



A ampliação do teste do pezinho no Brasil e suas implicações relativas à triagem neonatal, detecção das doenças raras e anormalidades congênitas

The extended newborn bloodspot screening test in Brazil and its repercussions on neonatal screening, rare disease's screening and congenital abnormalities

La expansión de la prueba del talón en Brasil y sus implicaciones relativas al tamizaje neonatal, a la detección de enfermedades raras y anormalidades congénitas

Lavínia Barbosa da Terra Perígolo¹, Rubia Brasil Silva Menezes¹, Igor Chaves Dias Oliveira¹, Samuel Brito Veiga¹, João de Sousa Pinheiro Barbosa¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a ampliação do teste do pezinho no Brasil e as implicações trazidas para a população brasileira e para o Sistema Único de Saúde. **Revisão bibliográfica:** A triagem para a prevenção de doenças raras se relaciona com a oferta de tratamentos, impactos gerados na sociedade e sistema de saúde. O Brasil possui uma alta cobertura do teste do pezinho, porém exibe uma má distribuição dos pontos de realização do teste. Se a ampliação é bem-sucedida, torna-se necessária uma continuidade dos cuidados com as crianças triadas no sistema de saúde. **Considerações finais:** Verifica-se, portanto, que a ampliação do teste é benéfica na medida em que suscita mudanças no panorama relacionado ao sistema de saúde brasileiro. Dessa forma, é importante garantir essas mudanças na realidade e melhorar a saúde das crianças que se beneficiam com a ampliação.

Palavras-chave: Doenças e anormalidades congênitas hereditárias e neonatais, Doenças raras, Triagem neonatal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the Brazilian extended Bloodspot test and its consequences for people and the healthcare system. **Bibliographic review:** Neonatal screening for rare disease's prevention is related to the availability of treatments and impacts on society and healthcare system. Brazil does have a high coverage rate of bloodspot test, but also has a bad distribution of the places where people can do it. If the expansion is successful, it demands a continuous healthcare with children in healthcare system. **Conclusion:** It is verified that the extended test has benefits when accomplished by changes in the Brazilian healthcare system. Therefore, it's important to make these changes reality and improving the healthcare offered to the children who can benefit from this extended test.

Key words: Congenital hereditary and neonatal diseases and abnormalities, Neonatal screening, Rare diseases.

¹ Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília – DF.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la ampliación de la prueba del talón en Brasil y sus implicaciones hacia la población brasileña y el sistema de salud. **Revisión bibliográfica:** El tamizaje como prevención de enfermedades raras está relacionado con la disponibilidad de tratamientos, impactos sobre la sociedad y sistema de salud. El Brasil posee una alta cobertura de la prueba del talón, pero demuestra una mala distribución de locales donde se ofrece el servicio. Si hay una buena ampliación, se torna necesaria una continuidad de cuidados con los niños identificados en el sistema de salud. **Conclusión:** Se verifica, por lo tanto, que la prueba del talón tiene beneficios al mismo tiempo en que suscita cambios en el sistema de salud brasileño. Por lo tanto, es necesario hacer esos cambios realidad y mejorar la salud que se benefician de la ampliación.

Palabras clave: Enfermedades y anomalías neonatales congénitas y hereditarias, Enfermedades raras, Tamizaje neonatal.

INTRODUÇÃO

O teste do pezinho foi criado em 1961, nos Estados Unidos pelo professor norte-americano Robert Guthrie, doutor pela Universidade de Minnesota e é um exame laboratorial que consiste na coleta de gotas de sangue do calcanhar de recém-nascidos. Pode ser realizado entre o 3º e o 5º dia de vida e visa a detecção de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, hiperplasia adrenal congênita, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, toxoplasmose congênita e deficiência de biotinidase no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (THERRELL BL e ADAMS J, 2007; WILCKEN B e WILEY V, 2008).

No Brasil, surgiu na década de 70 e buscou inicialmente a detecção da fenilcetonúria. Em 15 de janeiro de 1992, por meio da Portaria GM/MS nº 22, o Programa de Diagnóstico Precoce do Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria foi implantado como medida obrigatória na triagem neonatal do SUS. Em 2001, a Portaria GM/MS nº 822 criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do SUS, com o objetivo de uniformizar os atendimentos e ampliar a gama de patologias triadas (fibrose cística, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias) (da SILVA MBR, et al., 2020; ALMEIDA ADM, et al., 2006; PORTARIA Nº 822, 2001).

A implementação desse exame possibilitou um avanço na detecção precoce dessas doenças raras na população brasileira, na medida em que garantiu uma cobertura de 77,48% de abrangência do PNTN somente na rede pública em 2019, sendo cerca de 2,2 milhões de recém-nascidos triados no SUS, do total de 2.849.146 bebês nascidos. Também permitiu a identificação de cerca de 17.410 crianças com as doenças detectadas pelo teste entre 2012 e 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Contudo, o teste do pezinho, apesar de ser um avanço no que diz respeito à identificação de doenças raras na população brasileira, poderia auxiliar mais efetivamente na triagem neonatal diante do cenário atual. As doenças raras abrangem cerca de 5 a cada 10 mil brasileiros, crianças não são triadas, não recebem um diagnóstico e tratamento precoce, por consequência, são levadas a óbito antes dos cinco anos causando o sofrimento de inúmeras famílias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Frente a esse contexto, em 26 de maio de 2021, foi sancionada a lei nº 14.154, a qual busca uma nova ampliação do teste do pezinho oferecido pelo SUS, a qual incluirá 14 grupos de doenças que possibilitará a identificação de 50 patologias. Essa medida visa contribuir para o aperfeiçoamento da triagem e, conseqüentemente, melhoria da qualidade de vida para mais crianças no Brasil. Também suscita a necessidade de mudanças e adequações do Sistema Único de Saúde para que esse propósito seja realmente efetivado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Dessa forma, o objetivo do presente artigo é analisar o teste do pezinho em território brasileiro e sua ampliação, analisando as implicações que isso traz para o SUS e para a sociedade como um todo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O teste do pezinho ampliado no Sistema Único de Saúde tem a promessa de promover uma maior identificação das crianças que sofrem com doenças raras no Brasil, na medida em que serão adicionados os

14 grupos de doenças ao longo da implantação do teste. Essa ampliação foi dividida em cinco etapas. A primeira etapa inclui o acréscimo das seguintes doenças: hiperfenilalaninemias, hemoglobinopatias e toxoplasmose congênita. Na segunda etapa acrescenta-se galactosemias, aminoacidopatias, distúrbio do ciclo de ureia e distúrbios de beta-oxidação de ácidos graxos, enquanto na terceira, quarta e quinta etapa há inclusão das doenças lisossômicas, imunodeficiências primárias e atrofia muscular espinhal, respectivamente (AGÊNCIA BRASIL, 2021).

Segundo a Associação Brasileira de Doenças Raras, estima-se que até 15 milhões de brasileiros possuem síndromes raras, as quais acometem cerca de 1,3 pessoas a cada 2 mil indivíduos no mundo, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS). Essas condições, no geral, prejudicam as crianças de maneira progressiva e podem causar inclusive a morte. Algumas dessas doenças afetam o sistema nervoso de maneira irreversível, causando sequelas físicas e psicológicas por inexistência de tratamento eficaz e danos econômicos devido ao alto custo do tratamento (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇAS RARAS, 2015; WILCKEN B e WILEY V, 2008).

Conforme a literatura, existem entre 5.000 e 8.000 tipos de doenças raras, sendo que 80% delas são de origem genética. Desde 2015, desempenham um papel significativo no que diz respeito à mortalidade infantil visto que são consideradas como a segunda principal causa de morte comum entre as crianças de até 5 anos de idade (HAENDEL M, et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

Um importante fator relacionado ao número de indivíduos que são acometidos por doenças raras é a dificuldade de se estimar fielmente a quantidade de pessoas que convivem com elas. Isso acontece porque, na prática, a maior parte dos pacientes não são diagnosticados precocemente, seja pela falta de tecnologia para a detecção dessas condições em muitos locais, seja pela ausência de profissionais capazes de reconhecê-las no sistema de saúde, além das distintas classificações do que se considera raro em cada país. Como resultado, os pacientes com doenças raras passam anos no sistema de saúde sem que um diagnóstico preciso seja realizado (AUSTIN CP, et al., 2018).

Frente a esse contexto, existem diversas ações hodiernamente empregadas para o desenvolvimento de pesquisas sobre as síndromes raras. O Consórcio Internacional de Pesquisa sobre as Doenças Raras (IRDiRC), por exemplo, é um conjunto de organizações de diferentes países que atua na ampliação da oferta de terapias para as inúmeras doenças raras existentes, e tem garantido até o momento diversas conquistas e metas. Dessa forma, a importância da ampliação do teste em território brasileiro se relaciona diretamente com os objetivos da IRDiRC e à maior possibilidade de triagem e identificação das crianças, o que por sua vez, permitirá uma atenção da família e dos profissionais de saúde mais voltada para o tratamento e a tomada de ação sobre como proceder com os indivíduos, garantindo um planejamento a longo prazo (AUSTIN CP, et al., 2018).

Pessoas com doenças raras têm o direito garantido pela Constituição Federal de serem diagnosticadas e seus tratamentos devem ser feitos de forma exclusiva e individual por uma equipe multiprofissional e em sua maioria o sistema de saúde deve investir capital para realiza-lo, por isso que diversos setores de pesquisa de doenças raras no mundo vem crescendo e investindo para disponibilizar esses diagnósticos mais rapidamente e tratamentos que não possuam a necessidade de despender muitos recursos (NOVAES HMD e DE SOÁREZ PC, 2019).

Desde que o teste do pezinho foi inserido na política de triagem neonatal, é possível observar que houve mudanças substanciais no que se relaciona, por exemplo, a mortalidade. Segundo dados da OMS, em 1996 no Brasil, quatro anos depois do PNTN, a taxa de mortalidade de crianças menores que 5 anos era de 119,1 mortes para cada mil nascidos vivos, dentre as quais, conforme o DATASUS, 132 mortes eram devido a anomalias congênitas testada no teste do pezinho (hipotireoidismo congênita, doenças falciformes, fenilcetonúria, deficiência de biotinidase, fibrose cística e hiperplasia adrenal congênita). Em 2019, a mortalidade de crianças menores que 5 anos corresponde a 13,94 mortes para cada mil nascidos vivos, dentre as quais 118 se devem às anomalias congênitas citadas acima. A partir desses dados, percebe-se que houve

diminuição da taxa de mortalidade em crianças de até 5 anos de idade, que se deve não somente à melhoria das condições de saúde em geral, mas também às políticas públicas implementadas para a triagem de crianças (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021; DATASUS, 2021).

Não obstante, somente a ampliação do teste em território brasileiro não garante sozinha a maior efetividade e uma diminuição da mortalidade das doenças que serão incluídas. Segundo Baggio FL, et al. (2020), em países de altas taxas de cobertura do teste do pezinho como o Japão, o qual apresenta uma cobertura de 100% de triagem, é triada uma grande variedade de doenças, dentre as quais se destacam o hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, galactosemia, doença de urina de xarope de bordo, homocistinúria, hiperplasia adrenal congênita, distúrbios de aminoácidos, e distúrbios de ácidos graxos. Esse país ainda apresenta uma mortalidade de 2,46 mortes de crianças menores que 5 anos de idade para cada 1000 nascidos vivos, que se deve não só graças à maior escolaridade, aos maiores índices de emprego e maior acesso ao sistema de saúde, mas também às ações de expansão da triagem dos recém-nascidos promovidas pelo Ministério da Saúde e Bem-estar do Japão (BAGGIO FL, et al., 2020; THERRELL BL, et al., 2015).

Comparativamente às taxas de cobertura do teste no Brasil com o Japão, verifica-se que existe uma carência na cobertura brasileira do PNTN e que interfere na detecção precoce das síndromes raras. São responsáveis diretamente por esse fato a longa extensão territorial do país, a ausência de tecnologia e infraestrutura adequada e a dificuldade de logística, além da menor realização dos testes nos locais em que há menor concentração de renda e menor posse de planos de saúde. Isso faz com que a ampliação do teste do pezinho possa não gerar mudanças e efeitos tão significativos nos locais em que a cobertura do programa já é deficitária. Nos estados de menor cobertura do PNTN, o acesso aos meios de transportes adequados também é um fator que dificulta o deslocamento da população para os centros de saúde para a realização do teste de triagem, contribuindo assim para uma triagem neonatal inadequada de inúmeras crianças (MALLMANN MB, et al., 2020).

Outro aspecto com que a ampliação do teste do pezinho se relaciona é o conhecimento trazido para a comunidade sobre as doenças raras, em geral. Como anteriormente mencionado, um fator importante no diagnóstico das crianças com essas doenças é a identificação pelos médicos, os quais em grande parte, não sabem reconhecer esse distúrbio, e por consequência, as famílias reagem diante do fato mudando de profissional a cada consulta em busca de respostas. A partir disso, o novo teste do pezinho oferece uma perspectiva maior para o conhecimento dessas doenças, visto que ele amplia o contato dos médicos às doenças raras possibilitando uma inovação no que diz respeito à maior instrução dos familiares e mudando o panorama relacionado à situação. Ademais, a possibilidade da triagem de mais doenças no PNTN pode favorecer o conhecimento da sociedade de modo a tornar os pais e familiares mais conscientes e ativos no processo de melhoria da qualidade de vida e tratamento (CORNEL MC, et al., 2021).

A dificuldade de tratamento é um aspecto que impacta negativamente na vida dessas crianças. No momento atual, cerca de 95% das doenças raras não possuem tratamento, resultando em cuidados paliativos e na reabilitação necessária frente aos apenas 5% que possuem tratamento. Além disso, 2% das condições raras tem tratamento com medicamentos órfãos, os quais precisam de incentivo econômico para serem produzidos e 3% podem ser tratadas também com a cirurgia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Uma vez em que haja a detecção de uma criança e o seu diagnóstico, existe a necessidade de tratamento da condição dela. Após a criança ter sido triada com alguma das doenças, deve-se buscar a continuidade do manejo que, dependendo da criança, pode não haver cura. Contudo, quando há um tratamento adequado para a pessoa, este demanda alto investimento a longo prazo para as famílias e para o SUS - quando o medicamento é disponibilizado nele -. O novo teste do pezinho promete identificar mais doenças, mas ele traz consigo a indispensabilidade de adequar a triagem com a oferta de tratamentos, o que demandará maior investimento do Governo Federal, que somente com o teste do pezinho se encontra em cerca de R\$ 100 milhões ao ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O investimento na compra e na produção de medicamentos voltados para esse público em geral é outro desafio associado ao tratamento. Considerando que as doenças raras contêm uma ampla gama de distúrbios e exigem uma terapia individualizada, a produção de medicamentos fica mais restrita às condições que mais acometem a população de modo geral, pois não apresentam um custo-benefício que favoreça essa produção.

Quando se avalia esse aspecto em território brasileiro, existem medicações órfãs que não são ofertadas pelo SUS, dado em conta a baixa quantidade de crianças com determinada doença e a distribuição delas no país, que não é uniforme (FANTINI B e VACCARO CM, 2019).

Isso faz com que as medicações disponíveis sejam para o tratamento das condições mais prevalentes - como o hipotireoidismo congênito e a doença falciforme - e gera, por conseguinte, gastos altos das famílias cujos filhos possuem um distúrbio ainda mais raro. As drogas órfãs possuem um valor de custo cinco vezes maior que os medicamentos convencionais, e os desafios atuais em relação ao tratamento das doenças raras dependem da descoberta e divulgação de novos genes e da descoberta de mais drogas capazes de atuar sobre eles. No Brasil, em 2019, foi decidido que os medicamentos utilizados para o tratamento das doenças raras devem ser fornecidos pelo Estado, porém, há uma grande diferença entre a aplicação real desta medida e de sua proposta política, frente aos custos dessas drogas para o SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; NOVAES HMD e DE SOÁREZ PC, 2019).

Também no que diz respeito ao conhecimento sobre as condições raras e ao auxílio na instrução dos pais sobre a doença em questão e o tratamento da criança, a educação de profissionais é uma ação que pode ser aderida para favorecer os cuidados com essa doença. Com base nesses fatores, torna-se necessário fornecer educação para os médicos por meio de cursos sobre doenças raras e novos métodos de diagnóstico, além de envolver o paciente nas redes clínicas e de pesquisa. Não somente isso, deve ser necessária a adesão de profissionais a essas medidas de modo a garantir a efetividade (AUSTIN CP, et al., 2018).

O conhecimento sobre a fisiopatologia e os mecanismos das síndromes previstas na ampliação contribui para o processo de sobrevivência das crianças que serão triadas e beneficia a sociedade, à proporção que instrui os pais sobre como proceder com a criança, evitando-se alimentos, medicamentos e outras medidas que possam tornar as condições genéticas e erros inatos do metabolismo relacionados às doenças raras mais fatais. Frente a esses aspectos, verifica-se novamente que a maior oferta de informação sobre elas poderia contribuir para a sobrevivência das crianças (CORNEL MC, et al., 2021).

No plano social, verifica-se que as doenças raras são uma importante questão de saúde pública. Mesmo representando parcelas bem variadas entre os países, conforme Wakap SN, et al. (2020), a prevalência dessas síndromes é de 3,5% a 5,9% mundialmente falando, o que equivale de 263 a 446 milhões de pessoas que sofrem com essas condições, e se houvesse um tratamento adequado para elas associada à melhor triagem, poderia haver a garantia de um futuro e a maior possibilidade de vida para essa população.

Em suma, a pequena incidência das doenças raras complica significativamente o processo de tratamento, devido ao pequeno, mas significativo número de acometidos, a difícil captação de pacientes amplamente dispersos, a escassez de procedimentos padronizados e consolidados para o manejo dos pacientes, limitada experiência clínica dos profissionais, assim como número de centros especializados. Sendo a raridade das patologias a causa da falta de conteúdo e ações sobre o tópico, atrasando e/ou eliminando o diagnóstico, tratamento e prevenção. Utilizando-se esse raciocínio, o diagnóstico prévio e exato da patologia específica, a devida formação dos profissionais da saúde, o desenvolvimento de infraestrutura de suporte adequada, assim como acesso assegurado a tratamentos e medicamentos específicos, são importantes etapas do processo para melhoria da qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes (FANTINI B e VACCARO CM, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, verifica-se que é de extrema importância a triagem neonatal e o teste do pezinho, além de ser um campo dinâmico é necessária a discussão sobre as interpretações das aplicações e dos critérios da triagem. Sabe-se que o sistema de saúde não possui capacidade para cobrir e diagnosticar exatamente 100% dos casos. Além disso, já foi constatado que o custo para cuidar de pessoas com doenças raras que foram diagnosticadas tardiamente é elevado, podendo causar também danos físicos e psicológicos. Por isso devem ser usadas algumas estratégias em setores específicos para que haja uma melhoria da qualidade do sistema de saúde. O uso de novas tecnologias é um papel fundamental para acelerar o diagnóstico e a descoberta de novos tratamentos, sendo essa uma meta da IRDiRC e suas corporações para melhoria do sistema. Dessa forma, a ampliação do teste do pezinho associada a mudanças na qualidade do sistema de saúde promoveria uma atenção à saúde integral e mais abrangente para crianças com doenças raras.

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA BRASIL. 2021. In: Interfarma. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/sancionada-lei-que-amplia-o-teste-do-pezinho-no-sus/>. Acessado em: 22 de nov. 2021.
2. ALMEIDA ADM, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2006; 6: 85-91.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇAS RARAS. 2015. In: Associação Brasileira de Doenças Raras. Disponível em: <https://blogabdr.wixsite.com/abdr/ntrara03>. Acesso em: 19 de nov. 2021.
4. AUSTIN CP, et al. Future of rare diseases research 2017–2027: an IRDiRC perspective. *Clinical and translational science*, 2018; 11(1): 21-27.
5. BAGGIO FL, et al. Produção de conhecimento sobre as doenças rastreadas pela triagem neonatal no Brasil de 2008 a 2018. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; (45): e2596-e2596.
6. BRASIL. Biblioteca Virtual em Saúde. 2021. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/28-02-dia-mundial-das-doencas-raras/>. Acessado em: 21 de nov. de 2021.
7. BRASIL. Datasus. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acessado em: 16 de nov. de 2021.
8. BRASIL. Governo do Brasil. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/06/ministerio-da-saude-reforca-a-importancia-do-teste-do-pezinho-entre-o-3o-e-5o-dia-de-vida>. Acessado em: 20 de nov. de 2021.
9. BRASIL. Governo do Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/junho/mais-de-2-2-milhoes-de-recem-nascidos-fizeram-o-teste-em-2020>. Acessado em: 19 de nov. de 2021.
10. BRASIL. Governo do Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/junho/ministerio-da-saude-reforca-a-importancia-da-deteccao-da-doenca-falciforme#:~:text=No%20Dia%20Mundial%20de%20Conscientiza%C3%A7%C3%A3o,neonatal%20>. Acessado em: 21 de nov. de 2021.
11. BRASIL. Governo do Brasil. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/05/teste-do-pezinho-sera-ampliado-e-detectara-ate-50-novas-doencas>. Acessado em: 19 de nov. de 2021.
12. BRASIL. Governo do Brasil. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/dia-nacional-do-teste-do-pezinho-e-celebrado-com-ampliacao-de-diagnostico>. Acessado em: 19 de nov. de 2021.
13. BRASIL. Governo do Brasil. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/sus-passa-a-oferecer-novas-dosagens-para-tratamento-de-hipotireoidismo-congenito>. Acessado em: 19 de nov. de 2021.
14. BRASIL. Governo do Distrito Federal (GDF). 2020. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/anemia-falciforme/>. Acesso em: 20 de nov. de 2021.
15. BRASIL. Portaria Nº 822. 2001. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. Acessado em: 20 de nov. de 2021.
16. CORNEL MC, et al. Neonatal and carrier screening for rare diseases: how innovation challenges screening criteria worldwide. *Journal of Community Genetics*, 2021; 12(2): 257-265.
17. DA SILVA BMR, et al. Atuação de enfermagem frente a coleta do teste do pezinho. revisão sistemática da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(6): 19087-19097.
18. FANTINI B, VACCARO CM. Value based healthcare for rare diseases: efficiency, efficacy, equity. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 2019; 55(3): 251-257.
19. HAENDEL M, et al. How many rare diseases are there?. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020; 19(2): 77-78.
20. MALLMANN MB, et al. Realização dos testes de triagem neonatal no Brasil: prevalências e desigualdades regionais e socioeconômicas. *Jornal de Pediatria*. 2020; 96: 487-494.
21. NOVAES HMD, DE SOÁREZ PC. Doenças raras, drogas órfãs e políticas para a incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde: repercussões sobre a teoria e prática da Avaliação de Tecnologias em Saúde. *Sociologias*, 2019; 21(51): 332-365.
22. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Observatório Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/countries/country-details/GHO/brazil?countryProfileId=4cb28d44-b963-4b91-a607-83e3d282291d>. Acessado em: 22 de nov. de 2021.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. 2021. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/doencas-raras-representam-importante-cao-de-mortalidade-em-criancas-de-ate-5-anos-alerta-sbp/>. Acessado em: 21 de nov. 2021.
24. THERRELL BL, ADAMS J. Newborn screening in North America. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 2007; 30(4): 447-465.
25. THERRELL BL, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. In *Seminars in perinatology*, 2015, 39(3): 171-187.
26. WAKAP SN, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 2020; 28(2): 165-173.
27. WILCKEN B, WILEY V. Newborn screening. *Pathology*, 2008; 40(2): 104-115.