



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Instituto de Medicina Social**

**Juliana Ribeiro da Silva Munaretto**

**Avaliação do custo-efetividade da incorporação do  
Espectrômetro de Massa em Tandem no Programa Nacional de  
Triagem Neonatal no Brasil para diagnóstico da Fenilcetonúria e  
MCAD**

Rio de Janeiro

2015

Juliana Ribeiro da Silva Munaretto

**Avaliação do custo-efetividade da incorporação do Espectrômetro de Massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil para diagnóstico da Fenilcetonúria e MCAD**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

M963 Munaretto, Juliana Ribeiro da Silva.  
Avaliação do custo-efetividade da incorporação do Espectrômetro de Massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil para diagnóstico da Fenilcetonúria e MCAD / Juliana Ribeiro da Silva Munaretto. – 2015.  
84 f.

Orientador: Cid Manso de Mello Vianna.

Co-orientador: Antônio Augusto de Freitas Peregrino.

Dissertação (mestrado) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Triagem neonatal – Teses. 2. Espectrometria de Massas em Tandem – Teses. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Peregrino, Antônio Augusto de Freitas. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 612.648

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Juliana Ribeiro da Silva Munaretto

**Avaliação do custo-efetividade da incorporação do Espectrômetro de Massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil para diagnóstico da Fenilcetonúria e MCAD**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 29 de maio de 2015.

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof<sup>a</sup> Dra Tânia França

Instituto de Medicina Social-UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes-UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup> Dra Gabriela Bittencour Gonzalez Mosegui

Instituto de Saúde da Comunidade-UFF

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

Ao meu amado Heitor,  
que sempre acreditou em mim, e me deu forças quando mais precisava.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Cid Manso que acreditou em meu trabalho, pela orientação e pelas lições.

Ao Professor Peregrino por acreditar em mim desde os tempos de graduação, agradeço pelo tempo dedicado, carinho e amizade. Sem sua contribuição esse trabalho não seria possível.

Ao meu marido Heitor por me apoiar nessa jornada, e compreender minha ausência.

Aos meus preciosos irmãos e pais, pelo amor, e por entenderem minha ausência nas comemorações, feriados e férias.

À minha companheira de guerra Luciana, por estar sempre presente em minha vida, e me ajudar nos momentos em que mais precisei.

Aos meus queridos colegas do LEMAS, Renata, Fernando, Paula, Tayná e Gabriela. Vocês deixaram minha jornada mais leve e tranquila. Em especial aos meus generosos colegas Marcus e Ricardo por me doarem seu precioso tempo e pelos ensinamentos de modelagem.

Aos colegas da UFRGS, Professora Ida Schwartz e Taciane Alegria, por me abrirem as portas do Laboratório de EIM, e contribuírem com o trabalho.

As minhas amigas de república, pelo poio, carinho e abrigo.

Se enxerguei mais longe, foi porque estava sobre os ombros de gigantes.

*Isaac Newton*

## RESUMO

MUNARETTO, Juliana Ribeiro da Silva. **Custo-efetividade da incorporação do Espectrômetro de Massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal para diagnóstico da Fenilcetonúria e da MCAD.** 2015. 84 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) brasileiro rastreia Fenilcetonúria (PKU), Hipotireoidismo Congênito, Fibrose Cística, Hemoglobinopatias e Deficiência da Biotinidase. Com a recente recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para aquisição do Espectrômetro de Massa em Tandem (MS/MS) para diagnóstico de doenças raras, vislumbra-se o incremento desta tecnologia para ampliação dos Erros Inatos do Metabolismo (EIM). Este trabalho teve como objetivo avaliar e analisar cenários de custo-efetividade da incorporação do MS/MS no PNTN, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Buscou-se comparar diferentes cenários da Triagem Neonatal (TN) com a tecnologia atualmente utilizada (Fluorimetria) para PKU, e com MS/MS para rastreamento da PKU e da Deficiência de Cadeia Média Acyl-Coenzima Desidrogenase (MCAD). Foi elaborado um modelo matemático probabilístico baseado em cadeias de Markov que simulou a TN da PKU e da MCAD, bem como a história natural da MCAD (sem a triagem). Foi acompanhada uma coorte hipotética de 2 milhões de recém-nascidos (RN). O horizonte temporal adotado foi a expectativa de vida da população brasileira. Utilizou-se uma taxa de desconto de 5% para os custos e consequências clínicas. O resultado do estudo aponta ser mais custo efetivo o cenário no qual o MS/MS é utilizado para TN da PKU e MCAD quando comparado ao cenário atual (Fluorimetria para rastreamento da PKU e o não rastreamento da MCAD), proporcionando um ganho de 14,57 QALY e reduzindo o custo da TN em quase 29%, totalizando uma economia de recursos em 708.184 milhões de reais. O cenário que retratou o rastreamento convencional para PKU, não obteve um ganho substancial na efetividade (0,562 QALY), além de demonstrar ser mais onerosa próxima de 2,5 bilhões ao Sistema de Saúde.

Palavras-chave: Triagem neonatal, Fluorimetria, Espectrômetro de Massa em Tandem, Fenilcetonúria, MCAD.



## ABSTRACT

MUNARETTO, Juliana Ribeiro da Silva. **Cost-effectiveness of the introduction of Tandem Mass Spectrometer in the National Neonatal Screening Program for diagnosis of phenylketonuria and MCAD.** 2015. 84 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

The Brazilian Neonatal Screening National Program screens Phenylketonuria (PKU), Congenital Hypothyroidism, Cystic Fibrosis, Hemoglobinopathies and Disability Biotinidase. The National Commission for Incorporation for Technology Incorporation recently recommended the acquisition of the Mass Spectrometer in Tandem (MS/MS) to diagnose rare diseases. The application of this new technology can expand the detection of Inborn Errors of Metabolism. In this way we sought to compare different scenarios of neonatal screening (NS) with the currently technology (Fluorimetry) used only for PKU, and MS/MS screening for PKU and Disability Medium Chain Acyl-Coenzyme Dehydrogenase (MCAD). Therefore it designed a mathematical model based on probabilistic Markov chains that simulated NS of PKU and MCAD as well as the natural history of MCAD (no screening). It was simulated with a hypothetical cohort of 2 million newborn. The time horizon adopted was life expectancy of the population -78 years according to Brazilian Institute of Geography and Statistics. A sensitivity analysis probabilistic based on Monte Carlo simulation was performed in order to build an acceptability threshold for incorporating the technology in question. It was used a 5% discount rate for costs and clinical consequences. The study conclusion points the scenario of MS/MS more cost effective for NS of PKU and MCAD when compared to the current scenario (Fluorimetry to screen PKU and no screening of MCAD). It provides a gain of 14,57 QALY and reduces the cost of TN in 29%, that represents a resource saving of R\$ 708 million per year. The scenario of the conventional screening for PKU did not have a substantial gain in effectivity (0,562 QALY), and also more onerous (R\$ 2,5 billion) to the Public Health System.

Keywords: Neonatal Screening, Fluorimetry, Tandem Mass Spectrometry, Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency, Phenylketonuria.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Reação enzimática nos Erros Inatos do Metabolismo.....	22
Figura 2	Teste do Pezinho.....	32
Figura 3	Fases da habilitação do PNTN 2009.....	33
Figura 4	Situação atual do PNTN para os estados com habilitação para as fases III e IV.....	34
Figura 5	Fluxo da Triagem Neonatal no SRTN.....	35
Figura 6	Estrutura exemplo das decisões contidas no Modelo de Markov.....	47
Figura 7	Representação esquemática da Cadeia de Markov da PKU.....	48
Figura 8	Representação esquemática da Cadeia de Markov da MCAD.....	48

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação dos Erros Inatos do Metabolismo.....	23
Quadro 2	Classificação da Hiperfenilalaninemias.....	25
Quadro 3	Estudos de Avaliações Econômicas Internacionais.....	39
Quadro 4	Resultado dos Estudos de Avaliações Econômicas pesquisados.....	51
Quadro 5	Resultado do Estudo de Custo Efetividade de Carroll e Downs (2006).....	54
Quadro 6	Prevalência da PKU.....	57
Quadro 7	Prevalência da MCAD.....	58
Quadro 8	Dados de Sensibilidade e Especificidade da Fluorimetria para PKU.....	59
Quadro 9	Dados de Sensibilidade e Especificidade do MS/MS para PKU.....	59
Quadro 10	Dados de Sensibilidade e Especificidade do MS/MS para MCAD.....	60
Quadro 11	Custo total da TN nos diferentes cenários propostos.....	61
Quadro 12	Custo Efetividade dos cenários da TN.....	62
Quadro 13	Principais cenários da análise de Custo Efetividade da TN.....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	Avaliações de Tecnologias em Saúde
ACB	Avaliação de Custo Benefício
ACE	Avaliação de Custo-Efetividade
ACU	Avaliação de Custo Utilidade
AUS	Áustria
CAN	Canadá
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DB	Deficiência de Biotinidase
DR	Doenças Raras
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
FC	Fibrose Cística
FIN	Finlândia
Flu	Fluorimetria
FRA	França
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
HC	Hipotireoidismo Congênito
ICER	Razão Média de Custo-Efetividade
MS	Ministério da Saúde
MS/MS	Espectrômetro de Massa em Tandem
MCAD	Deficiência de Cadeia Média Acyl-Coenzima A Desidrogenase
MCADD	Enzima de Cadeia Média Desidrogenase Acyl-CoA
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAIPDR	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal

QALY	Anos de Vida Ajustado pela Qualidade
RN	Recém Nascido
SAEDR	Serviço de Atenção Especializada em Doenças Raras
SIEM	Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento de Tabelas de Procedimentos do SUS
SRDR	Serviço de Referência em Doenças Raras
SRTN	Serviço de Referência de Triagem Neonatal
SUS	Sistema Único de Saúde
TN	Triagem Neonatal
TP	Teste do Pezinho
USA	Estados Unidos da América

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
2	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1	<b>Geral.....</b>	<b>18</b>
2.2	<b>Específico.....</b>	<b>18</b>
3	<b>HISTÓRICO.....</b>	<b>19</b>
3.1	<b>Erros Inatos do Metabolismo.....</b>	<b>21</b>
3.2	<b>Fenilcetonúria (PKU) .....</b>	<b>24</b>
3.3	<b>Deficiência da Desidrogenase de Acil-CoA de Cadeia Média (MCAD) .....</b>	<b>26</b>
3.4	<b>Triagem Neonatal.....</b>	<b>28</b>
3.5	<b>Triagem Neonatal: Aspectos Teóricos e Conceituais .....</b>	<b>29</b>
3.6	<b>Breve Histórico da Triagem Neonatal no Brasil.....</b>	<b>30</b>
3.7	<b>Programa Nacional De Triagem Neonatal (PNTN) .....</b>	<b>31</b>
3.8	<b>Metodologias de Diagnóstico para Triagem Neonatal.....</b>	<b>35</b>
3.9	<b>Fluorometria (FLU) .....</b>	<b>36</b>
3.10	<b>Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS) .....</b>	<b>36</b>
3.11	<b>Questão Econômica da Triagem Neonatal.....</b>	<b>37</b>
4	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>42</b>
4.1	<b>Revisão de Literatura.....</b>	<b>42</b>
4.2	<b>População sob Investigação.....</b>	<b>42</b>

4.3	<b>Prevalência</b> .....	43
4.4	<b>Horizonte Temporal</b> .....	43
4.5	<b>Painel de Especialistas</b> .....	43
4.6	<b>Perspectiva do Estudo</b> .....	44
4.7	<b>Desfecho</b> .....	44
4.8	<b>Probabilidade das Sequelas</b> .....	44
4.9	<b>Medida e Valoração dos Recursos</b> .....	45
4.10	<b>Taxa de Desconto</b> .....	46
4.11	<b>Modelo Matemático</b> .....	46
4.12	<b>Estratégias em Comparação</b> .....	47
4.13	<b>Pressupostos</b> .....	49
4.14	<b>Análise de Sensibilidade</b> .....	49
5	<b>RESULTADOS</b> .....	51
5.1	<b>Revisão Bibliográfica de Estudos Econômicos</b> .....	51
5.1.1	<u>Estudo de Hamers e Pichon (2012)</u> .....	52
5.1.2	<u>Estudo de Carroll e Downs (2006)</u> .....	53
5.1.3	<u>Estudo de Insinga et al (2002)</u> .....	54
5.1.4	<u>Estudo de Pandor et al (2006)</u> .....	55
5.1.5	<u>Estudo de Cipriano et al (2007)</u> .....	56
5.2	<b>Revisão Bibliográfica da Prevalência da PKU e da MCAD</b> .....	56
5.3	<b>Revisão Bibliográfica da Sensibilidade e Especificidade para PKU e MCAD</b> .....	58
5.4	<b>Resultado do Modelo</b> .....	61

5.5	<b>Análise de Sensibilidade Probabilística.....</b>	63
6	<b>DISCUSSÃO.....</b>	65
7	<b>LIMITAÇÕES.....</b>	68
	<b>CONCLUSÃO.....</b>	69
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	70
	<b>APÊNDICE A.....</b>	80
	<b>APÊNDICE B.....</b>	82
	<b>APÊNDICE C.....</b>	83
	<b>APÊNDICE D.....</b>	84



## INTRODUÇÃO

Este trabalho de dissertação teve como principal objetivo avaliar a relação de custo-efetividade da incorporação do Espectrômetro de Massa em Tandem (MS/MS) no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil para o diagnóstico precoce de dois Erros Inatos do Metabolismo: Fenilcetonúria (PKU) e Deficiência da Desidrogenase de Acil-CoA de Cadeia Média (MCAD). Elaborou-se um modelo analítico de decisão baseado em cadeia de Markov que simulou diferentes cenários para a triagem neonatal para PKU e MCAD, bem como a evolução e os desfechos para cada uma das doenças para uma coorte hipotética em um período de 78 anos (expectativa de vida do brasileiro de acordo com IBGE).

Os cenários propostos foram divididos em quatro diferentes possibilidades: (1) Triagem Neonatal da PKU com metodologia atual (Fluorimetria) e não triagem da MCAD (situação atual da Triagem Neonatal no Brasil); (2) Triagem Neonatal para PKU com Fluorimetria e Triagem Neonatal da MCAD com MS/MS; (3) Triagem Neonatal da PKU com MS/MS e não triagem da MCAD; e por último (4) Triagem Neonatal da PKU e MCAD por MS/MS.

A perspectiva adotada no estudo foi a do Sistema Único de Saúde. Em consonância, os custos do rastreamento, tratamento e das complicações decorrentes da evolução das doenças (rastreadas ou não) foram obtidos de base de banco de dados oficiais, e painel de especialista.

A dissertação foi dividida em três seções. Primeiramente são apresentados a justificativa, os objetivos em seguida um texto histórico que expõe uma visão geral do panorama atual relativo aos Erros Inatos do Metabolismo, a Triagem Neonatal, as metodologias de diagnóstico dos Erros Inatos do Metabolismo triados em questão (PKU e MCAD) e a questão econômica da TN. Na última parte do estudo constam os caminhos metodológicos adotados, os resultados a discussão com literatura acerca de outras avaliações econômicas sobre a temática e as conclusões.

## 1 JUSTIFICATIVA

De acordo Vilarinho (2010) os erros inatos do metabolismo, PKU e MCAD, apresentam as condições necessárias para serem consideradas um problema de saúde, no qual necessita de uma metodologia de diagnóstico precoce e tratamento posterior.

Tanto a PKU quanto a MCAD, são doenças raras e incuráveis, mas quando diagnosticadas precocemente, apresentam melhor prognóstico do que quando comparadas as sequelas de uma doença não tratada. No caso da MCAD, a maior preocupação se deve especialmente a mortalidade que, segundo o Medical Advisory Secretariat of Canada, cerca de 20-25% em uma criança em crise metabólica (sintomática) (CANADÁ, 2003).

Já no caso da PKU, Cunningham (2002) analisa os benefícios de realizar o diagnóstico precoce, quando ocorre uma redução significativa da possibilidade de um grave prejuízo intelectual à criança (retardo moderado e grave) e melhora na qualidade de vida. Tal sucesso só tem sido possível diante do teste do Pezinho somado ao tratamento. Dessa forma, a TN para PKU claramente já é justificável (CUNNINGHAM, 2002).

O fato do avanço tecnológico ter disponibilizado o MS/MS como uma metodologia mais sensível e específica para o diagnóstico dos EIM, possibilita alcançar aqueles RNs que não tem diagnóstico da doença, mas apresentam-na e provavelmente terão algum grau de deficiência intelectual.

Baseado no sucesso da metodologia da Espectrometria de Massa em Tandem nos programas de TN dos países desenvolvidos e programas de TN privados no Brasil, a tendência é que essa tecnologia possa ganhar mais espaço no programa de triagem neonatal público, não somente para melhorar a efetividade do teste, mas também na ampliação do mesmo para outros EIM (BOTELHO M, BOTELHO, C; 2010).

O MS coloca como metas do PNTN o aprimoramento e incorporação de novas doenças e/ou tecnologias, de acordo com os princípios do SUS, de universalidade e equidade (CARVALHO, 2010). E é nesse contexto que o MS/MS aparece como uma importante ferramenta para a triagem neonatal, pois apresenta todas as condições necessárias para auxiliar na prevenção, tratamento e acompanhamento da PKU e MCAD.

A recente criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) também objetiva reduzir a morbidade e mortalidade dos EIM, bem como a garantir uma melhor qualidade de vida às pessoas afetadas; além de ter como objetivo a incorporação de tecnologias voltadas para promoção, prevenção, e cuidado integral às doenças raras (DR) (BRASIL, 2014a). No mesmo ano, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendou o uso do MS/MS para detecção de DR, dentre elas os EIM (BRASIL, 2014b).

Dessa forma, estudos de custo efetividade para introdução do MS/MS são necessários, pois possuem a capacidade de determinar a alternativa tecnológica mais custo efetiva, permitindo uma melhor alocação de recursos dos sistemas de saúde.

Considerando a realidade de TN mundial, a efetividade do MS/MS e a gravidade da PKU e MCAD quando não detectadas e corretamente tratadas, esse estudo se torna importante para a realidade brasileira da triagem neonatal para EIM, uma vez que não existem estudos semelhantes no Brasil.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Esse trabalho teve como objetivo principal avaliar e analisar cenários de custo-efetividade da incorporação do Espectrômetro de Massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil, para diagnóstico da PKU e MCAD, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Comparando-se diferentes metodologias diagnósticas para PKU, a Fluorimetria e o MS/MS, diferentemente da comparação entre triar a MCAD com MS/MS e não triá-la.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos foram:

1. Realizar uma revisão bibliográfica acerca da triagem neonatal para PKU e MCAD com MS/MS, efetividade do MS/MS e prevalência das EIM estudados;
2. Criar um modelo de Árvore de Decisão probabilístico que contemplasse as principais variáveis associadas à Triagem Neonatal brasileira para PKU e MCAD.
3. Estimar os custos referentes ao rastreamento, tratamento, e acompanhamento da PKU e MCAD, segundo a perspectiva do SUS.

### 3 HISTÓRICO

O Brasil, assim como outros países da América Latina, tem experimentado uma transição epidemiológica com o crescimento das morbidades e mortalidade decorrente das doenças genéticas e defeitos congênitos (WHO, 2004). É preciso que os sistemas de saúde se adequem às necessidades dos serviços de genética em diagnosticar, tratar e fornecer as condições necessárias de acompanhamento às pessoas afetadas (HUMAN GENETICS PROGRAMME WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; CORNEJO *et al*, 2010).

Cerca de 10% das doenças genéticas são erros inatos do metabolismo, onde é encontrado um grupo de quinhentas doenças. Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças raras quando vistas individualmente, mas quando vistas coletivamente, causam significativo impacto na saúde coletiva, uma vez que atinge um em cada mil nascidos vivos (AMÂNCIO, 2007).

São doenças em que o diagnóstico laboratorial é fundamentalmente tanto na fase assintomática e sintomática, uma vez que o exame clínico tende a ser inconclusivo, pois seus sintomas são semelhantes a outras doenças dentre os EIM. Desta forma é imprescindível que seja feito o diagnóstico precoce na triagem neonatal (WAJNER, 2001).

A detecção dos EIM é realizada em parte por programas de triagem neonatal. Quando não são detectadas precocemente, tem seu diagnóstico essencialmente realizado pela suspeita clínica, ou seja, quando a pessoa já se apresenta sintomática, podendo apresentar danos neurológicos. Por isso é importante que o diagnóstico seja rápido e correto, já que muitos EIM possuem tratamento, sendo possível reverter a história natural da doença (CONITEC, 2013).

De acordo com o Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SEIM), no Brasil, entre 2001 e 2010, foram diagnosticados 165 casos de EIM, dos quais 16,3% apresentavam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. A mortalidade também ficou em 16,3% dos casos diagnosticados, o que aponta para uma alta letalidade dessas doenças (NALIN *et al*, 2010).

A triagem neonatal (TN) é considerada um dos mais eficientes e eficazes métodos de rastreio dos EIM segundo os autores Kerruish e Robertson (2005). Vilarinho (2010) reafirma a importância da TN uma vez que, sem o diagnóstico

precoce e tratamento, os sintomas das doenças raras como EIM podem passar despercebidos antes do dano clínico irreversível.

Como uma importante tecnologia de saúde, a TN vem aperfeiçoando seus testes diagnósticos no decorrer dos anos, o que garante uma maior efetividade. É o que a história da Triagem Neonatal para detecção da PKU tem mostrado, segundo Machado (2008), quando relata os diferentes métodos de medir a fenilalanina no rastreamento da Fenilcetonúria.

Hoje, diversos países tem adquirido a Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS) para rastreamento dos EIM. Demonstrou ser o método mais adequado para a detecção dos diversos Erros Inatos, sendo mais custo efetivo no Canadá (CIPRIANO, 2007).

Um dos grandes diferenciais do MS/MS é a realização simultânea de diferentes doenças em uma mesma amostra. Também são utilizadas amostras de sangue seco em papel filtro, tornando o exame prático e de fácil transporte. Através deste método é possível realizar análises qualitativas (geralmente usadas para triagem) e análises quantitativas (para fins de diagnóstico e monitoramento dietoterápico) (SELIM, 2014).

Avanços científicos e tecnológicos dos métodos diagnósticos têm pressionado os programas de triagem neonatal dos sistemas de saúde para ampliar e melhorar a capacidade de detecção das doenças do “Teste do Pezinho”, sendo assertivo nos resultados, dessa forma reduzindo os resultados falsos positivos. E embora os programas de TN sejam justificados pelo fato da detecção precoce e tratamento de indivíduos afetados evitar morbidade e mortalidade significativa, as propostas para ampliar o alcance e complexidade de tais testes não necessariamente são sustentados pelo órgão financiador (KERRUISH, ROBERTSO, 2005).

O Brasil tem seguido a trajetória dos países desenvolvidos, no que tange aos gastos com o setor saúde. De acordo com a OMS (apud, 2010) de 2001 a 2005 o Brasil teve um gasto *per capita* em saúde de 23% do PIB. Tal fato mostra que a realidade brasileira segue a tendência na incorporação de tecnologias, desde inclusão de procedimentos, produtos e medicamentos, se tornando cada vez mais caros, causam maior impacto no orçamento dos países, e conseqüentemente, restringem o acesso aos serviços de saúde, já que não é possível assegurar todas as tecnologias desenvolvidas a todas as pessoas (BRASIL, 2013).

Considerando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), o desenvolvimento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), e a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para a incorporação do MS/MS no rol de procedimentos para o diagnóstico dos EIM e outras doenças raras (Brasil, 2014b). Não há dúvida quanto à importância do diagnóstico precoce dos EIM para as políticas de saúde pública, bem como questões econômicas envolvidas.

O estabelecimento de critérios de manutenção e incorporação de novas tecnologias para um sistema de saúde requer políticas bem definidas, de forma a garantir melhor qualidade dos serviços de saúde maximizando os ganhos em saúde com o bom uso dos recursos disponíveis. Para tanto, se faz necessária uma avaliação criteriosa para tomada decisão para incorporação de tecnologias em saúde. Diante desse cenário é que as Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) ganham espaço (BRASIL, 2008).

Os estudos de custo-efetividade são as análises de avaliação econômica de intervenções em saúde mais comumente realizadas atualmente. Sua maior aplicabilidade na área da saúde é na comparação entre alternativas que competem entre si, ou seja, duas estratégias que não podem ser implementadas concomitantemente, sendo chamadas de excludentes (BRASIL, 2008).

### **3.1 Erros Inatos do Metabolismo**

Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças raras, que podem causar desde danos neurológicos nos primeiros dias de vida até levar à morte súbita. Por isso a necessidade de diagnosticá-los precocemente e trata-los o mais cedo possível (LEONARD, MORRIS; 2000).

Embora raros, os EIM quando vistos coletivamente, causam significativo impacto na saúde coletiva, uma vez que atingem um em cada mil nascidos vivos (Amâncio, 2007). Segundo Constantinou *et al* (2004) ocorrem 30 EIM para cada 100.000 nascimentos.

A prevalência dos EIM estimada na América Latina é de um caso por 25.000 a um por 50.000 nascimentos (Blau et al, 2010). De acordo com o Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SEIM), no Brasil entre 2001 e

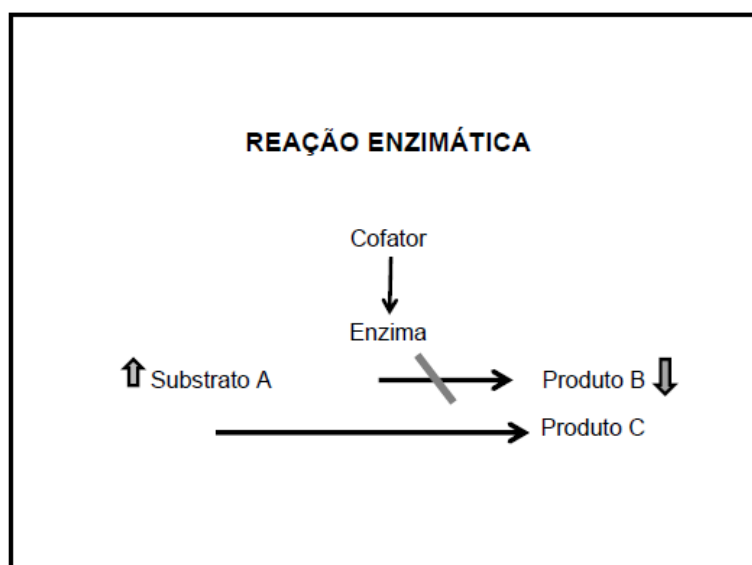
2010, foram diagnosticados 165 casos de EIM, dos quais 16,3% apresentavam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. A mortalidade associada foi de aproximadamente 16,3% o que sugere a alta taxa de letalidade dessas doenças (NALIN et al, 2010).

Os EIM são distúrbios hereditários transmitidos, na maioria das vezes, de maneira autossômica recessiva. Conhecidos como um grupo de doenças determinadas geneticamente por alteração de uma via metabólica, os EIM são caracterizados pelo comprometimento na síntese, transporte, ou degradação de uma substância (AMÂNCIO, 2007). Esta situação ocasiona uma deficiência na atividade de uma enzima responsável por um determinado passo no processo metabólico. Este processo deficiente pode ocorrer nas vias metabólicas dos hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos orgânicos, purinas e pirimidinas, lipídios e ácidos biliares (COSTA, 2013).

O fato de um defeito enzimático particular causar o bloqueio de uma rota metabólica específica faz com que ocorra o acúmulo do substrato da enzima deficiente, deficiência do produto da reação ou o desvio do substrato para uma rota metabólica alternativa (BRUSTOLIN, 2005).

A figura a seguir mostra como ocorre reação enzimática nos EIM.

**Figura 1.** Reação Enzimática nos Erros Inatos do Metabolismo



Fonte: BRUSTOLIN, 2005



De acordo com Brustolin (2005) os Erros Inatos do Metabolismo podem ser classificados de diferentes formas. Desta maneira é possível dividir os EIM em dois grupos:

- A) Defeitos de pequenas moléculas: apresentam-se precocemente com sinais clínicos importantes desde os primeiros dias de vida da criança. Sendo estes sinais clínicos agudos como encefalopatia aguda, descompensação metabólica rápida, acidose ou alcalose metabólica, coma, insuficiência respiratória, hipoglicemia, hiperamonemia, e hiperlactatemia.
- B) Defeitos de grandes moléculas: apresentam geralmente manifestações tardias, e conseqüentemente tem o diagnóstico também tardiamente. Os sinais clínicos encontrados são: quadros crônicos de encefalopatia crônica, regressão neurológica, alterações esqueléticas e dismorfias ao nascimento.

A seguir a Quadro1, apresenta os EIM e seus respectivos grupos de classificação.

**Quadro 1.** Classificação dos Erros Inatos do Metabolismo

<b>Doenças de Pequenas Moléculas</b>	<b>Aminoácidos</b>	Hiperfenilalaninemias, Tirosinemias, Doença da Urina do Xarope do Bordo (MSUD), Hiperglicemia não-cetótica, Homocistinúria, Cistinúria
	<b>Ácidos Orgânicos</b>	Acidemia Propiônica, Acidemia Metilmalônica, Acidemia Glutárica, Acidemia Isovalérica
	<b>Defeitos de Ciclo da Uréia</b>	Deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC) Deficiência de Carbamiltfosfatase Sintase I (CPSI) Acidúria Arginosuccinica Argininemia Intolerância Lisinúrica à Proteína
	<b>Carboidratos</b>	Galactosemia, Glicogenoses
	<b>Metabolismo Energético</b>	Doenças Mitocondriais (MELLAS, MERRF, Pearson, Leigh, Kearns-Sayre

<b>Doenças de Grandes Moléculas</b>	<b>Mucopolissacaridoses</b>	MPS tipo I (Hurler), MPS tipo II (Hunter), MPS tipo III (Sanfilipo), MPS tipo IV (Morquio), MPS tipo VI (Maroteaux-Lamy), MPS tipo VII (Sly)
	<b>Esfingolipidoses</b>	Niemann-Pick, Gaucher, Fabry, Faber, Gangliosidose GM1, Gangliosidose GM2 (Tay-Sachs, Sandhoff), Galactosialidoses, Krabbe, Leucodistrofia Metacromática
	<b>Mucolipidoses</b>	Mucolipidose I (Doenças das Células I), Mucolipidose II, Mucolipidose IV
	<b>Oligossacaridoses</b>	Fucosidose, $\alpha$ -Manosidose, $\beta$ -Manosidose, Aspartilglicosaminuria, Schindler, Sialidose

Fonte: Adaptado de BRUSTOLIN, 2005

### 3.2 Fenilcetonúria (PKU)

Há controvérsias quanto a prevalência da Fenilcetonúria. Embora ela seja o erro inato do metabolismo mais comum no Brasil, com prevalência estimada entre 1:12.000 a 1:15.000 nascidos vivos (BRASIL, 2002).

Carvalho (2001), em estudo realizado no Brasil sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), encontrou uma prevalência da Fenilcetonúria de 1:15.839. Deferentemente, Monteiro Cândido (2006), apontam a prevalência de 1:24.780 sendo este referente somente a dezoito dos vinte e sete estados brasileiros.

Segundo Karam e colaboradores (2012), a prevalência estimada das Hiperfenilalaninemias no Brasil é de aproximadamente 1:23.000 nascimentos. A Fenilcetonúria é uma patologia pan-étnica devido à variabilidade genética. Atinge cerca de um a cada 10.000 recém-nascidos em populações caucasianas (Smith, Lee, 2000).

As Hiperfenilalaninemias são doenças raras e incuráveis, mas quando diagnosticadas precocemente apresentam melhor prognóstico no que tange as sequelas de uma doença não tratada. Dentre as sequelas estão injúria no cérebro,

deficiência intelectual irreversível, convulsões, autismo, eczema, hiperatividade, comportamento agressivo (BRASIL, 2002).

De acordo com Smith e Lee (2000), as Hiperfenilalaninemias podem ser causadas pelas seguintes condições: deficiência de fenilalanina hidroxilase, defeitos do metabolismo do BH4, devido à prematuridade, alto consumo de proteína, doença hepática causada pela galactosemia ou tirosinemia, relacionadas a drogas (trimetoprim, metotrexato) ou ainda por doença renal ou resposta inflamatória grave.

O quadro 2. apresenta a classificação das Hiperfenilalaninemias decorrente de deficiência de fenilalanina hidroxilase de acordo com Marsden e Levy (2006):

**Quadro 2.** Classificação das Hiperfilalaninemias

<b>1) Clássica (Fenilcetonúria):</b> nível de fenilalanina sanguínea >1200 µmol/L (>20mg/dL) em dieta normal.
<b>2)Leve:</b> nível de fenilalanina sanguínea 360-1200 µmol/L (6-20mg/dL) em dieta normal.
<b>3)Hiperfenilalaninemia Não-Fenilcetonúrica:</b> nível de fenilalanina sanguínea 120-360 µmol/L (2-6mg/dL) em dieta normal.
<b>4)HPA Transitória:</b> devido a prematuridade, iatrogenia, doença neonatal do fígado, ou hiperfenilalaninemia materna.

Fonte: Adaptado de MARSDEN, LEVY; 2006

A Fenilcetonúria Clássica (PKU) é a principal forma das Hiperfenilalaninemias e assume maior destaque dentro dessas condições por ser a forma mais grave e mais prevalente (Souza et al, 2002). Nela há um aumento de fenilalanina (Phe). É causada pela deficiência da enzima hepática fenilalaninahidroxilase (PAH), e quando não tratada precocemente acarreta em retardo mental, microcefalia, deficiência intelectual entre outros problemas (MIRA, MARQUEZ; 2000).

O diagnóstico clínico de um indivíduo com PKU é bastante difícil uma vez que a criança é aparentemente normal durante os primeiros meses de vida. Entre o terceiro e o quarto meses de vida começam a aparecer sequelas da doença, como o atraso no desenvolvimento e danos neurológicos, fazendo-a perder o interesse por

tudo que a rodeia. As crianças tornam-se inquietas, irritadas e podem apresentar convulsões, além de outros sintomas (BRASIL, 2010).

É muito importante que o diagnóstico laboratorial da PKU (concentração de Phe na circulação maior que 1.200 mmol/L, acompanhada de concentração de tirosina menor que 118 mmol/L) seja realizado após um período de 48 horas de vida, tempo suficiente para que organismo do recém-nascido apresente as alterações metabólicas características da doença (BRASIL, 2010).

Os principais métodos de diagnóstico precoce da PKU na triagem neonatal (métodos para determinar a concentração de Phe no sangue) são: o teste de Guthrie-BIA (enzimático), a cromatografia em camada delgada, a análise fluorimétrica e a Espectrometria de Massa em Tandem (SOUZAN et al, 2002).

É de grande importância que o tratamento tenha início tão cedo quanto possível, de preferência até o 10º dia de vida. O aleitamento materno deve ser encorajado e associado ao uso de fórmula isenta de Fenilalanina (FAL) para que o nível de FAL esteja dentro do esperado (BRASIL, 2013).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro da PKU, basicamente o tratamento da doença consta em reduzir os níveis sanguíneos de FAL. Para tanto, é recomendado o tratamento dietético por toda a vida, no qual consta em uma dieta restrita em FAL combinada com um substituto proteico isento ou com taxas muito baixas de FAL. Este suplemento (fórmula proteica) é geralmente de uma mistura de aminoácidos ou hidrolisados de proteínas que suprem as necessidades para crescimento e desenvolvimento normais do indivíduo. Esta fórmula é recomendada para todos os fenilcetonúricos em todas as idades, havendo variação na quantidade e qualidade do tipo de fórmula conforme a idade e peso (BRASIL, 2010; BRASIL, 2013).

### **3.3 Deficiência da Desidrogenase de Acil-CoA de Cadeia Média (MCAD)**

A MCAD tem a frequência semelhante à PKU em países da América do Norte, Ásia, e Europa. De acordo com os Relatórios da Orphanet (2014) a prevalência da MCAD é de 12: 100.000 nascidos vivos (NV) na Europa. Nos Estado Unidos da América a prevalência é de 9:100.000 NV, próxima da prevalência da Inglaterra, de 9,4:100.000 NV, conforme aponta Oerton et al (2011).

A MCAD é o EIM mais comum da categoria na qual se encontra, ou seja, da desordem de oxidação de ácidos graxos. É caracterizada pela deficiência na produção ou utilização de energia decorrente de um erro no metabolismo da enzima Acil-CoA desidrogenase de cadeia média. Em resumo, o organismo não consegue decompor a gordura adequadamente e o acúmulo de gorduras de cadeia média, que pode se tornar tóxico (APAE-SP, 2000).

A maioria das crianças são assintomáticas ao nascimento. A manifestação da doença tem seu início geralmente antes dos 2 anos de idade, em média com 13 meses. Em casos raros, os sintomas podem não aparecer até a idade adulta. Estima-se que a mortalidade após os primeiros dias de vida esteja entre 5-7% nos primeiros seis anos de idade. Essa porcentagem diminui quando a doença é diagnosticada e tratada rápida e adequadamente (UK NEWBORN SCREENING PROGRAMME CENTRE; 2012).

As principais manifestações clínicas da MCAD são sonolência, falta de energia, e hipoglicemia hipocetótica, todas causadas por períodos de jejum prolongado. Nos piores casos podem ocorrer complicações como convulsões, dificuldades respiratórias e até mesmo coma ou morte súbita. Estas complicações são causadas principalmente por episódios de estresse metabólico, como infecções (HORVATH et al, 2008).

Segundo o departamento de saúde do Reino Unido (2012), para crianças que apresentam episódios agudos da MCAD, estima-se que o risco de morte é de 25%, sendo que até 30% dos sobreviventes apresentam morbidade significativa a longo prazo, como convulsões, dificuldades de aprendizagem e comportamentais e outros déficits neurológicos.

A MCAD é diagnosticada precocemente em países de Primeiro Mundo em seus programas de triagem neonatal através do método da Espectrometria de Massa em Tandem (SOUZA et al, 2002).

Uma vez diagnosticada a MCAD, o tratamento é bastante simples, geralmente a criança consegue ter uma vida saudável e normal. A MCAD é uma condição que sempre vai precisar de tratamento dietético ao longo da vida durante os períodos de jejum ou febre (UK, 2012).

Para tanto é recomendado evitar períodos de jejum prolongados desde os primeiros dias de vida e sugere-se a suplementação de l-carnitina (100mg/kg/dia). A criança é estimulada a comer refeições regulares e ingerir frequentemente bebidas

com glicose, pois caso fique doente, o nível de glicose no sangue não caia drasticamente, evitando maiores complicações (UK, 2012).

Em pacientes em situação de emergência (crise metabólica) um regime deve ser implementado e recomenda-se a suplementação de l-carnitina. Quanto mais cedo o tratamento é iniciado maior a redução da mortalidade e morbidade (UK, 2012).

### **3.4 Triagem Neonatal**

A triagem neonatal (TN) é uma metodologia de diagnóstico precoce de doenças metabólicas. Em meados da década de 60 do século passado, o biólogo Robert Guthrie desenvolveu um teste diagnóstico inovador e barato para detectar a Fenilcetonúria (PKU), primeiro EIM triado em escala global. Desde então, o teste foi difundido mundialmente, modernizado e ainda utilizado atualmente (BENNETT, 2014).

Hoje, diversos países têm adquirido novas tecnologias para o rastreio da PKU, juntamente com outros EIM mais prevalentes, de acordo com as realidades de cada país. Na década de 1990, o advento da Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS) transformou a realidade da TN. De acordo com Cipriano (2007), o método seria o mais adequado para a detecção dos diversos Erros Inatos do Metabolismo. Entretanto, a introdução de novas tecnologias para triagem neonatal deve ser determinada pela evidência da necessidade de cada doença triada e pela necessidade impostas de programas de rastreio existentes (PANDOR *et al*, 2004).

Mesmo com todo esse investimento, análises econômicas vêm apontando que a TN parece ser uma dentre as intervenções em saúde que, além de benéfica para os pacientes, em algumas situações, torna-se poupadora de recursos financeiros (CARROL, DOWNS, 2006). No longo prazo, o financiamento de PTN parece apresentar relações de custo-benefício e custo-efetividade positivas para a sociedade (CARROL e DOWNS, 2006), particularmente para algumas doenças como é o caso da PKU e do Hipotireoidismo Congênito (HC). Os benefícios do diagnóstico precoce através da TN vão além da prevenção do retardo mental; possibilita evitar o óbito, como no caso da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) (POLITT *et al*, 1997)

Foram criadas várias normas, diretrizes e legislações em países do mundo, buscando-se padronizar as atividades que compõem os programas de triagem neonatal. No PTN brasileiro houve uma evolução significativa, as mudanças no cenário da TN têm ocorrido de maneira semelhante, porém em velocidade menor quando comparado a países desenvolvidos da América do Norte e Europa no que tange as doenças incluídas na TN, nas tecnológicas incorporadas para diagnóstico das mesmas assim como o desempenho do PTN (BOTLER et al, 2010).

### **3.5 Triagem Neonatal: Aspectos Teóricos e Conceituais**

A TN se baseia em testes realizados nos primeiros dias de vida em recém-nascidos assintomáticos que, se realizados no momento adequado, permitem detectar diversas doenças a tempo de se intervir oportunamente para prevenir as sequelas indesejáveis de um tratamento tardio ou da ausência do mesmo (BOTLER, 2010).

De acordo com PASS (2000), em termos de impacto sobre a saúde pública, pode-se dizer que a TN alcança diariamente um número maior de vidas do que qualquer outro programa de saúde pública, refletindo além do período neonatal, influenciando o resto da vida dos casos detectados.

A OMS, em 1968, através de uma força tarefa definiu alguns critérios que devem nortear a seleção das doenças que podem ser incluídas nos programas de triagem neonatal (PTN), já que esses programas são considerados programas de saúde pública (WHO, 1968). Tais critérios, conhecidos como critérios de Wilson & Jungner, são importantes na avaliação dos testes e intervenções, assim como a disponibilidade dos dados com seus valores preditivos positivos e negativos com relação a determinada doença, segurança e efetividade do teste e das respectivas intervenções (BOTLER, 2010). Resumidamente são esses os critérios estabelecidos:

- A doença a ser triada deve representar um importante problema de saúde pública;
- Deve haver tratamento disponível e economicamente viável para os casos detectados;

- Deve existir uma infraestrutura para que se realize a confirmação diagnóstica bem como o tratamento;
- Deve existir um período antes do aparecimento dos sintomas da doença em que a intervenção melhore o desfecho;
- Deve haver um teste de triagem disponível, adequado e economicamente viável;
- O teste deve ser aceito pela população;
- A história da doença deve ser conhecida e definida clínica e laboratorialmente
- Deve haver um protocolo que defina o tratamento do paciente;
- O teste deve ser custo-efetivo;
- A busca de casos deve ser um processo contínuo.

Com relação ao desenvolvimento de políticas e a implementação dos PTN são recomendadas intervenções baseadas em evidência científica, aceitação da TN pela população-alvo, estruturas disponíveis para vigilância adequada, prevenção, tratamento, capacitação, aconselhamento genético e suporte social, análise de custo-efetividade, acesso efetivo à TN e intervenções correspondentes para a população-alvo, e salvaguardas com relação à privacidade dos dados coletados (KHOURY et al, 2003).

### **3.6 Breve Histórico da Triagem Neonatal no Brasil**

A primeira iniciativa em TN no Brasil foi atribuída ao Prof. Benjamin Schmidt, na década de 1970, quando foi implementado o primeiro Programa de Triagem Neonatal para detecção de PKU junto à Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP) (Magalhães et al, 2009). Na década de 1980, vários estados brasileiros iniciaram programas isolados, tendo em comum a opção pela detecção da PKU e do Hipotireoidismo Congênito (HC). Alguns estados optaram por introduzir outras doenças, tem-se como exemplo São Paulo, conforme as características epidemiológicas locais como exemplo as Hemoglobinopatias (BRASIL, 2002).



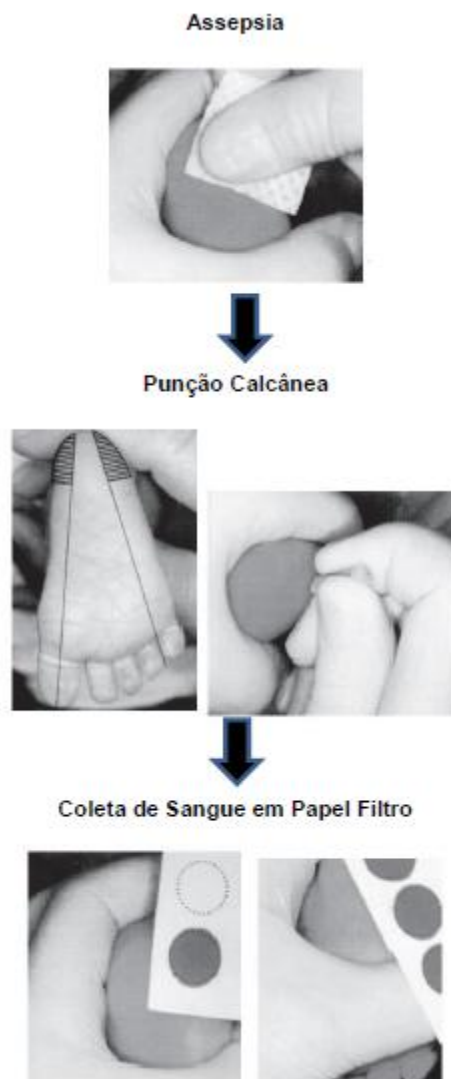
Em 2001, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), previsto para ser executado de forma articulada entre o Ministério da Saúde (MS), as Secretarias Estaduais de Saúde, Distrito Federal, e o municípios, no qual ficou estabelecido uma hierarquia de responsabilidades entre todos esses níveis (BRASIL, 2002). Foram estabelecidos também objetivos que incluíam desde a ampliação da cobertura de nascidos vivos a criação de uma padronização mínima com relação às atividades relativas à TN, fundamentadas no princípio de que os PTN devem incluir as etapas de: TN, confirmação diagnóstica, tratamento e acompanhamento dos casos diagnosticados (BRASIL, 2001).

Com a criação e expansão do PNTN, outras doenças passaram a ser triadas. Entram para o rol de doenças triadas as Doenças Falciformes, outras Hemoglobinopatias, e a Fibrose Cística (BRASIL, 2001). Recentemente, em 2012, o MS incluiu outras duas doenças raras, a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) e a Deficiência de Biotinidase (DB) (BRASIL, 2012).

### **3.7 Programa Nacional De Triagem Neonatal (PNTN)**

O PNTN preconiza a realização do Teste do Pezinho (TP), no qual deve ser realizado entre o 3º e o 7º dia de vida do recém nascido. É coletada amostra de sangue do bebê por uma punção no calcanhar da criança. Um papel filtro é impregnado com o sangue é levado para análise bioquímica (método de Fluorimetria/Cromatografia) no SRTN. Caso o resultado do exame seja positivo realiza-se um novo exame confirmatório. Conforme o caso, dá-se continuidade ao acompanhamento com tratamento, provendo-se assim toda assistência à família disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2002).

**Figura 2.** Teste do Pezinho



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2002

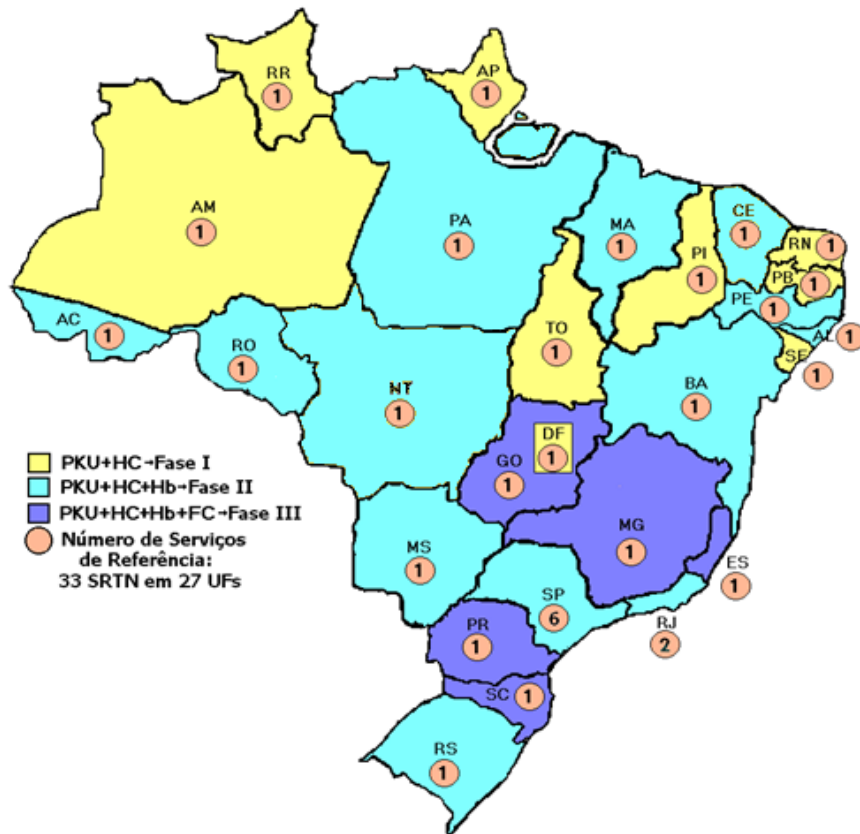
Para melhor compreensão e fiel cumprimento de todas as etapas previstas, foram publicadas edições do Manual de Normas Técnicas e Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal (BRASIL, 2001; BRASIL, 2005).

Todos os estados da federação são credenciados conforme as fases de implantação e as doenças para as quais tem as condições mínimas para atender. A seguir encontram-se as fases de Habilitação do PNTN:

- Fase I - PKU e HC;
- Fase II - PKU, HC e Hemoglobinopatias;

- Fase III - PKU, HC, Hemoglobinopatias e Fibrose Cística (FC);
- Fase IV- PKU, HC, Hemoglobinopatias, FC, HAC e DB.

**Figura 3.** Fases de Habilitação do PNTN 2009



Fonte: Carvalho, 2010

**Figura 4.** Situação Atual do PNTN para os Estados com habilitação para as Fases III e IV.



Fonte: PIAUÍ, 2013

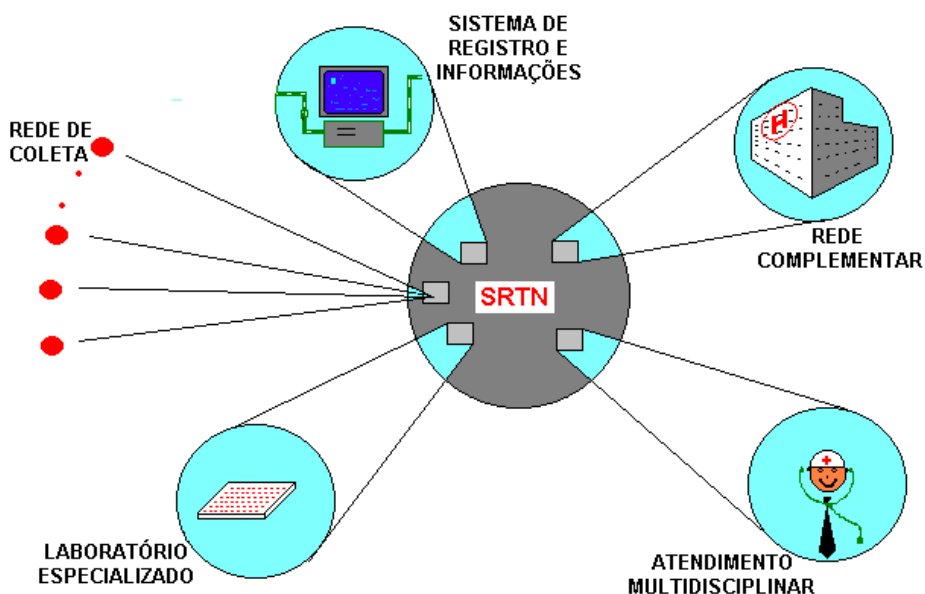
As Secretarias de Saúde dos estados e Distrito Federal credenciam os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), que devem apresentar uma estrutura mínima necessária para a realização da TN, como a confirmação diagnóstica, tratamento e acompanhamento dos casos diagnosticados. Cabe também aos SRTNs a articulação com uma rede de coleta e a formalização de convênios com serviços de média e alta complexidade com a finalidade de dar apoio diagnóstico e terapêutico necessários às enfermidades triadas, além de organizar uma rede assistencial complementar (ambulatorial e hospitalar) com condições de oferecer a retaguarda necessária para o atendimento adequado aos pacientes em tratamento e acompanhamento (BRASIL, 2001).

As Secretarias Municipais de Saúde são responsáveis pela construção e manutenção da infraestrutura mínima das Unidades de Coleta (UC) dentro de suas áreas de jurisdição, que seriam em número suficiente para garantir cobertura e acesso de suas respectivas populações ao PNTN (BRASIL, 2001).

Além do Manual de Normas Técnicas e Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, foram publicados pelo MS documentos que auxiliam e norteiam o diagnóstico e tratamento dos EIM. Foram elaborados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, para cada uma das doenças contempladas na TN (Brasil,

2001; Brasil, 2002; Brasil, 2012) e novas portarias para inclusão na Tabela do SIA-SUS de medicamentos/alimentos específicos, de forma a garantir a adesão dos pacientes aos respectivos tratamentos. Os dados gerados pelos SRTN são registrados mensalmente em relatório específico e informados à Coordenação Estadual e Nacional do PNTN (BRASIL, 2005).

**Figura 5.** Fluxo da Triagem Neonatal no SRTN



Fonte: CARVALHO, 2010

### 3.8 Metodologias de Diagnóstico para Triagem Neonatal

Serão descritos a seguir somente as metodologias de diagnóstico para TN da PKU e da MCAD (Fluorimetria e Espectrometria de Massa em Tandem), uma vez que são essas as metodologias em questão do presente estudo.

Os métodos e as tecnologias para diagnóstico da PKU evoluíram com o passar dos anos acompanhando os avanços tecnológicos na área da saúde. Primeiramente a triagem era realizada apenas por métodos qualitativos (Teste do Cloreto Férrico), em seguida surgiu o método semiquantitativo (teste de inibição bacteriana de Guthrie, mais conhecido como teste BIA e a cromatografia em camada delgada-CCD). Mais tarde, os métodos quantitativos (método enzimático colorimétrico, método Fluorométrico de McCaman e Robins, modificado método de

cromatografia líquida de alta eficiência-CLAE/HPLC, método de espectrometria de massas sequencial ou em *tandem*). Porém, ainda hoje o método mais usado nos PTN é o método semiquantitativo (TOKUNAGA, 2011).

No Brasil, de acordo com o Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal (Brasil, 2002) a triagem da PKU pode ser realizada com diferentes metodologias, podendo ser utilizadas para triagem a Fluorimétrica (ou Fluorometria), a Enzimática (BIA) ou Espectrometria de Massa em Tandem. Deste modo, fica a critério do Laboratório Especializado credenciado escolher qual metodologia utilizar. Porém, não é recomendado realizar a análise de metabólitos na urina, por se tratar de um método inadequado para um programa de diagnóstico precoce.

### **3.9 Fluorometria (FLU)**

A Fluorimetria é um dos métodos mais utilizados para triagem neonatal da PKU, devido a seu bom desempenho e por ser uma metodologia economicamente viável, sendo assim amplamente difundido.

O fluorômetro de filtro consiste geralmente em de uma lâmpada de mercúrio ou halogêneo, um filtro primário para transmitir o comprimento de onda desejado, uma cubeta porta-amostras, um tubo fotomultiplicador responsável por medir a emissão fluorescente, um fotodetector e um segundo filtro para absorver a radiação de excitação dispersada. Dessa forma, a leitura é proporcional à concentração de FAL e as medições podem estender-se desde concentrações muito pequenas aumentando de acordo com a sensibilidade do fotodetector ou a intensidade da fonte de radiação. É escolhido um padrão arbitrário como parâmetro de referencia para as medições de fluorescência (TOKUNAGA, 2011).

### **3.10 Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS)**

A Espectrometria de Massa em Tandem, conhecida mundialmente como MS/MS, é uma técnica bioquímica especializada que possibilita verificar metabólitos circulantes no organismo de um indivíduo. É um método de diagnóstico empregado especialmente nas aminoacidopatias, acidemias orgânicas e defeitos de oxidação de

ácidos graxos (BRASIL, 2013). Nos países desenvolvidos o MS/MS tem sido empregado para a detecção de grande quantidade de doenças metabólicas como é o caso dos EUA que o utiliza para 20 a 40 doenças e da União Europeia que utiliza de 5 a 10 doenças (OZBEN, 2013).

A metodologia é realizada através da coleta de gotas de sangue em papel filtro o que a torna uma técnica versátil, rápida e com capacidade de analisar vários compostos importantes em um único equipamento. Segundo Pollitt (1997), nenhum outro método apresenta um conjunto de precisão e rapidez no resultado como o MS/MS para detecção de EIM. Esses são alguns dos motivos que fizeram do MS/MS uma tecnologia amplamente usada na triagem neonatal e no diagnóstico de casos suspeitos de EIM.

O MS/MS consiste num sistema em que dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. A amostra de sangue é injetada, eluída e ionizada. Em seguida, os íons são separados por carga no primeiro espectrômetro, selecionados por um programa de computador e seguem para a câmara de colisão, onde são fragmentados. Tais fragmentos passam para o segundo espectrômetro, onde são analisados e identificados de acordo com seu peso molecular. Esta metodologia possui baixa taxa de falsos positivos e negativos, além de alta sensibilidade e especificidade, o que possibilita a pesquisa de uma vasta quantidade de doenças metabólicas (EIM), simultaneamente, em uma única amostra de sangue (BRASIL, 2013).

Permite a detecção de níveis alterados de carnitina livre e acilcarnitinas (carnitinas esterificadas) no sangue, marcadores de diferentes doenças do metabolismo energético como as acidemias orgânicas e defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos. O MS/MS pode ser utilizado ainda para o acompanhamento do tratamento e ou monitoramento de pacientes portadores de EIM (BRASIL, 2013).

### **3.11 Questão Econômica da Triagem Neonatal**

Os Programas de triagem neonatal se apresentam como um sistema complexo e organizado, que consiste em diferentes etapas com o intuito de identificar e tratar pessoas com EIM. Com a evolução tecnológica, a triagem neonatal também tem passado por constantes mudanças, incorporando novas

tecnologias. Programas que aderiram ao MS/MS nos últimos 20 anos tem relatado ser versátil sensível e específico, apontando o MS/MS como melhor tecnologia em programas de TN (LA MARCA, 2014).

Há evidências consistentes de benefícios para muitas doenças metabólicas detectadas pelo MS/MS, são exemplos a PKU, HC, FC, HPC, MCAD, Tirosinemia, MSUD e outras. O advento do Tandem vem evitando resultados falsos negativos, e reduzindo a taxa de falsos positivos, situação esta fundamental para programas de TN bem sucedidos (LA MARCA, 2014).

O Colégio Americano de Genética Médica (2000) recomenda triagem universal para 29 doenças, incluindo 17 doenças que podem ser triadas por MS/MS. No entanto, determinar quais são as doenças apropriadas para inclusão em programas de rastreio é uma questão controversa onde cabe o julgamento de cada país envolvendo esforços na área médica e política (CIPRIANO et al, 2007; HOFFMANN, CORNEJO, POLLITT, 2010).

De acordo com Hoffmann, Cornejo e Pollitt (2010) os PTN atualmente vêm enfrentando alguns desafios após a introdução do MS/MS nos PTN, principalmente em relação a otimização desta tecnologia, a baixa incidência dos EIM, e a eficiência da terapêutica das doenças triadas. Tais desafios tentam equilibrar as diferentes questões apresentadas e, muitas vezes bem justificadas abordagens para introdução de novas doenças na TN. Estes desafios são refletidos em países que não incorporaram o MS/MS em seus PTN por questões econômicas ou estruturais e até mesmo pelo reduzido número de publicações científicas sustentando seu emprego (HOFFMANN G F, CORNEJO V, POLLITT R J, 2010).

Trabalhos científicos na área de avaliações econômicas e avaliações que levantem questões essenciais da triagem neonatal são indispensáveis e visam auxiliar as tomadas de decisão sobre como proceder em diferentes países. No entanto, não existe um modelo ideal devendo-se respeitar as particularidades a cada país.

No cenário internacional da TN tem-se uma considerável produção de avaliações econômicas sobre a introdução do MS/MS nos PTN e adição de mais EIM na triagem.



**Quadro 3.** Estudos de Avaliações Econômicas Internacionais

<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Autor</b>	<b>País</b>
<b>Comprehensive Cost-Utility Analysis of Newborn Screening Strategies.</b>	2006	Carroll AE, Downs SM	EUA
<b>Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands.</b>	2007	van der Hilst et al	Holanda
<b>Cost-Effectiveness analysis of newborns screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in France.</b>	2012	Hamer FF, Rumeau-Pichon	FRA
<b>The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model</b>	2007	Cipriano et al	CAN
<b>Clinical effectiveness and costeffectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review</b>	2004	Pandor et al	Inglaterra
<b>Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland</b>	2005	Autti-Ramo et al	FIN
<b>Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel</b>	2002	Insinga, laessig, Hoffman	EUA
<b>Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Screening in California</b>	2006	Feuchtbaum L, Cunningham G	USA
<b>Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome</b>	1997	Pollitt et al	Inglaterra
<b>Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening in Australia</b>	2009	Norman R	AUS
<b>Project Costs,Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD</b>	2010	Prosser et al	USA
<b>Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: A Cost-Effectiveness Analysis</b>	2003	Venditti et al	USA
<b>Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening</b>	2002	Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT	USA
<b>Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry.</b>	2007	Tran K et al	CAN

Embora a TN com o MS/MS seja uma realidade em países desenvolvidos, estudos de avaliação econômica na área da TN no Brasil são escassos, tanto para introdução de novas doenças quanto para incorporação do MS/MS no PNTN. Foi

encontrado apenas um estudo de custo benefício para introdução da Galactossemia na PNTN (CAMELO et al, 2011)

De acordo Vilarinho (2010) os erros inatos do metabolismo, PKU e MCAD, apresentam as condições necessárias para serem consideradas um problema de saúde, no qual necessita de uma metodologia de diagnóstico precoce e tratamento posterior.

Tanto a PKU quanto a MCAD, são doenças raras e incuráveis, mas quando diagnosticadas precocemente, apresentam melhor prognóstico do que quando comparadas as sequelas de uma doença não tratada. No caso da MCAD, a maior preocupação se deve especialmente a mortalidade que, segundo o Medical Advisory Secretariat of Canada, cerca de 20-25% em uma criança em crise metabólica (sintomática) (CANADÁ, 2003).

Já no caso da PKU, Cunningham (2002) analisa os benefícios de realizar o diagnóstico precoce, quando ocorre uma redução significativa da possibilidade de um grave prejuízo intelectual à criança (retardo moderado e grave) e melhora na qualidade de vida. Tal sucesso só tem sido possível diante do teste do Pezinho somado ao tratamento. Dessa forma, a TN para PKU claramente já é justificável (CUNNINGHAM, 2002).

O fato de o avanço tecnológico ter disponibilizado o MS/MS como uma metodologia mais sensível e específica para o diagnóstico dos EIM, possibilita alcançar aqueles RNs que não tem diagnóstico da doença, mas apresentam-na e provavelmente terão algum grau de deficiência intelectual.

Baseado no sucesso da metodologia da Espectrometria de Massa em Tandem nos programas de TN dos países desenvolvidos e programas de TN privados no Brasil, a tendência é que essa tecnologia possa ganhar mais espaço no programa de triagem neonatal público, não somente para melhorar a efetividade do teste, mas também na ampliação do mesmo para outros EIM (BOTELHO M, BOTELHO, C; 2010).

O MS coloca como metas do PNTN o aprimoramento e incorporação de novas doenças e/ou tecnologias, de acordo com os princípios do SUS, de universalidade e equidade (CARVALHO, 2010). E é nesse contexto que o MS/MS aparece como uma importante ferramenta para a triagem neonatal, pois apresenta todas as condições necessárias para auxiliar na prevenção, tratamento e acompanhamento da PKU e MCAD.

A recente criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) também objetiva reduzir a morbidade e mortalidade dos EIM, bem como a garantir uma melhor qualidade de vida às pessoas afetadas; além de ter como objetivo a incorporação de tecnologias voltadas para promoção, prevenção, e cuidado integral às doenças raras (DR) (BRASIL, 2014a). No mesmo ano, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendou do uso do MS/MS para detecção de DR, dentre elas os EIM (BRASIL, 2014b).

Dessa forma, estudos de custo efetividade para introdução do MS/MS são necessários, pois possuem a capacidade de determinar a alternativa tecnológica mais custo efetiva, permitindo uma melhor alocação de recursos dos sistemas de saúde.

Considerando a realidade de TN mundial, a efetividade do MS/MS e a gravidade da PKU e MCAD quando não detectadas e corretamente tratadas, esse estudo se torna importante para a realidade brasileira da triagem neonatal para EIM, uma vez que não existem estudos semelhantes no Brasil.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Revisão de Literatura**

Para efeitos do presente estudo, foram necessários dados referentes a história natural da doença de ambas as doenças assim como dados de prevalência e acerca das tecnologias comparadas (Fluorimetria e MS/MS), probabilidade de desenvolvimento das sequelas e utilidade para cada estágio das doenças. As informações sobre essas variáveis foram necessárias para cada uma das doenças incluídas no estudo, de maneira que pudessem alimentar o modelo matemático proposto.

Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE Via PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde BVS, LILACS, e banco de Teses de Doutorado e Dissertações de Mestrados no Banco de Teses e Dissertações Capes (Textos Completos), EMBASE, Base COCHRANE de Revisões Sistemáticas (CDSR), NHS Economic Evaluation Data Base (NEED), Data Base of Abstracts of Review (DARE) e SCIELO. As palavras chave propostas foram: test Fluorimetry, Tandem Mass Spectrometry, newborn screening, neonatal screening, Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency, Phenylketonuria, Economic Evaluation, Cost-effectiveness Analysis, Cost-effectiveness.

Quanto ao idioma, tiveram prioridade estudos escritos em Inglês, Espanhol e Português.

### **4.2 População sob Investigação**

Foi considerada hipoteticamente uma coorte populacional de 2 milhões recém-nascidos rastreados no PNTN.

### **4.3 Prevalência**

A prevalência dos EIM em questão foi obtida através de uma revisão de literatura, em seguida fez-se o cálculo da média da prevalência (tanto da PKU como da MCAD) com o objetivo de trabalhar com um número que pudesse alimentar o modelo. Para PKU, os dados foram retirados de estudos nacionais, já para a MCAD, pelo fato desta doença não ser triada no Brasil, e devido a escassez de dados nacionais, foi necessário recorrer as dados de prevalência internacionais.

### **4.4 Horizonte Temporal**

Assumiu-se como horizonte temporal a expectativa média de vida da população (Lifetime) de acordo com o último senso do IBGE (2012), de 78 anos, para ambos os sexos (média).

### **4.5 Painel de Especialistas**

Optou-se por trabalhar com painel de especialistas para a coleta de dados referentes à PKU para melhor aproximação da realidade brasileira e também pelo fato de o PCDT da PKU conter informações insuficientes alusivas ao tratamento e acompanhamento da doença. Para tanto especialistas do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul colaboraram com sua expertise sobre a HND e tratamento da PKU.

Realizou-se uma série de três encontros cujo objetivo era compreender melhor a doença e obter dados relevantes referentes à HND, exames diagnósticos, e a terapêutica (quantidade e necessidade de outros exames, fórmulas e medicações utilizadas para tratar a doença).

#### **4.6 Perspectiva do Estudo**

A perspectiva adotada foi a do SUS, como órgão prestador de serviços e pagador, portanto foram identificados e quantificados todos os insumos utilizados na produção do serviço/procedimento, aos quais foi atribuído um valor monetário com base nas diretrizes metodológicas de estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde para o Ministério da Saúde (BRASIL, 2009).

#### **4.7 Desfecho**

A unidade utilizada no modelo para sintetizar e analisar a efetividade da triagem neonatal para PKU e MCAD foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O cálculo da medida foi realizado com base na probabilidade de sobrevivência dos estados de saúde do Modelo de Markov, multiplicada pelos escores de utilidade dos estados correspondentes, e derivados da literatura internacional.

#### **4.8 Probabilidade das Sequelas**

É importante ter estimativas do risco de várias sequelas para a realização de uma análise custo-efetividade, de maneira que essas sejam mais próximas da realidade possível. Estas probabilidades foram obtidas a partir da opinião de especialistas para a PKU, uma vez que se buscou maior aproximação da realidade nacional. Foram consultados especialistas em Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Laboratórios de Erros Inatos do Metabolismo) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de modo que através de um consenso foram extraídos os dados necessários.

Já para as probabilidades das sequelas da MCAD, retirou-se os dados necessários de revisão de literatura.

#### 4.9 Medida e Valoração dos Recursos

Os custos incluídos no trabalho foram somente os custos diretos médicos relacionados à Triagem Neonatal. Primeiramente foi realizado o levantamento dos custos rastreio (ou triagem) para PKU (Fluorimetria) e para MCAD (MS/MS). Trata-se de dois exames, o primeiro exame (Teste do Pezinho) e o segundo exame (confirmatório). Em seguida, fez-se o levantamento dos custos do seguimento para EIM, e tratamento das sequelas da PKU e MCAD.

Para tanto, consultou-se novamente um painel de especialistas em EIM, de maneira que pudessem contribuir com a identificação das principais despesas envolvidas nos cuidados com o paciente com PKU ou MCAD, colaborando assim com a mensuração dos custos diretos do tratamento clínico e cuidados com as sequelas dos EIM.

No caso do teste diagnóstico da MCAD e PKU por MS/MS foi assumido o valor segundo a recomendação da CONITEC. Já no caso do teste diagnóstico da PKU por Fluorimetria, e outros custos envolvidos no seguimento, e tratamento das sequelas dos EIM em questão, foi acessada a base de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, mais precisamente o SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimento, Medicamentos do SUS) com a finalidade de levantar os custos de exames de triagem (primeiro teste), exame confirmatório (segundo teste), bem como exames complementares caso fossem necessários, custos das consultas com especialistas em EIM, exames de rotina e custos de serviços hospitalares (emergência e internação).

O preço das fórmulas (suplementos) utilizadas no tratamento da PKU e MCAD foi obtido em pregões eletrônicos. O objetivo era colocar no modelo um valor que fosse o mais próximo da realidade do Sistema de Saúde. Também foi acessado para pesquisa de preços dos suplementos e medicações, o Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde, e o portal de Comprasnet referente à compra de medicamentos pelos estados da federação.

Para se chegar ao custo total da triagem nos diferentes cenários propostos, foi necessário assumir que:

- População da TN com EIM, ou seja, fizeram o tratamento (peso da doença, PKU ou MCAD, em uma população de 2 milhões recém nascidos)

$$P_{EIM} = \frac{PKU_{\text{peso}} * PKU_{\text{Prev}} + MCAD_{\text{peso}} * MCAD_{\text{Prev}}}{PKU_{\text{peso}} + MCAD_{\text{peso}}} \quad (1)$$

- Custo do rastreio (população que realizou o teste diagnóstico seja a Fluorimetria ou MS/MS).

$$C_{\text{rast}} = P_{\text{pop}} \times C_{\text{test}} \quad (2)$$

- Custo total da TN (custo do rastreamento somado ao custo do tratamento do(s) EIM).

$$C_{\text{totTN}} = C_{\text{rast}} + C_{\text{trat}} * (C_{\text{rast}} * P_{EIM} * 78) \quad (3)$$

#### 4.10 Taxa de Desconto

As medidas de custo e efetividade do modelo foram descontadas de uma taxa anual no valor de 5%. Por considerar sequelas, e estas serem parte de uma condição crônica que incorre em longo prazo, as “Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde” (Brasil, 2009) recomenda que tanto os custos quanto os benefícios sejam descontados nesse valor.

#### 4.11 Modelo Matemático

Baseado na revisão de literatura de estudos de avaliação econômica foi construído um modelo para auxiliar na análise de custo-efetividade da incorporação do MS/MS no PNTN para os cenários propostos baseados na história natural da doença da PKU e MCAD.

Considerando as sequelas deixadas pelos EIM analisadas, o presente trabalho propôs uma estrutura de modelo que pode ser dividida em duas partes para melhor compreender o objetivo do mesmo. Na primeira parte do modelo matemático consta a comparação dos quatro cenários propostos da triagem neonatal. Já na segunda parte do modelo, procurou-se retratar a história natural da doença de ambos os EIM (fossem eles rastreados ou não).



#### 4.12 Estratégias em Comparação

Para a realização do estudo foi proposto à simulação de quatro cenários:

- Triagem Neonatal para PKU com Fluorimetria e sem triagem da MCAD (realidade atual da TN no Brasil);
- Triagem Neonatal para PKU com MS/MS e sem triagem da MCAD;
- Triagem Neonatal para PKU com Fluorimetria e triagem para MCAD com MS/MS;
- Triagem Neonatal para PKU e MCAD com MS/MS.

**Figura 6.** Estrutura exemplo das decisões contidas no modelo de Markov (ou seja , os quatro cenários da TN)

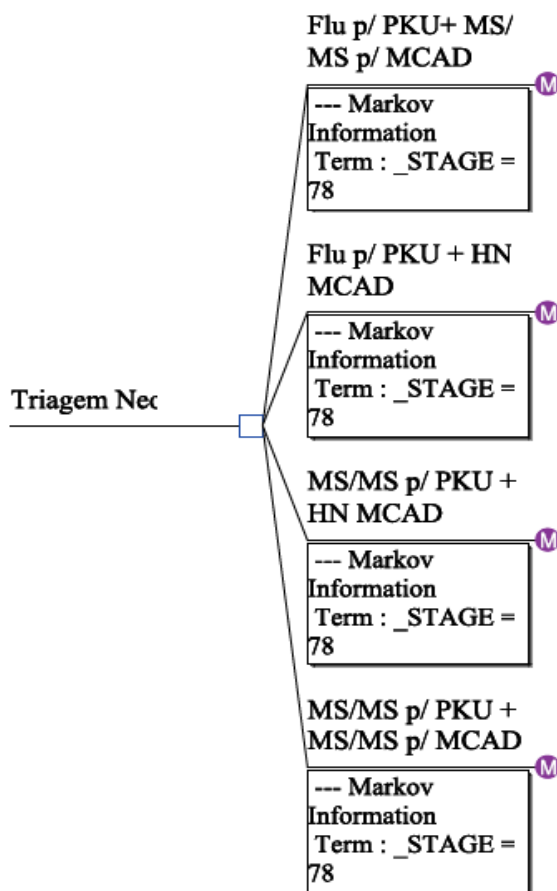
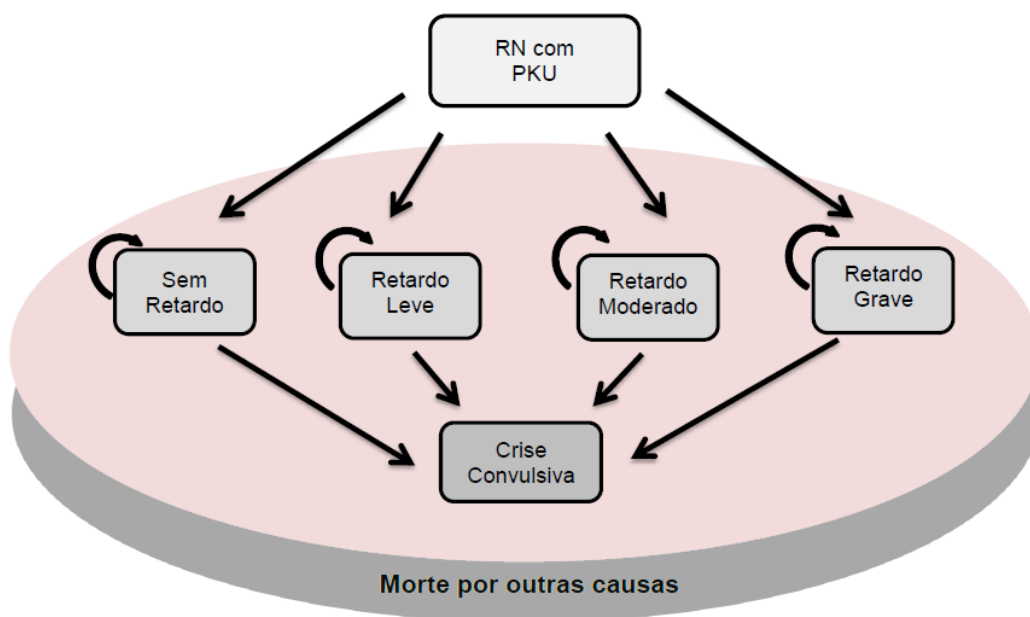
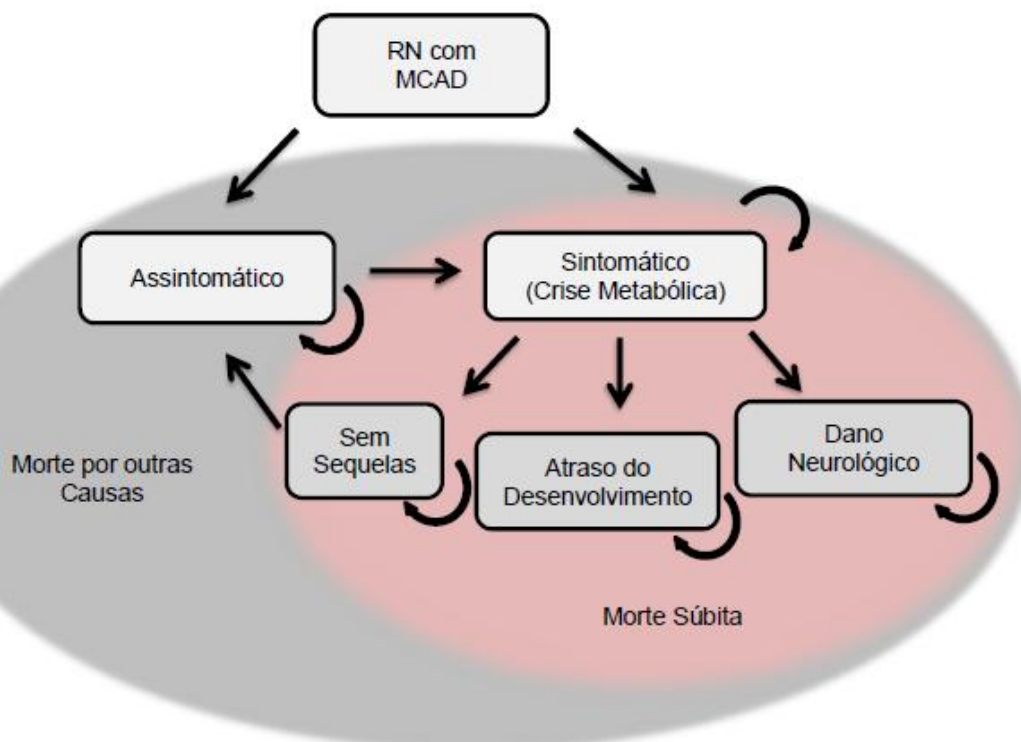


Figura 7. Representação esquemática da cadeia de Markov da PKU.



Fonte: MUNARETTO, 2015

Figura 8. Representação esquemática da cadeia de Markov da MCAD.



Fonte: MUNARETTO, 2015

#### 4.13 Pressupostos

Para o desenvolvimento do estudo foram assumidos alguns pressupostos:

- Os recém-nascidos que entram no modelo têm diagnóstico da PKU da MCAD;
- O custo do rastreamento dos não doentes foi computado separadamente;
- Para computar o custo total da Triagem Neonatal, foi computado o custo do teste de rastreamento para uma população de 2 milhões de recém nascidos vivos.
- Todos os recém-nascidos diagnosticados com PKU ou MCAD foram identificados e tratados através do rastreamento ou clinicamente (história natural da doença);
- O tratamento e seguimento de ambas as doenças são realizados por toda a vida, de acordo com a PNTN;
- Como resultado dos exames da TN, seja da Fluorimetria ou MS/MS, optou-se por trabalhar somente com os Verdadeiro-Positivo (VP) e Falso-Negativo (FN), pelo fato de incorrer maior impacto na TN. E também pela sensibilidade e especificidade serem bastante elevadas de acordo à literatura;
- As pessoas detectadas no teste de rastreio (VP) apresentam melhor prognóstico (menor probabilidade de ter sequelas) que as detectadas clinicamente (FN);
- Foi utilizado o protocolo adotado no PNTN, no qual se realiza dois testes, um inicial (Teste do Pezinho) e outro confirmatório, sendo utilizada a mesma tecnologia diagnóstica em ambos os testes. Caso o teste do Pezinho tenha sido realizado com a metodologia do MS/MS, o teste confirmatório também deverá ser realizado por MS/MS;
- Os EIM estudados não modificam a expectativa de vida;
- Os itens de custos adotados no modelo estão relacionados aos custos diretos do rastreamento nos cenários analisados.

#### 4.14 Análise de Sensibilidade

Realizou-se uma modelagem probabilística para estimar os custos e benefícios ganhos pela triagem convencional (Fluorimetria) comparada a triagem com o MS/MS. Sendo assim, uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada para cada cenário proposto.

Foi realizada uma simulação de Monte Carlo com 10.000 simulações com a finalidade de construir uma curva de aceitabilidade, que avaliou a probabilidade dos diferentes cenários serem custo-efetivos diante do limiar de aceitabilidade proposto.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Revisão Bibliográfica de Estudos Econômicos

Foram encontrados nas bases de dados consultados quinze estudos de avaliação econômica na temática de TN para a incorporação da tecnologia de Tandem para o rastreamento da PKU e MCAD e incorporação de EIMS nos programas de TN. Tais estudos tiveram grande importância para o embasamento metodológico do modelo probabilístico desenvolvido da presente pesquisa.

**Quadro 4.** Resultado dos Estudos de avaliações econômicas pesquisados

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de Avaliação Econômica</b>	<b>Perspectiva</b>	<b>Mensuração dos Resultados</b>	<b>EIMS triados por MS/MS</b>	<b>Resultado</b>
<b>Carroll, Downs</b>	2006	ACU	Sociedade	Custo por QALY	9 EIM	\$50,000(CAH)-94,000 (GAL)
<b>van der Hilst et al</b>	2007	ACE	Sociedade	Custo por LY	MCAD	\$1, 653
<b>Hamer FF, Rumeau-Pichon</b>	2012	ACE	Sociedade	Custo por QALY	PKU e MCAD	€ 7,851/QALY
<b>Cipriano et al</b>	2007	ACE	Sociedade	Custo por LY	21 EIM	\$70,000
<b>Pandor et al</b>	2004	ACE	Sociedade	Custo por QALY	PKU e MCAD	57,3 anos de vida ganhos
<b>Autti-Ramo et al</b>	2005	ACU	Sociedade	Custo por QALY	6 EIM	€ 25,500
<b>Insinga, laessig, Hoffman</b>	2002	ACU	Sistema de Saúde	Custo por QALY	14 EIM	\$15,252
<b>Feuchtbaum, Cunningham</b>	2006	ACB, ACU e ACE	Sistema de Saúde	Custo por QALY	+ de 10 EIM	\$1,62
<b>Pollitt et al</b>	1997	ACE	Sistema de Saúde	Custo por LY	+ de 10 EIM	£8-8,225
<b>Norman</b>	2009	ACE	Sociedade	Custo por LY	+ de 10 EIM	\$10, 779
<b>Prosser et al</b>	2010	ACE	Sociedade	Custo por QALY	MCAD	\$21, 273
<b>Venditti et al</b>	2003	ACE e ACU	Sociedade	Custo por QALY/LY	MCAD	\$11,000/LY ou \$5, 600/QALY
<b>Shoen et al</b>	2002	ACU	Sistema de Saúde	Custo por QALY	+ de 10 EIM	\$5,827
<b>Tran et al</b>	2007	ACE e ACU	Sistema de Saúde	Custo por QALY	MCAD	C\$2,676
<b>Tiwana</b>	2009	ACE	Sistema de Saúde	Custo por QALY	+ de 10 EIM	\$12,000

Fonte: MUNARETTO, 2015

Em sua grande maioria, os estudos de custo efetividade se diferenciam da proposta do presente estudo, devido algumas particularidades como: perspectiva do estudo, o MS/MS já faz parte dos programas de triagem neonatal há mais de dez anos e a quantidade de EIM rastreadas. Também é importante destacar o horizonte temporal dos estudos, que variou entre 2 a 5 anos e com a expectativa de vida da população do país onde o estudo foi realizado. Outro importante fato a ser destacado se deve as diferenças existentes entre os Sistemas de Saúde de cada país. Fatos estes que podem incorrer em diferenças nos custos da triagem neonatal.

Dentre os estudos de avaliações econômicas encontrados, merece destaque alguns estudos que tiveram de alguma forma, a metodologia de pesquisa semelhante ao modelo probabilístico proposto. Sendo assim tais estudos encontram-se descritos a seguir.

#### **5.1.1 Estudo de Hamers e Pichon (2012)**

O objetivo do estudo realizado por Hamers e Pichon (2012) era avaliar a relação custo-efetividade da introdução da triagem do MCAD na França. Para tanto, foi desenvolvido um modelo de decisão com vistas a avaliar a introdução do MS/MS. No estudo optou-se por trabalhar com o horizonte temporal a expectativa de vida da população francesa. A perspectiva adotada foi o da sociedade. Foram incluídos somente custos diretos médicos.

Os dados para o desenvolvimento do modelo foram obtidos por painel de especialistas, revisão bibliográfica e banco de dados. Os benefícios em saúde obtidos foram expressos em QALY. Ambos os custos e consequências para a saúde foram descontados a uma taxa anual de 4%. O modelo foi aplicado a uma coorte de nascimentos francesa.

Foi estimado que a triagem da MCAD preveniria cinco mortes por ano e reduziria a ocorrência de sequelas neurológicas para dois casos (crianças menores de 5 anos), resultando em um ganho de 138 QALY. O custo adicional por ano foi estimado em € 2,5 milhões. Essa expansão foi combinada com a substituição da tecnologia até então utilizada para Fenilcetonúria, a Fluorimetria, pela triagem por MS/MS. O ICER encontrado foi de € 7.580/QALY.

A análise de sensibilidade indicou que embora os resultados fossem robustos nas variações nos parâmetros, o modelo foi mais sensível ao custo das sequelas

neurológicas, prevalência da MCAD, efetividade e custo do teste de rastreio. O pior cenário sugere um ICER de € 72.000/QALY adquirida. Os resultados desta análise apontaram que a introdução da MCAD no painel da triagem neonatal se mostrou custo-efetiva.

### **5.1.2 Estudo de Carroll e Downs (2006)**

O estudo teve como objetivo determinar a relação custo efetividade de cada componente testado em um programa de triagem neonatal multi teste (para diferentes EIM no mesmo teste). Neste programa de triagem são rastreadas a PKU, a Hiperplasia Adrenal Congênita, o Hipotireoidismo Congênito, a Deficiência de Biotinidase, Doença da urina do Xarope do Bordo, Galactosemia, Homocisteinúria, e a Deficiência da MCAD. Para realizar a análise de custo efetividade foi utilizado um modelo de decisão (Árvore de Decisão) baseado em documentos governamentais, estudos de coorte, análises secundárias e outros recursos. Foram mensuradas, neste estudo, as seguintes variáveis: QALY, custos e custo efetividade incremental.

Todos, exceto dois testes de rastreio, dominaram a estratégia de “não-teste”. As duas exceções foram a triagem para Hiperplasia Adrenal Congênita que custou um pouco mais de \$20.000 por QALY ganho e a triagem para Galactosemia, cujo valor foi de \$94.000 por QALY ganho. O teste de triagem com menor custo esperado foi o Espectrômetro de Massa em Tandem. Em relação à análise do caso base, os resultados encontrados se mostraram estáveis durante as variações realizadas em quase todas as variáveis. Nos casos em que as mudanças de riscos, sequelas, custo ou utilidades afetaram os resultados do estudo, a variação das estimativas do caso base foi muito grande.

Além de comparar cada teste individualmente para cada EIM com a estratégia de “não teste” foram comparados um painel de testes convencionais para PKU, Biotinidase, MSUD, Galactosemia e Homocisteinúria com o método do Espectrômetro para triagem das mesmas doenças e a MCAD. Como resultado dessa análise observou-se que o MS/MS, quando usado de maneira múltipla, foi menos custos e mais efetivo que o painel de testes de rastreio convencional.

**Quadro 5.** Resultado do estudo de Custo-Efetividade de Carroll e Downs (2006)

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
MS/MS	\$49,00		77.1957		0,64
Painel	\$52,80	\$3,70	77.19358	-0.00212	0,68

Fonte: Adaptado CARROLL,DOWNS, 2006

A triagem neonatal para PKU, Biotinidase, MSUD, Homocisteinúria individualmente não só foi custo efetiva como também gerou economia de custo na análise do caso base do estudo. O uso do MS/MS para PKU, Biotinidase, MSUD, Homocisteinúria e MCAD foi ainda mais econômico devido a sua multiplicidade de detectar essas condições em um único teste.

A triagem neonatal para ser uma das raras intervenções em saúde que é benéfico para pacientes e, em muitos casos, gera economia nos custos a saúde. Em longo prazo, o financiamento de programas de triagem neonatal mais abrangentes poderá “salvar” dinheiro para a sociedade.

### **5.1.3 Estudo de Insinga et al, 2002**

Este estudo analisou a relação custo-efetividade do MS/MS para quatorze doenças triadas no Programa de Triagem Neonatal de Wisconsin, EUA, 2002.

Sob uma suposição conservadora, obteve-se como resultado que o rastreamento da MCAD sozinho produziu um ICER de \$41,862/QALY. Ganhos em QALY derivaram em sua maioria de mortes prevenidas e menor aparecimento de danos neurológicos. Isto pelo fato da MCAD ser um EIM com importante morbidade e mortalidade.

No estudo o custo do teste de rastreamento da MCAD foi de \$405,358 e o custo total da triagem da MCAD foi de \$526,079 por pessoa. Foram poupados um total de \$124,200 de custos com danos neurológicos e médicos (decorrentes com internação por agravo no estado de saúde).

Com suposições mais realistas, a triagem se torna mais custo-efetiva e mantém a relação custo-efetividade, desde que o custo incremental do rastreamento permaneça menor que \$13,05 por teste, segundo o autor.



Adicionando o custo da detecção de outras 13 doenças no painel de rastreio, ainda se produz um bom resultado dentro das normas de custo-efetividade aceites (\$15,252/QALY).

O rastreio da MCAD sozinha foi considerada custo-efetiva para adoção do rastreio pelo MS/MS. Os parâmetros para outras 13 doenças detectáveis no Programa de Wisconsin não foram modeladas.

Apesar da mera detecção da MCAD ser custo-efetiva, é possível que o acompanhamento atual e o regime de tratamento para essa doença seja significativamente custoso e nem sempre efetivo. A decisão de “se” e “como” tratar a doença pode ser separada de sua detecção. O autor levanta a discussão a cerca da efetividade do tratamento para a maioria das doenças metabólicas, já que são escassas as evidências dos benefícios econômicos e de saúde no acompanhamento precoce e tratamento.

#### **5.1.4 Estudo de Pandor et al, 2006**

O estudo de Pandor et al (2006) teve como objetivo avaliar a relação custo-efetividade do rastreamento neonatal para PKU e MCAD utilizando o MS/MS. Os autores realizaram uma revisão sistemática e uma avaliação de custo-efetividade para modelagem da TN pela perspectiva do Sistema de Saúde inglês. Foram considerados somente os custos diretos. Os resultados em saúde foram expressos em anos de vida ganhos (LY) Foram apresentados os custos marginais, anos de vida ganhos (LY), e curva de aceitabilidade.

A substituição da tecnologia convencional para diagnóstico precoce da PKU pelo MS/MS resultou em custo incremental sem ganhos de anos vida. O custo incremental para PKU foi de £ 54.900. No entanto, a adição da MCAD no painel de triagem com o MS/MS mostrou um custo incremental de -£17.298 para uma coorte de 100.000 recém-nascidos triados. Para esse custo incremental foram obtidos 57.3 LY.

Concluiu-se com essa análise de custo-efetividade que a substituição da tecnologia convencional da PKU pelo MS/MS não é economicamente justificável. Contudo, quando introduzida a MCAD no painel da triagem neonatal pode ser economicamente atrativa.

### **5.1.5 Estudo de Cipriano et al, 2007**

No ano de 2005 o programa de triagem neonatal de Ontário (Canadá) triava somente duas doenças, a PKU e o Hipotireoidismo Congênito. Neste mesmo ano o MS/MS foi incorporado no rastreio dessas doenças.

O objetivo do estudo foi fazer uma análise de custo-efetividade para a expansão do painel de doenças do programa de triagem neonatal. Foi elaborado um modelo de decisão que simulou dois cenários: um que constava na triagem de cada doença independentemente; o outro se tratava em um “pacote hipotético” de 21 doenças metabólicas.

Foram estimados o custo incremental e os benefícios expressos em anos de vida ganhos (LY). Os custos e os benefícios foram estimados em uma coorte de recém-nascidos de Ontário por um ano. Os dados de prevalência, efetividade de tratamento dos EIM, história natural da doença e mortalidade utilizados para a modelagem foram extraídos de revisão de literatura e opinião de especialistas. Já os dados de custo foram extraídos de banco de dados em saúde de Ontário.

O estudo apontou que a substituição da tecnologia convencional por eles adotada pelo MS/MS, para detecção da PKU, teve um ICER de \$5.500,00 por LY ganhos. No caso do pacote de doenças para as 14 doenças mais custo-efetivas, incluindo a PKU, o custo foi inferior a \$70.000 por LY.

O estudo sugere que o MS/MS se apresenta mais custo-efetividade quando é destinado a um pacote de doenças. Dessa forma se torna justificável a incorporação do MS/MS. No entanto é importante verificar a doença mais custo-efetiva para se introduzir no programa de triagem neonatal.

## **5.2 Revisão Bibliográfica da Prevalência da PKU e da MCAD**

Através da revisão de literatura foi identificada a prevalência de 4,18 casos de PKU por 100.000 pessoas no Brasil. Segundo Carvalho (2007) não há dados nacional oficiais referentes a assistência, seguimento ou detecção de EIM.

Para MCAD, foi necessário recorrer à dados de prevalência de países que já realizam a TN para esse EIM. Sendo assim obteve-se a prevalência de 8,148 por 100.000 pessoas. Observou-se uma maior prevalência da MCAD (12 por 100.000 pessoas) no estudo realizado pela Orphanet (2014) que faz um levantamento da prevalência da MCAD em diversos países europeus.

**Quadro 6.** Prevalência da PKU no Brasil

<b>Ano</b>	<b>Autor</b>	<b>Título da Literatura</b>	<b>Prev por 100.000</b>	<b>Estados</b>
2006	Monteiro, Cândido	Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos.	4,03	(18 estados)
2003	Carvalho	Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN).	6,31	(todos os Estados)
1992	Jardim, et al	Resultados preliminares de um programa de detecção precoce para aminoacidopatias no Rio Grande do Sul	8,33	RS
2002	Silva	Programa de educação continuada à distância na triagem neonatal [monografia].	6,25	PR
2004	Brandalize, Czeresnia	Avaliação do Programa de Prevenção e Promoção da Saúde de Fenilcetonúricos.	2,9	PR
2008	Luz, et al.	Prevalência das doenças diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006	4,87	PR
2013	Nunes, et al.	Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina	3,46	SC
2013	Mendes, Santos, Bringel	Evolução do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Tocantins	3,53	TO
2005	Rocha, et al.	Análise da triagem neonatal no Paraná, em 2004	2,26	PR
2001	Vespoli, et al.	Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa nacional de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009	1,04	SP
2009	Stranieri, Takano	Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil	3,02	MT

Fonte: MUNARETTO, 2015

**Quadro 7.** Prevalência internacional da MCD

Ano	Autor	Título	Prev por 100.000	País/ Região
2014	Relatórios Orphanet	Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos May 2009	12	Europa
2005	Derks, et al	The difference between observed and expected. Prevalence of MCAD deficiency in The Netherlands: a genetic epidemiological study	3,64	HOL
1996	American Academy of Pediatrics	Newborn screening fact sheet.	9	EUA
2006	Carroll, Downs	Comprehensive Cost-Utility Analysis of Newborn Screening Strategies.	9	EUA
2011	Oerton, et al	Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies.	9,4	ING
2007	van der Hilst, et al	Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands.	8,26	HOL
2007	Loeber	Neonatal screening in Europe: the situation in 2004	8,96	Europa 2004
2010	Kennedy, et al	The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening Ontario	7,06	CAN (Ontário)
2011	Lindener, et al	Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany	7,5	ALE
2012	Hamer, Rumeau-Pichon	Cost-Effectiveness analysis of newborns screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in France.	6,66	FRA

Fonte: MUNARETTO, 2015

### 5.3 Revisão Bibliográfica da Sensibilidade e Especificidade para PKU e MCAD

Diferentemente de outros estudos que optaram por assumir a sensibilidade e especificidade do MS/MS igual a 1 para distintos EIM como o estudo de Cipriano et al (2007). Neste estudo preferiu-se trabalhar com a média das medidas de sensibilidade e especificidade encontradas na literatura, uma vez que quando realizada a revisão bibliográfica foram encontrados diversos estudos.

Foram assumidos os seguintes valores para as medidas de sensibilidade e a especificidade do MS/MS para PKU 0,997 e 0,999 respectivamente. Para a MCAD foi encontrada 0,999 para a medida de especificidade e 0,996 para a sensibilidade.

Para o diagnóstico da PKU por Fluorimetria foram encontrados valores de 0,989 para sensibilidade e 0,999 para especificidade.

Observou-se que a sensibilidade do MS/MS (0,997) foi ligeiramente maior que da Fluorimetria (0,989). Esta discreta diferença pode melhorar os índices de resultados com falsos-positivo, ou seja, quando a criança não apresenta a doença, mas o exame aponta que sim. Como consequência disso previne-se o estresse por parte dos familiares e maiores custos com exames confirmatórios e outros exames mais específicos.

Embora os valores das medidas de sensibilidade e especificidade de ambas as tecnologias diagnósticas sejam muito próximas entre elas e próximas de 1, há grande importância de se trabalhar com eles num corte de pessoas. Tal diferença poderá ser percebida na quantidade de pessoas que não foram diagnosticadas com EIM, podendo apresentar prejuízos a saúde num futuro próximo.

**Quadro 8.** Dados de Sensibilidade e Especificidade da Fluorimetria para PKU

Ano	Autor	Título	Sens.	Esp.
2012	Hamer, Rumeau-Pichon	Cost-Effectiveness analysis of newborns screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in France.	0,993	1,000
2011	wen-Jun Tu, Xiao-Dong Shi	Newborn Screening for inborn errors of metabolism in Beijing, China: 22 years of experience	0,984	0,998

Sens=Sensibilidade, Esp= Especificidade

Fonte: MUNARETTO, 2015

**Quadro 9.** Dados de Sensibilidade e Especificidade do MS/MS para PKU

Ano	Autor	Título	Sens.	Esp.
2006	Carrol, Downs	Comprehensive Cost-Utility Analysis of Newborn Screening Strategies	1,000	0,998
2010	Kasper et al	The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals	0,982	1,000
2007	Cipriano et al	The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Resultados from a Decision-Analytic Model	1,000	1,000

2014	Lim et al	Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program	1,000	1,000
1999	Schulze et al	Sensitivity of electrospray-tandem mass spectrometry using the phenylalanine /tyrosine-ratio for differential diagnosis of hyperphenylalaninemia in neonates	1,000	1,000
2011	wen-Jun Tu, Xiao-Dong Shi	Newborn Screening for inborn errors of metabolism in Beijing, China: 22 years of experience	1,000	0,997
2010	Prosser et al	Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD	1,000	1,000

Sens=Sensibilidade, Esp= Especificidade

Fonte: MUNARETTO, 2015

**Quadro 10.** Dados de Sensibilidade e Especificidade do MS/MS para MCAD

Ano	Autor	Título	Sens	Esp
2008	Horvath	Newborn Screening for MCAD Deficiency	1,000	0,990
2012	Hamer, Rumeau-Pichon	Cost-Effectiveness analysis of newborns screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in France.	1,000	1,000
2007	van Der Hilst et al	Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands.	1,000	1,000
2010	Kasper et al	The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals	0,982	0,998
2010	Prosser et al	rProjected Cost, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD	1,000	0,999
2014	Lim et al	Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program	1,000	0,999
2006	Tarini et al	State Newborn Screening in the Tandem Mass Spectrometry Era: More Tests, More False-Positives Results	-	1,000

Sens=Sensibilidade, Esp= Especificidade

Fonte: MUNARETTO, 2015

## 5.4 Resultado do Modelo

Os parâmetros utilizados na construção da modelagem da TN como dados de probabilidade, utilidade e custos estão dispostos no anexo nos Apêndices A, B e C respectivamente.

Os cenários simulados retrataram uma população de dois milhões recém-nascidos refletindo o número de crianças que realizaram a TN no SUS.

A simulação dos distintos cenários de TN para PKU e MCAD, resultou em importantes achados. Entre eles, o levantamento do custo do rastreamento e tratamento da PKU e MCAD, bem como o custo total da TN para ambos os EIM em questão. A média do custo do rastreamento da PKU com MS/MS (R\$540,00) por pessoa foi vinte vezes mais dispendioso que o valor do rastreamento realizado com a Fluorimetria (R\$29,00).

Através do SIGTAP foi possível levantar o valor do seguimento para os EIM. Embora os EIM tenham suas diferenças quanto ao tratamento medicamentoso/suplementação, o acompanhamento ambulatorial (R\$27,05), a internação na emergência (R\$189,043) e os serviços hospitalares (R\$139,02) dentre outros tipos de atendimentos específicos para EIM apresentaram um valor comum. Ver Apêndice A.

O custo médio do seguimento da PKU foi de R\$757,25 (por mês) podendo chegar a um valor de R\$938,72. A fórmula láctea da PKU foi o item mais oneroso do tratamento (R\$677,25). Não diferentemente a suplementação da carnitina foi a parte mais custosa do seguimento da MCAD, porém foi quatro vezes mais dispendioso (R\$3.055,00) quando comparado a suplementação da PKU acarretando em um custo total do tratamento de R\$3.077,33.

O quadro a seguir apresenta custo total da TN para os quatro distintos cenários.

**Quadro 11.** Custo total da Triagem Neonatal nos diferentes cenários propostos

Cenários	Custo Total do Rastreamento da doença*	Custo do tratamento das Doenças**	Custo Total da TN*
<b>MS/MS p/ PKU + HN MCAD</b>	1.200.000.000,00	228.050,26	3.615.877.033,80
<b>Flu p/ PKU + HN MCAD</b>	48.400.000,00	228.054,08	2.464.317.501,42

<b>Flu p/ PKU + MS/MS p/ MCAD</b>	1.248.400.000,00	115.125,05	2.467.990.695,56
<b>MS/MS p/ PKU + MCAD</b>	1.200.000.000,00	52.496,98	1.756.132.846,90

\* População de 2 milhões

\*\* Valor médio individual do tratamento

Fonte: MUNARETTO, 2015

Comparado os cenários MS/MS p/ PKU + HN MCAD X Flu p/ PKU + HN MCAD, o custo do rastreamento encarece em mais de R\$1.150.000.000,00 culminando em uma diminuição irrisória no custo do tratamento da PKU, demonstrando não ter grande impacto nos ganhos em saúde.

Observando o cenário MS/MS p/ PKU + HN MCAD, no qual o MS/MS é utilizado para rastrear somente a PKU, foi obtido um resultado próximo ao que a literatura aponta. Demonstrando ser uma estratégia dominada (não custo efetiva) uma vez que ao mudar a tecnologia (Fluorimetria para a MS/MS) não houve melhora significativa na efetividade concomitantemente a um alto custo da TN. Achado este que não difere dos estudos realizados por Hamers e Pichon (2012) e Pandor (2006). É o que o quadro a seguir aponta.

**Quadro 12.** Custo e Efetividade dos cenários da Triagem Neonatal

<b>Cenários</b>	<b>Efetiv (QALY)</b>	<b>Efetiv Incr (QALY)</b>	<b>Custo (R\$)*</b>	<b>Custo Incr (R\$)*</b>	<b>ICER (R\$/QALY)</b>
<b>MS/MS p/ PKU + MCAD</b>	48,635		1.756.132.846		
<b>Flu p/ PKU + MS/MS p/ MCAD</b>	46,254	-2,381	2.467.990.695,56	711.857.848,66	-299.014.049,94 (DOMINADO)
<b>MS/MS p/PKU + HN MCAD</b>	34,625	-14,010	3.615.877.033,80	1.859.744.186,9	-132.747.649,76 (DOMINADO)
<b>Flu p/ PKU + HN MCAD</b>	34,063	-14,572	2.464.317.501,42	708.184.654,51	-48.599.545,39 (DOMINADO)

Incr.=Incremental; Efetiv.= Efetividade; p/=para

Fonte: MUNARETTO, 2015



O cenário atualmente realizado no Brasil para triagem da PKU é o da Flu p/ PKU + HN MCAD. O custo deste cenário foi de R\$2.464.317.501,42 mostrando ser o segundo mais custoso e apresentando a menor medida de efetividade (34,063 QALY), logo, se mostrou como pior dentre os cenários propostos.

O outro cenário que se mostrou não custo efetivo foi o Flu para PKU + MS/MS p/ MCAD por apresentar um diminuição da efetividade de 2,381 QALY há um custo incremental de R\$711.857.848,66 quando comparado a utilização ao cenário MS/MS p/ PKU+ MCAD. E também pelo fato do custo da introdução do MS/MS ser adicionado ao custo da Fluorimetria.

Os resultados obtidos apontam como mais custo efetivo o cenário: MS/MS para PKU+MCAD, uma vez que esse apresenta melhor efetividade (48,635 QALY) a um menor custo da TN (R\$ 1.756.132.846,9). De modo que todos os outros cenários propostos obtiveram uma efetividade menor a um custo maior da TN, sendo portanto, dominados.

Percebeu-se que a substituição da Fluorimetria pelo MS/MS para PKU não é justificável economicamente, porém, a incorporação do MS/MS na triagem neonatal parece ser adequada quando introduzida a MCAD no painel de doenças rastreadas. É o que mostra o quadro a seguir.

**Quadro 13.** Principais cenários da Triagem Neonatal

Cenários	Efetiv (QALY)	Efetiv Incr (QALY)	Custo (R\$)	Custo Incr (R\$)	ICER (R\$/QALY)
Flu p/ PKU+ HN MCAD (ATUAL)	34,063		2.464.317.501,42		
MS/MS p/ PKU + MCAD	48,635	-14,572	1.756.132.846,90	708.184.654,51	48.599.001,8

Fonte: MUNARETTO, 2015

## 5.5 Análise de Sensibilidade Probabilística

Os dados de custo e de desfecho foram incluídos no modelo no formato de distribuições com o objetivo de realizar uma análise probabilística. Foi realizada uma simulação de Monte Carlo com 10.000 simulações. Os resultados foram descritos como a razão média de custo-efetividade (ICER) para todas as simulações.

Considerando que o Brasil não possui um limiar formal de aceitabilidade para incorporação de tecnologias, é possível analisar a comparação dos cenários de TN para a incorporação do MS/MS diante da recomendação da Organização Mundial de Saúde de usar como limiar o valor de três vezes o PIB *per capita* do país, para os sistemas de saúde que não possuem um limiar formal estabelecido (WHO, 2012). Desta forma, o valor adotado foi de R\$63.756,00/QALY. O cenário que se apresenta mais favorável seguindo essa recomendação é o do MS/MS para PKU e MCAD com um ICER de R\$48.599.00/QALY.

## 6 DISCUSSÃO

Dado a falta de dados robustos quanto à incidência dos EIM em questão (PKU/MCAD), estudos de análise de custo efetividade têm trabalhado com a prevalência das mesmas (Cipriano, 2007).

Conseguiu-se neste estudo se aproximar de uma prevalência nacional da PKU (4,18 por 100.000 pessoas) para melhor retratar a realidade brasileira. A importância desse dado se deve por não haver dados oficiais da prevalência da PKU nacional mais recente, no entanto foi possível obter tais dados de prevalência de estudos que buscavam levantar maiores informações sobre a TN de determinados estados.

Estudos mais atuais, como o realizado por Nunes (2013), aponta uma prevalência da PKU de 3,46 por 100.000 pessoas, no estado de Santa Catarina. Dado próximo do encontrado por Mendes, Santos e Bringel (2013) com a prevalência de 3,53 por 100.000 pessoas para o estado do Tocantins. Tais achados se apresentam menor em relação a nacional apontada por Carvalho (2003) de 6,31 por 100.000 pessoas, em um estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal.

Já a prevalência da MCAD utilizada no modelo foi obtida por meio de diversos estudos realizados na Europa e países da América do Norte, com um valor de 8,148 por 100.000 pessoas. Não apresentou grandes variações, com a prevalência de 8,96 por 100.000 pessoas na Europa em estudo realizado por Loeber (2004), 9 por 100.000 pessoas nos Estados Unidos da América (Carroll, Downs, 2006) e 7,06 por 100.000 pessoas em estudo realizado por Kennedy (2010).

Na revisão bibliográfica referente à sensibilidade e especificidade das diferentes metodologias de diagnóstico da PKU e MCAD, deve ser dada maior atenção à diferença encontrada na sensibilidade da Fluorimetria (0,989) e da MS/MS (0,997) para a PKU.

Essa mínima diferença nos valores de sensibilidade podem representar numa coorte de 2 milhões de recém nascidos que realizam o teste do pezinho, 1.800 resultados falso positivos, ou seja, crianças que não tem a doença mas o exame aponta ter a PKU. Situação essa que pode acarretar em maiores custos ao Sistema de Saúde e estresse na família da criança.

No Brasil, são escassos os estudos de análise de custo efetividade para triagem neonatal. Até o momento não foram encontrados estudos brasileiros de avaliação econômica sobre a incorporação do MS/MS para o PNTN. Países com maior poder aquisitivo, vem sinalizando preocupação com a incidência com as doenças raras bem como as consequências das mesmas para os Sistemas de Saúde e sociedade. Dispuseram-se então, a realizar avaliações econômicas para incorporação do MS/MS e ampliação dos EIM no painel da TN.

O presente estudo apresentou um ganho de 48,6 QALY. Já o estudo realizado por Hamer e Rumeau-Pichon (2012) obteve um ganho de 138 QALY. O mesmo trabalho com a análise de custo efetividade para incorporação do MS/MS no rastreamento da PKU e MCAD. Embora ambos os estudos sejam a favor do MS/MS na TN, os achados (valores) se diferem significativamente. No estudo de Hamer e Rumeau-Pichon quando a PKU e a MCAD são triados, com um ICER 580/QALY. Apontando ainda um custo incremental de €1 milhão para a incorporação do MS/MS para PKU e MCAD.

Em estudos internacionais percebeu-se uma importante variação no custo do teste de rastreio com o MS/MS. No estudo realizado por Carroll e Downs (2006), por exemplo, o custo do exame por MS/MS foi de \$16,02 (dólares). Já no estudo realizado por Insinga, Laessig e Hoffman (2002) assume o valor de \$399,131 (dólares). O valor atribuído neste estudo ao MS/MS para MCAD e PKU foi de R\$540,00. Já o valor do seguimento dos EIM foi de R\$757,25 para PKU e R\$3.077,00 para MCAD.

Em estudo realizado em Wisconsin nos Estados Unidos da América o custo da TN para a MCAD foi de \$526,079, incluindo o rastreamento a suplementação com carnitina e follow-up (Insinga, Laessig e Hoffman, 2002). Já no estudo de Carroll (2006) o custo do teste de rastreio para PKU com a tecnologia convencional foi de \$3,43 e o teste de rastreamento da MCAD por MS/MS foi de \$16,02. O seguimento da MCAD foi de \$300.

O cenário que simula a triagem neonatal com a Espectrometria de Massa em Tandem para PKU e MCAD, embora se mostre mais custo efetivo quando comparado aos outros cenários simulados ainda apresenta valor muito elevado para a realidade Brasileira. De modo que é se necessário considerar a expansão do painel de doenças do programa de triagem neonatal.

No Brasil doenças já incluídas no PNTN como a FC, HC e HAC podem ser detectadas com o MS/MS. Para tanto são necessários mais estudos de avaliações econômicas, para a realidade brasileira, em que se possa verificar o custo-efetividade da incorporação de um pacote de doenças em um possível cenário com o MS/MS para pelo menos cinco EIM (PKU, MCAD, FC, HC e HAC).

Diversos estudos econômicos relatam que a triagem neonatal realizada pela tecnologia de Tandem, por se tratar de uma metodologia diagnóstica multi teste, quando destinada a um pacote de doenças pode ser mais custo-efetiva pelo fato do custo do teste de rastreio ser diluído entre as doenças triadas se tornando justificável economicamente (TIWANA, 2009; INSINGA, LAESSIG, HOFFMAN, 2002; CARROLL, DOWNS, 2006; CIPRIANO et al, 2007).

## 7 LIMITAÇÕES

Ao se optar por trabalho com a triagem da PKU e da MCAD, foi necessário utilizar fontes de dados diferentes a cerca das probabilidades de transição dos estados das doenças. Mesmo a PKU sendo triada em nível nacional, há escassez de dados em relação às probabilidades de transição, por isso foi realizado um painel de especialistas em EIM. No caso da MCAD, pelo fato de não haver dados nacionais da doença, foi preciso se utilizar de dados internacionais através de revisão de literatura.

O painel de especialistas foi utilizado somente para as sequelas da PKU, uma vez que os dados nacionais da literatura encontrados foram insuficientes e, muitas vezes subjetivos na distinção entre os tipos de sequelas. Nesse sentido pode haver alguma subjetividade na opinião dos especialistas.

Uma importante colocação a cerca dos custos da triagem neonatal com o MS/MS, se deve ao fato de optar-se por trabalhar com a perspectiva do SUS.

Logo, o custo do exame de triagem neonatal por MS/MS refere-se ao valor que o SUS está disposto a pagar aos laboratórios detentores da tecnologia. Para tanto, o estudo se utilizou do valor recomendado pela CONITEC (2014) da espectrometria de massa em Tandem para diagnóstico das Doenças Raras, no qual estão inclusos os EIM.

Ainda em relação aos dados de custos, dados da TN diferem significativamente de estudos realizados em países desenvolvidos pelo fato das prevalências serem distintas, realidades diferentes da TN, uma vez que a maioria dos estudos internacionais tomados como base já faziam a TN com o MS/MS e também pelas particularidades do Sistema de Saúde de cada país.

No presente estudo não foram levantados os custos sociais envolvidos no acompanhamento dos EIM estudados, custos estes importantes e que podem ter grande impacto na análise de custo-efetividade.

## CONCLUSÃO

Desde o início do PNTN no Brasil, em 2001, este trabalho é um dos primeiros estudos de custo-efetividade para a incorporação de novas tecnologias na triagem neonatal. Os resultados apresentados dos custos estimados para rastreamento por Fluorimetria e Espectrometria de Massa em Tandem, bem como os custos do seguimento (acompanhamento) e tratamento foram incluídos no estudo. A metodologia do estudo compilou dados referentes ao prognóstico da PKU e MCAD mais atuais.

O foco da TN tem sido em geral o diagnóstico precoce e a promoção do cuidado em um período curto de tempo antes do aparecimento das sequelas, por isso, estimar custos em longo prazo pode ser útil no planejamento futuro do cuidado do paciente. Desta maneira os resultados da pesquisa poderão auxiliar nas decisões políticas para incorporação do MS/MS bem como na expansão de outras doenças metabólicas na triagem neonatal

Como resultado desse estudo, o cenário que atualmente é realizado no Brasil foi apresentado como pior cenário com a menor efetividade (34,063 QALY). Através da modelagem probabilística realizada no estudo, (Fluorimetria) pelo MS/MS não se justifica dado que não houve um incremento os resultados apontam ser mais custo efetivo a incorporação do MS/MS para PKU e MCAD quando comparado ao cenário atual (Fluorimetria para rastreamento da PKU e o não rastreamento da MCAD), proporcionando um ganho de 14,57 QALY e reduzindo o custo da TN em quase 29%, totalizando uma economia de recursos em 708.184 milhões de reais.

O cenário que retratou o rastreio convencional para PKU não obteve um ganho substancial na efetividade (0.562 QALY), além de demonstrar ser mais onerosa próxima de 2,5 bilhões ao Sistema de Saúde.

No Brasil, doenças já inclusas no PNTN como FC, HC E HCA podem ser detectadas com o MS/MS. Para tanto, são necessários mais estudos de avaliações econômicas, para a realidade brasileira, em que se possa verificar a análise de custo-efetividade da incorporação de um pacote de doenças em um possível cenário com o MS/MS para esses EIM inclusos.

## REFERÊNCIAS

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. Tandem mass spectrometry in newborn screening. **Genet Med**, v.2, n.4, p. 267–9, 2000. Disponível em <https://www.acmg.net/StaticContent/StaticPages/Tandem.pdf>.

Acessado em 09 mar 2013.

AMÂNCIO, Aparecida et al. Investigação diagnóstica de Erros Inatos do Metabolismo em um hospital universitário. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v.43, n. 3, p.169-174, jun, 2007. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n3/a05v43n3.pdf> . Acessado em: 03 jul. 2014.

AUTTI-RAMO, Ilona et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. **Acta Pædiatrica**, Finland, v. 94, p.1126-1136, jan. 2005.

BENNETT, Michael J. Newborn screening for metabolic diseases: Saving children's lives and improving outcomes. **Clinical Biochemistry**, S.i., v. 4, n. 9, p.693-694, jun. 2014. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com/S0009912014002380/1-s2.0-S0009912014002380-main.pdf?tid=1946a384-0772-11e4-bca3-00000aacb35f&acdnt=1404914916\\_dca37626efcf8c0b31185d96f20822b2](http://ac.els-cdn.com/S0009912014002380/1-s2.0-S0009912014002380-main.pdf?tid=1946a384-0772-11e4-bca3-00000aacb35f&acdnt=1404914916_dca37626efcf8c0b31185d96f20822b2)>.

Acesso em: 09 jul. 2014.

BOTELHO, Maria Aparecida de Oliveira; BOTELHO, Carlos Augusto de Oliveira. Triagem Neonatal. **Revista Vita Et Sanitas**, Trindade-go, v. 4, p.8-19, 2010. Anual. Disponível em: [http://fug.edu.br/revista\\_4/pdf/artigo2.pdf](http://fug.edu.br/revista_4/pdf/artigo2.pdf). Acessado em 12.mar. 2014.

BLAU N et al. Management of phenylketunuria in Europ: survey results from 19 countries. **Mol. Genet Metab.** n 99, p. 109-115, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência de Saúde. Manual De Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. p.92 1 ed. Brasília: Editora Ms, 2002. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)>. Acesso em: 02 abr. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS N.º 822/gm** em 06 de Junho de 2001. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>>. Acesso em: 10 abr. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 199**, de 6 de janeiro de 2014. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html) . Acessado em 10 jul. 2014.



BRASIL a. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos e diretrizes terapêuticas. p. 372. Brasília, 2010. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_therapeuticas\\_v2.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_v2.pdf). Acessado em 07 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais. 1 Ed. p.98. Brasília. 2013. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_estudos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_estudos.pdf). Acessado em 06 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. 1ed, Ed MS, p.104. Brasília 2008. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_2008.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2008.pdf). Acessado em 23 jun. 2014.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Comissão-Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório n° 109: Procedimentos laboratoriais para diagnóstico de doenças raras associadas a anomalias congênitas na tabela SUS. 2013. Disponível em: [http://www.metabolicanutri.com.br/sistema/Editor/assets/Relatorio\\_Procedimentos\\_DoençasRaras.pdf](http://www.metabolicanutri.com.br/sistema/Editor/assets/Relatorio_Procedimentos_DoençasRaras.pdf). Acessado em 18 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde-Sistema de Informações sobre Nascido Vivos-SINASC/DATASUS. Nascidos vivos Brasil 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Acessado em: 09 mar. 2014.

BRANDALIZEA, Salette do Rocio Cavassin; CZERESNIAB, Dina. Avaliação do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos. **Revista de Saúde Pública**, Curitiba, v. 2, n. 38, p.300-306, set. 2004.

BRUSTOLIN, Silvia. Avaliação de um serviço pioneiro de informações sobre Erros Inatos do Metabolismo no Brasil. 2005. **Dissertação (mestrado em Pediatria)**, p.108. Faculdade de Medicina-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/4968/000462501.pdf?sequence=1>. Acessado em: 09 jul. 2014.

CANADÁ. Medical Advisory Secretariat. Ministry Of Health And Long-term Care. Neonatal Screening of Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry: : An Evidence-Based Analysis. **Ontário Health Technology Assessment Series**, Ontário, v. 3, n. 3, p.1-36, maio 2003. Disponível em: [http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev\\_tandms\\_090102](http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tandms_090102)

Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/Nº 263**. Aprova o Protocolo de Clínico e de Diretrizes Terapêuticas - Fibrose Cística. Diário Oficial da União, 18 jul 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, SAS, Editor. 2002, **Ministério da Saúde**: Brasília. p. 90.

BRASIL. Ministério da Saúde - Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal, SAS, Editor. 2005, **Ministério da Saúde**: Brasília. p. 128.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/nº. 847**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. Diário Oficial da União, 6 nov, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/nº. 388**. Inclui na Tabela de Procedimentos do SIA-SUS o medicamento Hidroxiuréia para portadores de Doença Falciforme detectados pelo PNTN. Diário Oficial da União, 10 jun 2002. 109(1).

BORRAJO, G. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. **J Inherit Metab Dis**. 2007. 30: p. 466-481.

CANUTO, Vania C. **Dissertação (Mestrado)**. As análises econômicas de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca- ENSP. p.132. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: [http://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25775\\_santosvccm.pdf](http://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25775_santosvccm.pdf). Acessado em 07 mai. 2014.

CARVALHO, Tania Marini de. Seminário de Avaliação do Desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: **Ministérioda Saúde**, 2010. 30 slides, color. Disponível em: <http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/home/exibedetalhesBiblioteca.cfm?ID=11213> >. Acesso em: 23 mar. 2014.

CIPRIANO, Lauren e et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. **Value In Health**. Canadá, p. 83-97. mar. 2007. Disponível em: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510604573.pdf> >. Acesso em: 12 maio 2014.

CORNEJO, V et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, Chile, v. 33, n. 33, p.301-306, dez. 2010. Disponível em: [http://download.springer.com/static/pdf/413/art:10.1007/s10545-010-9165-8.pdf?auth66=1399641400\\_3e35](http://download.springer.com/static/pdf/413/art:10.1007/s10545-010-9165-8.pdf?auth66=1399641400_3e35) >. Acesso em: 4 maio 2014.

COSTA, Sofia Ferreira da. **Desordens no metabolismo dos aminoácidos**. 2013. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

CUNNINGHAM, George. The Science and Politics of Screening Newborns. The **New England Journal Of Medicine**, London, v. 346, n. 14, p.1084-1085, abr. 2002.

Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200204043461411>>. Acesso em: 03 maio 2014.

DERKS, Terry Gj et al. The difference between observed and expected prevalence of MCAD deficiency in The Netherlands: a genetic epidemiological study. **European Journal Of Human Genetics**, Si, v. 13, p.947-952, maio 2005.

HAMERS, François F; RUMEAU-PICHON, Catherine. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. **Bmc Pediatrics**. S.i, p. 1-10. 08 jun. 2012. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/60>>. Acesso em: 09 mar. 2014. Hannon, WH, Baily, CM, Bartoshesky, LE, Davin, B, Hoffman, GL, King, PP et al. Blood collection on filter paper for newborn screening programs; approved standard - fourth edition. NCCLS document LA4-A4, 2003. 23(21): p. 27.

Hannon, WH, Whitley, RJ, Davin, B, Fernhoff, P, Halonen, R, Lavochkin, M et al. Blood collection on filter paper for newborn screening programs; approved standard-Fifth edition, in CLSI Newborn Screening Collection. 2007, Clinical and Laboratory Standards Institute: Pennsylvania. p. 35.

Hisashige, A. Health economic analysis of the neonatal screening in Japan. *Int J Tech Assess in Health Care*, 1994. 10(3): p. 382-391.

HCN. Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening. 2005. disponível em: <http://www.healthcouncil.nl>.

HILST, Christian S. van Der et al. Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands. **The Journal Of Pediatrics**, Netherlands., v. 1, n. 1, p.108-121, ago. 2007.

HUMAN GENETICS PROGRAMME WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO/HGN) (Org.). Community genetic services in Latin America and regional networks on medical genetics. Porto Alegre-RS, 2003. 14 p. **Community genetic services in Latin America and regional networks on medical genetics**. Disponível em: <file:///E:/projeto triagem neonatal/WHO\_HGN\_WG\_04.01.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2014.

IAEA, Screening of newborns for congenital hypothyroidism - guidance for developing programmes. 2005, Vienna: **International Atomic Energy Agency**. 122.

INSING, Ralph P et al. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin. **The Journal Of Pediatrics**. Wisconsin, p. 524-531. jul. 2002. Disponível em: [http://www.ub.edu.ar/centros\\_de\\_estudio/ceegmd/documentos/Insinga\\_02.pdf](http://www.ub.edu.ar/centros_de_estudio/ceegmd/documentos/Insinga_02.pdf). Acesso em: 09 maio 2014.

JARDIM, L B, et al. Maternal hiperphenylalaninaemia as a cause of microencephaly and mental retardation. **Acta Paediatric**. Aug. n 85, v.8, p.943-6, 1992.

KASPER, David C et al. The National Austrian Newborn Screening Program-Eight years experience with mass spectrometry: Past, presente and future goals. Wiener Klinische Wochenschrift: **The Midle European Journal of Medicine**. p.607-613, out, Austrian, 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00508-010-1457-3>>. Acessado em 29 mai. 2014.

KARAM, Simone M. Avaliação epidemiológica da Triagem Neonatal para Fenilcetonúria no Rio Grande do Sul- 1986-2003: Um estudo de coorte. 2004. **Dissertação (Mestrado em Pediatria)** p.125 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004. Disponível em:[http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/4965/000462487.pdf?sequence=1&locale=pt\\_BR](http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/4965/000462487.pdf?sequence=1&locale=pt_BR). Acessado em 07 jun. 2014.

KENNEDY, Shelley et al. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening ontario. **Bmc Pediatrics**, Ottawa, v. 82, n. 10, p.1-8, 2010.

KERRUISH, N J; ROBERTSON, SP. Newborn screening: new developments, new dilemas. J. Medical Ethics. v.31, p.393-398, jun, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v77n5/v77n5a11.pdf>. Acessado em 09 jun. 2014.

Khoury, M, McCabe, LL, McCabe, ERB. Population screening in the age of genomic medicine..**Engl J Med**, 2003. 348(1): p. 50-58.

KRAUS, Letícia S. Avaliação e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciencias & Saúde Coletiva**, v.8, n.2, p.501-20. 2003. Disponível em <http://www.scielosp.org/pdf/csc/v8n2/a14v08n2.pdf>. Acessado em 05 jul. 014

LAFOLLA, A. Kimberly; THOMPSON, Robert J.; ROE, Charles R.. PANDOR, Abdullah et al. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. International Journal Of Technology Assessment In Health Care, Estados Unidos da América, v. 8, n. 22, p.321-326, 2006. **The Journal Of Pediatrics**, North Carolina, v. 1, n. 124, p.409-415, mar. 1994.

LEONARD; MORRIS. Inborn errors of metabolism around time of birth J V. **The Lancet**, London, v. 256, p.583-587, ago. 2000.

LINDNER, Martin et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, Germany, v. 6, n. 44, p.5-10, jun. 2011.

LOEBER J. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. J Inherit Metab Dis; v.4,n.30, p.430-438, 2007.

LOBO, C, Bueno, et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Panam Salud Publ.** n13,v.2-3: p. 154-159. 2003

MACHADO, Joana I de O.(monografia). Fenilcetonúria e suas variantes: Revisão Bibliográfica. p. 54. **Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública.** Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2008. Disponível em <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/927/2/12-22.pdf>. Acessado em 08 mai. 2014.

MAGALHAES et al. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n 25, v2, p.445-454, fev, 2009. Disponível em <http://www.scielo.org/pdf/cs>

MIRA, Nádia V.M; MARQUEZ, Ursula M. L. Diagnóstico e tratamento da Fenilcetonúria. **Revista de Saúde Pública.** v.1, n.34, p. 86-94, São Paulo, 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v34n1/1387.pdf>. Acessado em 05 jun. 2014.

MARSDEN, Deborah; LARSON, Cecilia; LEVY, Harvey L.. Newborn Screening or Metabolic Disorders. **Journal Of Pediatrics**, Boston, v. 1, n. 148, p.577-584, nov. 2006.

MEIRELLES , RMB, MACHADO-FILHO, A, Castro, AE. Subsídios para regulamentação das leis que estabelecem a obrigatoriedade do diagnóstico do hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. **Arq Bras de Endocrinol Metab**, 1991. 35(1): p. 12-13.

MENDES, Santos, BRINGE I. Evolução do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Tocantins. **Arq Bras Endocrinol Metab** . vol.57 no.2 São Paulo Mar. 2013. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302013000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302013000200003&script=sci_arttext)  
National Screening Programme Centre, U.K. Data Collection & Performance Analysis Report - Newborn Blood Spot Screening in UK 2004-2005. 2006; disponível em: [www.newbornscreening-bloodspot.org.uk](http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk).

MONTEIRO LTB E CÂNDIDO LMB. Fenilcetonúria: evolução e casos. **Rev. Nutrição** v. 3, n19, p.381-387.

NALIN, Tatiéle et al. Análise epidemiológico dos pacientes diagnósticos com Erros Inatos do Metabolismo através do SIEM. **VI Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal**, Salvador-BA, 2010 Disponível em: [http://www.sbtn.org.br/anais\\_evento\\_2010/trabalhos/genetica/poster/P049.pdf](http://www.sbtn.org.br/anais_evento_2010/trabalhos/genetica/poster/P049.pdf). Acessado em: 04 jul. 2014.

NORMAN, Richard et al. Economics Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Screening in Australia. **Pediatrics: Journal of the American Academy of Pediatrics.** v. 123, n 2, p.451-457. Illinois, 2009. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublication.org/content/123/2/451.full>>. Acessado em 09 abr. 2014.

OZBEN, Tomris. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. **Clin Chem Lab Med**, Si, v. 1, n. 51, p.157-176, jun, 2013.

**Newborn Screening Programme Centre**, U.K. Newborn blood spot screening in the UK - Policies and standards 2005 (acessado em 2013 ); disponível em: <http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk>, p. 37.

Pass, K. Lessons learned from newborn screening for phenylketonuria, in **Genetics and Public Health in the 21st century**. p. 385-404. 2000.

Padilla, CD, Krotoski, D, Therrell, B L. Newborn screening progress in developing countries - overcoming internal barriers. **Semin Perinatol**. 34: p. 145-155. 2010.

PANDOR A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism. **Journals Library Nih**,Inglaterra, v. 8, n. 12, p.1-312, mar. 2004. Disponível em: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/65091/FullReport-hta8120.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/65091/FullReport-hta8120.pdf)>. Acesso em: 02 jul. 2014.

PANDOR A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism. **Journals Library Nih**, Inglaterra, v. 8, n. 12, p.1-312, mar. 2004. Disponível em: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/65091/FullReport-hta8120.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/65091/FullReport-hta8120.pdf)>. Acesso em: 02 jul. 2014.

PANDOR, Abdullah et al. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. **International Journal Of Technology Assessment In Health Care**, Estados Unidos da América, v. 8, n. 22, p.321-326, 2006.

POLLITT et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. **Health Technol Assess**. n.7, v1, p. 1-216, 1997.

PROSSER, Lisa A. et al. Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD. **Pediatrics: Journal of the American Academy of Pediatrics**. Illinois, p. 286-294. fev. 2010. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/125/2/e286.full.pdf+html>>. Acesso em: 20 maio 2014.

SANTOS, Mikaelly Pereira dos; HAACK, Adriana. Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento. **Com. Ciências Saúde**, Brasília, v. 4, n. 23, p.263-270, 2012. Disponível em: [http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2012Vol23\\_4\\_8\\_Fenilcetonuria.pdf](http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2012Vol23_4_8_Fenilcetonuria.pdf)>. Acesso em: 5 abr. 2014.

SCHOEN, Edgar J. et al. Cost-Benefit Analysis of Universal Tandem Mass Spectrometry for Newborn Screening. **Pediatrics: Journal of the American Academy of Pediatrics**. Illinois, p. 781-786. out. 2002. Disponível em:

<<http://pediatrics.aappublications.org/content/110/4/781.full.pdf+html>>. Acesso em: 24 mar. 2014.

SELIM, Laila et al. Seletive screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: A 5 year report. **Clinical Biochemistry**, S .i., v. 47, n. 9, p.823-828, abr. 2014. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com/S0009912014001714/1-s2.0-S0009912014001714-main.pdf?\\_tid=867a7238-0771-11e4-862d-0000aab0f01&acdnat=1404914669\\_0e4a77533852004eae7507c36b](http://ac.els-cdn.com/S0009912014001714/1-s2.0-S0009912014001714-main.pdf?_tid=867a7238-0771-11e4-862d-0000aab0f01&acdnat=1404914669_0e4a77533852004eae7507c36b)>

SEYMOUR, Ca et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Journals Library Nihr, Inglaterra*, v. 1, n. 11, p.1-93, dez. 1997. Disponível em: <[http://www.journalslibrary.nih.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/64819/FullReport-h1110.pdf](http://www.journalslibrary.nih.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0010/64819/FullReport-h1110.pdf)>. Acesso em: 30 jun. 2014.

SILVEIRA, EL et al. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred - an estimate based on a public neonatal screening program in the State of Goiás. **J Pediatr Endocrinol & Metab**, 2008. 21: p. 455-460.

SOMMER, C,et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saude Publica**.2006. 22(8): p. 1709-1714.

SOUZA, Carolina F. Moura de; SCHWARTZ, Ida Vanessa; GIUGLIANI, Roberto. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Si, v. 1, n. 7, p.129-137, 2002.

STRANIERI, Inês; TAKANO, Olga Akiko. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Cuiabá, v. 4, n. 54, p.447-452, set. 2009.

SMITH I, LEE P. The Hiperphenylalaninaemias. In: Ferades I, Soudubray M, Van der Bergue G. editors: *Inborn Metabolic Disease: Diagnosys and treatment*. 3th ed. Germany: **Springer**, p. 171-84.

TARINI, Beth A. et al. State Newborn Screening in the Tandem Mass Spectrometry Era: More Tests, More False-Positive Results. **Journal Of Pediatrics**, Si, v. 8, n. 2, p.448-455, fev. 2006.

TOKUNAGA, Regina Maria. Determinação Da Fenilalanina Em Recém-Nascidos E Crianças Na Triagem Da Fenilcetonúria Pelos Método. 2011. 154 f. **Dissertação (Mestrado)** - Curso de Pediatria, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Parana, Curitiba, 2011. Disponível em: <[file:///C:/Users/IMS\\_MAS/Downloads/R - D - REGINA MARIA TOKUNAGA \(1\).pdf](file:///C:/Users/IMS_MAS/Downloads/R - D - REGINA MARIA TOKUNAGA (1).pdf)>. Acesso em: 23 abr. 2014.

TU, Wen-jun; CAI, Juan; SHI, Xiao-dong. Newborn screening for inborn of metabolism in Beijing, China: 22 years of experience. **Journal Of Medical Screening**. Beijing, p. 213-214. dez. 2011. Disponível em: <<http://msc.sagepub.com/content/18/4/213.full.pdf+html>>. Acesso em: 02 jun. 2014.

TIWANA, Simrandeep K.; RASCATI, Karen L.; PARK, Haesuk. Cost-Effectiveness of Expanded Newborn Screening in Texas. **Value In Health**, Texas, v. 15, n. 5, p.613-621, jul. 2012. Disponível em: <[http://ac.els-cdn.com/S1098301512000575/1-s2.0-S1098301512000575-main.pdf?\\_tid=cde1deec-0201-11e4-81](http://ac.els-cdn.com/S1098301512000575/1-s2.0-S1098301512000575-main.pdf?_tid=cde1deec-0201-11e4-81)>. Acesso em: 13 maio 2014.

TIWANA, Simrandeep K. **TESE (DOUTORADO)** Expanded Newborn Screening in Texas: A cost-effectiveness Analysis using Markov Modeling. 2009. p.198. Tese (Doutorado em Filosofia). University of Texas at Austin. Austin. 2009.

UK. Uk Newborn Screening Programme Centre. Department Of Health On Behalf Of All Four Uk Countries (Org.). A Laboratory Guide to Newborn Screening for Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCADD). London: A **Uk National Screening Committee Publication**, 2012. 46 p. Disponível em: [file:///C:/Users/MUN/Downloads/MCADD Lab Handbook 2nd Ed. Dec 2010.pdf \(1\).pdf](file:///C:/Users/MUN/Downloads/MCADD%20Lab%20Handbook%202nd%20Ed.%20Dec%202010.pdf(1).pdf)

VENDITTI, Laura N. et al. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: A Cost-Effectiveness Analysis. **Pediatrics**, Si, v. 112, n. 5, p.1005-1015, nov. 2003.

VILARINHO, Laura et al. Four years of Expanded Newborn Screening in Portugal with MS/MS. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**. Lisboa, p. 1-16. dez. 2010. Disponível em: <<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2010/Janeiro/PNDP.pdf>>. Acesso em: 08 jul. 2014.

Therrell, BL, Panny, SR, Davidson, A, Eckman, J, Hannon, WH, Henson, MA et al. U.S. **Newborn Screening System Guidelines: Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services**. **Screening**, 1992. 1: p. 135-147.

WAJNER, M et al. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. **Jornal de Pediatria**. v.77, n.5, p.401-407, set/out.Porto Alegre, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v77n5/v77n5a11.pdf>. Acessado em 19 jun. 2014.

WANG, W et al. Development of a newborn screening laboratory quality assurance system in Shandong, China. **Southeast Asian J Trop Med Publ Health**, 2003. 34(Suppl. 3): p. 36-38.

WEBSTER, D. Quality performance of newborn screening systems: strategies for improvement. **J Inherit Metab Dis**. 2007. 30: p. 576-584.



WILCKEN, Bridget et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. **The Lancet**, S.i, v. 369, p.37-42, jan. 2007. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60029-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60029-4/fulltext)>. Acesso em: 09 jun. 2014.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)** (Brasil). Human Genetics Programme World Health Organization (Org.). Community genetic services in Latin America and regional networks on medical genetics. 2004. Disponível Acad Am Pediatr. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics. 2006. 117: p. 2290-2303.

**APÊNDICE A.** Descrição dos Custos da Triagem Neonatal

Nome	Descrição dos Custos Médicos	Valores Média/ Desvio Padrão	Menor valor (R\$)	Maior valor (R\$)
<b>Custo do teste de rastreio PKU com FLU</b>				
c_testrastPKUflu	custo do primeiro teste de rastreio para PKU por FLU	Média=12,1 Desvio Padrão=3,42	9,68	14,52
c_testconfPKUflu	custo do teste confirmatório para PKU por FLU	Média=12,1 Desvio Padrão=3,42	9,68	14,52
c_tot_rastPKUflu	custo total do rastreamento da PKU por FLU	Média= 24,04 Desvio Padrão=6,844	19,36	29,04
<b>Custo do teste de rastreio PKU/MCAD com MS/MS</b>				
c_testrastPKUMS	custo do primeiro teste de rastreio para PKU por MS/MS	Média=300,00 Desvio Padrão= 84,85	240	360
c_testconfPKUMS	custo do teste confirmatório para PKU por MS/MS	Média=300,00 Desvio Padrão= 84,85	240	360
c_tot_rastPKUMS	custo total do rastreamento da PKU por MS/MS	Média=540,00 Desvio Padrão= 84,85	480	600
<b>Custo do seguimento (Tratamento) da PKU</b>				
c_consEIM	consulta acompanhamento para EIM (ANO)	Média=27,5 Desvio Padrão= 7,77	22	33
c_dosagFAL_PKU	dosagem da FAL (ANO)	Média=37,4 Desvio Padrão=21,77	34,71	62,09
c_examrot_EIM	exame de rotina	Média= 4,11 Desvio Padrão=1,16	3,28	4,932
c_dietasuplem_PKU	fórmula láctea	Média=677,25 Desvio Padrão=228,33	515,79	838,70
c_total_trat_PKU	custo total do tratamento da PKU	Média=727,25 Desvio Padrão= 299,06	575,78	938,72
<b>Custo do seguimento (Tratamento) da MCAD</b>				
c_consEIM	consulta acompanhamento para EIM (ANO)	Média=27,5 Desvio Padrão= 7,77	22,00	33,00
c_examrot_EIM	exame de rotina	Média= 4,11 Desvio Padrão=1,16	3,28	4,932
c_dosag_MCAD	dosagem do aminoácido	Média= 44,4 Desvio Padrão=12,55	35,52	53,28
c_suplecarnit_MCAD	custo suplementação da carnitina	Média=5803,5 Desvio Padrão= 3055,00	3642,7	7964,3
c_total_trat_MCAD	custo total do tratamento da MCAD	Média=5879,5 Desvio Padrão= 3077,337	3703,5	8055,51
<b>Custo das Complicações da PKU</b>				
<b>Crise Convulsiva</b>				
c_emergEIM	tratamento de EIM na emergência	Média= 189,043 Desvio Padrão=28,53	168,87	209,22
c_examcompl_PKU	exames complementares	Média= 364,34 Desvio Padrão=103,05	291,472	437,208
c_seq_conv	custo total do tratamento da crise convulsiva	Média= 553,386 Desvio Padrão=131,58	460,34	646,42
<b>Retardo Leve/Moderado/Grave</b>				
c_total_trat_PKU	custo total do tratamento da PKU	Média=727,25 Desvio Padrão= 299,06	460,342	646,429
<b>Custo das Complicações da MCAD</b>				
<b>Crise Metabólica</b>				
c_emergEIM	tratamento de EIM na emergência	Média= 189,043	168,87	209,221

		Desvio Padrão=28,53		
c_dosag_MCAD	dosagem do aminoácido	Média= 44,4 Desvio Padrão=12,55	35,52	53,28
c_suplecarnit_MCAD	custo suplementação da carnitina	Média=5803,5 Desvio Padrão= 3055,00	3642,7	7964,3
c_crisemeta b	custo total do tratamento da	Média= 364,34 Desvio Padrão=103,05	3847,09	8226,801
<b>Atraso no Desenvolvimento</b>				
c_total_trat_MCAD	custo total do tratamento da MCAD	Média=5879,5 Desvio Padrão= 3077,337	7694,18	16453,60 2
<b>Dano Neurológico</b>				
c_total_trat_MCAD	custo total do tratamento da MCAD	Média=5879,5 Desvio Padrão= 3077,337	15183,97	32644,70 3
c_trathosp_EIM	custo do serviço hospitalar (média de três dias)	Média= 139,02 Desvio Padrão=39,32	111,216	166,826
	custo total do tratamento do dano neurológico	Média= 1056,75 Desvio Padrão=273	15295,186	32811,52 9

**APÊNDICE B.** Dados das Probabilidades para PKU e MCAD.

<b>Nome das Probabilidades</b>	<b>Descrição das Probabilidades</b>	<b>Valores (Distribuição Beta)</b>	<b>Fonte</b>
p_convulsPKUs TN	RN ter convulsão sem TN	Méd=0,48 Desv Pad= 0,135	Painel de Especialista
p_convulsPKUc TN	RN ter convulsão com TN	Méd=0,063 Desv Pad= 0,0178	Painel de Especialista
p_retardoleveP KUcTN	retardo leve na PKU com TN	Méd=0,229 Desv Pad= 0,0647	Painel de Especialista
p_retardoleveP KUsTN	retardo leve na PKU sem TN	Méd=0,375 Desv Pad= 0,106	Painel de Especialista
p_retardomodP KUcTN	retardo moderado para PKU com TN	Méd=0,25 Desv Pad= 0,0707	Painel de Especialista
p_retardomodP KUsTN	retardo moderado para PKU com TN	Méd=0,0416 Desv Pad= 0,0117	Painel de Especialista
p_retardograve pkucTN	retardo grave na PKU com TN	Méd=0,0416 Desv Pad= 0,0117	Painel de Especialista
p_semretardoP KUcTN	não desenvolver retardo na PKU com TN	Méd=0,687 Desv Pad= 0,194	Painel de Especialista
p_semretardoP KUsTN	não desenvolver retardo na PKU sem TN	Méd=0,01 Desv Pad=0,0031	Painel de Especialista
p_danoneurMC AD_Ctn	dano neurológico para MCAD com TN	Méd=0,110 Desv Pad= 0,0155	(Tiwana, 2009)
p_danoneurMC AD_sTN	dano neurológico para MCAD sem TN	Méd=0,505 Desv Pad=0,0714	(Tiwana, 2009)
p_atrasdesMC AD_sTN	atraso no desenvolvimento do MCAD sem TN	Méd=0,125 Desv Pad= 0,079	(Hamers, Rumeau-Pichon, 2012; ; Carroll, Downs; 2006; Wilcken,1994, Pollit 1998, Lafolla et al;1994)
p_atrasdesMC AD_cTN	atraso no desenvolvimento do MCAD com TN	Méd=0,05 Desv Pad= 0,141	(Tiwana, 2009; Carroll, Downs; 2006; Hamers, Rumeau-Pichon, 2012; Wilson,1999; Insinga, Laessig, Hoffman, 2002; Wicken, 1994, Lafolla, 1994)
p_crisemetabM CAD_sTN	crises metabólicas sem a TN	Méd=0,526 Desv Pad=0,171	(Hamers, Rumeau-Pichon, 2012; Wilcken, 1994; Lindner, 2011;Wilson,1999; Lafolla;1994; Tiwana, 2009)
p_crisemetabM CAD_cTN	crises metabólicas com a TN	Méd=0,24 Desv Pad= 0,124	(Wilcken, 1994; Lindner et al; 2011; Wilson,1999; Lafolla,1994;Tiwana, 2009)
p_mortsubMCA DrcTN	morte súbita com TN	Méd=0,012 Desv Pad= 0,017	(Tiwana, 2009; Carroll, Downs; 2006; Hamers, Rumeau-Pichon, 2012; Wilson,1999; Insinga, Laessig, Hoffman, 2002; Wicken, 1994, Lafolla, 1994)
p_mortsubMC ADsTN	morte súbita sem TN	Méd =0,184 Desv Pad=0,048	(Tiwana, 2009; Carroll, Downs; 2006; Hamers, Rumeau-Pichon,2012; Wilson,1999)

Méd=Média, Desv Pad= Desvio Padrão

**APÊNDICE C.** Dados referentes à Utilidade da PKU e MCAD.

<b>Nome Utilidades</b>	<b>Descrição das Utilidades (QALY)</b>	<b>Valores (Distribuição Beta)</b>	<b>Fonte</b>
u_crise_metabol	crise metabólica	Méd=0,76 Desv Pad=0,155	(Venditti, 2003; Autti-ramo, 2005; Carroll, Downs, 2006; Insinga, Laesig, Hoffoman, 2002; Hamer, Rumeau-Pichon, 2012; Feuchbaum, 2006)
u_semseqMCADPKU	peessoas sem sequelas (PKU/MCAD)	Méd=0,95 Desv Pad=0,07	(Venditti, 2003; Carroll, Downs, 2006; Insinga, Laesig, Hoffoman, 2002; Hamer, Rumeau-Pichon, 2012; Feuchbaum, 2006)
u_comseq PKU	Média do retardo PKU	Méd=0,601 Desv Pad=0,172	(Venditti, 2003; Autti-ramo, 2005; Carroll, Downs, 2006; Insinga, Laesig, Hoffoman, 2002; Hamer, Rumeau-Pichon, 2012; Feuchbaum, 2006)
u_atrasdesenv MCAD	atraso no desenvolvimento para MCAD	Méd=0,696 Desv Pad=0,124	(Venditti, 2003; Autti-ramo, 2005; Carroll, Downs, 2006; Insinga, Laesig, Hoffoman, 2002; Hamer, Rumeau-Pichon, 2012; Feuchbaum, 2006)
u_danoneuroMCAD	dano neurológico para MCAD	Méd=0,575 Desv Pad=0,133	(Venditti, 2003; Autti-ramo, 2005; Carroll, Downs, 2006; Insinga, Laesig, Hoffoman, 2002; Hamer, Rumeau-Pichon, 2012; Feuchbaum, 2006)
u_retardolevePKU	retardo leve	Méd=0,793 Desv Pad=0,109	(Autti-Ramo, 2007; Carroll, Downs, 2006)
u_retardomoderado PKU	retardo moderado	Méd=0,673 Desv Pad=0,098	(Autti-Ramo, 2007; Carroll, Downs, 2006)
u_retardograve PKU	retardo grave com PKU	Méd=0,453 Desv Pad=0,1	(Autti-Ramo, 2007; Carroll, Downs, 2006)

Méd=Média, Desv Pad= Desvio Padrão

**APÊNDICE D.** Dados referentes aos Custos Diretos da PKU e MCAD.

<b>Nome</b>	<b>Descrição dos Custos Médicos</b>	<b>Valores (Distribuição Gama)</b>	<b>Fonte</b>
c_testrastPKUMS	primeiro teste de rastreio para PKU por MS/MS	Méd=300,0/ Desv Pad= 84,85	CONITEC (2013)
c_testconfPKUMS	confirmatório para PKU por MS/MS	Méd=300,00/Desv Pad= 84,85	CONITEC (2013)
c_tot_rastPKUMS	total do rastreamento da PKU por MS/MS	Méd=600,00/Desv Pad=169,7	CONITEC (2013)
c_consEIM	consulta acompanhamento para PKU (ANO)	Méd=27,5/ Desv Pad= 7,77	DATASUS (2012)
c_dosagFAL_PKU	dosagem da FAL (ANO)	Méd=37,4/Desv Pad=21,77	DATASUS (2012)
c_examrot_EIM	exame de rotina	Méd= 4,1/ Desv Pad=1,16	DATASUS (2012)
c_dietasuplem_PKU	fórmula láctea	Méd=677,25/ Desv Pad=228,33	Pregão Eletrônico
c_emergEIM	tratamento de EIM na emergência	Méd= 189,043/ Desv Pad=28,53	DATASUS (2012)
c_examcompl_PKU	exames complementares	Méd= 364,34 /Desv Pad=103,05	DATASUS (2012)
c_trathosp_EIM	serviço hospitalar	Méd= 139,34/ Desv Pad=39,32	DATASUS (2012)
c_seq_conv_PKU	total do tratamento da sequela	Méd= 553,38 /Desv Pad=575,97	DATASUS (2012)
c_total_trat_PKU	total do tratamento da PKU	Méd= 757,26 /Desv Pad=149,45	DATASUS (2012)
c_testrastPKUflu	primeiro teste de rastreio para PKU por FLU	Méd=12,1 /Desv Pad=3,42	DATASUS (2012)
c_testconfPKUflu	confirmatório para PKU por FLU	Méd=12,1 /Desv Pad=3,42	DATASUS (2012)
c_tot_rastPKUflu	total do rastreamento da PKU por FLU	Méd= 24,20/ Desv Pad=6,84	DATASUS (2012)
c_testrastMCAD	primeiro teste de rastreio da MCAD	Méd= 300,00/ Desv Pad=84,85	CONITEC (2013)
c_testconfMCAD	teste confirmatório para MCAD	Méd= 300,00/ Desv Pad=84,85	CONITEC (2013)
c_tot_rast_MCAD	total do rastreamento para MCAD	Méd= 600,00/Desv Pad=169,7	CONITEC (2013)
c_dosag_MCAD	dosagem do aminoácido	Méd= 44,4/ Desv Pad=12,55	DATASUS (2012)
c_total_trat_MCAD	total do tratamento da MCAD	Méd= 5879,509/Desv Pad=1176,00	DATASUS (2012)
c_suplecarnit_MCAD	Suplementação da carnitina	Méd=5803,5/Desv Pad= 3055,00	Banco de Preços em Saúde (BPS) MS, Comprasnet
c_criseMCAD	total da crise do MCAD	Méd= 6036,946/Desv Pad=1207,38	DATASUS (2012)

Méd=Média, Desv Pad= Desvio Padrão