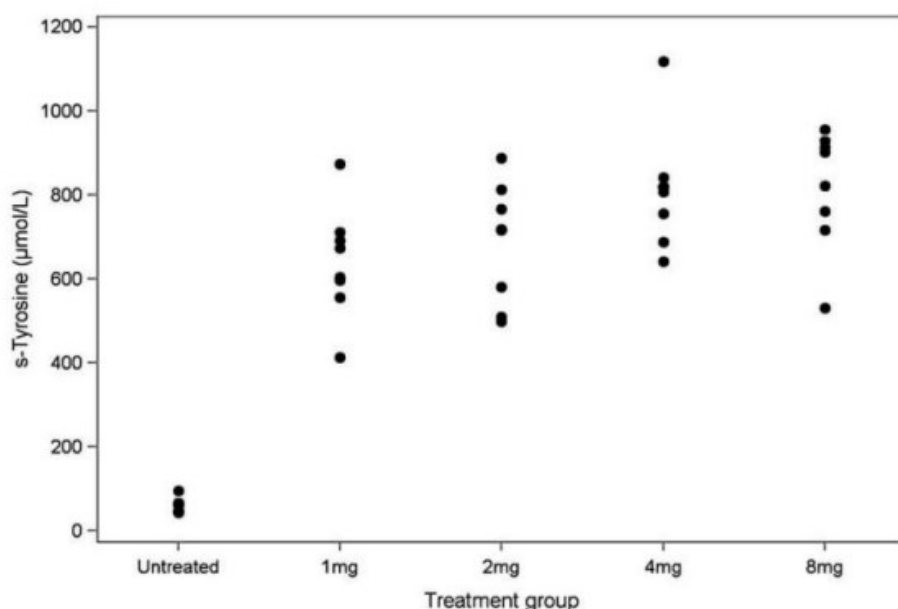
Do MMRM, grupo de tratamento, visita, interação grupo de tratamento-visita e u-HGA₂₄ basal foram estatisticamente significativos (valores de p: <0,0001, 0,008, 0,020, 0,002, respectivamente) e local não foi significativo (p=0,523). Todas as comparações post hoc em pares entre as doses na Semana 4 foram estatisticamente significativas (p=0,002 ou menor em todos os casos). Um padrão semelhante foi observado para comparações pareadas em 2 semanas.

3.3.7.3.2. Desfecho Secundário (Ranganath, 2014)

O HGA sérico (s-HGA) foi quantificável em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com nitisinona tratamento. Dados suplementares são mostrados para relacionamento entre s-HGA e u-HGA₂₄ na linha de base. A correlação entre s-HGA e u-HGA₂₄ na linha de base foi fraco (r=0,286, p=0,074). Após o tratamento, os valores de sHGA estavam abaixo do limite inferior de quantificação (3,1 mmol/L) em 56% de todas as amostras coletadas em pacientes tratados (tabela 13) (1 mg: 1 paciente; 2 mg: 3 pacientes, 4 mg: 7 pacientes; 8 mg: 7 pacientes na Semana 4). Portanto, nenhum cálculo de estatística descritiva para s-HGA foi realizado.

Os dados de Tirosina sérica (s-Tyr), pré-tratamento e após 4 semanas de tratamento teve um aumento na média com a dose pós-nitisinona (Figura 25). No entanto, como visto na figura 24, houve grande variabilidade interindividual nos dados e, com poucas exceções, todos os pacientes tratados com nitisinona apresentaram níveis acima de 500 mmol/L, com a observação mais alta (1117 mmol/L) vista para um paciente no grupo de 4 mg. Não houve correlação entre essas duas variáveis ($r=0,025$, $p=0,890$).

FIGURA 25: Concentrações séricas de tirosina pré-dose em jejum na semana 4 (todos os pacientes).



Fonte: Ranganath et., al., 2014.

Uma clara relação dose-resposta foi observada para o efeito da nitisinona na excreção urinária de HGA, com a excreção diminuindo consistentemente ao longo do intervalo de dose estudado de 1–8 mg. Como o estudo usou avaliações objetivas de eficácia (mudanças nos níveis de HGA), o desenho aberto provavelmente não introduziu viés. A dose de 8 mg resultou em uma redução média de u-HGA24 de 98,8% em comparação com a linha de base.

Embora não seja possível garantir a conformidade total, Ranganath e colaboradores acreditam que os dados sobre s-HGA, s-Tyr e u-HGA24 são suficientemente consistentes e que a conformidade não foi um problema durante o estudo. Segundo Rananath, é razoável supor que o baixo s-HGA alcançado pela

nitisinona neste estudo evitará a ocronose.

O estudo foi conduzido em dois locais, Liverpool (Reino Unido) e Piešťany (Eslováquia) de maio a outubro de 2013. Os dados foram registrados pelos investigadores em cada local, coletados e monitorados pelo Contract Research Organization PSR Group (Amsterdã, Holanda). O protocolo e as emendas foram aprovados pelos conselhos de revisão de ética relevantes e autoridades regulatórias nacionais.

Nenhuma preocupação de segurança foi identificada neste estudo de 4 semanas. Os Eventos adversos (EA) estão resumidos na tabela suplementar online S3. Não houve EAs sérios. Nenhum evento ocorreu em mais de um paciente. Dor nas costas foi relatada por dois pacientes em diferentes grupos de dosagem. Todos os eventos foram considerados leves, exceto dor nas costas em um paciente no grupo de dose de 4 mg. Nenhuma anormalidade ou alteração nos dados de laboratório de química clínica ou hematologia foi observada. Nenhum paciente apresentou quaisquer efeitos na córnea de tirosina elevada.

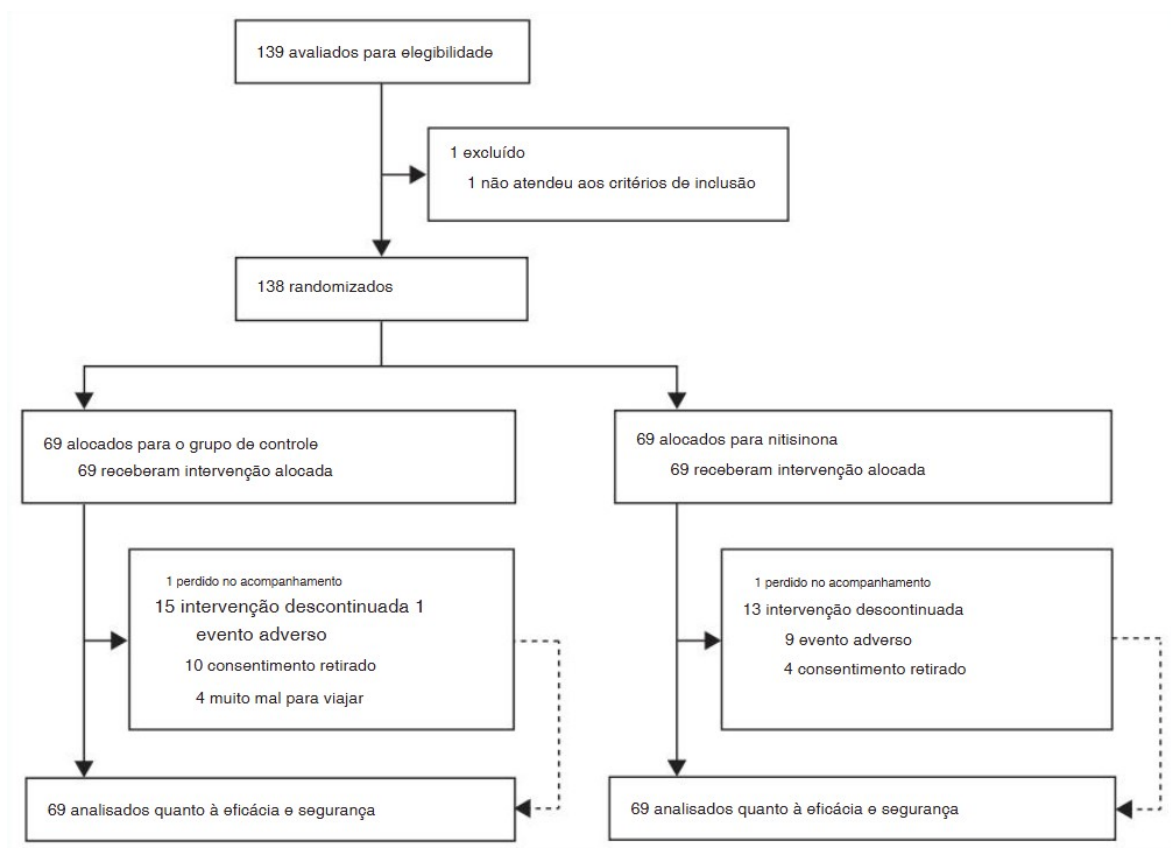
3.3.7.4. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY NITISINONE FOR PATIENTS WITH ALKAPTONURIA (SONIA 2): AN INTERNATIONAL, MULTICENTRE, OPEN-LABEL, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (NCT01916382) (Ranganath, 2020)

SONIA 2 foi um estudo clínico de quatoro anos, aberto, com cegamento para avaliadores, multicêntrico, randomizado, sem tratamento controlado, de grupos paralelos para investigar a eficácia e a segurança da nitisinona para pacientes com alcaptonúria. O estudo foi feito em três locais de investigação: Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Reino Unido; Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, França; e National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Eslováquia. Devido a desafios no recrutamento, 19 pacientes da Jordânia também foram incluídos no estudo. Esses pacientes, de etnia branca, foram tratados e acompanhados no local do estudo na Eslováquia. Comitês de ética independentes em cada centro aprovaram o estudo.

Os participantes elegíveis, 139 pacientes selecionados, dos quais 138 foram incluídos no estudo, tinham 25 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de

alcaptonúria e qualquer manifestação clínica além do aumento de HGA. Os pacientes foram designados aleatoriamente (1:1) para receber nitisinona ou nenhum tratamento, conforme figura 26.

FIGURA 26: Perfil do ensaio.



Fonte: Adaptado de Ranganath (2020).

A randomização foi estratificada por centro de estudo e idade (≤ 55 anos e >55 anos) e foi feita usando blocos permutados aleatoriamente (quatro pacientes por bloco) dentro de cada centro de estudo e estrato de idade. O estatístico do estudo criou um programa para designar aleatoriamente os pacientes aos dois grupos de tratamento usando o SAS versão 9.3. A randomização foi implementada centralmente no sistema de formulário de relatório de caso eletrônico. Similar aos demais estudos, não é possível mascarar o uso ou não da nitisinona, tendo em vista que a urina não escurece com a nitisinona devido diminuição do HGA excretado. Os pacientes podem facilmente perceber se estão recebendo o medicamento. Portanto, o grupo de controle não recebeu tratamento com placebo. Em vez disso, o estudo foi avaliador-cego, tanto quanto possível. Avaliações que não exigiam contato direto

entre o avaliador e o paciente (como avaliação de imagens) foram mascaradas durante todo o estudo. Os avaliadores mascarados eram especialistas em seus respectivos campos e nunca conheceram os pacientes. Outras avaliações foram feitas por medições objetivas, como a densidade óssea. No entanto, reconhecemos que o relato de avaliações subjetivas pode ter introduzido viés para alguns dos desfechos secundários, como avaliações de dor e qualidade de vida e relato de eventos adversos.

Dos 138 participantes elegíveis, 108 pacientes concluíram o estudo. Todos os 138 pacientes (69 por grupo) foram incluídos na análise de acordo com os grupos aos quais foram designados. O principal motivo de descontinuação no grupo controle foi a retirada do consentimento (n=10), enquanto eventos adversos (n=9) foram o motivo mais comum de descontinuação no grupo nitisinona.

Os dados demográficos e as características basais nos dois grupos foram bem equilibrados (Figura 27). A maioria dos pacientes (134 [97%] de 138) era branca. Havia mais pacientes do sexo masculino no grupo tratado com nitisinona (45 [65%] de 69) do que no grupo controle (40 [58%] de 69). A idade média foi ligeiramente menor no grupo controle do que no grupo nitisinona (47,6 anos [DP 10,1] vs 49,0 anos).

FIGURA 27: Representação da tabela de dados demográficos e características basais.

	Control (n=69)	Nitisinone (n=69)	Total (n=138)
Age, years	47.6 (10.1)	49.0 (11.3)	48.3 (10.7)
Bodyweight, kg	74.1 (15.6)	74.8 (14.8)	74.4 (15.1)
Height, cm	167 (9.5)	166 (9.2)	167 (9.4)
Sex			
Female	29 (42%)	24 (35%)	53 (38%)
Male	40 (58%)	45 (65%)	85 (62%)
Race			
White	67 (97%)	67 (97%)	134 (97%)
Black	0	1 (1%)	1 (1%)
Asian	2 (3%)	1 (1%)	3 (2%)
Study centre			
Liverpool, UK	21 (30%)	20 (29%)	41 (30%)
Piešťany, Slovakia	32 (46%)	33 (48%)	65 (47%)
Paris, France	16 (23%)	16 (23%)	32 (23%)

Data are mean (SD) or n (%).

Fonte: Ranganath et., al., 2014.

A nitisinona oral 10 mg diariamente foi administrada no grupo tratado. O grupo controle não recebeu o medicamento do estudo. Não houve restrições quanto a medicamentos concomitantes. Pacientes em ambos os grupos puderam usar livremente analgésicos, anti-inflamatórios e outros medicamentos conforme necessário para tratar os sintomas de alcaptonúria.

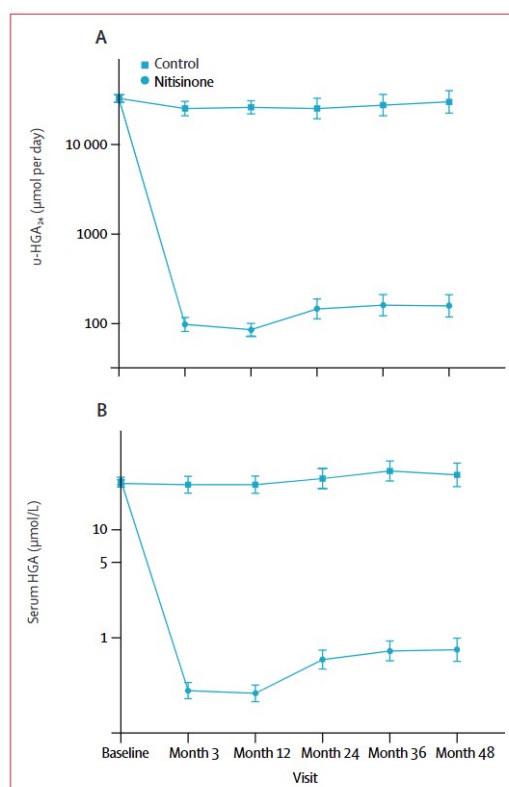
Os pacientes visitaram os locais do estudo aos 3 meses e, depois, aos 12, 24, 36 e 48 meses; uma ligação telefônica de encerramento foi feita no mês 49. Um questionário, preenchido pelos pacientes, coletou informações de segurança aos 6, 18, 30 e 42 meses.

As avaliações feitas em cada visita incluíram coleta de u-GA24 para determinação de HGA e creatinina, soro acidificado em jejum para HGA, tirosina e creatinina, histórico médico e exame físico, e uma ampla gama de medidas de resultados clínicos, incluindo testes de amplitude de movimento e avaliações de qualidade de vida. Todos os itens incluídos no AKUSSI foram avaliados no início do estudo e depois anualmente.

O desfecho primário foi u-HGA24 em pacientes com alcaptonúria após 12 meses (Figura 28). Uma análise formal provisória foi planejada quando todos os

pacientes completaram 12 meses de tratamento. Esta análise incluiu o conjunto completo de dados de eficácia e segurança até 12 meses, incluindo assim a análise final do desfecho primário.

FIGURA 28: u-HGA24 (A) e HGA sérico (B).



HGA=ácido homogentísico. u-HGA24= excreção urinária diária de HGA.

Fonte: Adaptado de Ranganath (2020).

O u-HGA24 foi estatisticamente significativamente diminuído no grupo tratado com nitisinona em comparação com o grupo controle em todas as visitas após a linha de base (figura 28). Essas descobertas foram consistentes independentemente da idade, sexo ou local do estudo. No mês 12, o momento da avaliação do desfecho primário, a média ajustada de u-HGA24 havia diminuído estatisticamente significativamente em 99,7% no grupo nitisinona em comparação com o grupo controle (razão média geométrica ajustada de nitisinona/controle 0,003 [IC 95% 0,003–0,004], $p < 0,0001$).

No início do estudo, a sHGA média foi semelhante para os dois grupos de estudo (Figura 29). No mês 12, a sHGA média geométrica ajustada no grupo

nitisinona diminuiu estatisticamente significativamente em 98,8% em comparação com o grupo controle (razão média geométrica ajustada de nitisinona/controle 0,01 [IC 95% 0,01–0,02]; $p<0,0001$). Em cada visita após o início do estudo, a sHGA foi estatisticamente significativamente menor no grupo nitisinona em comparação com o grupo controle ($p<0,0001$).

FIGURA 29: Representação da tabela de HGA.

	Baseline		Month 12		Month 48	
	Control	Nitisinone	Control	Nitisinone	Control	Nitisinone
HGA						
u-HGA ₂₄ , μmol						
Mean (SD)	35 394 (13869)	35 019 (13124)	26 444 (10397)	179 (398)	33 207 (10160)	1569 (6220)
Adjusted geometric mean, ratio nitisinone/control (95% CI)	..	NA	..	0.003 (0.003 to 0.004)	..	0.005 (0.003 to 0.008)
Serum HGA, mmol/L						
Mean (SD)	28.26 (8.66)	30.35 (10.98)	28.93 (13.04)	0.71 (1.63)	37.08 (21.03)	2.80 (7.33)
Adjusted geometric mean, ratio nitisinone/control (95% CI)	..	NA	..	0.01 (0.01 to 0.02)	..	0.02 (0.02 to 0.03)

Fonte: Ranganath et., al., 2014.

No SONIA 2, o tratamento com nitisinona diminuiu tanto o u-HGA₂₄ e o s-HGA, com valores médios no mês 12 diminuindo em mais de 98% em comparação com o grupo controle para ambas as variáveis. A diferença entre os grupos na mudança na pigmentação (ou seja, ocronose), que é o processo patofisiológico fundamental na alcaptonúria, foi estatisticamente significativa. Essa descoberta indica que o tratamento com nitisinona interrompeu o processo de ocronose no olho e o reverteu no ouvido, diminuindo o acúmulo de HGA. A importância crucial da ocronose na alcaptonúria foi destacada em uma revisão de 2019. (Ranganath, Ochronotic pigmentation is caused by homogentisic acid and is the key event in alkaptonuria leading to the destructive consequences of the disease—a review).

Os desfechos secundários foram:

- u-HGA₂₄ nos meses 3, 24, 36 e 48;
- alterações em relação à linha de base em cAKUSSI, mAKUSSI e itens
- individuais de cAKUSSI em 12, 24, 36 e 48 meses;
- HGA sérico pré-dose
- (sHGA) em 3, 12, 24, 36 e 48 meses;
- alterações em relação à linha de base na qualidade de vida medida pelo SF-

36, amplitude de movimento nas articulações e coluna, outras avaliações reumatológicas predefinidas (pp 97–175), Questionário de Avaliação de Saúde e Pontuação de Resultado de Lesão no Joelho e Osteoartrite em 12, 24, 36 e 48 meses;

- alteração em relação à linha de base na pigmentação da cartilagem da orelha em 48 meses;
- e eventos adversos, concentração sérica de tirosina, química clínica e hematologia, sinais vitais, ECG e avaliações da córnea.

Com relação aos desfechos secundários, na linha de base, o cAKUSSI foi ligeiramente maior no grupo nitisinona do que no grupo controle (tabela 2). No grupo controle, o cAKUSSI aumentou da linha de base até o mês 48, enquanto o aumento foi menor no grupo nitisinona. A diferença entre os dois grupos na mudança da linha de base até o mês 48 foi estatisticamente significativa (diferença média ajustada – 8,6 pontos [IC 95% –16,0 a –1,2], $p=0,023$). O aumento médio ajustado foi de 15,1 pontos no grupo controle e 6,7 pontos no grupo nitisinona, ao longo da duração do estudo (figura 3A, apêndice pp 28–29).

No mês 48, a diferença entre os dois grupos na mudança no mAKUSSI em relação ao valor basal não foi estatisticamente significativa (diferença média ajustada –3,6 [–9,6 a 2,4], $p=0,23$). No entanto, um aumento contínuo no mAKUSSI foi observado no grupo controle do valor basal até o mês 48, enquanto um aumento mais lento foi observado no grupo nitisinona.

Em relação aos itens individuais do AKUSSI, diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento foram observadas no mês 48 e, para algumas variáveis, também em pontos de tempo anteriores, para pigmentação dos olhos, pigmentação das orelhas, osteopenia do quadril e o número de regiões da coluna vertebral com dor. Para o número de articulações com dor, uma diferença estatisticamente significativa a favor da nitisinona foi observada no mês 12 (diferença média ajustada –0,9 [IC 95% –1,6 a –0,1], $p=0,023$).

Numericamente, a diferença entre os grupos foi semelhante em visitas subsequentes e no mês 48 (diferença média ajustada –0,7 [– 1,6 a 0,1], $p=0,10$). Para o número de fraturas e o número de rupturas de tendões, ligamentos e músculos, a diferença entre os grupos aumentou da linha de base até o mês 48,

sugerindo uma menor taxa de progressão da doença no grupo nitisinona, mas esses resultados não atingiram significância estatística.

Padrões consistentes em direção a melhores resultados no grupo nitisinona comparado ao grupo controle também foram observados para qualidade de vida (SF-36), transição autoavaliada no SF-36 e amplitude de movimento das articulações. Nenhuma diferença notável entre os grupos de tratamento foi observada para nenhuma das outras variáveis.

No SONIA 2, as pontuações basais cAKUSI foram maiores no grupo nitisinona do que no grupo controle. Uma possível explicação é que o grupo nitisinona era mais velho, com uma diferença na idade média de três anos, e continha mais pacientes do sexo masculino, que demonstraram apresentar uma doença mais grave. Ainda referente ao SONIA 2, a reversão do processo da doença no ouvido foi observada logo após o início da nitisinona e continuou durante toda a duração do estudo. Embora a reversão da oclonose no ouvido tenha sido observada, a diminuição da pigmentação não foi total, e não está claro se um período de acompanhamento mais longo teria mostrado mais despigmentação.

Também foi observado um efeito estatisticamente significativo (diferença entre os grupos de tratamento na mudança da linha de base) no cAKUSI. O cAKUSI consiste em resultados clinicamente significativos, como fraturas, rupturas e substituições de articulações, entre outros. O aumento médio ajustado na pontuação foi de 15,1 no grupo de controle e 6,7 no grupo nitisinona ao longo da duração do estudo, uma redução de quase 56%. Essa redução é equivalente a uma diferença de duas substituições articulares ou uma fratura ou ruptura, se a diferença ocorreu em uma única característica do cAKUSI em vez de em todas as características. Houve menos rupturas no grupo nitisinona do que no grupo controle, consistente com a diminuição nas pontuações de oclonose observadas. Além disso, houve menos fraturas no grupo nitisinona do que no grupo controle, mas nenhuma descoberta atingiu significância estatística. Houve uma diferença estatisticamente significativa na densidade mineral óssea entre os grupos de tratamento ao longo do período do estudo, em favor da nitisinona, embora a significância clínica desse resultado seja atualmente incerta. Investigações anteriores mostraram que a densidade mineral óssea estável ou aumentada após a terapia de fortalecimento ósseo está associada à proteção contra fraturas.

A melhora da dor é um requisito crucial e constante em pacientes com alcaptonúria. A esse respeito, a redução significativa da dor em relação à linha de base, tanto nas articulações quanto na coluna, em pacientes tratados com nitisinona é importante. A diferença na mudança em relação à linha de base no mês 48 entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa apenas para a coluna, mas um efeito positivo do tratamento também foi sugerido para a dor nas articulações. A diferença na dor entre os grupos de controle e tratamento pode explicar a diferença benéfica no SF-36 e na amplitude de movimento ativa entre os dois grupos.

Concluindo, o SONIA 2 mostra que nitisinona 10 mg diariamente oferece uma cura bioquímica para alcaptonúria, como mostrado por reduções marcantes na HGA urinária e sérica. Este é o primeiro ensaio randomizado a mostrar que nitisinona também reverte o processo ocrônico, como mostrado por uma redução no pigmento da orelha, e reduz a taxa de progressão da doença, como mostrado por uma pontuação cAKUSI menor no grupo nitisinona.

3.3.7.4.1. Eventos Adversos

No grupo da nitisinona, ocorreram 400 eventos adversos, com 59 (86%) de 69 pacientes apresentando pelo menos um evento (tabela 3). No grupo de controle, ocorreram 284 eventos adversos, com 57 (83%) de 69 pacientes apresentando pelo menos um evento. Os eventos adversos mais comuns relatados (54 eventos em 31 pacientes no grupo da nitisinona; 53 eventos em 24 pacientes no grupo de controle) estavam dentro da classe de sistema de órgãos de distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo (principalmente manifestações de alcaptonúria; A segunda classe de sistema de órgãos mais comum foi infecções e infestações, com maior incidência no grupo nitisinona (56 eventos em 27 pacientes) do que no grupo controle (24 eventos em 11 pacientes; apêndice p 39). Pneumonia e bronquite foram mais comumente relatadas no grupo nitisinona (11 eventos em nove pacientes) do que no grupo controle (um evento em um paciente; apêndice p 39). Nenhum outro padrão claro foi observado (apêndice pp 37–82). Distúrbios oculares foram a terceira classe de sistema de órgãos mais comum, relatada para 25 pacientes (65 eventos) no grupo nitisinona e oito pacientes (12 eventos) no grupo controle (apêndice p 40).

A incidência de eventos adversos foi de 2,1 por 10 anos- paciente no grupo

controle e 2,3 no grupo nitisinona (Figura 30). A incidência de eventos adversos relacionados aos olhos foi de 0,3 por 10 anos-paciente no grupo controle e 1,0 por 10 anos-paciente no grupo nitisinona (apêndice pp 40–41).

FIGURA 30: Representação da tabela de eventos adversos.

	Controle (n=69)		Nitisinona (n=69)	
	Número	Incidência por 10 pacientes anos	Número	Incidência por 10 anos de paciente
Pacientes com pelo menos um evento adverso	57 (83%)	2·1	59 (86%)	2·3
Eventos adversos	284	··	400	··
Pacientes com pelo menos um evento adverso grave	26 (38%)	1·0	27 (39%)	1·0
Eventos adversos graves	52	··	57	··
Pacientes com pelo menos um evento adverso relacionado ao medicamento em estudo*	N / D	N / D	18 (26%)	0·7
Estudar eventos adversos relacionados a medicamentos*	N / D	··	48	··
Mortes	0	0·0	2 (3%)	0·1
Pacientes com eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo	1 (1%)	0·0	9 (13%)	0·3
Pacientes com eventos adversos que levaram à redução da dose	N / D	N / D	8 (12%)	0·3

Os dados são número de eventos ou n (%), a menos que indicado de outra forma. NA = não aplicável. *O evento adverso foi julgado como relacionado ao medicamento do estudo pelo investigador.

Fonte: Ranganath et., al., 2014.

Houve duas mortes no estudo, uma devido a insuficiência cardíaca e a outra devido a infarto do miocárdio; ambas ocorreram em pacientes que receberam nitisinona. Nenhum dos eventos foi considerado relacionado ao tratamento com nitisinona. 53 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso grave durante o estudo (52 eventos adversos graves em 26 pacientes no grupo controle; 57 eventos adversos graves em 27 pacientes no grupo nitisinona). Nenhum desses eventos foi considerado pelo investigador como relacionado à nitisinona (apêndice pp 38–48). A classe de sistema de órgãos de distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo apresentou o maior número de eventos adversos graves (apêndice pp 38–39), a maioria dos quais estava relacionada a substituições articulares, fraturas e outras manifestações de alcaptonúria.

A maioria dos eventos adversos na classe de distúrbios oculares no grupo nitisinona, como ceratopatia (nove pacientes), dor ocular (oito pacientes), olho seco (seis pacientes), aumento do lacrimejamento (quatro pacientes), hiperemia ocular (quatro pacientes) e irritação ocular (três pacientes), foram considerados relacionados aos níveis aumentados de tirosina causados pelo tratamento com nitisinona. ainda estavam assintomáticos no final do estudo.

Nove (13%) dos 69 pacientes no grupo nitisinona desenvolveram ceratopatia relacionada à tirosina em um ou ambos os olhos, confirmada pelo exame de lâmpada de fenda. Um paciente adicional, que não pôde comparecer para uma visita de acompanhamento, foi retirado devido à suspeita de ceratopatia com base em sintomas oculares convincentes. Dos nove pacientes com ceratopatia confirmados pelo exame de lâmpada de fenda, oito apresentaram outros sintomas oculares, como dor, visão turva ou outros sinais. Um paciente não relatou sintomas antes da ceratopatia ser vista pela lâmpada de fenda em uma visita pré-planejada. Nestes nove pacientes com ceratopatia, a resolução completa foi demonstrada em uma visita de acompanhamento pelo menos 2 meses após a retirada da nitisinona. Oito pacientes reiniciaram a nitisinona na dose de 2 mg por dia após a recuperação; cinco desses pacientes apresentaram sintomas recorrentes e três eram assintomáticos.

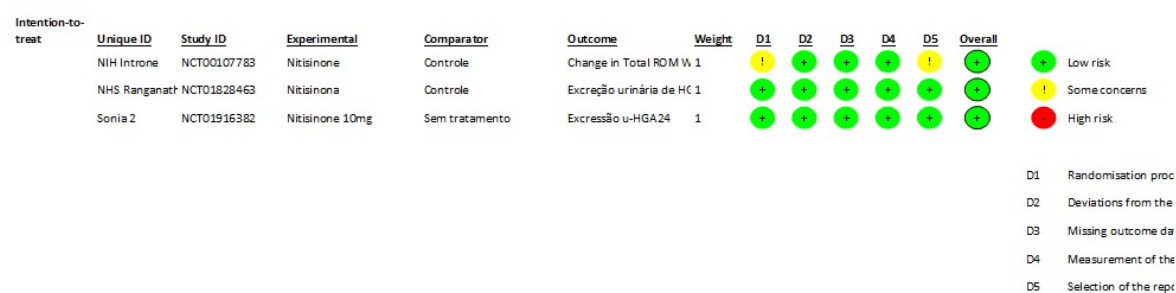
Como esperado, as concentrações séricas de tirosina foram maiores que 500 $\mu\text{mol/L}$ em todos os pacientes que receberam nitisinona. No mês 12, o valor mediano foi de 925 $\mu\text{mol/L}$, com uma variação de 563 $\mu\text{mol/L}$ a 1530 $\mu\text{mol/L}$. A redução da dose naqueles que mudaram de 10 mg para 2 mg de nitisinona após ceratopatia teve pouco efeito na tirosina sérica, com todos os pacientes ainda apresentando concentrações maiores que 500 $\mu\text{mol/L}$.

Os desfechos exploratórios foram os efeitos da nitisinona em biomarcadores inflamatórios, biomarcadores de danos ósseos, cartilaginosos e cardiovasculares, metabólitos da tirosina (exceto HGA) e vias metabólicas em pacientes com alcaptonúria (metabolômica); o efeito da nitisinona na doença da coluna e das articulações, conforme avaliado por ressonância magnética e radiografias do joelho; correlações fenótipo-genótipo; e análise de imagens digitais de fotografias, raios-X e tomografias como uma medida da progressão da doença da alcaptonúria

3.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O risco de viés é apresentado na figura 31. Todos os desfechos primários foram considerados desfechos objetivos para a avaliação RoB 2.0 e apresentados em uma única figura. O estudo de Introne e colaboradores não informou o modelo de randomização adotado e levantou algumas preocupações, e o risco de viés devido à escolha do desfecho primário foi classificado como moderado para o domínio de seleção dos resultados reportados. Os demais estudos apresentaram baixo risco de viés para todos os domínios do instrumento RoB 2.0, indicando um baixo risco geral de viés dos estudos SONIA 1 e 2.

FIGURA 31: RoB 2.0 – Risco de Viés.



Legendas: Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés e círculos vermelhos representam alto risco de viés.
 D1: Viés no processo de randomização; D2: Desvios da intervenção pretendida; D3: Viés devido a dados faltantes;
 D4: Viés na aferição dos desfechos; D5: Viés no relato dos desfechos.
 Fonte: Mayrink et al. 2025.

4. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS

4.1 SUWANNARAT et al., 2025

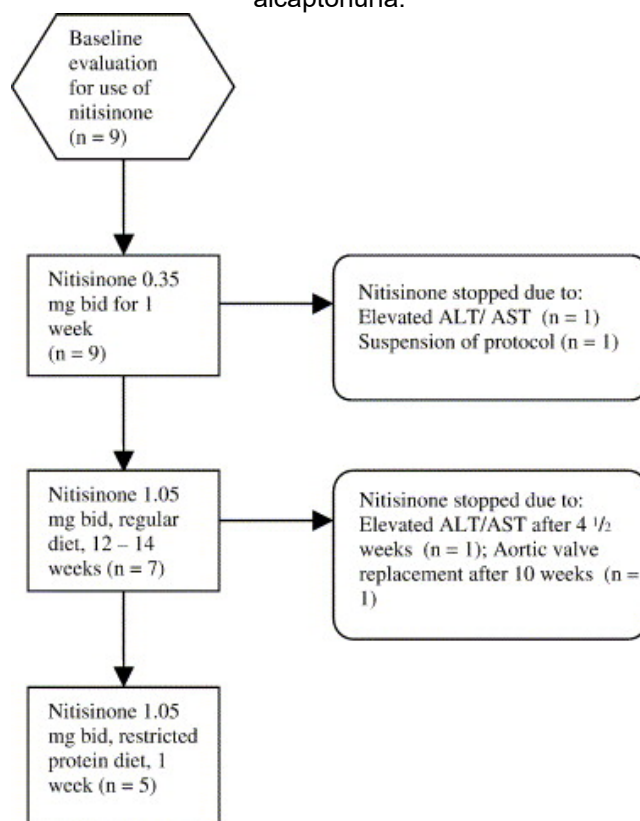
Esse estudo não registrado no Clinicaltrials.com (Suwannarat, 2005), investigou a segurança e a eficácia da nitisinona em reduzir o Ácido Homogentísico (HGA), por meio de um estudo aberto, em um único centro, com 9 pacientes com alcaptonúria (5 mulheres, 4 homens; 35-69 anos de idade) ao longo de 3 a 4 meses.

Suwannarat e colaboradores examinaram a segurança da administração de nitisinona em uma dosagem adequada para reduzir a excreção urinária de HGA, normalmente de 2 a 9 g/dia em pacientes com alcaptonúria, para 0,5 g/dia ou menos. A hipótese foi que essa redução significativa, se mantida por anos, poderia retardar a progressão da doença articular em pacientes com alcaptonúria. Também foi incorporada uma semana de dieta com redução proteica no protocolo para determinar se a restrição de tirosina e fenilalanina reduziria os níveis plasmáticos de tirosina em pacientes tratados com nitisinona. Essas investigações foram realizadas para fornecer uma base para futuros ensaios clínicos de nitisinona para a doença articular da alcaptonúria.

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional do *National Human Genome Research Institute*, do NIH. Todos os pacientes estavam previamente inscritos em um protocolo clínico para estudar a história natural da alcaptonúria (NCT00005909). O diagnóstico de alcaptonúria em dos 9 pacientes foi baseado no achado de excreção urinária de HGA na faixa de 1,9 a 9,0 g/dia (sendo que o normal seria, 10-100 mg/dia). Foram excluídos pacientes com ceratopatia, glaucoma não controlado e outros critérios de exclusão como problemas cardíacos, pulmonares e hepáticos.

Dos 9 pacientes, 4 abandonaram o estudo antes de sua conclusão, após 71, 5, 5 e 32 dias, e 5 concluíram todo o estudo, incluindo a última semana de uma dieta pobre em proteínas (Figura 32). Todos os pacientes precisaram do primeiro incremento na dosagem de nitisinona (de 0,35 a 1,05 mg bid), mas nenhum paciente precisou de um segundo incremento para reduzir a excreção urinária de HGA abaixo de 0,5 g/dia.

FIGURA 32: Fluxograma mostrando o curso do tratamento com nitisinona em 9 pacientes com alcaptonúria.



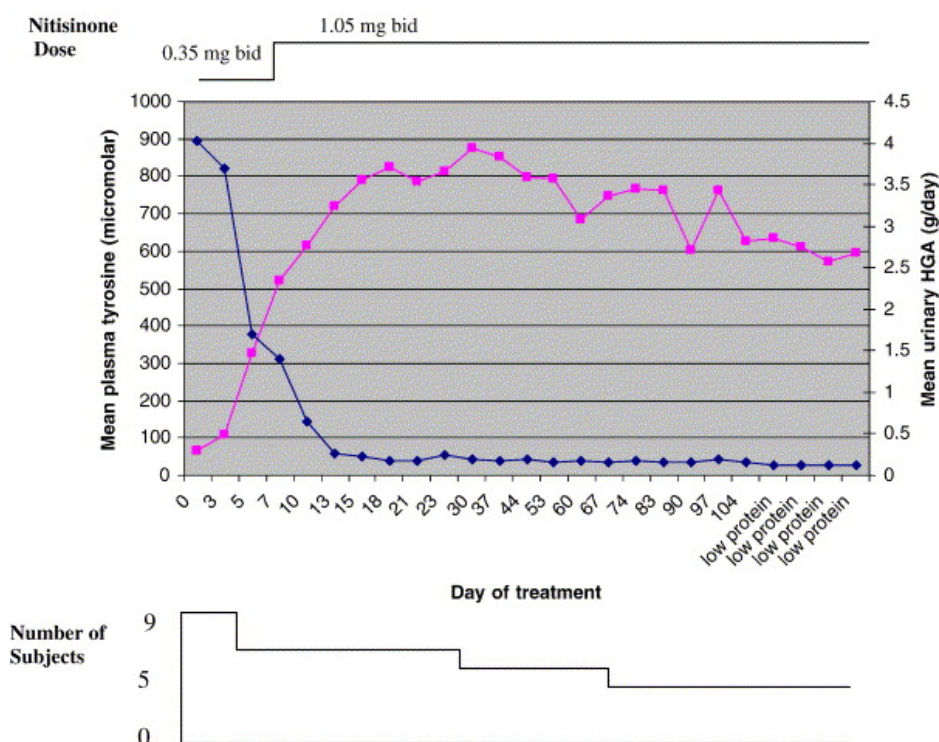
Legenda: ALT indica alanina transaminase; AST, aspartato transaminase.

Fonte: Suwannarat e colaboradores, 2005

A excreção urinária diária de HGA na linha de base antes do tratamento com nitisinona foi em média $4,0 \pm 1,8$ (SD) g/dia (normal, 10-100 mg/dia). Após receber nitisinona em uma dose de 0,35 mg bid por 7 dias, 7 pacientes apresentaram uma excreção média de HGA urinário de $1,4 \pm 1,0$ g/dia (Figura 33). Além desses 7 indivíduos, os pacientes 4 e 5 também receberam a menor dose de nitisinona, mas por apenas 5 dias. No paciente 4, isso produziu uma redução de 62% na excreção urinária de HGA, de 3,4 para 1,3 g/dia. No paciente 5, isso resultou em uma redução de 43% no HGA urinário, de 2,8 para 1,6 g/dia. Todos os nove pacientes mantiveram um nível de excreção diária de HGA acima de 0,5 g/dia enquanto recebiam 0,35 mg de nitisinona duas vezes ao dia. Em 7 pacientes, a dosagem de nitisinona foi aumentada no dia 8 para 1,05 mg bid; a excreção urinária média de HGA no dia 15 foi de $0,23 \pm 0,09$ g (Figura 33). Os 7 pacientes foram mantidos com a dosagem de 1,05 mg bid de nitisinona por 25 a 94 dias. Durante esse período, os níveis gerais de HGA urinário foram em média 223 ± 238 mg/dia em uma dieta regular. Cinco pacientes participaram da dieta de baixa proteína de uma semana e todos os cinco

apresentaram níveis mais baixos de HGA urinário durante esse período, com uma média de 124 F 42 mg/dia.

FIGURA 33: Níveis médios de tirosina no plasma e de ácido homogentísico urinário em pacientes com alcaptonúria tratados com nitisinona.



Fonte: Suwannarat et al, (2005).

Observa-se a diminuição significativa do ácido homogentísico urinário médio após a segunda semana, acompanhada de um aumento na concentração média de tirosina no plasma. Os efeitos salutareos subjetivos incluíram a diminuição da dor nas articulações e das necessidades de medicação e a melhora da mobilidade em 6 pacientes. Os achados incidentais foram o reconhecimento de uma urina de cor normal após algumas horas e cerúmen mais claro em 7 pacientes.

Em conclusão, a nitisinona em uma dosagem de 1,05 mg bid reduziu em 94% a excreção de ácido homogentísico urinário de pacientes com alcaptonúria. Quatro dos quatro pacientes com HGA plasmático detectável na linha de base apresentaram HGA indetectável após o tratamento com nitisinona; esse efeito foi associado ao aumento dos níveis de tirosina plasmática, mas com efeitos tóxicos mínimos. Especificamente, não complicações oftálmicas e neurológicas durante a terapia de curto prazo sem restrição de proteína na dieta. Entretanto, dois pacientes

com outros fatores de risco para hepatotoxicidade apresentaram níveis transitoriamente elevados de transaminase sérica. Ainda não foi determinado se a redução da produção diária de HGA para aproximadamente 200 mg é suficiente para retardar a progressão da ocronose em pacientes com alcaptonúria.

Estudos clínicos de longo prazo estão planejados para delinear os benefícios da nitisinona na redução da artrite e de outras complicações da alcaptonúria. O monitoramento rigoroso dos indivíduos tratados (Figura 34), com atenção especial à hepatotoxicidade, será fundamental para determinar o espectro completo dos efeitos colaterais.

FIGURA 34 – Representação da tabela de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com alcaptonúria na linha de base e após o tratamento com nitisinona.

Parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com alcaptonúria na linha de base e após o tratamento com nitisinona^a

Parâmetro	Linha de base (n= 9)	Dia 7 (n= 7)	Dia 18 (n= 7)	Dia 30 (n= 7)	Dia 60 (n= 6)	Dia 90 (n= 4)	Semana de dieta ^b (n= 5)
Toxicidade da córnea	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Ressonância magnética do cérebro	Normal						Normal
Peso (kg)	75.0 (60-111)			78.8 (62-110)	75.6 (63-109)		74.8 (62-108)
PA sistólica (mm Hg)	116 (103-145)	112 (98-128)	118 (92-134)	114 (95-146)	113 (90-146)	121 (98-134)	122 (94-127)
PA diastólica (mm Hg)	69 (48-86)	68 (45-88)	68 (49-86)	67 (53-87)	66 (53-82)	70 (62-78)	71 (63-82)
Frequência cardíaca (batimentos/min)	78 (61-98)	78 (64-90)	83 (70-92)	83 (63-98)	82 (64-92)	87 (84-88)	88 (80-95)
Hemoglobina (g/dL)	13.3 (11.5-15.1)	12.3 (10.8-13.6)	12.2 (11-13.3)	11.7 (10.7-13.2)	12.2 (11.1-14)	12.0 (10.4-13.6)	12.7 (11.4-13.9)
Glóbulos brancos (KG/LL)	5.6 (4.5-6.5)	6.0 (4.8-7.2)	6.6 (5.7-7.9)	6.3 (4.9-7.7)	6.8 (4.2-9.8)	5.7 (4.7-6.7)	6.1 (3.5-8.1)
Plaquetas (kg/mm ³)	216 (112-322)	246 (167-399)	248 (160-371)	238 (161-384)	262 (177-498)	257 (166-396)	214 (157-241)
ESR (mm/h)	20 (2-51)	29 (11-50)	31 (13-56)	29 (14-45)	26 (13-41)	27 (14-39)	28 (13-38)
Sódio (mmol/L)	139 (137-140)	139 (137-140)	138 (136-140)	138 (137-139)	139 (135-141)	140 (139-140)	138 (137-139)
Potássio (mmol/L)	4.2 (3.9-4.7)	4.3 (3.9-4.7)	4.4 (3.8-5.1)	4.2 (3.4-4.7)	4.3 (3.9-4.8)	4.3 (4-4.9)	4.1 (3.5-4.8)
CO ₂ total (mmol/L)	27 (25-31)	28 (27-30)	28 (24-30)	27 (25-30)	29 (26-30)	29 (27-32)	29 (25-30)
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.9)	0.75 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-0.8)	0.7 (0.7-0.8)
ALT (U/L)	20 (10-39)	27 (11-38)	30 (23-40)	46 (23-144)	27 (19-41)	29 (20-34)	28 (24-31)
AST (U/L)	22 (10-36)	25 (16-37)	25 (17-37)	29 (19-58)	22 (19-30)	25 (21-27)	23 (16-29)
Bilirrubina total (mg/dL)	0.9 (0.5-2.3)	0.6 (0.3-1.5)	0.7 (0.4-1.1)	0.7 (0.3-0.8)	0.7 (0.3-1.7)	0.5 (0.4-0.7)	0.6 (0.4-0.9)
Cálcio (mmol/L)	2.27 (2.16-2.41)	2.28 (2.19-2.37)	2.26 (2.17-2.33)	2.21 (2.14-2.33)	2.26 (2.12-2.35)	2.27 (2.21-2.34)	2.25 (2.12-2.39)
Fósforo (mg/dL)	3.9 (3.4-4.8)	4.1 (3.4-4.8)	4.4 (3.3-5.1)	4.1 (2.9-4.5)	4.1 (3.4-4.5)	4.3 (3.2-4.8)	4.3 (3.6-5.1)
Creatina quinase (U/L)	99 (34-183)	72 (29-125)	80 (27-121)	96 (43-155)	63 (22-99)	97 (57-133)	76 (25-113)

^a Os valores são médias com intervalos entre parênteses.

^b Proteína restrita a 40 g/dia.

Fonte: Suwannarat et al, (2005).

4.2. (NCT01390077) Nitisinone (NTBC) In Different Age Groups Of Patients With Alkaptonuria (2014)

Este Estudo de Intervenção Não Randomizada (EINR), aberto, incluiu 7 pacientes com alcaptonúria para determinar se doses mais altas de Nitisinona (NTBC) foram eficazes na redução adicional dos níveis de HGA enquanto mantém a tirosina em níveis aceitáveis. Os pacientes receberam doses variadas de NTBC (variando de 2 a 8 mg/dia) ao longo de 0,5 a 3,5 anos. O nível de HGA na urina, níveis plasmáticos de tirosina e de NTBC plasmático foram medidos

longitudinalmente em várias doses. O estudo sugere que as concentrações de tirosina estabilizaram e não atingiram níveis significativamente mais elevados à medida que as doses de NTBC aumentaram acima de 2 mg/dia, levando a uma queda significativa no HGA.

O estudo teve como objetivo explorar as diferenças relatadas relacionadas à idade na toxicidade da nitisinona e seus fundamentos farmacocinéticos e desenvolver um requisito terapêutico ideal para uma população-alvo de pacientes pré-sintomáticos. O efeito adicional de misturas de aminoácidos que excluam a tirosina será explorado para aproveitar a síntese proteica para evitar elevações do nível de tirosina que de outra forma limitariam a dosagem ideal de nitisinona. O estudo foi desenhado como intervenção de tratamento para pacientes e para encontrar a dosagem ideal de nitisinona para obter redução máxima nos níveis de ácido homogentísico e manter níveis seguros de tirosina. O objetivo a longo prazo na população-alvo de pacientes pré-sintomáticos é a prevenção dos efeitos característicos na cartilagem articular e nos tendões.

O desfecho primário desse EINR é a excreção do ácido homogentísico e o desfecho secundário é o nível de tirosina.

Os protocolos do estudo foram desenhados para se desenvolver um método para medição de nitisinona via espectrometria de massa em tandem (MS/MS); determinar se as diferenças entre adultos e crianças poderiam ser eliminadas empregando um regime de dosagem baseado em m^2 de área de superfície corporal em oposição a $po\text{r kg}$ de peso corporal, como os autores do estudo descobriram em um estudo recente sobre dicloroacetato; determinar a dosagem ideal para redução dos níveis urinários de ácido homogentísico e elevação mínima dos níveis plasmáticos de tirosina na população-alvo de pacientes pré-sintomáticos; determine as doses ideais de Tyrex para prevenir a hipertirosinemia e permitir a redução máxima do ácido homogentísico.

Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de alcaptonúria e excreção aumentada documentada de ácido homogentísico eram elegíveis; os critérios de exclusão incluíam anormalidades laboratoriais significativas não relacionadas à alcaptonúria ou comorbidades significativas, incluindo nível basal de tirosina acima de 250 mmol/mL; creatinina sérica basal, creatina quinase ou transaminases 2x o limite superior do normal; anemia basal ou trombocitopenia; participação atual em

outro ensaio experimental de medicação; mulheres grávidas ou amamentando; ceratopatia atual uso de lente de contato ou glaucoma não controlado; história de infarto do miocárdio ou arritmia; história de insuficiência pulmonar; doença psiquiátrica que pode interferir na adesão ou comunicação e malignidade ou hipertensão atual. Oito pacientes foram incluídos (duas mulheres e seis homens), embora apenas sete tenham participado do tratamento. A idade no momento da inscrição variou de 31 anos a 61 anos. Todos os pacientes apresentavam lesões artríticas nas articulações com a consequente dor. Quatro pacientes haviam passado por desbridamento artroscópico ou cirurgias de substituição de uma ou mais articulações. Foram realizados ecocardiogramas, radiografias, exame oftalmológico e exames laboratoriais de rotina. Foi iniciado o tratamento com 2 mg/dia de NTBC (uma vez ao dia), e os níveis de tirosina no plasma foram medidos uma semana e um mês depois. Análises químicas e hematológicas de rotina foram obtidas no terceiro mês e depois anualmente. As medições de tirosina plasmática, NTBC mínimo e HGA na urina de 12 horas foram obtidas nos meses 3 e 6 e depois a cada 6 meses, com maior frequência se a dose de NTBC fosse alterada. Os pacientes 1-3 foram monitorados ao longo de 3-3,5 anos, enquanto os pacientes 4-7 foram monitorados entre 0,5 e 1 ano (Figura 35).

FIGURA 35: Representação da tabela de concentração de tirosina e HGA por paciente no tempo.

	Pré-NTBC	1 mg de NTBC	2 mg de NTBC	4 mg de NTBC	6 mg de NTBC	8 mg de NTBC
Paciente 1 (3,5 anos)	56 (1,046)		460 (42) 8	465 (24) 8	510 (16 m) 113 (30... 13)	413 (19 m) 8
Paciente 2 (3,5 anos)	57 (1,465)	869 (6)	850 (126) 6	793 (48) 12 m	736 (18 m) 73 (34... 13)	
Paciente 3 (3 anos)	51 (1,025)		646 (101... 28) 36 m	734 (42) 1		
Paciente 4 (1 ano)	44 (1,251)		694 (121... 6) 4	775 (60) 4	654 (32) 1	
Paciente 5 (1 ano)	35 (2,192)		704 (22) 2	749 (16) 10 m		
Paciente 6 (6 meses)	47 (1,645)		664 (143) 3	706 (38) 3		
Paciente 7 (6 meses)	82 (2,357)		663 (238) 6			

Fonte: Gertsman et al, (2014).

Podemos observar as concentrações de tirosina e HGA (entre parênteses) são mostradas em mM para os sete pacientes diferentes após o tratamento com diferentes níveis de dose de NTBC. O tempo em meses (m) que cada paciente

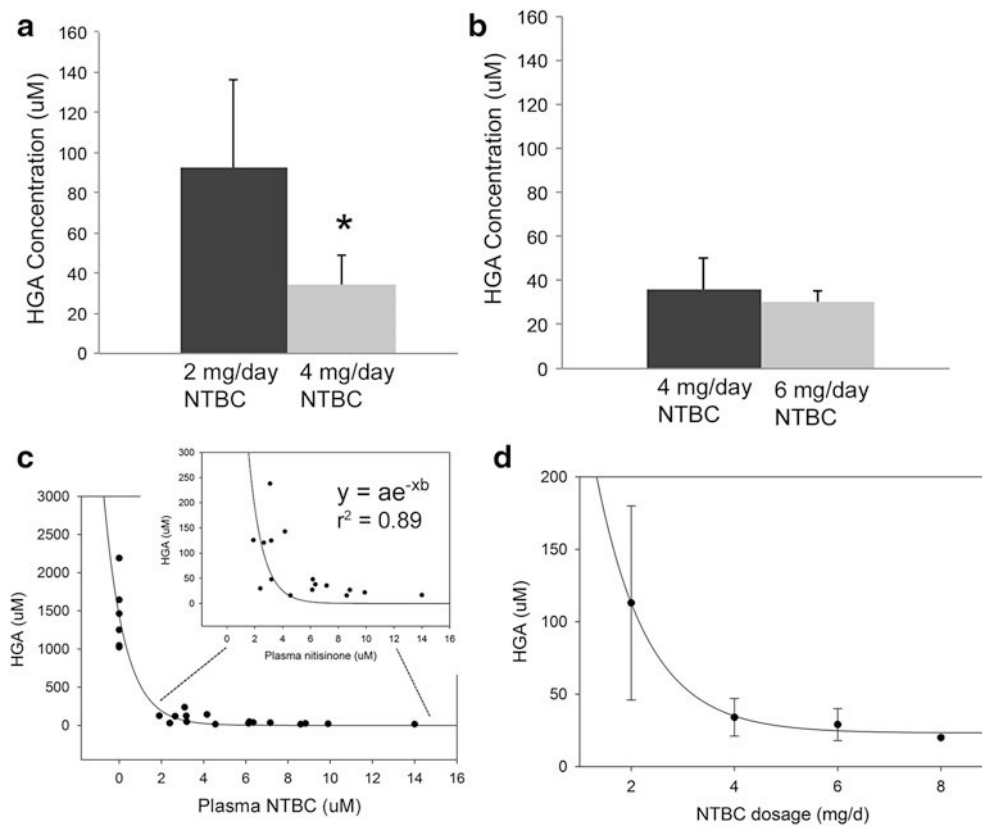
permaneceu no respectivo nível de dose é mostrado abaixo desses valores. Nos níveis de dose em que foram feitas várias medições (o tempo entre as medições repetidas variou para os sete pacientes e variou de 1 a 6 meses entre as medições), o desvio padrão é exibido. O tempo total que cada paciente foi monitorado no estudo é mostrado abaixo do número do paciente entre parênteses

Os estudos linha de base incluíram exames oftalmológicos, ecocardiograma, raios X de todas as articulações, ressonância magnética de articulações; histórico clínico e exames físicos com ênfase em articulações e tendões. Exames foram repetidos aproximadamente a cada 12 meses, dependendo da idade do paciente e da dose de nitisinona. Os pacientes foram atendidos a cada 3 meses durante o primeiro ano, depois em intervalos de 6 meses até o mês 36. O momento das visitas foi alterado em resposta a modificações nas doses de nitisinona e/ou Tyrex.

Com relação ao desfecho primário, Gertsman e colaboradores apresentaram os seguintes resultados. A redução média em HGA após uma dose de 2 mg/dia de NTBC foi de 93% (pré-NTBC: 1538 483 mM, 2 mg/dia NTBC: 110 70 mM). Seis dos sete pacientes inscritos foram avaliados posteriormente com uma dose de 4 mg e apresentaram um declínio adicional de 2,7 vezes nas concentrações médias de HGA (valor de $p < 0,05$ da análise do teste t pareado (Figura.36a). Três pacientes tiveram suas doses aumentadas para 6 mg/dia, e um desses pacientes teve sua dose aumentada posteriormente para 8 mg.

Embora os níveis de HGA tenham caído significativamente de uma dosagem de NTBC de 2 mg para 4 mg/dia, não houve alteração significativa ao aumentar para 6-8 mg/dia de NTBC nos três pacientes que tomaram essas doses mais altas. As concentrações plasmáticas de NTBC e os níveis de dose de NTBC foram correlacionados ao HGA na urina na figura (36c, d).

FIGURA 36: Concentrações de HGA medidas na urina.



Fonte: Gertsman et al, (2014).

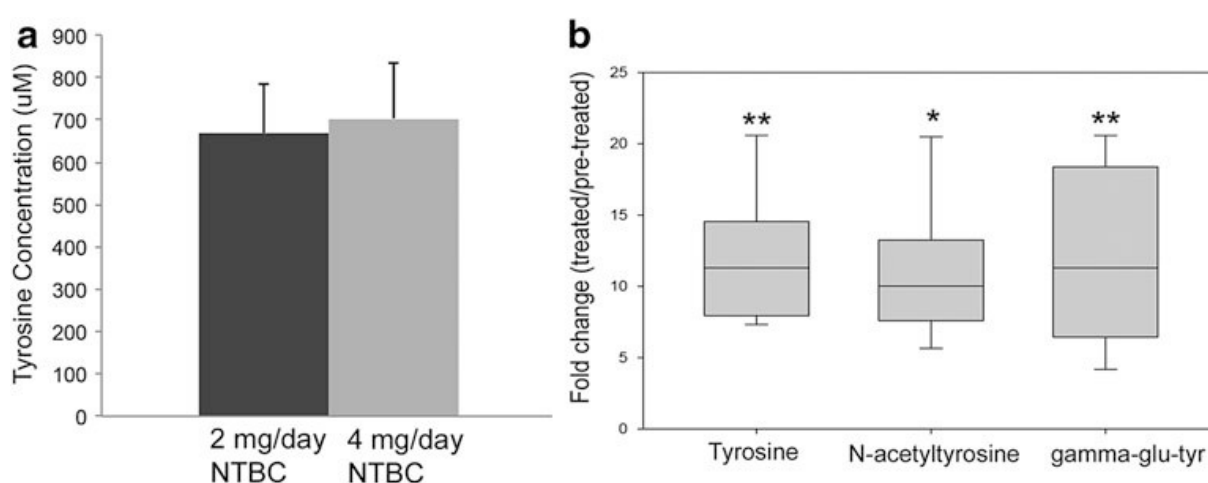
O Desfecho secundário do estudo de Gertsman e colaboradores era o nível de tirosina no plasma.

Conforme relatado em estudos anteriores, os níveis de tirosina aumentam drasticamente durante o tratamento com NTBC (SUWANNARAT et al. 2005; INTRONE et al. 2011). Houve um aumento médio de 13 vezes na tirosina do plasma pré-tratado para amostras após 2 mg de tratamento com NTBC. No entanto, quando as doses dos pacientes foram aumentadas para 4 mg, não houve uma alteração significativa nos níveis de tirosina, conforme mostrado na figura 37a (alteração média de 1,1 vezes, valor de $p > 0,05$ após a análise do teste t pareado). Embora houvesse apenas três pacientes nos quais os níveis de tirosina foram medidos em doses de NTBC >4 mg/dia, os níveis de tirosina não foram mais elevados nessas amostras.

Em quatro dos sete pacientes do estudo, os níveis de tirosina foram medidos com e sem o uso do suplemento Tyrex-2®, enquanto estavam no mesmo nível de dose de NTBC. Vários desses pacientes apresentaram uma diminuição na tirosina

plasmática com o uso do suplemento, enquanto em outros foi medido o contrário, sem significância estatística geral para a alteração nessa amostragem limitada. O paciente 3 passou a maior parte do estudo sem tomar o suplemento e não apresentou mais elevações na tirosina após a interrupção. São necessários mais estudos para determinar se o Tyrex-2® pode reduzir os níveis de tirosina, o que também pode exigir restrição alimentar para um efeito pronunciado.

FIGURA 37: Tirosina plasmática e metabólitos associados.



Fonte: Gertsman et al, (2014).

Com relação aos efeitos adversos, as medidas quantitativas de mobilidade articular, o cronose e outros sintomas não foram avaliadas no estudo, embora todos os pacientes tenham preenchido pesquisas curtas de saúde (SF-36) para avaliação da saúde geral, dor (*Brief Pain Inventory*) e interferência na vida. O paciente 1 relatou melhora significativa na ocronose dos dedos, enquanto o paciente 2 teve melhora significativa na dor da articulação do ombro, o que permitiu o cancelamento da cirurgia. Nenhum paciente relatou piora nas três categorias da pesquisa SF-36, enquanto cinco dos sete pacientes relataram melhora em pelo menos uma dessas categorias após o tratamento. As complicações relatadas incluíram irritação ocular em dois pacientes. Especificamente, o paciente 3 apresentou uma mancha de tirosina de 1.180 mM no sangue logo após o início do tratamento com NTBC e descreveu desconforto ocular, enquanto o paciente 2 teve uma recorrência de visão embaçada, mas não teve a tirosina medida durante esse episódio. Ambos os pacientes foram temporariamente colocados em doses mais baixas de NTBC, bem

como de Tyrex-2®, e não apresentaram mais complicações ou níveis de tirosina superiores a 800 mM. Um terceiro paciente (paciente 1) apresentou desconforto abdominal com 8 mg/dia de NTBC, que foi resolvido ao retornar para 6 mg/dia.

Neste estudo, Gertsman e colaboradores demonstram que houve uma alteração insignificante nas concentrações plasmáticas de tirosina em pacientes que receberam uma dose de 4 mg/dia em comparação com uma dose de 2 mg/dia de NTBC, enquanto o HGA diminuiu mais 2,7 vezes. Nos três pacientes que doses de 6 mg/dia ou mais, no entanto, houve pouca alteração adicional nos níveis de HGA, e os níveis de tirosina continuaram praticamente inalterados. Embora o estudo tenha monitorado uma coorte limitada de pacientes, os dados sugerem que, embora tenha havido utilidade adicional na prescrição de 4 mg/dia de NTBC, houve pouco ou nenhum benefício para doses mais altas na obtenção da redução de HGA. Não houve alteração significativa nas concentrações plasmáticas de tirosina nos seis pacientes que tiveram as doses de NTBC aumentadas em relação à dose inicial de 2 mg/dia.

A metabolômica não direcionada revelou dois produtos não relatados anteriormente do excesso de tirosina em pacientes com alcaptonúria, a *N*-acetiltirosina e a γ -glutamiltirosina, que tiveram alterações semelhantes de intensidade de pico como a própria tirosina após o tratamento com NTBC. Os dados mostram que não há mudança de equilíbrio entre a tirosina e as concentrações dessas formas derivadas à medida que os níveis de tirosina no plasma aumentam, pois suas alterações de dobra são praticamente idênticas.

Com o aumento da dosagem de 2 para 4 mg/dia, parece haver uma inibição enzimática adicional, com uma redução média adicional de 2,4% na HGA em relação aos níveis pré-tratamento.

4.3. RANGANATH L. NITISINONE ARRESTS OCHRONOSIS AND DECREASES RATE OF PROGRESSION OF ALKAPTONURIA: EVALUATION OF THE EFFECT OF NITISINONE IN THE UNITED KINGDOM NATIONAL ALKAPTONURIA CENTRE; 2018

Nesse estudo observacional em 39 pacientes, 2 mg de nitisinona diária inibiram a ocronose e retardaram significativamente a progressão da AKU em um

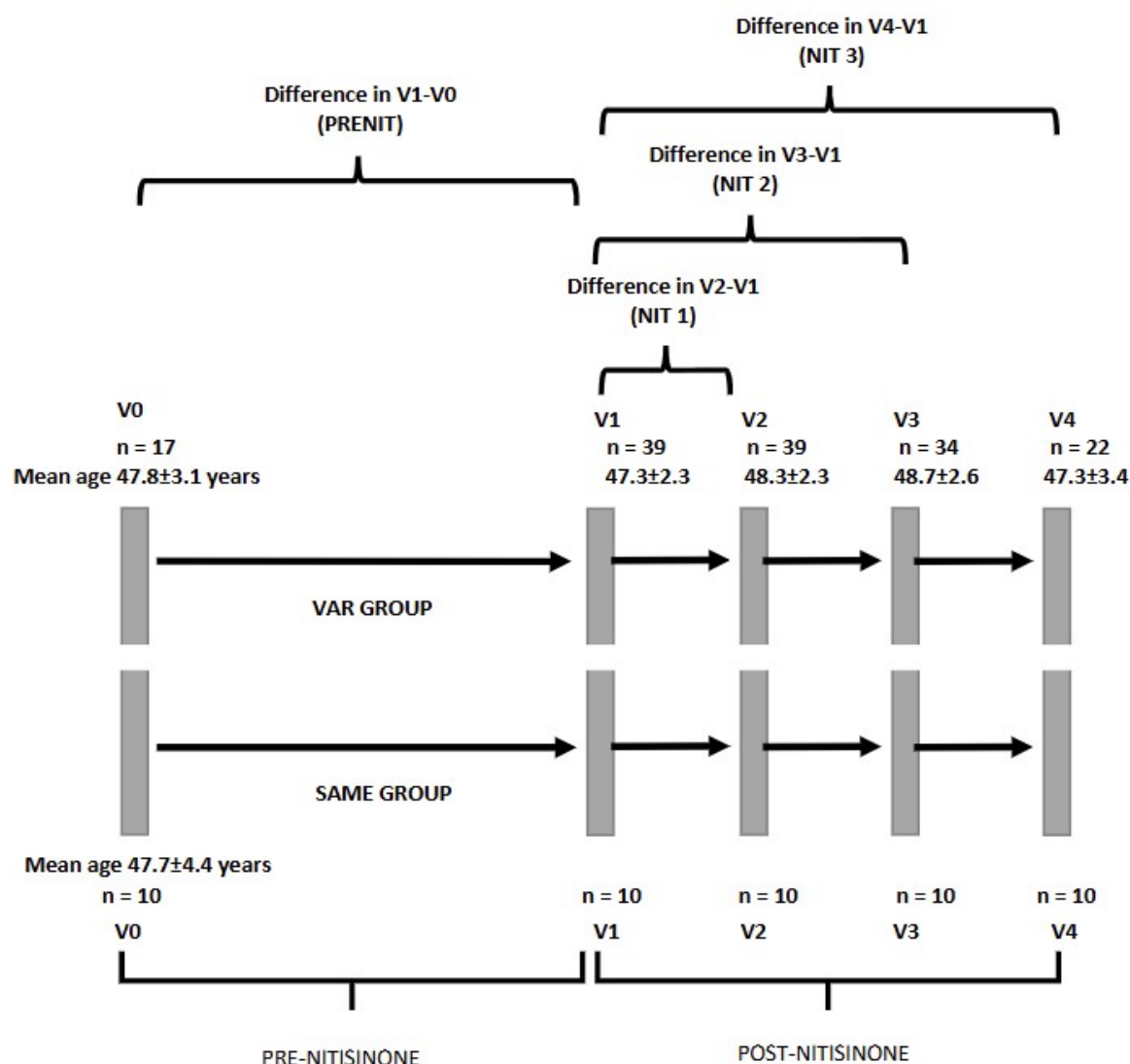
período de três anos. Trinta e nove pacientes com AKU compareceram ao National AKU Centre (NAC) em Liverpool para avaliações e tratamento. Todos os pacientes eram elegíveis para receber nitisinona e, portanto, não houve randomização da intervenção do tratamento. No entanto, um grupo de pacientes foi acompanhado por um período quase igual antes e depois do tratamento com nitisinona, minimizando o viés. Os autores acreditam que o tratamento da analgesia no NAC não foi um fator de confusão na análise dos resultados.

Ranagath et al., relataram uma redução de HGA urinário que variou de 80 a 90% no grupo de pacientes tratados com nitisinona (2 mg por dia). Eles tiveram três casos comprovados de ceratopatia de tirosina na córnea e, em seguida, propuseram um protocolo de restrição de proteínas: 0,9 g/kg de peso corporal para valores de tirosina entre 501 e 700, para 0,8 g/kg de peso corporal para valores entre 701 e 900, e trocas adicionais de refeições sem fenilalanina/tirosina são usadas para níveis > 900.

Apesar de algumas limitações, os dados de Raganath et al., mostram que 2 mg de nitisinona diária diminui a progressão clínica da AKU durante o período de três anos. Demonstraram pela primeira vez que a nitisinona não apenas diminui a HGA na AKU, mas também reduz a taxa de progressão do que se acredita ser uma doença irreversível. Também mostram pela primeira vez que a nitisinona interrompe a ocronose, a causa do dano tecidual na AKU.

A nitisinona foi iniciada em V1 ou na linha de base (Figura 38). Trinta e nove, 34 e 22 pacientes com AKU completaram 1, 2 e 3 anos de monitoramento, respectivamente (V2, V3 e V4) no grupo VAR. Dezesete pacientes também compareceram a uma visita pré-baseline (V0) no grupo VAR. Entre os 39 pacientes, um subgrupo dos mesmos dez pacientes compareceu às visitas V0, V1, V2, V3 e V4, constituindo o grupo SAME. A gravidade da AKU foi avaliada pelo cálculo do AKU Severity Score Index (AKUSSI), permitindo a comparação entre as fases de tratamento pré-nitisinona e nitisinona. Entre os 39 pacientes, um subgrupo dos mesmos dez pacientes compareceu às visitas V0, V1, V2, V3 e V4, constituindo o Grupo SAME; a duração entre a V0 e a V1 foi de $36,7 \pm 2,2$ meses. Depois disso, o comparecimento ao NAC foi uma vez por ano.

FIGURA 38: Visitas dos pacientes no Serviço Nacional de Alcaptonúria.



Fonte: Ranganath et. al., (2018).

A visita V0 do grupo VAR consistiu nos 10 pacientes do grupo SAME mais sete pacientes adicionais que compareceram ao NAC duas vezes sem receber nitisinona. O SAME refere-se a dez pacientes que participaram do estudo de pesquisa entre 2008 e 2011. V1, V2, V3 e V4 com visitas anuais ao NAC. NIT 1, NIT 2 e NIT 3 referem-se aos escores de alteração por paciente por ano após um, dois e três anos de terapia com nitisinona. O número de pacientes em cada grupo, sua idade média e os anos de acompanhamento também são mostrados na figura anterior.

As alterações nas pontuações entre V0 e V1, V1 e V2, V1 e V3 e V1 e V4

representam o acompanhamento sem nitisinona, bem como um, dois e três anos de terapia com nitisinona, denominados PRENIT, NIT 1, NIT 2 e NIT 3, respectivamente.

As avaliações e investigações detalhadas na tabela 14 foram realizadas utilizando o AKUSSI. O AKUSSI foi desenvolvido durante um estudo sobre a AKU (número 07/Q1002/111 do Comitê de Ética em Pesquisa do Reino Unido). A planilha AKUSSI é dividida em 3 categorias: 1 CLIN – (itens clínicos) - Ocronose de ouvido e olhos (conjuntival superficial e escleral profunda), cálculos (renais, prostáticos), osteopenia, fratura, rupturas (tendão/ligamento/músculo), doença da válvula aórtica e deficiência auditiva; 2 JOINT (articulações) - escores de dor e cintilografia em 14 áreas articulares, artroscopia e substituições de articulações; e 3 SPINE – (Coluna) - escores de dor e cintilografia em 6 áreas, incluindo a coluna vertebral, púbis e costelas.

A soma das pontuações CLIN, JOINT e SPINE constitui a categoria ALL. Não há pontuação máxima, pois algumas características, como fraturas, não são finitas. Cada episódio de cálculo renal, doença das válvulas aórticas (estenose leve, moderada e grave, bem como esclerose), pontuação T igual ou inferior a - 1.1 para osteopenia, escore para cifose dado se o ângulo de Cobb fosse maior que 30° e escore para escoliose dado se o ângulo de Cobb fosse maior que 10°; além disso, algumas características como insuficiência cardíaca, doença de Parkinson, fibrilação atrial, outras arritmias cardíacas, derrames, pigmento da pele, pigmento dos dentes, pigmento do ouvido médio, pigmento da laringe e pedra salivar foram excluídas para melhorar a consistência.

TABELA 14 – AKUSSI.

AKUSSI 2018		
Sintoma	Teste/Exame	Pontuação
AKUSSI CLÍNICO		
Ocronose ocular olho direito nasal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Ocronose ocular olho esquerdo nasal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Olho esquerdo temporal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Olho direito temporal	Foto	1, 2 e 3 pontos para pigmentação conjuntival leve, moderada e acentuada
Ocronose da orelha direita	Foto	2 e 4 pontos para pigmentação conjuntival leve e acentuada
Ocronose da orelha esquerda	Foto	2 e 4 pontos para pigmentação conjuntival leve e acentuada
Pedra na próstata	Ultrassonografia/Exame clínico	4 por episódio
Pedra nos rins	Ultrassonografia/Exame clínico	4 por episódio
Ostopenia	CT – Desintometria	4
Deficiência auditiva	Exame clínico/Histórico	4
Pedra na próstata (4 por episódio)	Ultrassonografia/Exame clínico	4 por episódio
Esclerose aórtica (6)	ECHO	6
Esclerose aórtica	ECHO	Leve 4; moderada 6, grave 8
Fratura (8 por fratura)	Exame clínico/Histórico	8 por fratura
Ruptura Muscular	Exame clínico/Histórico	8 por fratura
AKUSSI ARTICULAÇÕES		
Pontuação de DOR NAS ARTICULAÇÕES – 14 grandes áreas articulares	Exame clínico/Histórico	1 para cada grande área articular, 14 grandes áreas articulares
Escore de articulações do exame cintilográfico – 14 áreas de articulações grandes	PET SCAN	2 para cada grande área articular, 14 grandes áreas articulares

Número de artroscopias	Exame clínico/Histórico	2 para cada
Número de substituições de articulações	Exame clínico/Histórico	4 para cada
AKUSSI COLUNA		
Escore de dor na coluna	Exame clínico/Histórico	2 para cada: cervical, torácica, lombar e sacroilíaca
Escore cintilográfico da coluna vertebral (6 áreas)	PET SCAN	Pontos para cada área; sínfise púbica, costochondral, lombar, torácica, cervical, sacroilíaca
Cifose	Raio X	4
Escoliose	Raio X	4
SOMA DE TODOS OS AKUSSI: CLÍNICO, ARTICULAÇÕES E COLUNA		

Fonte: Adaptado de Ranganath e colaboradores, 2018.

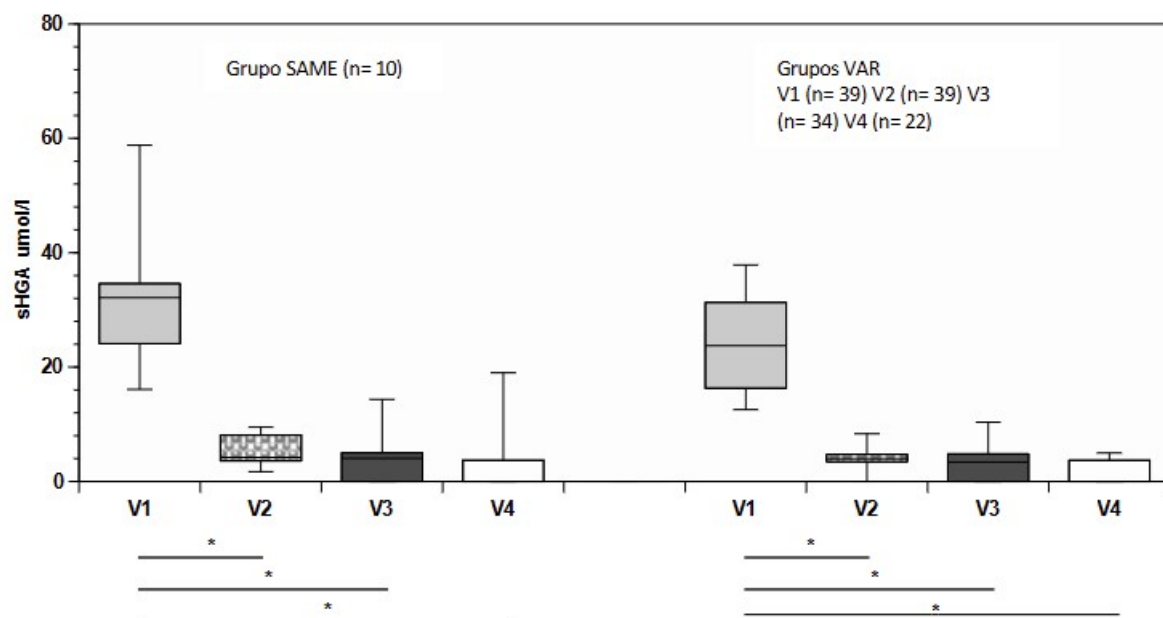
O AKUSSI é uma ferramenta semiquantitativa baseada na pontuação categórica e parcialmente contínua das principais características da AKU. A nitisinona foi iniciada no dia 3 da V1. Amostras de plasma em jejum e de urina de 24 horas foram coletadas nos dias 2 e 4 e os pacientes receberam alta com nitisinona 2 mg em dias alternados. O plasma em jejum e a urina de 24 horas foram coletados no mês 3 pós-nitisinona antes de os pacientes iniciarem a nitisinona 2 mg por dia e no mês 6 pós-nitisinona. O soro em jejum e a urina de 24 horas foram coletados posteriormente em V2, V3 e V4. Terapias de suporte, como analgesia (incluindo bloqueios neuromusculares) e orientação sobre estilo de vida, também foram fornecidas no NAC. Portanto, os escores AKUSSI para ARTICULAÇÃO, ESPINHA e TUDO também foram calculados sem os escores de dor (JOINTNP: NP significa sem escores de dor, SPINENP e ALLNP) para determinar se esses tratamentos afetaram os resultados.

A fisioterapia reforçou os exercícios apropriados para apoiar a função ideal. O gerenciamento dietético, garantindo a ingestão ideal de proteínas, foi empregado para minimizar a tirosinemia pós-nitisinona. A análise estatística foi realizada com múltiplos dados das visitas submetidos repetidas vezes à variância ANOVA, e os dados não pareados a ANOVA com correção post hoc para comparação múltipla, conforme apropriado (Tukey Kramer).

Todos os pacientes apresentaram aumento de HGA na urina, confirmando o diagnóstico de AKU na V1. As concentrações de u-HGA24 diminuíram de 80,2 a

93,9% em todas as visitas de acompanhamento em comparação com a V1 para os grupos SAME e VAR ($p<0,01$) (Figura 39).

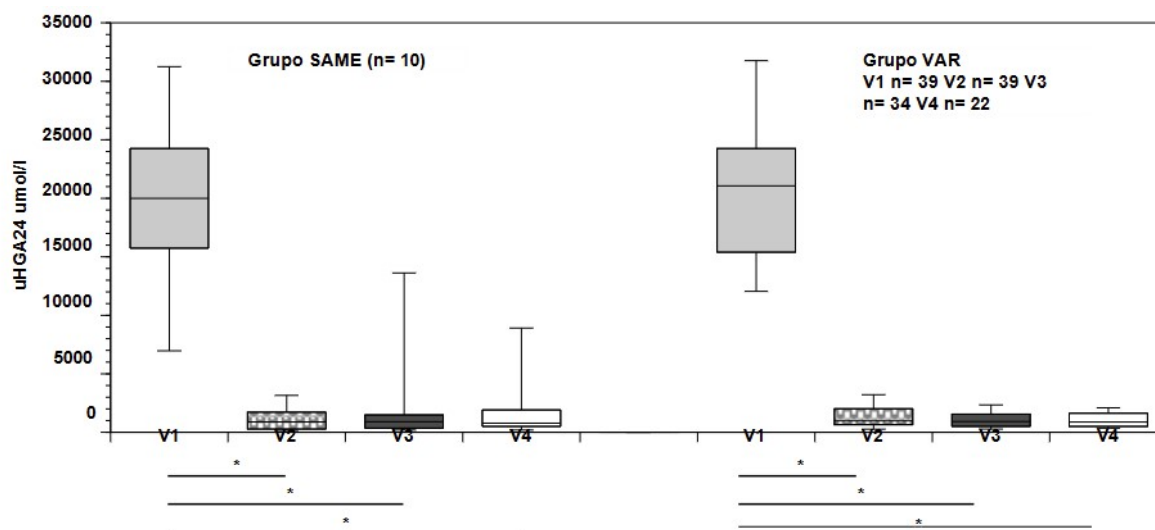
FIGURA 39: Concentrações de s-HGA nos grupos SAME e VAR, pré e pós-nitisinona.



Fonte: Ranganath et. al., (2018).

Da mesma forma, o s-HGA diminuiu de 80,2 a 89,3% nas visitas de acompanhamento em comparação com a V1, respectivamente, nos grupos SAME e VAR ($p<0,01$; Figura 40).

FIGURA 40: Concentrações de u-HGA24 nos grupos SAME e VAR, pré e pós-nitisinona.



Nas figuras 39 e 40, os escores são mostrados como gráficos de caixa com intervalo interquartil. O nível de significância dos resultados é mostrado como $*p<0.001$.

Fonte: Ranganath et. al., (2018).

Na linha de base (Figura 41), foram observados os seguintes números de eventos (entre parênteses) no grupo SAME: pedra na próstata (1), pedras nos rins (2), osteopenia (10), fraturas (9), ruptura de tendão (0), ruptura muscular (3), ruptura de ligamento (5), esclerose aórtica (5), estenose aórtica (3), perda auditiva (4) e substituições de articulações (12). Houve um aumento significativo nas categorias.

FIGURA 41: Representação da tabela números de eventos na categoria AKUSSI clínico sem alteração de pigmento nos estudos SAME e Grupos VAR.

	MESMO GRUPO					GRUPO VAR				
	V0 (n= 10)	V1 (n= 10)	V2 (n= 10)	V3 (n= 10)	V4 (n= 10)	V0 (n= 17)	V1 (n= 39)	V2 (n= 39)	V3 (n= 34)	V4 (n= 22)
Pedra na próstata	1	1	1	1	1	5	13	13	11	5
Pedra renal	2	2	2	2	2	6	6	6	7	6
Osteopenia	7	10	10	10	9	11	27	27	27	14
Fratura	7	9	10	11	14	9	21	24	23	21
Ruptura de tendão	0	0	0	0	0	1	5	7	6	0
Ruptura muscular	3	3	3	3	3	5	5	7	8	5
Ruptura de ligamento	4	5	5	5	5	6	8	8	8	6
Esclerose aórtica	3	5	4	4	4	6	14	12	10	8
Estenose aórtica leve	1	2	3	2	2	2	3	5	6	3
Estenose aórtica moderada	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
Estenose aórtica grave	0	1	1	1	1	0	2	2	1	1
Deficiência auditiva	3	4	4	5	5	4	11	11	12	10
Artroplastia	6	12	15	17	17	12	36	39	43	33

Fonte: Ranganath et. al., (2018).

As variáveis articulação, articulação sem dor, coluna, tudo e tudo sem dor entre V0 e V1 (Figura 42). As categorias clin e a coluna sem dor apresentou uma tendência semelhante comparações V0 e V1. Nenhuma das outras comparações foi significativa.

FIGURA 42: Representação da tabela Grupos SAME e VAR mostrando as pontuações [média (SEM)] para os vários componentes do AKUSI.

SAME PATIENT NUMBER GROUP (SAME) (n = 10) [Mean(SEM)]					
Categories	V1	V0	V2	V3	V4
CLIN	40.3 (7.7)	31.6 (6.3)	40.2 (8.3)	40.4 (8.7)	42.7 (10.7)
JOINT	25.9 (3.4)	19.1 (3.0)*	28.5 (2.8)	28.1 (2.7)	27.5 (3.5)
JOINT WITHOUT PAIN	20.0 (2.5)	14.0 (2.2)*	22.6 (2.5)	22.8 (2.6)	22.2 (2.9)
SPINE	26.0 (2.8)	19.2 (2.9)*	27.2 (3.2)	28.2 (3.3)	27.4 (3.3)
SPINE WITHOUT PAIN	20.8 (2.1)	16.0 (2.6)	22.0 (2.5)	22.4 (2.4)	22.0 (2.7)
ALL	92.2 (12.6)	69.8 (11.0)**	95.9 (12.8)	96.7 (13.3)	97.6 (15.8)
ALL WITHOUT PAIN	82.1 (11.0)	61.5 (10.1)**	84.8 (11.5)	85.6 (12.2)	86.9 (14.7)
VARIABLE PATIENT NUMBER GROUP (VAR) [Mean(SEM)] (mean and SEM for any V category are different in each column)					
Categories	V1 vs V0 (n=17)	V1 vs V2 (n=39)	V1 vs V3 (n=34)	V1 vs V4 (n=22)	
CLIN	39.7(5.9) vs 32.5 (5.3)	29.5 (3.3) vs 29.6 (3.5)	29.9 (3.5) vs 31.2 (3.8)	28.9 (4.5) vs 31.1 (5.5)	
JOINT	26.8(3.2) vs 20.6 (3.1)	22.0 (1.9) vs 22.6 (1.9)	21.4 (2.1) vs 25.1 (1.9)	22.5 (2.9) vs 24.3 (3.2)	
JOINT WITHOUT PAIN	20.8(2.7) vs 16.0 (2.6)	16.5 (1.4) vs 17.3 (1.5)	16.5 (1.6) vs 19.8 (1.5)	17.4 (2.2) vs 19.2 (2.6)	
SPINE	26.0(2.5) vs 20.2 (2.7)	24.6 (1.8) vs 24.7 (1.9)	24.4 (2.0) vs 26.2 (2.1)	22.9 (2.7) vs 24.5 (3.0)	
SPINE WITHOUT PAIN	20.5(1.9) vs 16.7 (2.2)	20.1 (1.4) vs 20.4 (1.5)	20.0 (1.6) vs 21.3 (1.7)	18.7 (2.2) vs 19.8 (2.4)	
ALL	92.5(10.3)vs73.5(9.8)*	76.1 (6.0) vs 77.0 (6.1)	75.6 (6.5) vs 82.5 (6.6)	74.3 (8.9) vs 79.9 (10.1)	
ALL WITHOUT PAIN	80.2 (9.0) vs 64.5 (8.7)	66.0 (5.2)vs 67.3 (5.5)	66.4 (5.7)vs 72.3 (5.9)	65.0 (7.7) vs 70.1 (9.1)	

(todas as comparações com V1, ANOVA de medidas repetidas; n=10; comparação múltipla de Tukey Kramer), *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001, **** p<0,0001. A média e o SEM para qualquer categoria de VAR são diferentes em cada coluna).

Fonte: Ranganath et. al., (2018).

A mudança de escore por paciente ao mês mostrou valores mais baixos para NIT-1, NIT-2 e NIT-3 em comparação com a PRÉ-NIT nas categorias CLIN, ALL e ALL SEM DOR. Essas comparações mostraram uma tendência similar de redução do PRE-NIT para o NIT-3 em todas as outras categorias. A mudança nos escores combinados de pigmentação do ouvido e dos olhos foi menor durante o uso da nitisinona (Figura 43).

FIGURA 43. Representação da tabela Grupos SAME e VAR mostrando os escores de alteração por paciente por mês (média± SEM) para os vários componentes do AKUSI.

SAME PATIENT NUMBER GROUP (SAME) (n = 10)			
Categories	PRENIT vs NIT 1	PRENIT vs NIT 2	PRENIT vs NIT 3
CLIN	0.249 (0.08) vs 0.002 (0.08)***	0.249 (0.08) vs 0.004 (0.06)***	0.249 (0.08) vs 0.067 (0.1)**
JOINT	0.206 (0.08) vs 0.192 (0.12)	0.206 (0.08) vs 0.088 (0.05)	0.206 (0.08) vs 0.041 (0.03)
JOINT WITHOUT PAIN	0.180 (0.07) vs 0.208 (0.09)	0.180 (0.07) vs 0.115 (0.06)	0.180 (0.07) vs 0.06 (0.03)
SPINE	0.192 (0.06) vs 0.104 (0.17)	0.192 (0.06) vs 0.09 (0.08)	0.192 (0.06) vs 0.039 (0.05)
SPINE WITHOUT PAIN	0.134 (0.04) vs 0.100 (0.15)	0.134 (0.04) vs 0.067 (0.07)	0.134 (0.04) vs 0.033 (0.05)
ALL	0.647 (0.14) vs 0.294 (0.17)*	0.647 (0.14) vs 0.184 (0.10)**	0.647 (0.14) vs 0.146 (0.13)**
ALL WITHOUT PAIN	0.561 (0.11) vs 0.306 (0.15) *	0.561 (0.11) vs 0.186 (0.11)**	0.561 (0.11) vs 0.159 (0.14)***
VARIABLE PATIENT NUMBER GROUP (VAR)			
Categories	PRENIT vs NIT 1 n=17 vs 39	PRENIT vs NIT 2 n=17 vs 34	PRENIT vs NIT 3 n=17 vs 22
CLIN	0.221 (0.06) vs 0.016 (0.05)	0.221 (0.06) vs 0.053 (0.04)	0.221 (0.06) vs 0.061 (0.05)
JOINT	0.188 (0.06) vs 0.045 (0.06)	0.188 (0.06) vs 0.156 (0.04)	0.188 (0.06) vs 0.051 (0.03)
JOINT WITHOUT PAIN	0.159 (0.05) vs 0.066 (0.04)	0.159 (0.05) vs 0.135 (0.03)	0.159 (0.05) vs 0.053 (0.03)
SPINE	0.183 (0.05) vs 0.013 (0.06)	0.183 (0.05) vs 0.078 (0.03)	0.183 (0.05) vs 0.043 (0.03)
SPINE WITHOUT PAIN	0.273 (0.06) vs 0.026 (0.04)	0.273 (0.06) vs 0.054 (0.03)	0.273 (0.06) vs 0.031 (0.03)
ALL	0.591 (0.13) vs 0.074 (0.1)**	0.591 (0.13) vs 0.287 (0.06)	0.591 (0.13) vs 0.154 (0.07)*
ALL WITHOUT PAIN	0.485 (0.11) vs 0.108 (0.08)*	0.485 (0.11) vs 0.243 (0.06)	0.485 (0.11) vs 0.141 (0.08)

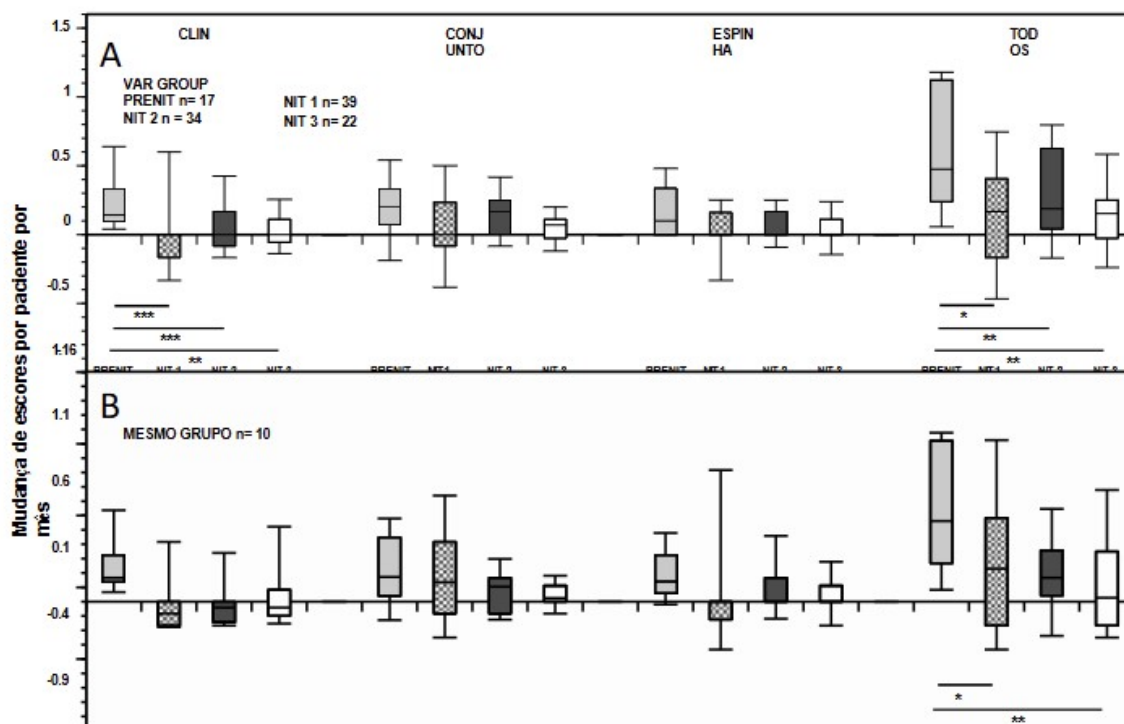
(ANOVA de medidas repetidas; n=10; comparação múltipla de Tukey Kramer), *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Fonte: Ranganath et. al., (2018).

Na linha de base (Figura 44), os seguintes números de eventos (entre parênteses) foram observados no grupo VAR: pedra na próstata (13), pedras nos rins (6), osteopenia (27), fraturas (21), ruptura de tendão (5), músculo ruptura (5), ruptura de ligamento (8), esclerose aórtica (14), estenose aórtica (6), perda auditiva (11) e substituições de articulações (36). Houve um aumento significativo na categoria ALL entre V0 e V1, embora um padrão semelhante tenha sido observado para outras categorias entre V0 e V1. Não houve evidência de diferenças em outras

comparações, incluindo V2, V3 e V4.

FIGURA 44: Componentes dos escores de alteração do AKUSI.



(A) Alteração dos Escores por paciente por mês no grupo SAME (n=10).

Os escores são mostrados como boxplots com intervalo interquartil. Os níveis de significância dos resultados são mostrados como * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

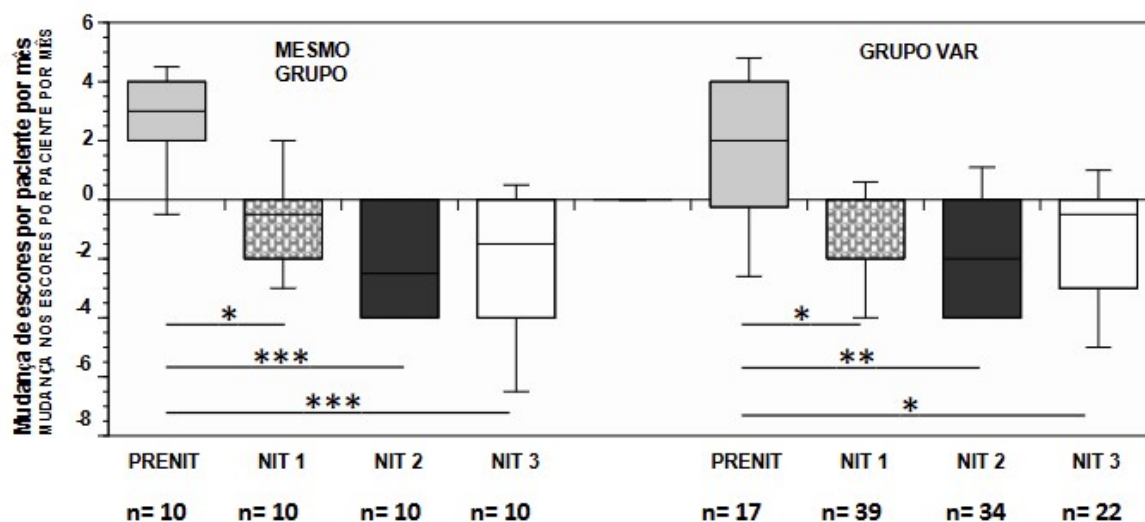
(B) Alteração dos escores grupo VAR (n variável).

Os escores são mostrados como boxplots com intervalo interquartil. Os níveis de significância dos resultados são mostrados como * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

A alteração da pontuação tende a ser mais lenta após o uso da nitisinona, tanto no grupo SAME quanto no grupo VAR, nas categorias CLIN, JOINT, SPINE e ALL.

A alteração da pontuação por paciente por mês apresentou valores mais baixos com NIT-1, NIT-2 e NIT-3 em comparação com PRE-NIT em quase todas as categorias. As comparações foram significativamente diferentes (Tabela 3) entre o NIT-1 e o PRE-NIT para as categorias TODOS e TODOS SEM DOR; da mesma forma, foram observadas diferenças significativas entre o NIT-3 e o PRE-NIT para a categoria TODOS. A mudança nos escores combinados de pigmentação do ouvido e dos olhos foi menor durante o uso da nitisinona (Figura 45).

FIGURA 45: Alteração nos escores combinados de ocronose ocular e auditiva por paciente por mês nos grupos SAME e VAR nas categorias PRENIT, NIT 1, NIT 2 e NIT 3.



Diminuição significativa na taxa de alteração observada após anos de uso de nitisinona (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

Fonte: Ranganath et. al., (2018).

Em geral, a principal descoberta é uma mudança consistente em CLIN, JOINT, JOINT NP, SPINE, SPINENP, ALL e ALLNP na mesma direção, indicando uma progressão mais lenta após a nitisinona nos grupos SAME e VAR. As alterações nos grupos SAME e VAR foram descritas em detalhes. Apesar da alta prevalência das características da doença, devido ao fato de o número de pacientes não ser grande e à imprevisibilidade dos eventos, a incidência de novos eventos, como fraturas, rupturas, cálculos renais e substituições de articulações, é baixa. A idade média dos grupos foi de aproximadamente 48 anos em todas as categorias e comparável nos grupos SAME e VAR.

Na análise de alteração da pontuação PRENIT, a principal descoberta é o aumento consistente do AKUSSI entre as comparações V0 e V1 em todas as categorias. Isso sugere a progressão da AKU em pacientes que não usam nitisinona. Vale ressaltar que nenhuma das outras categorias de AKUSSI apresentou uma diferença significativa em qualquer visita de acompanhamento depois que os pacientes iniciaram o tratamento com nitisinona, tanto no grupo SAME quanto no grupo VAR. Isso sugere que a nitisinona 2 mg por dia está tendo um efeito semelhante em retardar a progressão da AKU tanto no grupo SAME

quanto no grupo VAR. I

A constatação de uma taxa significativa e progressivamente mais lenta de alteração da pontuação AKUSSI por paciente por mês durante o tratamento com nitisinona, sendo que quanto maior a duração do uso de nitisinona, maior a diminuição da taxa de alteração por paciente por mês, tanto no grupo SAME quanto no grupo VAR. A alteração nos escores combinados de ocronose ocular e auditiva foi menor após a nitisinona, tanto no grupo SAME quanto no grupo VAR.

As diferenças nas pontuações ALL AKUSSI entre V0 e V1 nos grupos SAME ($p<0,01$) e VAR ($p<0,05$) foram significativas. Para traduzir essas alterações em termos de significância clínica, a alteração da pontuação total entre as pontuações V0 e V1 nos grupos SAME e VAR foram, respectivamente, 224 e 278,8, hipoteticamente equivalentes a 56 (5,6 por paciente) e 69,7 (4,1 por paciente) substituições de articulações [ou 18,7 (1,87 por paciente) e 23,2 (1,36 por paciente) casos graves de estenose aórtica ou outros equivalentes de características da

doença] sem tratamento com nitisinona. Após três anos de tratamento com nitisinona, a alteração da pontuação total entre V0 e V1 nos grupos SAME e VAR foi, respectivamente, 54 e 123,2, hipoteticamente equivalente a 13,5 (1,35 por paciente) e 30,8 (1,81 por paciente) substituições de articulações [ou 4,5 (0,45 por paciente) e 10,3 (0,61 por paciente) casos de estenose aórtica grave ou outros equivalentes de características da doença], respectivamente. Para capturar o número de substituições de articulações no intervalo de 56 e 69,7, seria necessário um número enorme de pacientes com AKU, o que não é viável em uma doença ultra-rara.

No entanto, uma mudança significativa na pontuação AKUSSI composta, que reflete a patologia baseada em um mecanismo comum, ou seja, a ocronose relacionada à HGA, permite uma melhor avaliação da eficácia de tratamentos como a nitisinona. No NAC, uma dieta com menos proteína foi empregada no controle da tirosinemia após a terapia com nitisinona. Até a época desse estudo havia pouca literatura confiável que atestasse a eficácia da dieta na modificação da AKU, especialmente em adultos.

4.4. MILAN, A. QUANTIFICATION OF THE FLUX OF TYROSINE PATHWAY METABOLITES DURING NITISINONE TREATMENT OF ALKAPTONURIA (2019) – COMPLEMENTO DO SONIA 1(NCT01828463)

Este estudo de Milan e Colaboradores apresenta a quantificação de metabólitos de PA e da via TYR até o ponto do bloqueio metabólico observado em AKU realizados no estudo SONIA 1. Os pesquisadores informaram que não foram encontrados estudos anteriores examinando o fluxo de metabólitos da via PA/TYR, incluindo todos os intermediários, como HPPA e HPLA, em AKU, tanto na doença quanto no pós-tratamento com nitisinona.

As concentrações de HGA e tirosina foram quantificadas em AKU antes e depois do tratamento com nitisinona no estudo dose-resposta SONIA 1 (*Suitability of Nitisinone in Alkaptonuria*), apresentado acima. Para Milan, está claro que o HGA, depois de formado, pode ser excretado na urina, permanecer elevado na água corporal total, ser ligado ao tecido ou ser convertido em pigmento ocrônico. Ao bloquear ou reduzir a formação de HGA, a nitisinona deve, portanto, diminuir o HGA urinário, o HGA da água corporal total, bem como o polímero de pigmento HGA.

O objetivo deste estudo foi determinar se as quantidades de metabólitos excretados (urinários) e metabólitos de tirosina da água corporal total (circulantes) mudaram na terapia com nitisinona, reduzindo assim a carga potencialmente direcionada à formação de pigmentos. Testamos essa hipótese em pacientes com AKU com diferentes doses de nitisinona como parte do estudo SONIA 1 (NCT01828463).

Quarenta pacientes foram randomizados, igualmente distribuídos entre os grupos (oito pacientes por grupo; estratificados por cada centro de estudo usando blocos permutados aleatoriamente). O período de tratamento teve duração de 4 semanas, durante as quais o medicamento do estudo, nitisinona, foi administrado. Nenhum detalhe da dose, resultados de TYR ou HGA estavam disponíveis para monitores médicos, pessoal do patrocinador ou pessoal do local do estudo até a conclusão do estudo.

Os pacientes foram solicitados a manter hábitos alimentares estáveis durante o período de estudo de quatro semanas para não alterar sua ingestão de proteína

alimentar e manter um peso estável. Os pesos corporais foram medidos em cada visita para fornecer uma indicação de mudança na dieta ou saúde (catabolismo). O nitrogênio da ureia na urina também foi calculado a partir de medições de ureia para confirmar ainda mais que a dieta e a saúde estavam estáveis ao longo das 4 semanas de estudo. As medições de creatinina na urina em pacientes em todas as visitas foram verificadas para garantir que quaisquer diferenças nos metabólitos não fossem devido a diferenças na eficiência da coleta de urina. Os perfis séricos de TYR de 24 horas também foram medidos para determinar se havia variação diurna significativa.

Os dados demográficos e as características basais dos pacientes foram semelhantes nos cinco grupos (Figura 46). 67,5% eram do sexo masculino. A idade média de todos os grupos foi de 47,2 (DP: 11,9) anos. Trinta e sete eram caucasianos e três eram asiáticos. Todos os pacientes tinham função renal normal (TFGe maior que 60 mL/min).

FIGURA 46: Representação da tabela de metabólitos urinários de 24 horas em SONIA 1 antes e depois da nitisinona nas doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg por dia.

		Nitisinone dose in mg daily				
		0	1	2	4	8
Age (years)		45.9 (15.2)	44.4 (10.9)	43.9 (13.7)	47.3 (10.7)	54.4 (7.3)
Female n (%)		4 (50)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25)
Creatinine (mmol/24 hr)	Pre	12.1 (3.8)	17.2 (5.2)	10.9 (2.5)	13 (3.8)	11.1 (2.8)
	Post	12.3 (4.9)	16.6 (2.2)	12.9 (4.0)	14.8 (4.9)	11.4 (2.2)
Urea (mmol/24 hr)	Pre	338 (74)	441 (139)	348 (100)	413 (132)	308 (63)
	Post	360 (101)	384 (75)	343 (87)	389 (148)	328 (91)
Phenylalanine (μmol/24 hr)	Pre	97.8 (45.1)	103 (52)	86.5 (40.4)	83.2 (21.0)	101 (96.7)
	Post	96.2 (51.4)	65.0 (24)*	58.9 (21)*	71.2 (19.2)	78 (90.5)**
Tyrosine (μmol/24 hr)	Pre	112 (55)	125 (51)	103 (35)	86 (25)	129 (66)
	Post	127 (103)	1204 (334)****	1310 (636)***	1415 (576)****	1727 (2041)*
Hydroxyphenylpyruvate (μmol/24 hr)	Pre	<50	<50	<50	<50	<50
	Post	<50	18422 (6028)****	16827 (6329)****	28122 (16849)***	16623 (8890)**
Hydroxyphenyllactate (μmol/24 hr)	Pre	<20	<20	<20	<20	<20
	Post	<20	14127 (3581)****	13198 (3240)****	21455 (13256)***	13853 (2432)****
Homogentisate (μmol/24 hr)	Pre	31644 (5533)	39263 (14624)	33476 (7775)	37563 (14278)	28907 (5383)
	Post	32970 (4978)	4175 (1831)***	1706 (877)****	775 (457)****	155 (55)****
Sum metabolites (μmol/24 hr)	Pre	31854 (5584)	39490 (14775)	33666 (7859)	37733 (14307)	29137 (5541)
	Post	33193 (5063)	37994 (8529)	33099 (9625)	51838 (29541)	32436 (12987)
Sum/Creat ratio metabolites	Pre	2846 (883)	2286 (314)	3094 (323)	2838 (364)	2721 (615)
	Post	3006 (919)	2266 (287)	2630 (689)	4054 (3764)	2808 (615)

(Valores expressos como média (DP); *<0,05, **<0,01, ***<0,001, ****<0,0001)

Fonte: Milan et. al.,(2019).

Variáveis contínuas são apresentadas usando média e desvio padrão (DP). Mudanças na média entre o pré e o pós-tratamento com nitisinona para todos os grupos de dose foram avaliadas usando um teste t de amostras pareadas. As análises foram realizadas usando o software Graphpad InStat 3 (versão número 3.1); valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as metodologias usadas neste estudo foram aprovadas pelos membros do consórcio DevelopAKUre e todos os dados são monitorados pela organização de pesquisa contratada PSR Group (Amsterdã), conforme exigido pelo protocolo do estudo. O recrutamento de pacientes foi em dois locais e, como tal, a aprovação ética foi fornecida pelo Te Royal Liverpool e Broadgreen University Hospital NHS Trust e pelo *National Institute of Rheumatic Diseases*, Eslováquia.

Não houve alteração no peso corporal nos vários grupos de dosagem ao longo das 4 semanas de estudo (pré e pós dose), consistente com nenhuma alteração importante na dieta entre os pacientes (Figura 47). Além disso, não houve alteração nas concentrações de creatinina na urina, demonstrando coleta consistente de urina de 24 horas e nenhuma alteração na ureia na urina, mostrando nenhuma alteração aparente na dieta nos vários grupos ao longo das 4 semanas de estudo (pré e pós nitisinona)

FIGURA 47: Representação da tabela de metabólitos séricos e séricos totais em SONIA 1 em pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg diariamente.

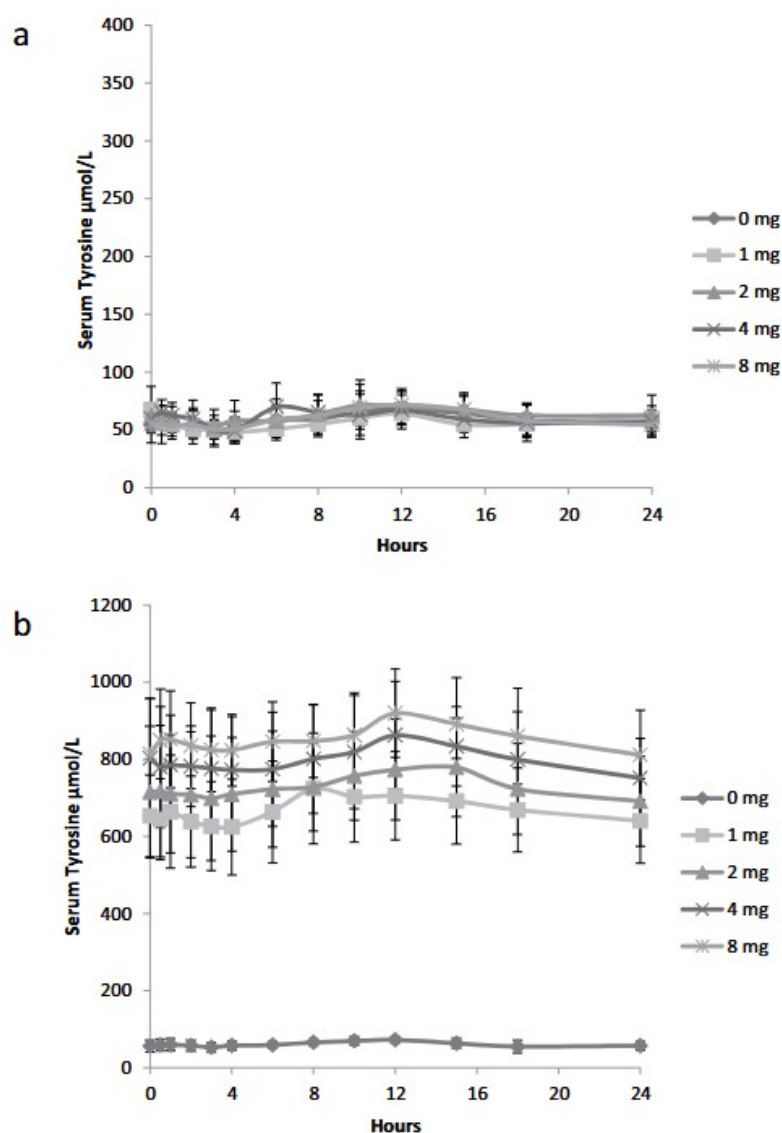
		Nitisinone dose in mg daily				
Serum & Total Body Water		0	1	2	4	8
Total Body Weight (Kg)	Pre	70 (23)	88 (16)	75 (11)	77 (14)	81(14)
	Post	70 (23)	88 (17)	76 (12)	77 (15)	82(13)
Serum measurements						
Phenylalanine (μmol)	Pre	60 (5)	56 (5)	59 (6)	63 (9)	60 (3)
	Post	62 (6)	57 (8)	57 (8)	58 (14)*	63 (9)
Tyrosine (μmol)	Pre	60 (10)	56 (4)	64 (12)	60 (10)	60 (10)
	Post	60 (10)	672 (109)****	731 (120)****	800 (126)****	856 (106)****
Hydroxyphenylpyruvate (μmol)	Pre	<10	<10	<10	<10	<10
	Post	<10	49 (8)***	52 (19)****	57 (8)****	65 (14)****
Hydroxyphenyllactate (μmol)	Pre	<5	<5	<5	<5	<5
	Post	<5	41 (10)**	48 (9)****	64 (18)**	84 (19)****
Homogentisate (μmol)	Pre	37 (14)	34 (7)	37 (11)	38 (8)	37 (8)
	Post	36 (12)	4 (2)**	3 (2)****	ND****	ND****
Sum serum metabolites (μmol)	Pre	156 (23)	146 (9)	159 (20)	162 (20)	158 (16)
	Post	155 (18)	821 (115)****	891 (128)****	983 (149)****	1065 (124)****

Legenda: * $<0,05$, ** $<0,01$, *** $<0,001$, **** $<0,0001$)

Fonte: Milan et. al.,(2019).

O perfil sérico de 24 horas de sTYR em doses de nitisinona de 0, 1, 2, 4 e 8 mg diariamente durante 4 semanas é mostrado na figura 48. Na linha de base, não há diferença significativa entre os grupos, com um pico entre 10–15 horas após a amostragem (equivalente a 18:00 a 23:00) refletindo a carga de proteína de uma refeição noturna. Na semana 4, o aumento descrito anteriormente no sTYR, após nitisinona em todas as doses foi evidente¹⁴. O perfil da semana 4 demonstra a tendência semelhante à observada antes da nitisinona com um pico em 10–15 horas após a amostragem. Não houve diferença significativa dependente da dose observada na semana 4.

FIGURA 48: Perfis de 24 horas das concentrações séricas de TYR [média (DP)] em SONIA 1 no início do estudo (a) e após tratamento por 4 semanas com 0, 1, 2, 4 e 8 mg de nitisinona (b).



Fonte: Milan et. al.,(2019).

O uPA24 diminuiu significativamente após nitisinona em doses de 1, 2 e 8 mg ao longo das 4 semanas de investigação (Figura 49). O uTYR24 foi significativamente maior após nitisinona em 1, 2, 4 e 8 mg ($p < 0,05$ em todas as doses) em comparação com os valores pré-nitisinona, conforme esperado com aumento simultâneo no sTYR. Da mesma forma, o uHPPA24 e uHPLA24 aumentou acentuadamente após nitisinona em 1, 2, 4 e 8 mg (<0.01 em todas as doses) em comparação com os valores basais, onde é indetectável. uHGA24 diminuiu acentuadamente em todos os pacientes para todas as doses de nitisinona, em comparação com os valores pré-nitisinona, conforme publicado anteriormente por Ranganath e colaboradores (2016), em *Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1* (SONIA 1), relatado anteriormente. Os dados apresentados neste artigo detalham um objetivo exploratório do ensaio clínico com todos os estudos dos objetivos primários relatados anteriormente por Ranganath.

Os metabólitos de água corporal total foram calculados usando uma fórmula que assume que a água é responsável por 60% do peso corporal total^{19–21}. Não houve diferença significativa nos metabólitos de água corporal total nos pacientes que não receberam nitisinona (Figura 49). Naqueles que receberam nitisinona, não houve alteração no PA sérico e total de água corporal pós-nitisinona (todos os valores de $p > 0,05$). No entanto, sTYR (WTYR), sHPPA (WHPPA) e sHPLA (WHPLA) aumentaram pós-nitisinona usando doses de 1, 2, 4 e 8 mg em comparação com pré-nitisinona (todos $p < 0.01$).

FIGURA 49: Representação da tabela de metabólitos somados e proporções em SONIA 1 na urina de 24 horas, água corporal total e urina de 24 horas mais água corporal total, pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg por dia.

		Nitisinone dose in mg daily				
Summated calculations		0	1	2	4	8
Sum 24 hour urine metabolites μmol	Pre	31854 (5584)	39490 (14775)	33666 (7859)	37732 (14307)	29137 (5540)
	Post	33193 (5063)	37994 (8528)	33099 (9624)	51838 (29541)	32432 (12987)
Sum total body water metabolites μmol	Pre	6555 (2622)	7741 (1607)	7135 (1425)	7485 (1773)	7678 (1425)
	Post	6623 (2768)	43484 (10358)****	40232 (7019)****	45717 (11935)****	52084 (10043)****
Difference in Sum total body water metabolites μmol		N/A	35743 (9167)	33097 (6581)	38231 (10366)	44406 (8956)
Sum ALL metabolites μmol	Pre	38409 (7102)	47232 (15745)	40801 (8916)	45218 (15935)	36815 (6155)
	Post	39815 (6971)	81476 (14052)****	73331 (14475)****	97555 (32987)***	84520 (21485)****
Difference in Sum ALL metabolites (Post – Pre) μmol		1406 (5474)	34246 (12608)	32530 (13910)	52337 (27165)	47705 (18570)
Ratio of Pre/Total in Sum ALL metabolites		0.97 (0.14)	0.58 (0.13)	0.57 (0.15)	0.48 (0.12)	0.45 (0.09)
New metabolites post-nitisinone ratio		0.05 (0.17)	0.81 (0.37)	0.85 (0.40)	1.26 (0.78)	1.32 (0.51)
New metabolites post-nitisinone %		4.8 (17)	80.8 (36.7)	84.6 (39.8)	126 (78)	132 (51)

Legenda: * $<0,0001$.

Fonte: Milan et. al.,(2019).

A soma de todos os metabólitos urinários próximos ao HGA na via (uPA24, uTYR24, uHPPA24, uHPLA24 e uHGA24) foram semelhantes pré e pós-nitisinona (Figura 50). Da mesma forma, a soma de uPA24/creatinina, uTYR24/creatinina, uHPPA24/creatinina, uHPLA24/ creatinina e uHGA24/creatinina não foram diferentes antes e depois da nitisinona em todas as doses ($p>0,05$ em todas as doses).

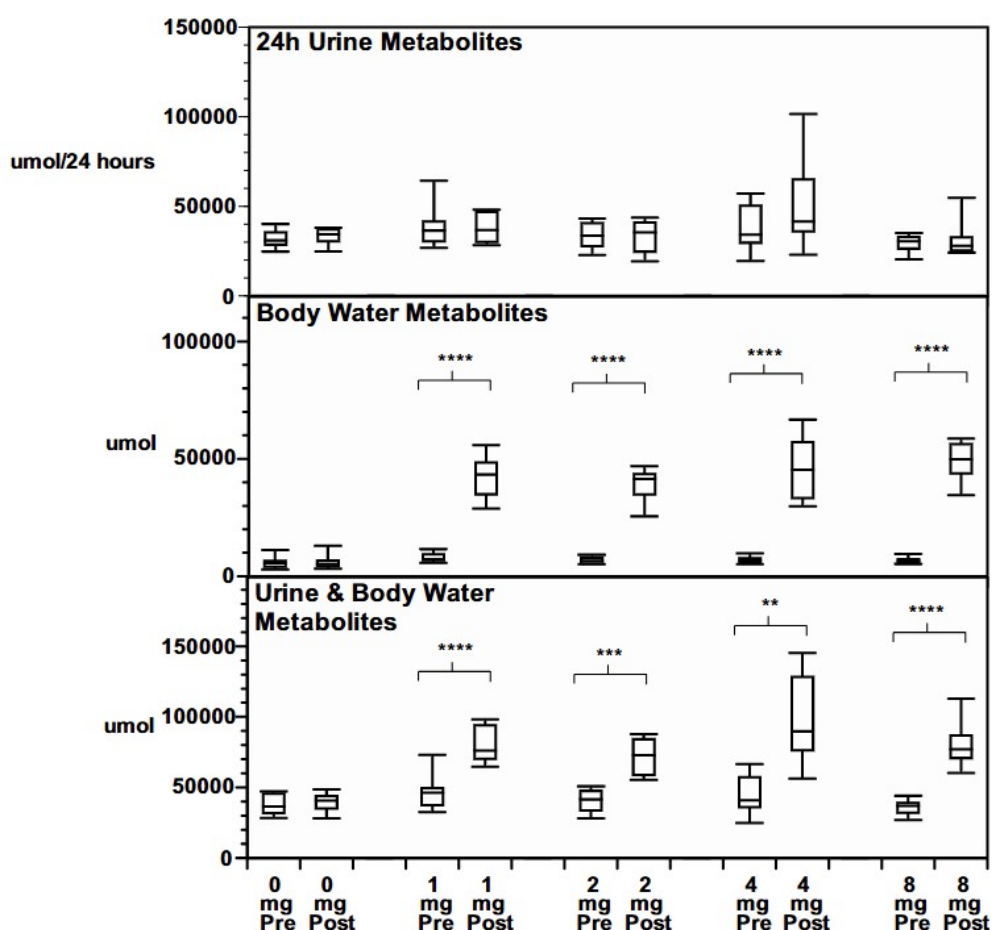
A soma de WPA, WTYR, WHPPA, WHPLA e WHGA foi significativamente maior após nitisinona, em 1, 2, 4 e Doses de 8 mg (todos $p<0,0001$). Da mesma forma, os metabólitos combinados (ALLPA, ALLTYR, ALLHPPA, ALLHPLA e ALLHGA) foram significativamente maior pós-nitisinona, em comparação com a linha de base pré-nitisinona em 1, 2, 4 e 8 mg (todos $p < 0,01$).

A quantidade de água corporal total adicional e metabólitos de ALL presentes em doses de 1, 2, 4 e 8 mg também foram comparados como uma proporção da quantidade de metabólitos de pré-nitisinona e como uma porcentagem (Figura 50). A proporção de metabólitos de ALL de pré-nitisinona para metabólitos de ALL de pós-nitisinona foi de 0,97, 0,58, 0,57, 0,48 e 0,45 em 0, 1, 2, 4 e 8 mg diariamente, respectivamente. A diferença entre os valores de ALL de pós-nitisinona e pré-nitisinona quando expressos como uma porcentagem da pré-nitisinona foi de +5, 81,

85, 126 e 132% em 0, 1, 2, 4 e 8 mg, respectivamente. Houve pouca diferença entre 4 e 8 mg em termos de metabólitos totais de água corporal, sugerindo que a formação de HGA foi inibida ao máximo.

É importante notar que não houve alteração no peso corporal, creatinina urinária ou ureia urinária nos vários grupos de dosagem ao longo das 4 semanas de estudo (pré e pós-dose), consistente com não haver alteração determinável na dieta entre os pacientes ao longo de 4 semanas e também mostrando coletas de urina de 24 horas consistentes no SONIA 1. Esses fatores, portanto, não poderiam ser responsáveis pelas diferenças significativas quantificadas pré e pós nitisinona.

FIGURA 50: Metabólitos pré e pós nitisinona.



Legenda: O painel A mostra a soma dos metabólitos na urina de 24 horas pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg por dia ($\mu\text{mol}/24 \text{ h}$).

Fonte: Milan et. al.,(2019).

O painel B mostra a soma dos metabólitos totais da água corporal pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg por dia (μmol). O painel C mostra a soma

dos metabólitos na urina de 24 horas urina de hora mais metabólitos totais de água corporal pré e pós nitisinona em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg diariamente. Valores expressos como boxplots (25–75%) com intervalo interquartil (5 e 95%).

A soma de metabólitos PA/TYR de urina de 24 horas e água corporal total (ALLPA + ALLTYR + ALLHPPA + ALLHPLA + ALLHGA), ou seja, todos os metabólitos excretados e retidos, demonstrou um aumento significativo pós-nitisinona. Novamente, naqueles que receberam 4 e 8 mg de nitisinona, houve um aumento maior em metabólitos PA/TYR de ALL pós-nitisinona, em comparação com 1 e 2 mg de nitisinona.

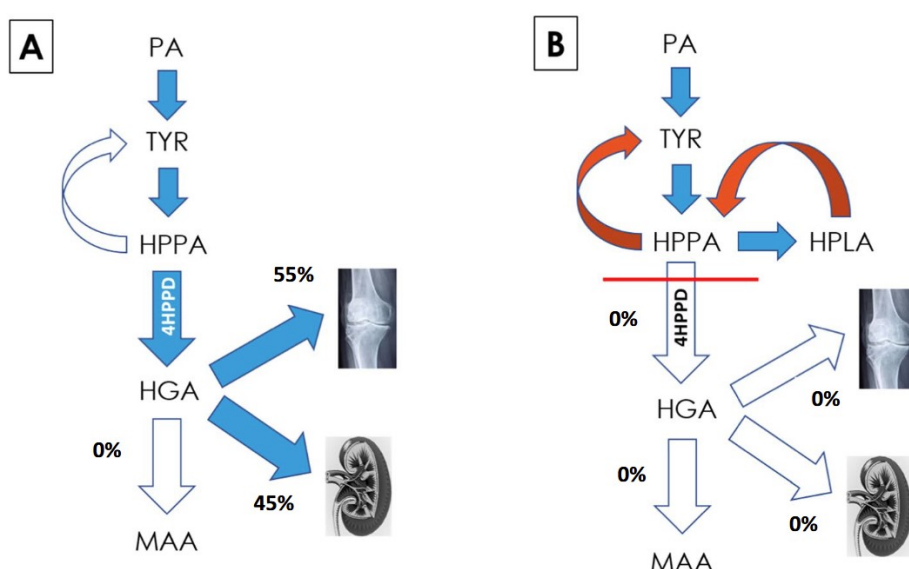
O excesso de PA e TYR é degradado em fumarato e acetoacetato em indivíduos saudáveis, principalmente no fígado e, em menor extensão, nos rins, os únicos dois órgãos onde é observada expressão significativa de HGD. A quantidade de TYR que é degradada em fumarato e acetoacetato é difícil de quantificar. O bloqueio metabólico na AKU resulta na interrupção da via com acúmulo de HGA, e foi assumido que isso permite uma melhor indicação do fluxo de TYR, refletindo as ingestões alimentares. No entanto, essa suposição deve ser moderada pelo fato de que o HGA também se liga ao tecido e forma pigmento ocrônico, não medido na coleta e quantificação usuais de urina de 24 horas. A nitisinona bloqueia a formação de HGA, diminuindo assim a concentração de HGA, mas levando a aumentos nos metabólitos proximais. Como a diminuição do HGA urinário diário foi equilibrada por um aumento proporcional no HPPA e HPLA urinários, a causa do aumento acentuado nos metabólitos totais de água corporal pós-nitisinona é surpreendente e inesperada. A explicação mais plausível para o aumento acentuado no fluxo de metabólitos TYR pós-nitisinona é que esses metabólitos estavam sendo previamente direcionados pela via HGA – benzoquinona para formar o pigmento ocrônico (Fig. 3).

Houve um aumento de 5, 81, 85, 126 e 132% nos metabólitos em comparação com os valores pré-nitisinona ou basais, nas doses de 0, 1, 2, 4 e 8mg de nitisinona, respectivamente, após 4 semanas de terapia com nitisinona.

Na AKU (Figura 51A), o HGA circulante está em baixa concentração em relação à excreção urinária e, portanto, a excreção urinária é dominante. O HGA se acumula na AKU devido a uma deficiência de dioxigenase homogentisada, com transbordamento para a urina e também acúmulo no corpo como pigmento. No

entanto, os dados pós-nitisinona mostram que aproximadamente 55% do TYR flui para a formação de pigmento e apenas 45% é excretado na urina, após 8 mg de nitisinona diariamente por 4 semanas. A figura 51B mostra a inibição completa da excreção de HGA e da deposição de HGA e o mecanismo sugerido para geração de metabólitos após o tratamento com alta dose de nitisinona. (4HPPD: 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase; PA: fenilalanina; TYR: tirosina; HPPA: 4-hidroxifenilpiruvato; HPLA: 4-hidroxifenillactato; HGA: ácido homogentísico; MAA: ácido maleilacetoacético). A imagem do rim é fornecida livre de direitos autorais sob a licença Creative Commons CC0 1.0 da Pixabay; a permissão é fornecida sem atribuição.

FIGURA 51. Esquema dos efeitos da nitisinona no HGA.



Fonte: Milan et. al.,(2019).

A discrepância em termos da quantidade elevada de 'novos' metabólitos pós-nitisinona é maior em doses mais altas de nitisinona e sugere que doses mais altas (4 e 8 mg) comparadas com doses mais baixas (1 e 2 mg) são mais eficazes no bloqueio das vias metabólicas, incluindo aquelas direcionadas à formação de pigmentos ocrônicos. Esses resultados também são consistentes com uma inibição mais completa da ocronose em doses de 4 e 8 mg, sugerindo doses mais apropriadas de nitisinona para serem empregadas na prática.

Quando expresso como uma porcentagem do valor basal total de nitisinona

em dose zero, 97% da soma dos metabólitos estavam presentes no basal; essa ausência de alteração apoia a robustez da abordagem quantitativa apresentada aqui. Em doses de 1 e 2 mg de nitisinona, uma média de 58 e 57% dos metabólitos totais eram visíveis no basal, respectivamente, sugerindo que dois ffhs de metabólitos totais estavam passando, potencialmente em direção à formação de pigmento ocrónico. Em doses de 4 e 8 mg, 48 e 45% dos metabólitos totais eram visíveis no basal, respectivamente, sugerindo que aproximadamente 50% dos metabólitos não foram detectados e potencialmente desviados para a formação de pigmento ocrónico. Vale a pena enfatizar que, além de bloquear o pigmento HGA ou a adsorção de HGA ao tecido conjuntivo, a reversão parcial do pigmento é uma possibilidade. Mais estudos de longo prazo são necessários para explorar a possibilidade de reversão da pigmentação. Pacientes que usam nitisinona relatam espontaneamente clareamento da pigmentação nas orelhas e olhos, mas confirmação objetiva é necessária se a reversão do pigmento for definitivamente comprovada. Se a reversão for demonstrada, isso pode explicar melhor por que há um aumento tão acentuado nos metabólitos da via TYR pós-nitisinona.

A medida de TODOS os metabólitos da via PA/TYR é um reflexo do fluxo diário de TYR, uma vez que PA, TYR, HPPA, HPLA e HGA são equimolares. As quantidades de TYR equivalente pós-nitisinona na forma de TODOS os metabólitos foram estimadas em 7,2; 14,7; 13,3; 17,7 e 15,3 gramas em doses de 0, 1, 2, 4 e 8 mg. Esta é a primeira vez que foi possível quantificar a via TYR dessa maneira em AKU.

Concluindo, o nível de metabólito tirosina fux dentro desta via foi inesperado. O ajuste de metabólitos circulantes para derivar metabólitos de água corporal total revelou um aumento maciço na quantidade de metabólitos com um suposto grande fux em direção à formação de pigmento. Há uma enorme carga de pigmento ocrónico em pacientes idosos com AKU, e a magnitude dos metabólitos tirosina dentro desta via está de acordo com isso, embora a quantidade de pigmento ocrónico em um corpo humano ainda não tenha sido quantificada.

4.5. SLOBODA N, EFFICACY OF LOW DOSE NITISINONE IN THE MANAGEMENT OF ALKAPTONURIA. 2019 FRANÇA

Sloboda e colaboradores trataram com sucesso 3 pacientes jovens (dois adultos e uma menina de 5 anos) com AKU com uma dose muito baixa de NTBC (10% da dose recomendada atualmente), enquanto os níveis de tirosina permaneceram abaixo de 500, sem nenhuma complicação. Os autores propuseram que um tratamento com nitisinona seja iniciado com essa dosagem e depois seja adaptado a cada paciente em função de sua evolução individual. Além disso, esses relatos de casos sugerem que a ingestão de proteínas também é um parâmetro crítico para se obter um bom controle metabólico sem o risco de complicações clínicas (principalmente ceratopatia), devido ao nível excessivo de tirosina plasmática. Também descreveram a primeira gravidez em uma paciente com AKU tratada com nitisinona, com uma eficácia constante no controle metabólico e um resultado normal para o bebê.

Os três pacientes (com idades entre 5 e 34 anos) estavam sendo acompanhados no Centro de Referência de Doenças Metabólicas de Nancy, França. O diagnóstico foi feito na infância com o aparecimento de urina preta. A descrição dos três pacientes e os principais resultados biológicos estão resumidos na tabela 15.

TABELA 15: Características dos pacientes.

	Gênero	Idade no início do tratamento (anos)	Acompanhamento (y)	Nível máximo de HGA a	Nível mínimo de HGA a	Redução máxima (%)	Tirosina b média +/- SD	Nível máximo de Tyr b	Ingestão de proteína (g/Kg/dia)
Paciente 1	M	21	5	1211	3	99,75	416 ±142	568	0,5
Paciente 2	F	28	5	6472	397	93,87	374±157	585	1,1
Paciente 3	F	3	3	27,624	882	96,81	305±112	385	1,6-2,5

a HGA é expresso em mmol/mol de creatinina.

b A tirosina é expressa µmol.

Fonte: Adaptado de Sloboda et. al., (2019).

A paciente 2 é uma mulher de 33 anos. Essa paciente engravidou em abril de 2016 enquanto estava sendo tratada com nitisinona (0,2 mg/dia). Ela foi consultada com 4 semanas de gestação e foi informada sobre a falta de informações na

literatura sobre o tratamento com NTBC e a gravidez na AKU. A decisão de continuar o tratamento foi tomada após uma reunião multidisciplinar entre ginecologistas e especialistas em metabolismo com o consentimento da paciente. Considerando a toxicidade do alto nível de fenilalanina na fenilcetonúria materna e a fim de reduzir qualquer risco potencial para o feto, nosso objetivo foi manter uma concentração-alvo de Tyr < 400 $\mu\text{mol/L}$ durante toda a gravidez (o que conseguimos, com níveis de Tyr de 364 ± 104). Como a excreção urinária de HGA aumentou de 1.067 para 1.456 mmol/mol de creatinina durante o terceiro trimestre de gravidez, a dosagem de NTBC foi aumentada em 0,5 mg/dia sem aumento significativo nos níveis de Tyr no sangue (370 ± 55 $\mu\text{mol/L}$ durante o terceiro trimestre). O monitoramento da gravidez foi feito uma vez por mês por um nutricionista e um especialista em metabolismo. A ingestão diária de proteína foi monitorada em cerca de 50 g de proteína/dia (1,1 g/kg/d). Esse monitoramento revelou deficiências de micronutrientes (Zinco e Cobalamina), que foram suplementadas. O monitoramento da gravidez foi realizado, conforme planejado na França, com três ultrassonografias (US) de imagem com 12, 22 e 32 semanas de amenorreia, e nenhuma anormalidade foi detectada no feto, em particular, nenhuma doença cardíaca ou malformação cerebral. Ela deu à luz em janeiro de 2017 e deu à luz um menino saudável (peso ao nascer: 3,2 kg, altura: 49 cm, circunferência da cabeça: 35 cm). A criança foi examinada com um, seis e 18 meses de idade e tem um crescimento e desenvolvimento psicomotor estritamente normais. Sua urina apresenta uma cor normal, sem excreção de HGA.

Os pacientes foram tratados com uma dose baixa de NTBC (Orfadin) na dosagem de 0,2 mg/dia, uma vez ao dia. O NTBC foi aumentado para 0,5 mg/dia no final da gravidez da paciente 2 e um aumento progressivo (dependendo dos níveis de HGA e Tyr) foi realizado na criança (paciente 3) para chegar a 0,2 mg/dia. A dosagem de 0,2 mg/dia foi atingida 2 anos após o início do tratamento.

Para Sloboda, como a AKU é uma doença de armazenamento progressiva, a regra usada nas doenças de armazenamento lisossômico é a seguinte "tratar precocemente para evitar mais sinais clínicos" deve ser aplicada à AKU.

Portanto, para Sloboda e colaboradores iniciar o tratamento com NTBC durante a infância ou a adolescência, antes do início das doenças articulares, parece ser fundamental para reduzir significativamente a probabilidade de distúrbios da

coluna vertebral em adultos jovens. Um estudo longitudinal seria interessante para avaliar melhor a eficácia de um tratamento precoce com NTBC na redução de doenças articulares induzidas por AKU.

Não foram observados nenhum efeito colateral nos pacientes tratados com dosagem muito baixa de nitisinona. Os níveis de tirosina raramente excederam 500, e esse parâmetro parece ser um fator fundamental no tratamento do paciente. De fato, é importante manter baixos níveis de tirosina, especialmente durante a infância com órgãos em desenvolvimento.

As diretrizes europeias sobre tirosinemia tipo 1 recomendam manter as concentrações de tirosina no plasma na faixa de 200 a 400 $\mu\text{mol/L}$ até os 12 anos de idade. Após essa idade, é comum tolerar um aumento modesto nas concentrações de tirosina ($< 500 \mu\text{mol/L}$ é considerado aceitável) (De Laet 2013). De fato, as complicações oculares são raras com concentrações de tirosina abaixo de 800[8], mas também há preocupações sobre o resultado cognitivo se os níveis de tirosina excederem esses níveis durante a infância. Vale ressaltar que os níveis de tirosina parecem estar mais relacionados à dosagem de nitisinona do que à ingestão de proteínas, conforme descrito anteriormente. Em suma, esses elementos sugerem que a nitisinona deve ser prescrita na AKU, principalmente dependendo dos níveis de HGA e da ingestão de proteínas, e deve ser adaptada individualmente ao acompanhamento dos parâmetros metabólicos.

4.6. HUGHES J. DIETARY RESTRICTION OF TYROSINE AND PHENYLALANINE LOWERS TYROSINEMIA ASSOCIATED WITH NITISINONE THERAPY OF ALKAPTONURIA 2020

O efeito da restrição dietética de tirosina e fenilalanina foi comparado entre camundongos AKU tratados com nitisinona e em um estudo observacional de intervenção alimentar em pacientes com AKU (Hughes JH, 2020). Camundongos AKU tratados com nitisinona foram alimentados com dietas livres de tirosina/fenilalanina e sem fenilalanina com suplementação de fenilalanina na água potável. Os metabólitos da tirosina foram medidos antes da nitisinona, depois da nitisinona e após a restrição alimentar. Posteriormente, foi realizado um estudo observacional em 10 pacientes atendidos no *National Alkaptonuria*

Centre (NAC), com tirosina >700 $\mu\text{mol/L}$, que foram orientados a restringir a ingestão de proteína na dieta e, quando necessário, a usar suplementos de aminoácidos sem tirosina/fenilalanina. O excesso de tirosina (813 $\mu\text{mol/L}$) foi significativamente reduzida em camundongos AKU tratados com nitisinona alimentados com uma dieta livre de tirosina/fenilalanina de forma dose responsiva.

Em 3 dias de restrição, a tirosina era 389,3; 274,8 e 144,3 $\mu\text{mol/L}$ com doses decrescentes de fenilalanina. Em contraste, a tirosina não foi efetivamente reduzida em camundongos por uma dieta livre apenas de fenilalanina; em 3 dias, a tirosina era 757,3; 530,2 e 656,2 $\mu\text{mol/L}$, sem resposta à dose de suplementação de fenilalanina. Em pacientes do NAC, a tirosina foi significativamente reduzida ($P = 0,002$) ao restringir apenas proteína dietética e quando combinada com suplementação de aminoácidos livres de tirosina/fenilalanina; 4 de 10 pacientes atingiram tirosina <700 $\mu\text{mol/L}$. A restrição dietética de tirosina/fenilalanina reduziu significativamente a tirosinemia induzida por nitisinona em camundongos, com a restrição de fenilalanina sozinha se mostrando ineficaz. Da mesma forma, a restrição de proteína reduziu significativamente a tirosina circulante em pacientes com AKU.

A nitisinona (2-(2-nitro-4-[trifluorometil]benzoil)ciclohexano-1,3-diona; NTBC), que bloqueia a dioxigenase do ácido 4-hidroxifenilpirúvico (HPPD; EC 1.13.11.27) que converte o ácido 4-hidroxifenilpirúvico (HPPA) em HGA, demonstrou prevenir a ocronose em camundongos AKU levando aos ensaios clínicos em humanos, descritos acima, avaliando a nitisinona em AKU (Preston, 2014) (Keenan, 2015). O ensaio SONIA 1 concluiu que a nitisinona reduz efetivamente a HGA a um nível provável de prevenir a ocronose. No entanto, foi observado aumento da tirosina sérica com o tratamento com nitisinona.

A tirosina sérica elevada (tirosinemia) causa ceratopatia ocular e cutânea na tirosinemia hereditária tipo 1 tratada com nitisinona (HT-1; OMIM #276700),⁹ assemelhando-se aos sintomas dérmicos e oculares observados na tirosinemia hereditária tipo II (OMIM #276600). A nitisinona em baixa dosagem (0,5 mg por dia) em um paciente com AKU induziu irritação ocular e fotofobia que se apresentaram antes da deposição de cristais na córnea.¹¹ Mais preocupante, um estudo relatou ceratopatia corneana leve em um paciente com AKU em uso

de 2 mg de nitisinona por dia sem lesão ocular.

Nesse estudo, Hughes e colaboradores apresentam que a restrição alimentar de tirosina e fenilalanina foi investigada em camundongos com AKU tratados com nitisinona para estabelecer sua eficácia na redução da tirosinemia. Dados observacionais adicionais de intervenção alimentar em pacientes AKU atendidos no *National Alkaptonuria Centre* (NAC; Liverpool, Reino Unido), onde os pacientes recebem 2 mg de nitisinona diariamente, foram apresentados. No NAC, a tirosina sérica aumenta para um nível médio de aproximadamente 600 a 700 $\mu\text{mol/L}$ ^{20,21} com nitisinona, portanto, os pacientes são aconselhados a restringir a ingestão de proteínas com a orientação de uma nutricionista especialista. Fornecemos prova de conceito de que mecanismos que reduzem a absorção de tirosina alimentar na corrente sanguínea seriam eficazes na redução da tirosina no sangue de pacientes tratados com nitisinona.

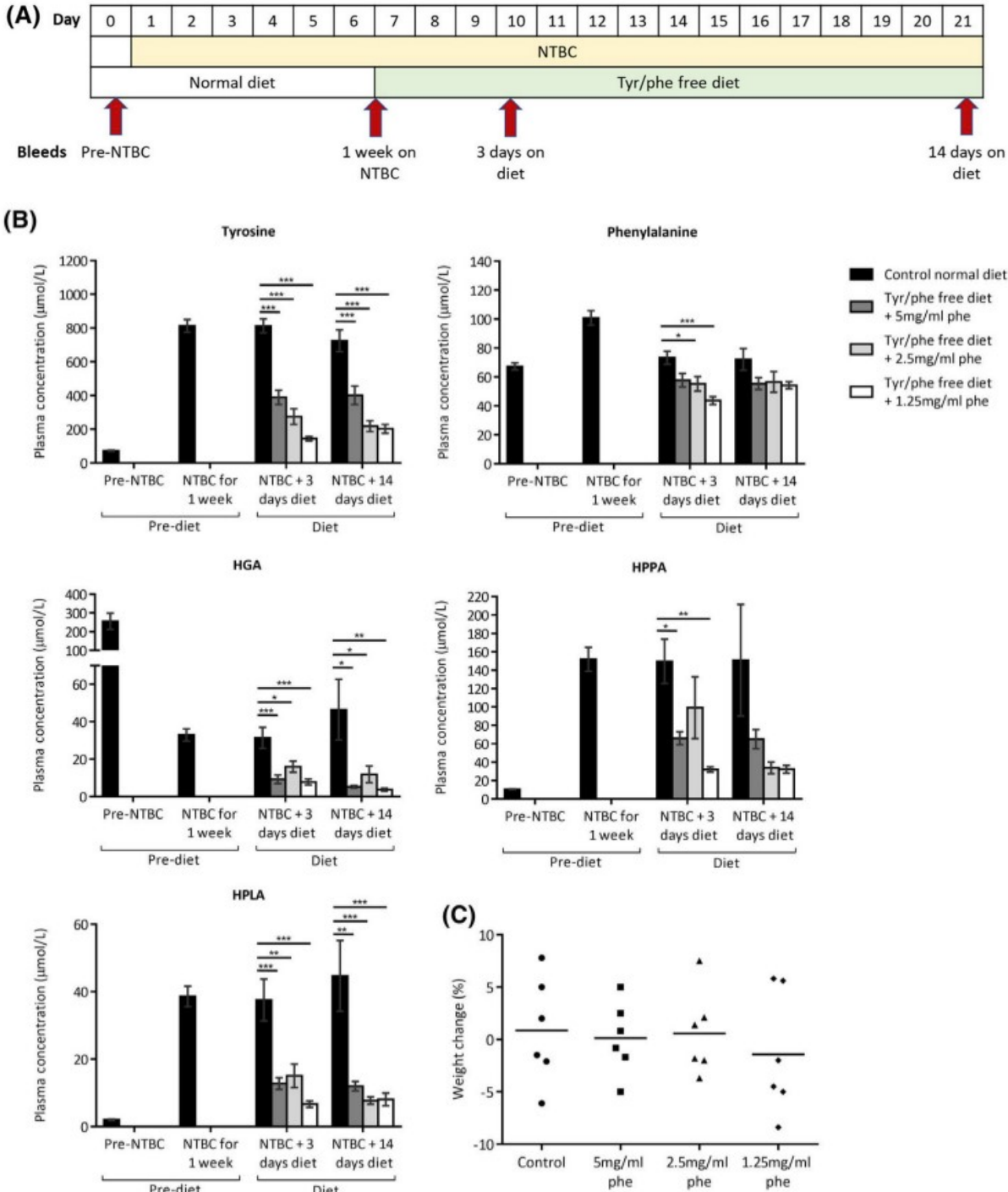
Dez pacientes do NAC (cinco homens e cinco mulheres) anônimos com tirosina $>700 \mu\text{mol/L}$ foram relatados por Hughes e Colaboradores. Oito eram britânicos brancos, um era indiano e um era paquistanês. Todos os pacientes receberam orientação para reduzir a ingestão de proteína dietética para um nível mínimo recomendado de 0,75 g de proteína/kg de peso corporal/dia, para reduzir a tirosina circulante e, ao mesmo tempo, atender aos requisitos nutricionais mínimos. Um suplemento alimentar TYR (VitaFlo, Reino Unido) sem tirosina/fenilalanina foi usado por sete de 10 pacientes. A dosagem do suplemento TYR foi determinada pelo nutricionista para cada indivíduo; a proteína removida da dieta, abaixo do mínimo recomendado, foi trocada pela quantidade equivalente de proteína no suplemento. Esses pacientes frequentaram o NAC por uma média de 36,5 meses (variação de 29 a 48) na concentração inicial de tirosina, com uma idade média de 56 anos (variação de 29 a 71).

4.6.1. Efeito do tratamento com nitisinona nos metabólitos da via da tirosina em camundongos

Os metabólitos da via da tirosina foram medidos no plasma de 24 camundongos AKU antes e depois do tratamento com nitisinona (4 mg/L em água

potável por 7 dias) (Figura 52B). O HGA diminuiu significativamente 8 vezes de $255,1 \pm 43,2$ para $32,9 \pm 3,2$ $\mu\text{mol/L}$ enquanto todos os outros metabólitos aumentaram; todas as alterações foram significativas ($P < 0,001$, teste t pareado bicaudal). A tirosina aumentou 11 vezes de $72,9 \pm 3,6$ $\mu\text{mol/L}$ para $813,3 \pm 37,6$ $\mu\text{mol/L}$. A fenilalanina aumentou 1,5 vez de $67,3 \pm 2,4$ para $100,8 \pm 4,9$ $\mu\text{mol/L}$. O HPPA aumentou 14,5 vezes de $10,5 \pm 0,4$ para $151,8 \pm 12,9$ $\mu\text{mol/L}$. 4-hidroxifenilático.

FIGURA 52: Restrição alimentar de tirosina e fenilalanina em camundongos com AKU tratados com NTBC.



- (A) Mostra quando as amostras de sangue foram coletadas e quando as condições da dieta foram alteradas.
- (B) Mostra os níveis de metabólitos plasmáticos antes do tratamento com NTBC (todos os camundongos; n = 24), após 1 semana de tratamento com NTBC (todos camundongos; n = 24), depois de 3 (n = 6) e 14 dias (n = 6) de restrição de tirosina/fenilalanina.

(C) Mostra a mudança no peso corporal de camundongos individuais em cada grupo a partir do dia 7 (início da restrição alimentar) e do dia 21 (após 14 dias de restrição alimentar). HGA, ácido homogentísico; HPLA, Ácido 4-hidroxifenilático; HPPA, ácido 4-hidroxifenilpirúvico; NTBC, nitisinona. Barras de erro representam SEM. Significância da ANOVA unidirecional (Tukey post-hoc): *P <.05; **P <.01; ***P <.001.

Fonte: Hughes et. al., (2019).

Após 3 dias de restrição alimentar nos camundongos, reduções significativas em fenilalanina, HGA, HPPA e HPLA estavam presentes, no entanto, a resposta à dose não foi tão clara nesses metabólitos. Após 14 dias de restrição alimentar, apenas HGA e HPLA mostraram reduções significativas em comparação ao grupo controle.

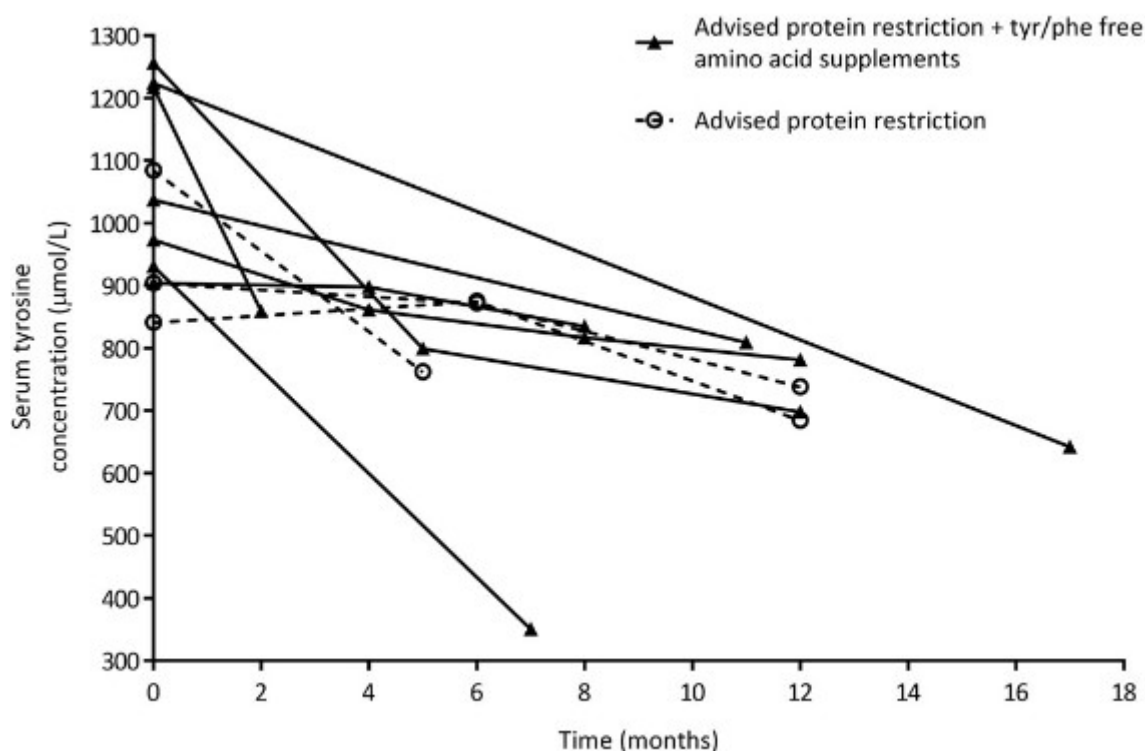
4.6.2. Restrição alimentar em pacientes com alcaptonúria

A ingestão média estimada de proteína a partir de diários alimentares de 7 dias em todos os pacientes com AKU que frequentaram o NAC foi de 1,1 g de proteína/kg de peso corporal/dia na visita inicial 1 (dados não publicados) antes de qualquer intervenção, o que é comparável à população em geral (NDNS2016). Com nitisinona, a ingestão de proteína na dieta é restrita a um nível mínimo recomendado de 0,75 g de proteína/kg de peso corporal/dia (SACN/COMA2008/2017), com requisitos metabólicos adicionais fornecidos por suplementos de aminoácidos livres de tirosina/fenilalanina prescritos em alguns pacientes.

No geral, reduções significativas na tirosina sérica (Figura 53) foram observadas nos 10 pacientes com NAC observados (P = 0,002; teste de classificação sinalizada de Wilcoxon bicaudal), com quatro pacientes reduzindo a tirosina sérica <700Ymol/L. Três pacientes (Figura 53, linhas tracejadas) reduziram a tirosina sérica (média[intervalo]) em 22% apenas pela restrição proteica recomendada; os outros sete pacientes necessitaram de uma combinação de ingestão reduzida de proteína com suplementos sem tirosina/fenilalanina para atingir uma redução de 33%. O valor inicial de tirosina para pacientes usando suplementos de aminoácidos foi com restrição alimentar apenas, com valores subsequentes usando uma combinação de ingestão reduzida de proteína e suplementação de aminoácidos. Em todos os 10 pacientes e em todos os pontos de tempo da amostra,

a fenilalanina (média [intervalo]) foi de 57 $\mu\text{mol/L}$.

FIGURA 53: Tirosina sérica de 10 pacientes com AKU recebendo nitisinona atendidos no *National Alkaptonuria Centre*.



Fonte: Hughes et. al., (2019).

Todos os 10 pacientes tinham tirosina $>700 \mu\text{mol/L}$. Tanto o aconselhamento dietético (restrição de proteína dietética a um nível mínimo recomendado de 0,75 g de proteína/kg de peso corporal) ($n = 3$) quanto o aconselhamento dietético em combinação com suplementos de aminoácidos sem tirosina/fenilalanina ($n = 7$) reduziram a tirosina sérica. As concentrações iniciais de tirosina no grupo que usou suplementos de aminoácidos foram medidas após aconselhamento dietético sozinho, com concentrações subsequentes de tirosina medidas após uma combinação de aconselhamento dietético e uso de suplemento de aminoácidos.

Os dados dos pacientes do NAC não foram coletados como um ensaio controlado, mas como um estudo observacional onde os pacientes são apenas aconselhados a restringir a ingestão de proteínas, portanto, não foi realizado um monitoramento rigoroso da adesão e da ingestão de proteínas. Após aconselhamento especializado, os pacientes eram responsáveis por restringindo a proteína alimentar em suas vidas diárias, com orientação do nutricionista, se

necessário. O progresso com a adesão à dieta é um processo iterativo de longo prazo, uma vez que alcançar uma mudança de comportamento sustentada e de longo prazo em adultos é um processo reconhecido dilema.

A conformidade é a razão mais provável que apenas um em cada 10 pacientes com NAC atingiu $<500 \text{ } \mu\text{mol/L}$ de tirosina e é por isso que camundongos foram usados para os experimentos de restrição relatados aqui. As dietas dos camundongos são fáceis de controlar, além de eliminar outros fatores de confusão, como diferenças no estilo de vida, exercícios, mobilidade e gravidade da doença.

Os dados dos camundongos fornecem evidências de que a restrição alimentar de tirosina/fenilalanina pode reduzir eficazmente a tirosinemia induzida por nitisinona, fornecendo a justificativa para realizar um ensaio controlado em pacientes humanos com AKU, onde seriam esperados níveis de tirosina mais baixos do que os apresentados no estudo de Hughes, 2019. Sugere, que um ensaio controlado em pacientes com AKU provavelmente veria resultados semelhantes aos dados dos camundongos mostrados no estudo.

5. DECISÕES DE OUTROS ÓRGÃOS E AGÊNCIAS DE ATS

O Ministério da Saúde da Inglaterra (NHS England) aprovou o uso *off-label* de nitisinona 2 mg por dia para o tratamento de AKU no National Alkaptonuria Centre (NAC) Liverpool, Reino Unido, desde 2013. Em 2020, iniciaram o processo de avaliação no NICE, no entanto em 30 de novembro de 2020, decidiram parar o processo tendo em vista que o medicamento já estava aprovado para uso para todos os pacientes com Alcaptonúria do Reino Unido, no Centro Nacional de Alcaptonúria, em Liverpool, e não traria maiores impactos para o NHS, conforme autorização de uso anexo (NHS, 2013).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizamos uma extensa e abrangente revisão sistemática da literatura de forma a identificar os benefícios e os riscos da nitisinona no tratamento de pacientes com alcaptonúria. Ao total, identificamos três ensaios clínicos randomizados de intervenção, que foram incluídos na revisão sistemática. Os estudos em geral mostram consistência no desfecho primário, apresentando robusta evidência da redução do HGA plasmático e urinário em pacientes com alcaptonúria tratados com 2mg a 10mg de nitisinona diariamente.

Os estudos SONIA 1 (RANGANATH L. R., 2014) e 2 (RANGANATH, 2020) que definiram o desfecho primário de interesse para incorporação, apresenta uma resposta bioquímica completa acima de 99%, além de confirmar com o uso Escore de Gravidade da Alcapturia (AKUSSI) uma melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes tratados com a nitisinona. A meta-análise dos três estudos incluídos demonstrou que a nitisinona reduz significativamente a excreção urinária de HGA em pacientes com alcaptonúria, evidenciando seu efeito na principal via metabólica da doença. Além disso, observou-se uma tendência de melhora na qualidade de vida, e Introne sugere que o medicamento pode retardar a progressão da doença valvar aórtica. No entanto, intervalos de confiança amplos e a falta de significância estatística em alguns desfechos indicam a necessidade de mais estudos para confirmar esses benefícios. Estudos de vida real mostram resultados semelhantes, ou até mesmo mais animadores. A confiança na evidência para resposta bioquímica é alta, de acordo com o GRADE.

Em relação à segurança, a nitisinona foi geralmente bem tolerada, com eventos adversos leves, como alterações nos níveis de tirosina, mas sem registros de efeitos graves. Ainda assim, o monitoramento é essencial para evitar complicações oculares ou cutâneas associadas ao acúmulo de tirosina.

Por fim, algumas limitações devem ser consideradas, como o número reduzido de estudos. A heterogeneidade entre os ensaios clínicos, decorrente de diferenças no tamanho das amostras, desfechos avaliados, dosagem da nitisinona e características dos pacientes, também deve ser levada em conta ao interpretar os resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVADHANULA, Shirisha et al. Assessment of thyroid function in patients with alkaptonuria. *JAMA network open*, v. 3, n. 3, p. e201357-e201357, 2020.
- BALSHEM, Howard et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*, v. 64, n. 4, p. 401-406, 2011.
- BARRIOS, Patricia Chévez; FONT, Ramon L. Pigmented conjunctival lesions as initial manifestation of ochronosis. *Archives of ophthalmology*, v. 122, n. 7, p. 1060-1063, 2004.
- COX, Trevor F.; RANGANATH, Lakshminarayan. A quantitative assessment of alkaptonuria: testing the reliability of two disease severity scoring systems. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, v. 34, n. 6, p. 1153-1162, 2011.
- DE JORGE, E. Goicoechea et al. Alkaptonuria in the Dominican Republic: identification of the founder AKU mutation and further evidence of mutation hot spots in the HGO gene. *Journal of medical genetics*, v. 39, n. 7, p. e40-e40, 2002.
- DORNELES, Gilson et al. The impact of an online course on agreement rates of the certainty of evidence assessment using Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation Approach: a before-and-after study. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 172, p. 111407, 2024.
- FREEMAN, Amanda R.; WILLS, Stephen M. Fatal methemoglobinemia complicating alkaptonuria (ochronosis): a rare presentation. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, v. 14, p. 236-240, 2018.
- GERTSMAN, Ilya et al. Metabolic effects of increasing doses of nitisinone in the treatment of alkaptonuria. *JIMD Reports*, Volume 24, p. 13-20, 2015.
- HANNOUSH, Hwaida et al. Aortic stenosis and vascular calcifications in alkaptonuria. *Molecular genetics and metabolism*, v. 105, n. 2, p. 198-202, 2012.
- HELLIWELL, T. R.; GALLAGHER, J. A.; RANGANATH, L. Alkaptonuria—a review of surgical and autopsy pathology. *Histopathology*, v. 53, n. 5, p. 503-512, 2008.
- HUGHES, Juliette H. et al. Dietary restriction of tyrosine and phenylalanine lowers tyrosinemia associated with nitisinone therapy of alkaptonuria. *Journal of inherited metabolic disease*, v. 43, n. 2, p. 259-268, 2020.
- HULTCRANTZ, Monica et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *Journal of clinical epidemiology*, v. 87, p. 4-13, 2017.
- INTRONE, W. et al. J (2011). A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Molecular genetics and metabolism*, 103(4), 307–314.

INTRONE, Wendy J.; PERRY, Monique; CHEN, Marcus. Alkaptonuria. 2021.

KHEDR, Milad et al. First decade anniversary of the United Kingdom National Alkaptonuria Centre. JIMD reports, v. 64, n. 2, p. 212, 2023.

LA DU, Bert N. et al. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. J Biol Chem, v. 230, n. 1, p. 251-260, 1958.

LANGFORD B, BESFORD M, HALL A, EDDOWES L, TIMMIS O, GALLAGHER JA, RANGANATH L. Alkaptonuria Severity Score Index Revisited: Analysing the AKUSSI and Its Subcomponent Features. JIMD Rep. 2018; 41:53-62.

MANNONI, Alessandro et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. In: Seminars in arthritis and rheumatism. WB Saunders, 2004. p. 239-248.

MILAN, A. M. et al. Quantification of the flux of tyrosine pathway metabolites during nitisinone treatment of Alkaptonuria. Scientific Reports, v. 9, n. 1, p. 10024, 2019.

MISTRY, J.B.; BUKHARI, M.; TAYLOR A. M. Alkaptonuria. RareDiseases, v. 1, n. 1, p. 1-7, e27475. 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/rdis.27475>. Acesso em: 12 maio 2023.

O'BRIEN, William M.; LA DU, Bert N.; BUNIM, Joseph J. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy: review of world literature (1584–1962). The American Journal of Medicine, v. 34, n. 6, p. 813-838, 1963.

PERRY, Monique B. et al. Musculoskeletal findings and disability in alkaptonuria. The Journal of Rheumatology, v. 33, n. 11, p. 2280-2285, 2006.

PHORNPHTKUL, C. et al. Natural history of alkaptonuria. NEngl J Med, v. 347, p. 2111-2121, 2002.

RAJKUMAR, Natesan et al. Clinical and radiological outcomes of total joint arthroplasty in patients with ochronotic arthropathy. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, v. 30, p. 923-929, 2020.

RANGANATH L. Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of Alkaptonuria: Evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre; 2018.

RANGANATH, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 8, Issue 9, 762 – 772, 2020.

RANGANATH, L. R., et al. (2014). Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(2), 362–367.

SLOBODA, N, e colaboradores. Efficacy of low dose nitisinone in the management of alkaptonuria. 2019. França

SHAH, Meera; KUMAR UPADHYAYA, Sundeep. OA13 Alkaptonuria: a big mimic. *Rheumatology*, v. 63, n. Supplement_1, p. keae163. 013, 2024.

SPEARS, Kathryn R. et al. Patient-reported outcomes and functional assessments of patients with Alkaptonuria in a 3-year Nitisinone treatment trial. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 143, n. 1-2, p. 108562, 2024.

STERNE, Jonathan AC et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*, v. 343, 2011.

STERNE, Jonathan AC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, v. 366, 2019.

STEVEN RA, Kinshuck AJ, McCormick MS, Ranganath LR. ENT manifestations of alkaptonuria: report on a case series. *J Laryngol Otol*. 2015;129:1004-8.

SUWANNARAT, Pim et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. *Metabolism*, v. 54, n. 6, p. 719-728, 2005.

ZANNONI, V. G.; LOMTEVAS, N.; GOLDFINGER, S. Oxidation of homogentisic acid to ochronotic pigment in connective tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, v. 177, n. 1, p. 94-105, 1969.

ZATKOVA, Andrea. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *Journal of inherited metabolic disease*, v. 34, p. 1127-1136, 2011.

Search strategy

Pubmed

#1 "Alkaptonuria"[Mesh] OR "Alkaptonuria" OR (Ochronoses) OR "Ochronosis"[Mesh] OR (Ochronosis) OR "Ochronosis"[Mesh] OR (Homogentisic Acid Oxidase Deficiency) OR (Homogentisic Aciduria) OR (Alkaptonuric ochronosis [Supplementary Concept]) OR "Alkaptonuric ochronosis" [Supplementary Concept]"

#2 "nitisinone"[Supplementary Concept] OR (nitisinone) OR (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) OR (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione) OR (NTBC cpd) OR (Orfadin)

#1 AND 2 → 411

EMBASE

#1 'alkaptonuria'/exp OR 'alcaptonuria' OR 'endogenous ochronosis' OR 'hereditary ochronosis' OR 'homogentisate 1, 2 - dioxygenase deficiency' OR 'homogentisate 1, 2 dioxygenase deficiency syndrome' OR 'homogentisic aciduria' OR 'homogentisicaciduria' OR 'mckusick 20350' OR 'alkaptonuria'

#2 'nitisinone'/exp OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) 1, 3 cyclohexanedione' OR '2 (2 nitro 4 trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane 1, 3 dione' OR '2 (alpha, alpha, alpha trifluoro 2 nitro para toluoyl) 1, 3 cyclohexanedione' OR '2 [2 nitro 4 (trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane 1, 3 dione' OR 'nityr' OR 'orfadin' OR 'sc 0735' OR 'sc0375' OR 'syn 118' OR 'syn118' OR 'nitisinone'

#3 #1 and #2 → 213

Clinical Trials

#1 alkaptonuria OR Alcaptonuria OR Ochronoses OR Ochronosis OR ('Homogentisic Aciduria')/br OR ('Alkaptonuric ochronosis')/br AND (nitisinone)/br OR ('2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione')/br OR ('2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione')/br OR ('NTBC cpd')/br OR (Orfadin)/br → 4

Supplementary Material 2

Study	Title	Exclusion reason
Spears, K.R.; Rossignol, F.; Perry, M.B.; Kayser, M.A.; Suwannarat, P.; O'Brien, K.E.; Bryant, J.C.; Greenwood, W.F.; Fuller, S.; Gahl, W.A.; Introne, W.J.	Patient-reported outcomes and functional assessments of patients with Alkaptonuria in a 3-year Nitisinone treatment trial	Duplicate data
Ranganath, L.R.; Khedr, M.; Milan, A.M.; Davison, A.S.; Hughes, A.T.; Norman, B.P.; Bygott, H.; Luangrath, E.; Judd, S.; Soulsby, C.; Olsson, B.; Imrich, R.	Anthropometric, Body Composition, and Nutritional Indicators with and without Nutritional Intervention during Nitisinone Therapy in Alkaptonuria	Duplicate data
Genovese, F.; Frederiksen, P.; Bay-Jensen, A.-C.; Karsdal, M.A.; Milan, A.M.; Olsson, B.; Rudebeck, M.; Gallagher, J.A.; Ranganath, L.R.	Nitisinone Treatment Affects Biomarkers of Bone and Cartilage Remodelling in Alkaptonuria Patients	Outcome
Braconi, D.; Geminiani, M.; Psarelli, E.E.; Giustarini, D.; Marzocchi, B.; Rossi, R.; Bernardini, G.; Spiga, O.; Gallagher, J.A.; Le Quan Sang, K.-H.; Arnoux, J.-B.; Imrich, R.; Al-Sbou, M.S.; Gornall, M.; Jackson, R.; Ranganath, L.R.; Santucci, A.	Effects of Nitisinone on Oxidative and Inflammatory Markers in Alkaptonuria: Results from SONIA1 and SONIA2 Studies	Outcome
Imrich, R.; Sedláková, J.; Úlehlová, M.; Gornall, M.; Jackson, R.; Olsson, B.; Rudebeck, M.; Gallagher, J.; Lukášová, O.; Mlynáriková, V.; Stančík, R.; Vrtíková, E.; Zádlová, E.; Zatl'ková, A.; Arnoux, J.-B.; Rovenský, J.; Luangrath, E.; Bygott, H.; Khedr, M.; Ranganath, L.R.	Radiological evolution of spinal disease in alkaptonuria and the effect of nitisinone	Outcome
Norman, B.P.; Davison, A.S.; Hickton, B.; Ross, G.A.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Wilson, P.J.M.; Sutherland, H.; Hughes, J.H.; Roberts, N.B.; Bou-Gharios, G.; Gallagher, J.A.; Ranganath, L.R.	Comprehensive Biotransformation Analysis of Phenylalanine-Tyrosine Metabolism Reveals Alternative Routes of Metabolite Clearance in Nitisinone-Treated Alkaptonuria	Study design
Ranganath, L.R.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Davison, A.S.; M, K.; Norman, B.P.; Bou-Gharios, G.; Gallagher, J.A.; Imrich, R.; Arnoux, J.B.; Rudebeck, M.; Olsson, B.	Determinants of tyrosinaemia during nitisinone therapy in alkaptonuria	Outcome
Ranganath, L.R.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Davison, A.S.; Khedr, M.; Imrich, R.; Rudebeck, M.; Olsson, B.; Norman, B.P.; Bou-Gharios, G.; Gallagher, J.A.	Comparing the Phenylalanine/Tyrosine Pathway and Related Factors between Keratopathy and No-Keratopathy Groups as Well as between Genders in Alkaptonuria during Nitisinone Treatment	Outcome
Cant, H.E.O.; Chatzidaki, I.; Olsson, B.; Rudebeck, M.; Arnoux, J.-B.; Imrich, R.; Eddowes, L.A.; Ranganath, L.R.	Improving the clinical accuracy and flexibility of the Alkaptonuria severity score index	Study design

Davison, A.S.; Hughes, G.; Harrold, J.A.; Clarke, P.; Griffin, R.; Ranganath, L.R.	Long-term low dose nitisinone therapy in adults with alkaptonuria shows no cognitive decline or increased severity of depression	Outcome
Ranganath, L.R.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Davison, A.S.; Khedr, M.; Norman, B.P.; Bou-Gharios, G.; Gallagher, J.A.; Gornall, M.; Jackson, R.; Imrich, R.; Rovensky, J.; Rudebeck, M.; Olsson, B.	Characterization of changes in the tyrosine pathway by 24-h profiling during nitisinone treatment in alkaptonuria	Outcome
Teke Kisa, P.; Eroglu Erkmén, S.; Bahceci, H.; Arslan Gulten, Z.; Aydogan, A.; Karalar Pekuz, O.K.; Yuce Inel, T.; Ozturk, T.; Uysal, S.; Arslan, N.	Efficacy of Phenylalanine- and Tyrosine-Restricted Diet in Alkaptonuria Patients on Nitisinone Treatment: Case Series and Review of Literature	Study design
Ranganath, L.R.; Hughes, A.T.; Davison, A.S.; Khedr, M.; Olsson, B.; Rudebeck, M.; Imrich, R.; Norman, B.P.; Bou-Gharios, G.; Gallagher, J.A.; Milan, A.M.	Temporal adaptations in the phenylalanine/tyrosine pathway and related factors during nitisinone-induced tyrosinaemia in alkaptonuria	Outcome
Olsson, B.; Ranganath, L.; Arnoux, J.-B.; Imrich, R.; Milan, A.; Rudebeck, M.	Effects of a protein-restricted diet on body weight and serum tyrosine concentrations in patients with alkaptonuria	Outcome
Ranganath, L.R.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Khedr, M.; Norman, B.P.; Alsbou, M.; Imrich, R.; Gornall, M.; Sireau, N.; Gallagher, J.A.; Jackson, R.	Comparing nitisinone 2 mg and 10 mg in the treatment of alkaptonuria—An approach using statistical modelling	Study design
Wolffenbuttel, B.H.R.; Heiner-Fokkema, M.R.; van Spronsen, F.J.	Preventive use of nitisinone in alkaptonuria	Study design
Ranganath, L.R.; Heseltine, T.; Khedr, M.; Fisher, M.F.	Evaluating the aortic stenosis phenotype before and after the effect of homogentisic acid lowering therapy: Analysis of a large cohort of eighty-one alkaptonuria patients	Outcome
Ranganath, L.R.; Khedr, M.; Vinjamuri, S.; Psarelli, E.E.; Dillon, J.P.; Gallagher, J.A.	Osteoarticular morbidity before and after disease modifying therapy in a cohort of patients with alkaptonuria in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre	Study design
Ranganath, L.R.; Khedr, M.; Vinjamuri, S.; Gallagher, J.A.	Frequency, diagnosis, pathogenesis and management of osteoporosis in alkaptonuria: data analysis from the UK National Alkaptonuria Centre	Study design
Häberle, J.	Suitability of nitisinone for alkaptonuria	Duplicate data
Ranganath, L.R.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Khedr, M.; Davison, A.S.; Wilson, P.J.; Dillon, J.P.; West, E.; Gallagher, J.A.	Reversal of ochronotic pigmentation in alkaptonuria following nitisinone therapy: Analysis of data from the United	Study design

	Kingdom National Alkaptonuria Centre	
Scott, C.L.	The first effective treatment for alkaptonuria; A collaborative, patient centric effort	Study design
Taylor, A.M.; Shepherd, L.	The potential of nitisinone for the treatment of alkaptonuria	Study design
Ranganath, L.	Does nitisinone modify ochronosis in alkaptonuria-experience from the United Kingdom National Alkaptonuria Centre	Study design
Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Davison, A.S.; Khedr, M.; Rovensky, J.; Psarelli, E.E.; Cox, T.F.; Rhodes, N.P.; Gallagher, J.A.; Ranganath, L.R.	Quantification of the flux of tyrosine pathway metabolites during nitisinone treatment of Alkaptonuria	Outcome
Sloboda, N.; Wiedemann, A.; Merten, M.; Alqhatani, A.; Jeannesson, E.; Blum, A.; Henn-Ménétré, S.; Guéant, J.-L.; Renard, E.; Feillet, F.	Efficacy of low dose nitisinone in the management of alkaptonuria	Duplicate data
Davison, A.S.; Harrold, J.A.; Hughes, G.; Norman, B.P.; Devine, J.; Usher, J.; Hughes, A.T.; Khedr, M.; Gallagher, J.A.; Milan, A.M.; J.C.G., H.; Ranganath, L.R.	Clinical and biochemical assessment of depressive symptoms in patients with Alkaptonuria before and after two years of treatment with nitisinone	Outcome
Ranganath, L.R.; Khedr, M.; Milan, A.M.; Davison, A.S.; Hughes, A.T.; Usher, J.L.; Taylor, S.; Loftus, N.; Daroszevska, A.; West, E.; Jones, A.; Briggs, M.; Fisher, M.; McCormick, M.; Judd, S.; Vinjamuri, S.; Griffin, R.; Psarelli, E.E.; Cox, T.F.; Sireau, N.; Dillon, J.P.; Devine, J.M.; Hughes, G.; Harrold, J.; Barton, G.J.; Jarvis, J.C.; Gallagher, J.A.	Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of Alkaptonuria: Evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre	Duplicate data

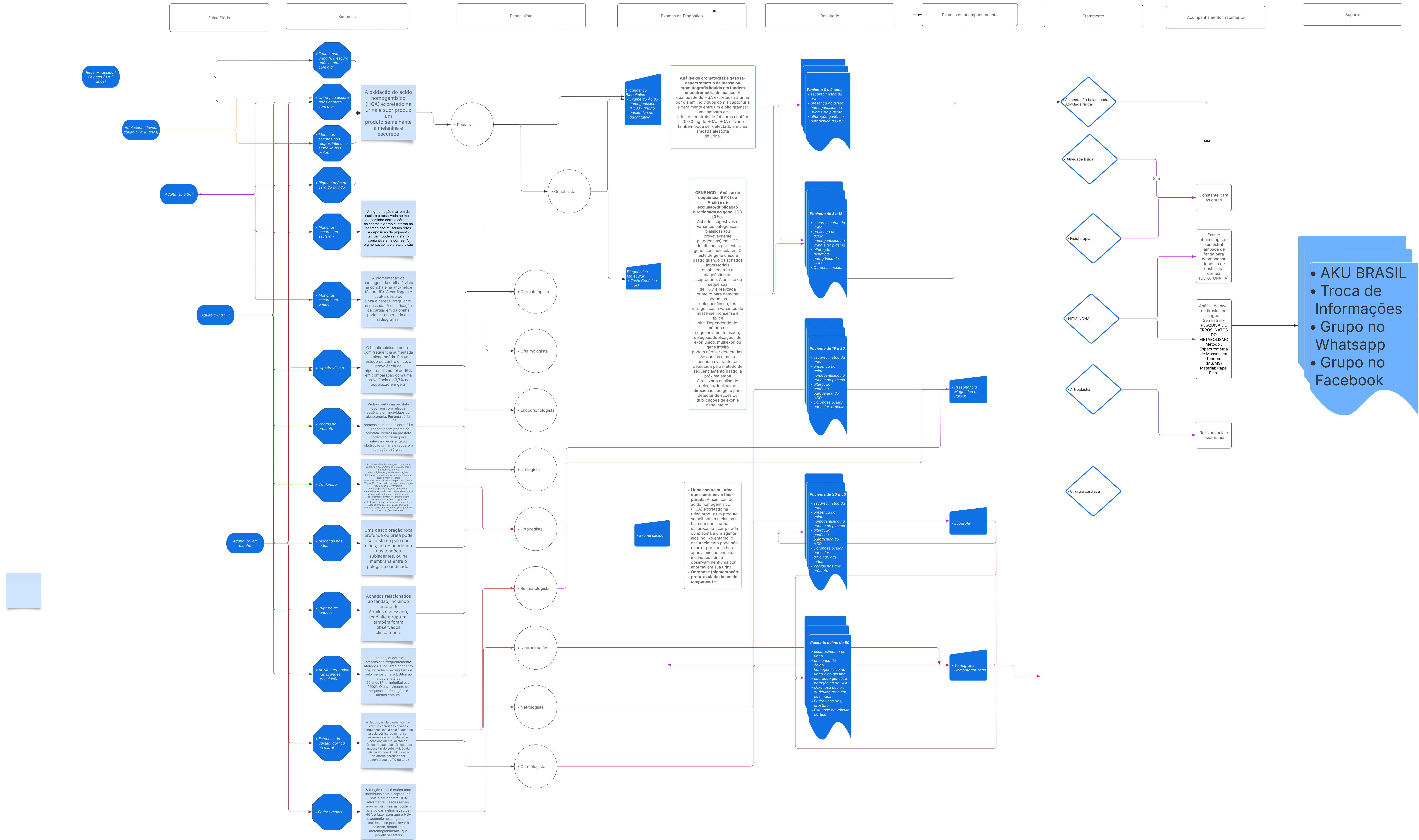
Aktuglu-Zeybek, A.C.; Zubarioglu, T.	Nitisinone: A review	Study design
Ranganath, L.; Davison, A.; Milan, A.; Hughes, A.; Khedr, M.; Norman, B.; Gallagher, J.	Assessment of the effect of once daily nitisinone therapy on 24-h urinary metadrenalines and 5-hydroxyindole acetic acid excretion	Duplicate data
Sloboda, N.; Bansept, C.; Wiedemann, A.; Bonnemains, C.; Feillet, F.	Successful pregnancy in a woman with alcaptonuria treated by nitisinone	Outcome
McCarron, C.	Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of nitisinone as a treatment for alkaptonuria in the UK	Study design
Ranganath, L.R.	Nitisinone in alkaptonuria-quantifying the pigmentary pathway	Study design
Laschi, M.; Bernardini, G.; Dreassi, E.; Millucci, L.; Geminiani, M.; Braconi, D.; Marzocchi, B.; Botta, M.; Manetti, F.; Santucci, A.	Inhibition of para-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase by Analogues of the Herbicide Nitisinone As a Strategy to Decrease Homogentisic Acid Levels, the Causative Agent of Alkaptonuria	Outcome
Hughes, A.T.; Milan, A.M.; Ranganath, L.	Does nitisinone in alkaptonuria alter non-metabolic outcomes? Experience from the United Kingdom National Alkaptonuria Centre	Study design
Hughes, A.T.; Milan, A.M.; Davison, A.S.; Christensen, P.; Ross, G.; Gallagher, J.A.; Dutton, J.J.; Ranganath, L.R.	Serum markers in alkaptonuria: simultaneous analysis of homogentisic acid, tyrosine and nitisinone by liquid chromatography tandem mass spectrometry	Study design

Lock, E.; Ranganath, L.R.; Timmis, O.	The Role of Nitisinone in Tyrosine Pathway Disorders	Duplicate data
Ranganath, L.; Milan, A.M.; Hughes, A.T.; Dutton, J.J.; Fitzgerald, R.; Briggs, M.; Bygott, H.; Psarelli, E.E.; Cox, T.; Gallagher, J.A.; Jarvis, J.C.; Van Kan, C.; Hall, A.K.; Laan, D.; Olsson, B.; Szamosi, J.; Rudebeck, M.; Kullenberg, T.; Cronlund, A.; Svensson, L.; Junestrand, C.; Ayoob, H.; Timmis, O.; Sireau, N.; Le Quan Sang, K.H.; Genovese, F.; Braconi, D.; Santucci, A.; Nemethova, M.; Zatkova, A.; Imrich, R.; Rovensky, J.	Suitability of nitisinone in alkaptonuria-a dose response study	Duplicate data
Psarelli, E.E.; Cox, T.; Ranganath, L.	Clinical development of nitisinone for alkaptonuria (developakure)-a rare disease clinical trials design	Duplicate data
Ranganath, L.; Roberts, N.B.; Curtis, S.; Dutton, J.	Measurement of homogentisic acid, tyrosine and nitisinone in urine and serum by LCMS and subsequent changes after treatment of alkaptonuria patients with nitisinone	Study design
Perry, M.B.; Gahl, W.; Gerber, N.L.H.; Introne, W.J.; Shieh, C.-Y.A.	Functional limitations and disabilities in alkaptonuria in a 3-year treatment trial with nitisinone	Duplicate data
Ranganath, L.R.; Cox, T.F.	Natural history of alkaptonuria revisited: Analyses based on scoring systems	Study design
Introne, W.J.; Perry, M.B.; Kayser, M.A.; Suwannarat, P.; O'Brien, K.E.; Bryant, J.; Troendle, J.; Tsilou, E.; Sachdev, V.; Reynolds, J.C.; Moylan, E.; Bernardini, I.; Gahl, W.A.	Nitisinone use in alkaptonuria: Results of a three year trial	Duplicate data

Suwannarat, P.; O'Brien, K.; Perry, M.B.; Sebring, N.; Bernardini, I.; Kaiser-Kupfer, M.I.; Rubin, B.I.; Tsilou, E.; Gerber, L.H.; Gahl, W.A.	Use of nitisinone in patients with alkaptonuria	Study design
	An International, Multicentre, Randomised, Evaluator-blind, No-treatment Controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Nitisinone in Patients With Alkaptonuria After 12 Months of Treatment, Followed by an Additional 36 Month Treatment Period.	Duplicate data
	Long-Term Clinical Trial of Nitisinone in Alkaptonuria	Study design
	Nitisinone (NTBC) In Different Age Groups Of Patients With Alkaptonuria	Study design
Trust, Liverpool University Hospitals NHS Foundation	An International, Multicentre, Randomised, Open-label, No-treatment Controlled, Parallel-group, Dose-response Study to Investigate the Effect of Once Daily Nitisinone on 24-hour Urinary Homogentisic Acid Excretion in Patients With Alkaptonuria After 4 Weeks Treatment.	Duplicate data
Y, Anikster; WL, Nyhan; WA, Gahl	NTBC and alkaptonuria.	Study design
AS, Davison; BP, Norman; EA, Smith; J, Devine; J, Usher; AT, Hughes; M, Khedr; AM, Milan; JA, Gallagher; LR, Ranganath	Serum Amino Acid Profiling in Patients with Alkaptonuria Before and After Treatment with Nitisinone.	Outcome

N, Ooi; IR, Cooper; B, Norman; JA, Gallagher; N, Sireau; G, Bou-Gharios; LR, Ranganath; VJ, Savage	Evaluation of Homogentisic Acid, a Prospective Antibacterial Agent Highlighted by the Suitability of Nitisinone in Alkaptonuria 2 (SONIA 2) Clinical Trial.	Duplicate data
JA, Gallagher; JP, Dillon; LR, Ranganath	Development of an Effective Therapy for Alkaptonuria - Lessons for Osteoarthritis.	Duplicate data
I, Gertsman; BA, Barshop; J, Panyard-Davis; JA, Gangoiti; WL, Nyhan	Metabolic Effects of Increasing Doses of Nitisinone in the Treatment of Alkaptonuria.	Outcome
AS, Davison; BP, Norman; GA, Ross; AT, Hughes; M, Khedr; AM, Milan; JA, Gallagher; LR, Ranganath	Evaluation of the serum metabolome of patients with alkaptonuria before and after two years of treatment with nitisinone using LC-QTOF-MS.	Duplicate data
M, Khedr; S, Judd; MC, Briggs; AT, Hughes; AM, Milan; RMK, Stewart; EA, Lock; JA, Gallagher; LR, Ranganath	Asymptomatic Corneal Keratopathy Secondary to Hypertyrosinaemia Following Low Dose Nitisinone and a Literature Review of Tyrosine Keratopathy in Alkaptonuria.	Outcome
R, Griffin; EE, Psarelli; TF, Cox; M, Khedr; AM, Milan; AS, Davison; AT, Hughes; JL, Usher; S, Taylor; N, Loftus; A, Daroszewska; E, West; A, Jones; M, Briggs; M, Fisher; M, McCormick; S, Judd; S, Vinjamuri; N, Sireau; JP, Dillon; JM, Devine; G, Hughes; J, Harrold; GJ, Barton; JC, Jarvis; JA, Gallagher; LR, Ranganath	Data on items of AKUSI in Alkaptonuria collected over three years from the United Kingdom National Alkaptonuria Centre and the impact of nitisinone.	Duplicate data

**APÊNDICE E – FLUXOGRAMA DA JORNADA DO PACIENTE COM
ALCAPTONÚRIA**



ANEXO I – CARTA DE APOIO/INTENÇÃO
INNOVATIVE MEDICINE GROUP

Para: Sra. Flavia Mayrink

De: Innovative Medicines SP Brasil Ltda

Ref.: Carta de Apoio/Intenção

Carta de Apoio/Intenção

Vimos por meio desta manifestar a intenção de análise e apoio da Innovative Medicines ao projeto **“Protocolo tecnológico de acesso aos serviços de saúde para suprir as demandas de cuidado dos pacientes com alcaptonúria para incorporação ao sistema de saúde”**, parte do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação, do Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (Profnit) – ponto focal Universidade de Brasília, pela mestranda, Flávia Diniz Mayrink.

O referido projeto prevê a necessidade de avaliação econômica de custo efetividade que apresenta a comparação do custo do tratamento com nitisinona versus o custo do tratamento atual (suporte sintomático e cirurgias corretivas) e o impacto orçamentário (estimativa de quantos pacientes seriam elegíveis para o tratamento no Brasil e qual seria o custo total para o SUS), para justificar a incorporação do medicamento.

Entendemos que os referidos estudos são importantes para os pacientes com alcaptonúria e analisaremos a possibilidade de apoio no que for possível e necessário.

Vargem Grande Paulista, 13 de fevereiro de 2025.

FABIANE
RIZZON:6382
1028068

Assinado digitalmente por FABIANE
RIZZON:63821028068
ND: C=BR, O=ICP-Brasil, OU=Secretaria da Receita
Federal do Brasil - RFB, OU=RFB e-CPF A1, OU=(EM
BRANCO), OU=10187921000169, OU=
videoconferencia, CN=FABIANE
RIZZON:63821028068
Razão: Eu sou o autor deste documento
Localização:
Data: 2025.02.13 17:18:46-03'00'
Foxit PDF Editor Versão: 2024.3.0

Fabiane Rizzon
Responsável Legal

ANEXO II – PÁGINA NO FACEBOOK
AKU BRASIL



1

3

Gerenciar Página



AKU Brasil - Sociedade Brasileira de Alcaptonúria



Painel profissional



Insights



Central de Anúncios



Criar anúncios



Turbinar post do Instagram



Configurações

Mais ferramentas

Gerencie sua empresa nos apps da Meta.



Meta Verified



Central de Leads



Meta Business Suite

8



AKU Brasil - Sociedade Brasileira de Alcaptonúria

162 curtidas • seguidores 166



Painel profissional

Editar

Anunciar

Posts

Sobre

Menções

Seguidores

...

Qual é o nível de integridade da sua Página?

Conclua estas ações para continuar melhorando a Página AKU Brasil - Sociedade Brasileira de Alcaptonúria.

Integridade da Página: Boa

Em comparação com Páginas semelhantes com alto engajamento.

Adicionar um botão de ação

Convidar amigos para curtir sua Página

Link para o seu site

Ver mais

Apresentação

AKU Brasil - Sociedade Brasileira de Alcaptonúria é voltada para a troca de experiência sobre a Alcaptonúria e seus tratamentos,

Editar biografia

Página · Causa

Anunciar



1

3

[Editar detalhes](#)[Adicionar destaques](#)

Fotos

[Ver todas as fotos](#)

[Privacidade](#) · [Termos](#) · [Publicidade](#) · [Escolhas para anúncios](#) · [Cookies](#) · [Mais](#) · [Meta](#) © 2025



No que você está pensando?

[Foto/vídeo](#)[Reel](#)[Vídeo ao vivo](#)

Em destaque

[Gerenciar](#)

As pessoas só verão isso se você fixar algo.

Posts

[Filtros](#)[Gerenciar posts](#)[Visualização em lista](#)[Visualização em grade](#)

AKU Brasil - Sociedade Brasileira de Alcaptonúria

27 de outubro de 2023 · 🌐



Assistam ao congresso online. @amaviraras



AMAVIRARAS.ORG

V Congresso Iberoamericano de Doenças Raras | AMAVI Raras

[Ver insights e anúncios](#)

Turbinar post



Curtir



Comentar



Enviar



Compartilhar



Comente como AKU Brasil - Sociedade Br...



ANEXO III – PÁGINA DA AKU BRASIL



Doe

Curtir 5

[Home](#)

[Quem somos](#)

[O que é Alcaptonúria \(AKU\)?](#)

[Obtenha apoio](#)

[Relatos de Pacientes](#)

[AKU Fórum](#)

[Contato](#)



APOIO
MÚTUO

TROCA DE
EXPERIÊNCIA

INCENTIVO À
PESQUISAS

QUEM SOMOS

A Sociedade Brasileira de Alcaptonúria (AKU Brasil) é uma associação civil, sem fins lucrativos, com sede em Brasília, Distrito Federal. É filiada à AKU Society, sediada em Cambridge, que coordena as pesquisas sobre a Alcaptonúria (AKU), no Centro Nacional de Alcaptonúria (NAC) sediado no Hospital Universitário Real de Liverpool.

Valores

Equidade
Solidariedade
Transparência
Cidadania
Respeito

A AKU Brasil é iniciativa pioneira no Brasil para mobilizar a sociedade civil, científica e política da importância de conhecer a doença, sua manifestação na população brasileira e a necessidade de usar todos os recursos disponíveis de efeito comprovado para o tratamento e mitigação dos efeitos da AKU nos pacientes.

É nosso objetivo congregar pessoas com alcaptonúria e seus familiares para troca de experiências e acesso à informação sobre a doença, além da divulgação dos direitos dos pacientes.

Outra luta incessante da associação é a busca de incentivos e apoio às pesquisas, no que tange a doença, seu tratamento e reabilitação.

Nossa missão

Oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes com Alcaptonúria, por meio de orientação, informação e assistência aos pacientes e familiares, e divulgação de informações sobre o diagnóstico e tratamento desta doença para a sociedade e profissionais de saúde.

Visão

Ser referência nacional para informações relativas a diagnóstico, tratamentos e qualidade de vida de pacientes com Alcaptonúria.

Cooperação

Doe

Nossos Objetivos

- Congregar pessoas com alcaptonúria, seus familiares e cuidadores, profissionais de saúde e demais interessados;
- Obter benefícios para os associados;
- Acompanhar o estado de saúde dos associados com alcaptonúria;
- Compilar informações sobre os progressos de pesquisa fundamental e da terapêutica, os métodos e os meios materiais susceptíveis de melhorar ou manter em atividades físicas e nutricionais os seus associados;
- Incentivar e apoiar pesquisas médico-científicas relativas ao tema;
- Desenvolver a formação e criação de grupos de apoio, inclusive com o envolvimento de familiares;
- Elaborar publicações de caráter informativo;
- Colaborar e manter contato com órgãos públicos e privados dedicados à saúde pública, com vistas ao desenvolvimento da pesquisa da AKU;
- Divulgar e sensibilizar profissionais da área da saúde, a opinião pública e os meios de comunicação sobre a doença e seus sintomas.

O que é Alcaptonúria (AKU)?



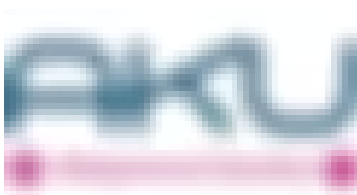
Portadores de Alcaptonúria
conectados no Brasil

Pesquisas Clínicas
realizadas e em
Andamento

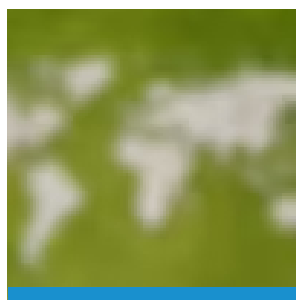
Sociedades Irmãs de
pacientes pelo mundo

Medicamento para
tratamento

Obtenha apoio



Sociedades Irmãs



Pacientes no Mapa



Instituições de Apoio



RELATOS

”

"Enfrentando problemas com as dores articulares, coluna, quadril, ombros, tornozelos, eu levava a vida com bastante normalidade, apesar disso. Estudava, trabalhava fora e realizava diversas atividades domésticas comuns."

Joana Eleutério

Mais

”

"Depois de 50 anos sem entender, nem eu, nem a minha família e todos os médicos que fui, finalmente descobriram a doença real que eu (Olivério) e o (Odilson) temos e que leva a todos os nossos problemas."

Olivério Previato

Mais

”

"Tenho 69 anos e somente o ano passado tomei ciência que eu era portadora da Alcaptonuria . Depois de um longo histórico de problemas ósseos, rins, artrites..."

Rita Borges

Mais

FALE CONOSCO

NOME *

EMAIL *

TELEFONE

ASSUNTO

MENSAGEM

ENVIAR



© 2017 por Aku Brasil.



ANEXO IV – NHS - ENGLAND

E06/S(HSS)/a

**2013/14 NHS STANDARD CONTRACT
FOR ALKAPTONURIA SERVICE (ADULTS)**

PARTICULARS, SCHEDULE 2 – THE SERVICES, A- SERVICE SPECIFICATIONS

Service Specification No.	E06/S(HSS)/a
Service	Alkaptonuria service (Adults)
Commissioner Lead	
Provider Lead	
Period	12 months
Date of Review	

1. Population Needs

1.1 National/local context and evidence base

Alkaptonuria (AKU) is a rare autosomal recessive condition affecting 1 in every 250,000 to 1 in 1000,000 people. It is a metabolic disorder caused by the lack of the enzyme homogentisate 1, 2-dioxygenase (HGD).

AKU has three main features:

- the first and earliest of which occurs in the urine, which darkens on standing owing to oxidation of the HGA
- premature severe arthritis affecting the spine and large weight-bearing joints follows pigmentation (also called ochronosis), leading to multiple joint replacements and a w aortic valve stenosis
- wheelchair-bound existence.

Evidence

Clinical: There are some good studies that have described the clinical features and the morbidity of AKU (Phornphutkul et al, 2002, O'Brien et al 1963, Cox & Ranganath 2011). There are good publications describing the spinal features of the disease (Akeda et al 2008, Kusakabe et al 1995, Al-Mahfoudh et al 2008). There are many descriptions of arthritis of AKU (Toth et al 2003, Perry et al, Al-Mahfoudh et al 2008). Cardiac valve disease has been highlighted by several authors (Pettit et al 2011, Phornphutkul et al 2002). Renal stone disease has been the focus of study by many groups (Zibolen et al 2000, Krizek et al 1971). Tendon and muscle ruptures

are prevalent (Manoj Kumar & Rajasekaran 2003)

2. Scope

2.1 Aims and objectives of service

The aims and objectives described earlier relate to the desire to establish an inpatient-based service that will provide health care and treatment for patients with Alkaptonuria (AKU).

Outcomes:

- patient identification and contact
- comprehensive assessment of disease burden
- formulation of Management plans and shared care arrangements
- identification of new disease burden
- commencement and utility of new treatments
- develop audit tools
- education
- training
- monitoring for safety and toxicity of novel treatments.

The clinical aspects of the NAS will be assessed as follows:

- decrease in joint replacement
- improvement in Health questionnaires of daily living and pain
- decrease in Alkaptonuria severity score index (AKUSI) in treated cohort.

2.2 Service description/care pathway

Identified patients in England will be invited to attend the National Alkaptonuria Service (NAS) for a 3-day assessment. The NAS will:

- deliver annual multi-professional assessment to maximise diagnosis and treatment opportunities
- deliver patient-centred approach to ensure that individual patients receive the best available management
- ensure continuity of care at local level when patients are not at the National Centre
- deliver high quality assessment
- deliver accurate identification of morbidity in patients
- enable appropriate treatment
- co-ordinated care
- deliver effective communication and education to ensure continuity of care
- have an ability to deal with crises

- deliver quality auditable care
- deliver opportunities to enhance research
- deliver efficiency through appropriate and co-ordinated care

Significant morbidity of patients with AKU will be detected by Multidisciplinary team through a comprehensive set of investigations .

For patients aged between 16 and 34, the standard assessment will be adapted to respond to their degree of impairment and disability.

Care pathway

The care pathway (Appendix 2) outlines the patient journey in the NAS. This includes 3 days of inpatient assessment, education and treatment. Upon completion of this inpatient programme, patients are discharged back to local health care until the next annual visit. On an exceptional basis patients may require assessment in between their annual visits which will be accommodated by the NAS. Any assessment or treatment interventions that are beyond the normal scope of the NAS (appendix 2) are not included in the nationally commissioned service and agreements with the patient's local commissioner may be required.

In addition to the discharge summary that will accompany patients at discharge, a comprehensive report will be produced quickly to enable continuity of care with the local health care providers no later than 5 working days post discharge.

Where necessary, further communication will take place between the NAS and Local providers to ensure effective service delivery for patients.

The daily programme of assessments and treatments is outlined in Fig 3. While this time-table is a guide, there will be sufficient flexibility to ensure this programme is completed over three days.

A nurse will be dedicated to each patient to ensure that patient's journey is comfortable over the 3 day programme. Such an approach will ensure that all parts of the multidisciplinary clinical assessments and treatment are carried out efficiently and in a timely manner.

2.3 Population covered

NHS England commissions the service for the population of England

At present the NHS England contract includes provision for the service to treat eligible overseas patients under S2 [Under EU regulations, patients can be referred for state funded treatment to another European Economic Area (EEA) member state or Switzerland, under the form S2 (for EU member states) or the form E112 (for Iceland, Norway, Liechtenstein and Switzerland)] referral arrangements. Providers

are reimbursed for appropriately referred and recorded activity as part of the NHS England contract.

Trusts performing procedures on EU-based patients outside of S2 arrangements will

need to continue to make the financial arrangements directly with the governments involved, separately from their contract with the NHS England.

With regard to S2, the mechanism for recovery of costs has been via the Department for Work and Pensions Overseas Healthcare Team. They are responsible for agreeing reconciliation and recovery of costs with European administrations. These arrangements were implemented in October 2009, though a similar process existed previously. The financial flows are therefore back into the Treasury rather than back to Trusts.

2.4 Any acceptance and exclusion criteria

Exclusion criteria

Any AKU patient who cannot travel will not be able to avail himself / herself of the NAS.

For assessment, patients under age 16 years will be excluded from the NAS.

For treatment with nitisinone, pregnant patients and those under 16 years will be excluded.

All patients will be expected to have a definite diagnosis of AKU, made on the basis of characteristic clinical features and homogentisic acid assay. The referral letter will be used to screen patients to ensure they fulfil the criteria for inclusion. All patients will have an initial screen for routine bloods immediately prior to attendance that could be made available with the referral letter or brought by patients when they arrive in Liverpool.

2.5 Interdependencies with other services

The NAS will work closely with the patient group AKU Society in bringing identified patients to Liverpool. The NAS will work closely with the patient body to ensure that the service remains responsive and relevant to patient needs.

Full feedback of all activities on AKU patients will be fed back to GP's responsible for the overall care of the patient. Any concerns and issues will be dealt with by full and effective communication. The AKU society will assist in communicating with GP's where appropriate.

GP's will be able to approach the NAS regarding patients under their care for advice on management. GP's can ask the NAS to provide a service not available locally although this care would be outside the scope of the nationally commissioned service.

The national service will provide specialist care based on specialised knowledge and expertise. This service will exclude care and procedures that can be provided effectively by local healthcare. Patients visit the National Service annually and therefore local mechanisms will be cultivated to ensure appropriate follow-up care.

3. Applicable Service Standards

3.1 Applicable national standards e.g. NICE, Royal College

Governance

The providers of the NAS service must ensure they are fully integrated into their Trust's corporate and clinical governance arrangements and must comply fully with the Clinical Negligence Scheme for Trusts (CNST) and Care Quality Commission (CQC) requirements in terms of quality and governance.

Each centre will ensure that:

- there are regular meetings with patient representatives
- all practitioners will participate in continuous professional development and networking
- patient outcome data is recorded and audited across the service.

4. Key Service Outcomes

<i>Quality Performance Indicator</i>	<i>Threshold</i>	<i>Method of measurement</i>	<i>Consequence of breach</i>	<i>Report Due</i>
Decrease in joint replacement				
Improvement in Heath questionnaires of daily living and pain				
Decrease in AKUSI in Treated cohort				
Decrease in ear ochronosis by biopsy over 5 years		Ear cartilage biopsy at base line and		

		5 years		
5. Location of Provider Premises				
The Royal Liverpool and Broadgreen Univeristy Hospitals NHS Trust				

Adopted

APPENDIX 2

AKU Severity Score Index (AKUSSI):

Treatments delivered by the NAS and those for which advice will be given to local providers within the comprehensive management plan

Feature	Score	Feature	Score
Eye Pigment R Eye Nasal	4	L Eye Nasal	4
R Eye	4	L Eye Temporal	4
Temporal			
Ear Pigment R Ear None	0	L Ear None	0
R Ear	2	L Ear Present	2
Present			
R Ear	4	L Ear Marked	4
Marked			
Prostate Stones	4	Kidney Stones	4
Strokes (CVA)	8	Parkinson's disease	8
Osteopenia	4	Fracture	8
Teeth pigment	4	Skin pigment	4
Salivary stone	4	Middle ear pigment	6
Hearing impairment	4	Pigmented larynx	8
Atrial fibrillation	4	Any other arrhythmia	2
Aortic sclerosis	6	Aortic stenosis	8
Congestive heart failure	8	Tendon rupture	8
Ligament rupture	8	Muscle rupture	8
ALL CLINICAL FEATURES ONLY			136
Clinical joint pain score (1 for each large joint area; 14 large joint areas)			14
Scintigraphic scan joint score (2 for each large joint; 14 large joints areas)			28
Number of arthroscopies (2 for each)			6
Number of joint replacements Each joint 4 (Max 10 large joints)			40
NON SPINE JOINT AGGREGATE SCORES			88
Clinical Spinal pain score (2 each for cervical, thoracic, lumbar, sacroiliac)			8
Pain or Isotope Bone Scan score (Pubic symphysis)			4
Kyphosis	4	Scoliosis	4
Scintigraphic scan spine score (5 areas; 4 point for each area; costochondral, Lumbar, Thoracic, Cervical, Sacroiliac)			20
SPINE AGGREGATE SCORES			40
AKUSSI (Clinical + Non-spine + Spine) Scores			266

ANEXO V – EMA - ORFADIN



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/602143/2020
EMA/H/C/000555

Orfadin (*nitisinona*)

Um resumo sobre Orfadin e porque está autorizado na UE

O que é Orfadin e para que é utilizado?

Orfadin é um medicamento para o tratamento de:

- tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em doentes de todas as idades que também seguem restrições dietéticas;
- alcaptonúria em adultos.

Estas doenças ocorrem quando o organismo não é capaz de decompor totalmente determinados aminoácidos, incluindo a tirosina, acumulando-se substâncias nocivas que podem causar graves problemas no fígado e cancro do fígado em doentes com HT-1 e problemas nas articulações em doentes com alcaptonúria.

Orfadin contém a substância ativa nitisinona.

Como se utiliza Orfadin?

Orfadin só pode ser obtido mediante receita médica e o tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da doença para a qual Orfadin é utilizado. Está disponível na forma de cápsulas e de suspensão oral a tomar por via oral.

Nos doentes com HT-1, a dose inicial recomendada de Orfadin é de 1 mg por quilograma de peso corporal por dia. A dose é ajustada de acordo com a resposta do doente e o seu peso.

Em adultos com alcaptonúria, a dose recomendada é de 10 mg por dia.

Para mais informações sobre a utilização de Orfadin, consulte o Folheto Informativo ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Como funciona Orfadin?

Os doentes com HT-1 e alcaptonúria têm falta de enzimas para degradar adequadamente o aminoácido tirosina que, consequentemente, se transforma em substâncias nocivas. A nitisinona, substância ativa de Orfadin, bloqueia as enzimas que convertem a tirosina em substâncias nocivas. As restrições dietéticas previnem níveis excessivos de aminoácidos, como a tirosina e a fenilalanina, que é convertida em tirosina no organismo.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Quais os benefícios demonstrados por Orfadin durante os estudos?

Tirosinemia hereditária do tipo 1

O maior estudo de Orfadin incluiu 257 doentes com HT-1. O estudo analisou o efeito de Orfadin sobre o tempo de sobrevivência dos doentes («sobrevida») e comparou este efeito com relatórios em publicações médicas sobre a sobrevida dos doentes com HT-1 que estavam a receber apenas uma dieta modificada. Orfadin prolongou consideravelmente a esperança de vida. Por exemplo, um bebé de menos de dois meses com HT-1 teria normalmente 28 % de probabilidade de sobreviver até aos cinco anos utilizando unicamente uma dieta modificada. Com a adição do tratamento com Orfadin, a taxa de sobrevida aumentou para 82 %. Quanto mais precocemente o tratamento foi iniciado, melhor foi a taxa de sobrevida.

Alcaptonúria

Orfadin foi eficaz na redução do produto nocivo da degradação da tirosina chamado ácido homogentísico (HGA). Num estudo principal que incluiu 138 adultos com alcaptonúria, o principal parâmetro de eficácia foi a quantidade de HGA presente na urina ao longo de 24 horas, que reflete a quantidade de HGA presente no organismo. Nos doentes que tomaram Orfadin durante um ano, o nível de HGA na urina durante 24 horas foi de 86 micromoles/litro, em comparação com mais de 26 000 micromoles/litro em doentes que não tomaram o medicamento. Além disso, os doentes que tomaram Orfadin apresentaram menos sintomas da doença em comparação com os que não o tomaram.

Quais são os riscos associados a Orfadin?

O efeito secundário mais frequente associado a Orfadin (que pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são níveis elevados de tirosina no sangue (devido à forma como o medicamento funciona). Outros efeitos secundários frequentes (que podem afetar 1 em cada 10 pessoas) são trombocitopenia (contagens baixas de plaquetas no sangue), leucopenia (contagens baixas de glóbulos brancos), granulocitopenia (níveis baixos de granulócitos, um tipo de glóbulo branco), conjuntivite (vermelhidão e desconforto nos olhos), opacidade da córnea (turbacção da córnea, a camada transparente que cobre a pupila), queratite (inflamação da córnea), fotofobia (sensibilidade anormal dos olhos à luz) e dor ocular. Muitos destes efeitos secundários resultam dos níveis elevados de tirosina.

Para a lista completa dos efeitos secundários e das restrições de utilização de Orfadin, consulte o Folheto Informativo.

Porque está Orfadin autorizado na UE?

Orfadin foi eficaz no tratamento da HT-1, particularmente se iniciado num estágio precoce da doença, antes de o fígado dos doentes estar demasiado danificado. Orfadin melhora o prognóstico dos doentes, em comparação com a melhoria proporcionada apenas pela dieta modificada referida na literatura. Nos doentes com alcaptonúria, Orfadin demonstrou ser eficaz na redução dos níveis de HGA na urina, o que foi acompanhado de uma redução dos sintomas, em particular dos que afetam as articulações, os ossos e os olhos. A Agência Europeia de Medicamentos considerou que o padrão dos efeitos secundários de Orfadin está bem estabelecido, mas concluiu que os efeitos oftalmológicos secundários ocorreram mais frequentemente em doentes com alcaptonúria, além de estes terem também novos efeitos secundários, tais como infeções. Globalmente, os efeitos secundários de Orfadin são considerados controláveis.

Por conseguinte, a Agência concluiu que os benefícios de Orfadin são superiores aos seus riscos e o medicamento pode ser autorizado para utilização na UE.

Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz de Orfadin?

No Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo foram igualmente incluídas recomendações e precauções a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes para a utilização segura e eficaz de Orfadin.

Tal como para todos os medicamentos, os dados sobre a utilização de Orfadin são continuamente monitorizados. Os efeitos secundários comunicados com Orfadin são cuidadosamente avaliados e são tomadas quaisquer ações necessárias para proteger os doentes.

Outras informações sobre Orfadin

A 21 de fevereiro de 2005, Orfadin recebeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia.

Mais informações sobre Orfadin podem ser encontradas no sítio da internet da Agência:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/orfadin.

Este resumo foi atualizado pela última vez em 11-2020.