



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

ANDRESSA ARAUJO BRAGA

Custo-utilidade do teste genético comparado ao rastreamento clínico nos familiares do probando com cardiomiopatia hipertrófica na perspectiva do Sistema Único de Saúde

RIO DE JANEIRO

2024

ANDRESSA ARAUJO BRAGA

Custo-utilidade do teste genético comparado ao rastreamento clínico nos familiares do probando com cardiomiopatia hipertrófica na perspectiva do Sistema Único de Saúde

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano

RIO DE JANEIRO

2024

B813c Braga, Andressa Araújo.

Custo-utilidade do teste genético comparado ao rastreio clínico nos familiares do probando com cardiomiopatia hipertrófica na perspectiva do Sistema Único de Saúde / Andressa Araújo Braga. – Rio de Janeiro, 2024.

160 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Cardiomiopatia hipertrófica. 2. Doenças genéticas inatas. 3. Programas de triagem diagnóstica I. Título.

ANDRESSA ARAUJO BRAGA

Custo-utilidade do teste genético comparado ao rastreio clínico nos familiares do probando com cardiomiopatia hipertrófica na perspectiva do Sistema Único de Saúde

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em:

Membros da Banca Examinadora:

(Nome do membro da banca, sua titulação e Instituição a que pertence)

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano
Orientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Membro interno
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira (Fundação Oswaldo Cruz)

Dr^a. Adriana Bastos Carvalho
Membro externo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. Marcelo Imbroinise Bittencourt
Membro externo
Hospital Universitário Pedro Ernesto

Prof^a. Dr^a. Márcia Gisele Santos da Costa
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Dedico a Alexandre, por acreditar em mim e me estimular a ir além. Foi o seu apoio que me permitiu realizar essa conquista. A Alice e Diego que foram os meus alicerces ao longo dessa jornada e me ensinaram que é possível alcançar nossos sonhos mais audaciosos quando temos o amor ao nosso lado.

AGRADECIMENTOS

À todos que colaboraram com o projeto. Este trabalho é o resultado do esforço conjunto de cada um de vocês. Um agradecimento especial para:

Meu orientador, Carlos, por me mostrar que há vida além do eco. Ele inadvertidamente abriu um caminho maravilhoso para mim e sempre serei grata.

Marisa, minha guia, agradeço por reconhecer meu potencial e me incentivar. Sua confiança é meu impulso.

Márcia, cuja dedicação, força e amor foram um exemplo.

Katia, por estar ao meu lado e me ensinar que, embora o processo seja desafiador, o sucesso é possível.

Bernardo Tura, pela paciência e disponibilidade. Sua ajuda foi fundamental nos inúmeros momentos de dúvida.

Marcelo Correia, por traduzir incansavelmente seus conhecimentos. Sua dedicação foi importante para o meu progresso. "You made Andressa Happy!"

Meus colegas de turma, pela parceria. Juntos, enfrentamos desafios e celebramos nossas conquistas.

Meus professores do mestrado, por contribuírem com o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Amanda, Dani e toda a equipe do mestrado e do INC pela disponibilidade e paciência.

A equipe da Renomica, especialmente a Adriana, Dilza, Raiana e Thais. A contribuição de vocês foi fundamental para o desenvolvimento desta dissertação.

Meus amigos - Quenia, Milene e Bruno - meu tripé. Vocês tornaram esta jornada mais leve e feliz.

Minha família e amigos, meu refúgio, agradeço o amor incondicional e por estarem sempre ao meu lado.

E finalmente, meus pais, que com exemplo moldaram meu caráter e me ensinaram a importância da resiliência e da determinação na busca por meus objetivos.

"Persistence is the path to success".

(Chaplin, Charles)

RESUMO

Introdução: A cardiomiopatia hipertrófica (CMPH) é uma doença genética do músculo cardíaco com prevalência estimada em 0,2% na população geral e com padrão de herança autossômica dominante. Esta doença com apresentação heterogênea é a causa mais frequente de morte súbita em jovens. Diretrizes internacionais recomendam o rastreio periódico dos familiares de pacientes com CMPH para diagnóstico precoce da doença e estratificação do risco de morte súbita. O teste genético pode desempenhar um papel fundamental nesse processo, identificando os familiares com mutação, que necessitam de rastreio clínico periódico, e os familiares sem mutação, que podem receber alta do rastreio. No entanto, no Brasil, a avaliação genética não está incorporada ao Sistema Único de Saúde.

Objetivo: Este estudo visa estimar a custo-utilidade do teste genético associado ao rastreio clínico periódico, em comparação ao rastreio clínico padrão, em familiares de pacientes com CMPH. Além disso, objetiva identificar e valorar os recursos para os testes genéticos de primeira e segunda geração, e comparar os recursos de saúde utilizados em cada estratégia.

Método: Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov para analisar uma coorte hipotética de familiares de pacientes com CMPH, iniciando o seguimento aos 8 anos de idade, com acompanhamento ao longo de 50 anos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os parâmetros do modelo foram baseados em revisões rápidas da literatura e consultas a especialistas. Os custos relacionados aos testes genéticos foram estimados por microcusteio na perspectiva de um hospital federal. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Resultados: Foi evidenciada uma economia potencial de recursos em saúde, sendo estimado a realização de 17,62 (17,03-18,17) rastreios clínicos nos familiares do grupo intervenção em comparação com 22,23 (22,18-22,28) nos familiares do grupo prática atual, pois com a inclusão do teste genético, cerca de 20% dos familiares foram liberados do rastreio clínico periódico, evitando a realização de aproximadamente 9,23 (10,30-8,22) consultas e 4,62 (5,15-4,11) ecocardiogramas transtorácicos e eletrocardiogramas por familiar testado. Os custos dos testes genéticos de primeira e segunda geração foram estimados em R\$ 414,73 e R\$1.545,36, respectivamente. A estratégia com teste genético foi considerada

dominante, com maior efetividade incremental (0,84 QALY) e uma economia potencial de R\$ 613,69 por familiar. Na análise de sensibilidade, as utilidades foram os parâmetros com maior impacto na razão de custo-efetividade incremental. Na análise probabilística, 74% das simulações ficaram no quadrante inferior direito (mais barato e efetivo).

Conclusão: O estudo evidencia que o rastreamento clínico dos familiares de pacientes com CMPH, quando orientado pelo teste genético, promove uma economia financeira e de recursos, o que pode contribuir para um sistema de saúde mais eficiente.

Palavras-Chave: Análise de Custo-Efetividade; Cardiomiopatia Hipertrófica; Doenças Genéticas Inatas; Testes Genéticos; Programas de Triagem Diagnóstica.

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder of the myocardium with an autosomal dominant inheritance pattern and prevalence of 0.2% in the general population. This disease has a variety of manifestations and is the leading cause of sudden death in young individuals. International guidelines recommend periodic screening of family members of patients with HCM for early diagnosis, as well as risk stratification for sudden death. Using genetic testing, it is possible to determine which relatives should undergo regular clinical screening based on genetic variants, and which relatives can be discharged. The incorporation of a genetic test into Brazil's Unified Health System has not yet occurred.

Objectives: The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness of genetic testing in addition to periodic clinical screening compared to standard clinical screening in relatives of patients with HCM. Furthermore, it aims to recognize and assess the materials employed to perform first and second generations genetic test and to appraise the allocation of healthcare resources for each strategy.

Method: A decision tree model combined with a Markov model was developed to analyze a hypothetical cohort of HCM patients' relatives, starting follow-up at eight years old and continuing for 50 years, from the perspective of the Brazilian public health system. The model parameters were based on a rapid literature review and specialist survey. Costs related to genetic tests were estimated through microcosting from the perspective of a federal hospital. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were also performed.

Results: Evidence regarding potential healthcare resource savings was identified. It is estimated that 17.62 (17.03-18.17) clinical screenings were performed in patients' relatives in the intervention group compared to 22.23 (22.18-22.28) in the current practice group, as genetic testing allowed approximately 20% of patients' relatives to be discharged from periodic clinical screening, saving approximately 9.23 (10.30-8.22) medical appointments and 4.62 (5.15-4.11) transthoracic echocardiograms and electrocardiograms per family member tested. The estimated costs for first- and second-generation genetic testing were R\$414,73 and R\$1.545,36, respectively. The genetic testing strategy was considered dominant, with higher incremental effectiveness (0.84 QALYs) and potential cost savings of R\$613,69 per family member. In the sensitivity analysis, the utilities had the greatest impact on the

incremental cost-effectiveness ratio. In the probabilistic analysis, 74% of the simulations were in the lower-right quadrant (cheaper and more effective).

Conclusion: This study demonstrates that the clinical screening of relatives of patients with HCM, when guided by genetic testing, promotes financial and resource savings, which can contribute to a more efficient healthcare system.

Keyword: Cost-effectiveness Analysis; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Genetic Diseases, Inborn; Genetic Testing; Genetic Predisposition to Disease; Diagnostic Screening Programs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Rastreamento do familiar do probando com cardiomiopatia hipertrófica	22
Figura 2 - Clínica da cardiomiopatia hipertrófica.....	24
Figura 3 - Diagnóstico do paciente com cardiomiopatia hipertrófica.....	26
Figura 4 - Etiologia da hipertrofia ventricular	28
Figura 5 - Tratamento da cardiomiopatia hipertrófica	29
Figura 6 - Teste genético na Cardiomiopatia hipertrófica	33
Figura 7 - Árvore de decisão.....	48
Figura 8 - Modelo de Markov do familiar no rastreamento clínico.....	49
Figura 9 - Modelo de Markov do familiar com alta do rastreamento	49
Figura 10 – Inventário dos recursos dos testes genéticos	58
Figura 11 – Estimativa dos custos dos insumos	63
Figura 12 - Parâmetros com maior impacto no modelo na análise determinística....	74
Figura 13 – Análise probabilística da Razão de Custo-Efetividade Incremental.....	75
Figura 14 - Ecocardiogramas realizados nas coortes.....	76

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características do modelo econômico.....	46
Quadro 2 – Método de custeio utilizado.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Probabilidade de detecção da variante genética	51
Tabela 2 - Utilidade dos estados de saúde na população brasileira	56
Tabela 3 - Estimativa do frete	60
Tabela 4 - Periodicidade do rastreio clínico	68
Tabela 5 – Recursos considerados no rastreio do familiar	69
Tabela 6 - Periodicidade do acompanhamento do doente.....	69
Tabela 7 - Custo do acompanhamento do doente	70
Tabela 8 - Parâmetros do modelo	72
Tabela 9 - Custo do exame de primeira geração	73
Tabela 10 - Custo do exame de segunda geração	73
Tabela 11 - Razão de custo efetividade incremental	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPS	Banco de Preços em Saúde
CMPH	Cardiomiopatia Hipertrófica
COMPRASNET	Portal de Compras do Governo Federal
DCE	Experimento de Escolha Discreta do inglês <i>Discrete Choice Experiment</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
NGS	<i>Next Generation Sequency</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
QALY	<i>Quality adjusted life-years</i> (Anos de vida ajustados pela qualidade)
RCEI	Razão de Custo Efetividade Incremental
RENEM	Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS
RENOMICA	Rede Nacional de Genômica Cardiovascular
SF-6D	Short Form 6 Dimensions
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SISRP	Sistema de registro de preços
SUS	Sistema Único de Saúde
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	21
2. REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1. Referencial Teórico da Cardiomiopatia Hipertrófica.....	23
2.1.1. Fisiopatologia.....	23
2.1.2. Aspectos Clínicos da Cardiomiopatia Hipertrófica	24
2.1.3. Diagnóstico	25
2.1.4. Diagnóstico Diferencial	28
2.1.5. Tratamento	29
2.1.6. Rastreio Clínico Familiar.....	32
2.1.7. Avaliação Genética	33
2.2. Referencial Teórico do Sequenciamento Genético.....	36
2.3. Aspectos Éticos	44
3. OBJETIVO.....	45
3.1. Objetivo Geral.....	45
3.2. Objetivos Específicos.....	45
4. MÉTODO	45
4.1. Pergunta de Pesquisa.....	45
4.2. População do Estudo.....	45
4.3. Desenho do Estudo	46
4.4. Horizonte Temporal	46

4.5. Estrutura do Modelo.....	47
4.6. Parâmetros do Modelo.....	50
4.6.1. Evidência Clínica	50
4.6.1.1. Probabilidade de detectar a variante no probando e no familiar	50
4.6.1.2. Probabilidade do familiar ser diagnosticado com CMPH no rastreio clínico	51
4.6.1.3. Probabilidade de o familiar morrer	53
4.6.1.4. Utilidade na cardiomiopatia hipertrófica	54
4.6.2. Custos.....	57
4.6.2.1. Custo dos testes genéticos do probando e dos familiares.....	57
4.6.2.1.1. Transporte e coleta do material	59
4.6.2.1.2. Equipamentos	60
4.6.2.1.3. Insumos para realização dos exames.....	62
4.6.2.1.4. Recursos humanos	65
4.6.2.1.5. Softwares e equipamentos de informática	65
4.6.2.1.6. Custos administrativos (<i>overhead</i>).....	66
4.6.2.1.7. Custo relacionado ao aconselhamento, rastreio e acompanhamento do familiar	67
4.6.2.1.7.1. Aconselhamento genético.....	67
4.6.2.1.7.2. Rastreio clínico do familiar	68
4.6.2.1.7.3. Acompanhamento clínico do familiar com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica	69
4.6.3. Medida de custo-efetividade	70

4.6.4. Pressupostos do modelo	70
5. RESULTADOS.....	71
6. DISCUSSÃO.....	76
7. CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS:	85
APÊNDICE A - MODELO ECONÔMICO	94
APÊNDICE B - PENETRÂNCIA POR IDADE	95
APÊNDICE C - MORTALIDADE	97
APÊNDICE D - BUSCA POR QUALIDADE DE VIDA.....	99
APÊNDICE E - ESTRATÉGIA DE BUSCA	100
APÊNDICE F - FLUXOGRAMA PRISMA 2020	106
APÊNDICE G - FATOR DE CORREÇÃO DA UTILIDADE	107
APÊNDICE H - UTILIDADE DA POPULAÇÃO BRASILEIRA	107
APÊNDICE I - PARÂMETROS DA DISTRIBUIÇÃO DA DESUTILIDADE	108
APÊNDICE J - ESTIMATIVA DO FRETE	109
APÊNDICE K - DEPRECIAÇÃO -SANGER.....	110
APÊNDICE L - DEPRECIAÇÃO -NGS	112
APÊNDICE M - MANUTENÇÃO - SANGER.....	114
APÊNDICE N - MANUTENÇÃO - NGS	115
APÊNDICE O - AQUISIÇÃO EQUIPAMENTOS - SANGER.....	116
APÊNDICE P - AQUISIÇÃO EQUIPAMENTOS - NGS	118

APÊNDICE Q - RELAÇÃO DE EQUIPAMENTOS FINANCIÁVEIS	120
APÊNDICE R - INVENTÁRIO INSUMOS RENOMICA	123
APÊNDICE S - ETAPAS DO NGS.....	141
APÊNDICE T - ETAPAS DO TESTE DE SANGER	142
APÊNDICE U - – INVENTÁRIO INSUMOS – SANGER	143
APÊNDICE V - INVENTÁRIO INSUMOS LABORATÓRIO – SANGER.....	145
APÊNDICE W - INVENTÁRIO DOS INSUMOS – NGS.....	146
APÊNDICE X - INVENTÁRIO INSUMOS LABORATÓRIO – NGS.....	147
APÊNDICE Y - CUSTO DOS INSUMOS LABORATÓRIO – NGS	148
APÊNDICE Z - EQUIPE – SANGER.....	149
APÊNDICE AA - EQUIPE – NGS	150
APÊNDICE BB - DESCRIÇÃO DA EQUIPE – NGS	151
APÊNDICE CC - REMUNERAÇÃO DA EQUIPE - NGS.....	152
APÊNDICE DD - REMUNERAÇÃO DA EQUIPE POR EXAME - NGS	152
APÊNDICE EE - SOFTWARE - NGS	153
APÊNDICE FF - CUSTO DO SOFTWARE - NGS.....	153
APÊNDICE GG - SOFTWARE - SANGER	153
APÊNDICE HH - DEPRECIAÇÃO COMPUTADORES (LAUDO) - NGS	154
APÊNDICE II - CAPITAL PARA AQUISIÇÃO COMPUTADOR - NGS.....	154
APÊNDICE JJ - PRESTADORES DO INC	155
APÊNDICE KK - ÁREA RENOMICA.....	157

APÊNDICE LL - CUSTO ADMINISTRATIVO MENSAL.....	158
APÊNDICE MM - CUSTO ADMINISTRATIVO POR EXAME	159
APÊNDICE NN - ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	159
APÊNDICE OO - RCEI – PERIODICIDADE DO RASTREIO	160
APÊNDICE PP - EXAMES DE RASTREIO E ACOMPANHAMENTO	161
ANEXO A - CLASSE FUNCIONAL NYHA	162

1. INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMPH) é a doença do músculo cardíaco de origem genética mais comum, com prevalência estimada de 0,2% na população geral. A doença caracteriza-se pela hipertrofia ventricular esquerda na ausência de outra condição, seja sistêmica ou metabólica, que justifique o aumento da espessura da parede ventricular^{1,2}.

A apresentação da doença é heterogênea, abrangendo pacientes assintomáticos, até aqueles com insuficiência cardíaca e morte, sendo considerada a causa mais comum de morte súbita cardíaca em indivíduos menores de 35 anos³. Estima-se que a letalidade por CMPH seja de 1% ao ano e, atualmente, as complicações da insuficiência cardíaca representam a causa mais frequente de óbito⁴.

As mutações nos genes que codificam a proteína sarcomérica, disco-Z ou moduladores intracelulares de cálcio ocorrem em cerca de 38% a 60% dos pacientes com CMPH^{5,6}. Devido ao padrão de herança autossômico dominante, cada familiar de primeiro grau possui 50% de risco de herdar a variante⁷. Entre os familiares portadores da mutação, de 5% a 10% apresentarão o fenótipo da CMPH no primeiro exame de rastreio da doença. O risco anual do familiar desenvolver o fenótipo da doença é maior até os 18 anos, variando entre 3% e 5%, com redução subsequente durante a vida adulta².

As diretrizes da *American Heart Association* e da *European Society of Cardiology*, bem como posicionamentos de diversas sociedades internacionais e uma revisão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, recomendam que os familiares de primeiro grau dos pacientes diagnosticados com CMPH realizem o rastreio clínico periódico. Este rastreio inclui avaliação clínica, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico, visando o diagnóstico precoce da CMPH e a estratificação do risco de morte súbita cardíaca nos familiares diagnosticados. Este rastreio pode ser orientado pelo teste genético^{1,2,8-12}.

Os testes genéticos de primeira geração (Sanger) detectam, nos familiares de primeiro grau, as variantes genéticas específicas previamente evidenciadas no paciente diagnosticado com CMPH (probando) e são úteis para identificar os familiares portadores da mutação (genótipo positivo), ou seja, aqueles com risco de desenvolver a doença, conforme ilustrado na figura 1. Este exame pode evitar

avaliações clínicas periódicas desnecessárias em indivíduos sem a mutação genética (genótipo negativo)¹³, o que pode resultar em uma economia potencial de recursos na saúde, fundamental para eficiência do sistema, especialmente considerando as limitações orçamentárias e de recursos inerentes a todos os sistemas de saúde^{14,15}.

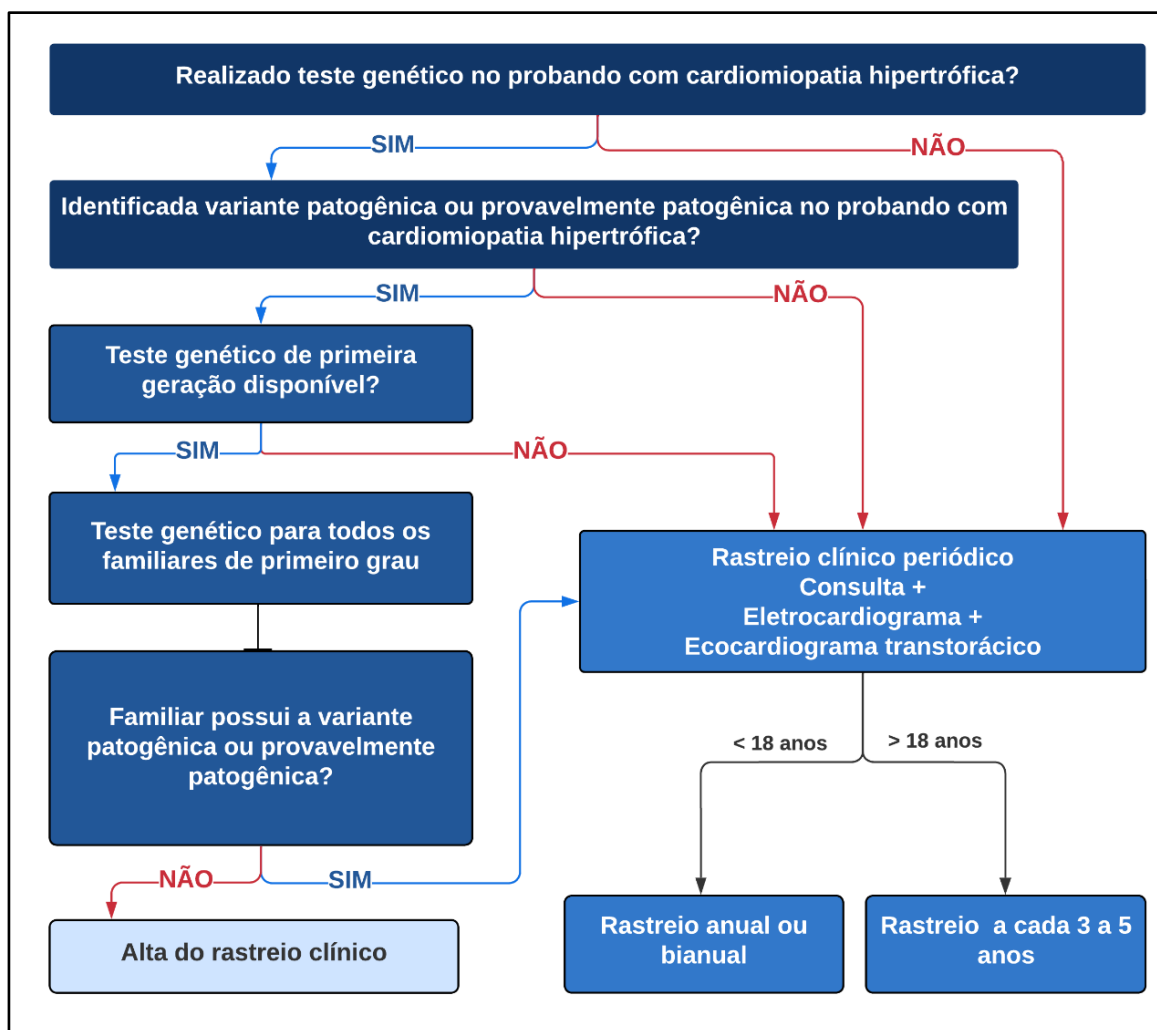


Figura 1 - Rastreio do familiar do probando com cardiomiopatia hipertrófica
Fonte: Elaboração própria.

No Brasil, a avaliação genética do probando com CMPH e de seus familiares não está incorporada ao SUS, sendo atualmente realizada apenas no contexto de pesquisa, como o programa que estuda as doenças cardiovasculares hereditárias na população brasileira, conduzido pela Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (Renomica) e financiado pelo Programa Nacional de Genômicas e Saúde de Precisão (Genomas Brasil) do Ministério da Saúde¹⁴.

De acordo com as diretrizes internacionais de CMPH, quando o teste genético não está disponível, é recomendado que todos os familiares de primeiro grau do

probando com CMPH realizem o rastreio clínico periódico^{1,2,11,12}. A Revisão da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiomiopatia Hipertrófica sugere que o rastreio clínico seja mais frequente (a cada 12 a 18 meses) entre 12 e 18 anos e a cada cinco anos na idade adulta (maiores de 18 anos)^{1,2,11,12}.

Considerando a importância da avaliação genética de rotina para o aconselhamento individualizado e preciso do probando com CMPH¹⁰ e seus familiares, bem como a indisponibilidade do reembolso do teste genético para CMPH no SUS^{15,16}, o presente estudo tem o objetivo de contribuir com o processo de tomada de decisão sobre a incorporação deste exame e visa identificar os custos, os benefícios e a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) do teste genético do familiar de primeiro grau do probando com CMPH, quando combinado à estratégia de rastreio clínico, em comparação ao rastreio clínico isolado, na perspectiva do SUS.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Referencial Teórico: Cardiomiopatia Hipertrófica

2.1.1. Fisiopatologia

Na CMPH hereditária, os genes, que codificam as proteínas sarcoméricas dos cardiomiócitos, apresentam mutações que levam à alteração do desempenho contrátil, entretanto, o mecanismo exato pelo qual as variantes dos genes levam ao fenótipo da CMPH ainda não é completamente compreendido⁴.

Nestes doentes, as fibras do músculo cardíaco estão desorganizadas e hipertrofiadas, interpostas à fibrose intersticial, ao contrário do músculo cardíaco normal constituído por fibras alongadas, em formato cilíndrico, ricas em miofibrilas e compostas por sarcômeros organizados em série^{1,4}.

As fibras musculares hipertrofiadas podem alterar o desempenho contrátil dos cardiomiócitos, e levar à rigidez e à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), que pode estar presente antes mesmo do aumento da espessura da parede do VE⁴. Esse atraso no relaxamento (diástole) também pode prejudicar a função sistólica do VE⁴.

Além disso, as arteríolas coronárias intramurais são estruturalmente anormais, com redução da área intraluminal e comprometimento da vasodilatação, resultando em fluxo sanguíneo ineficiente durante o estresse. De forma crônica, os

episódios de isquemia levam à apoptose celular e à substituição por tecido fibrótico, o que pode contribuir na gênese das arritmias e da insuficiência cardíaca^{1,4}.

2.1.2. Aspectos Clínicos da Cardiomiopatia Hipertrófica

O curso da CMPH é altamente variável, com 30% a 40% dos pacientes evoluindo para morte súbita, insuficiência cardíaca ou Fibrilação atrial²⁴, conforme figura 2.

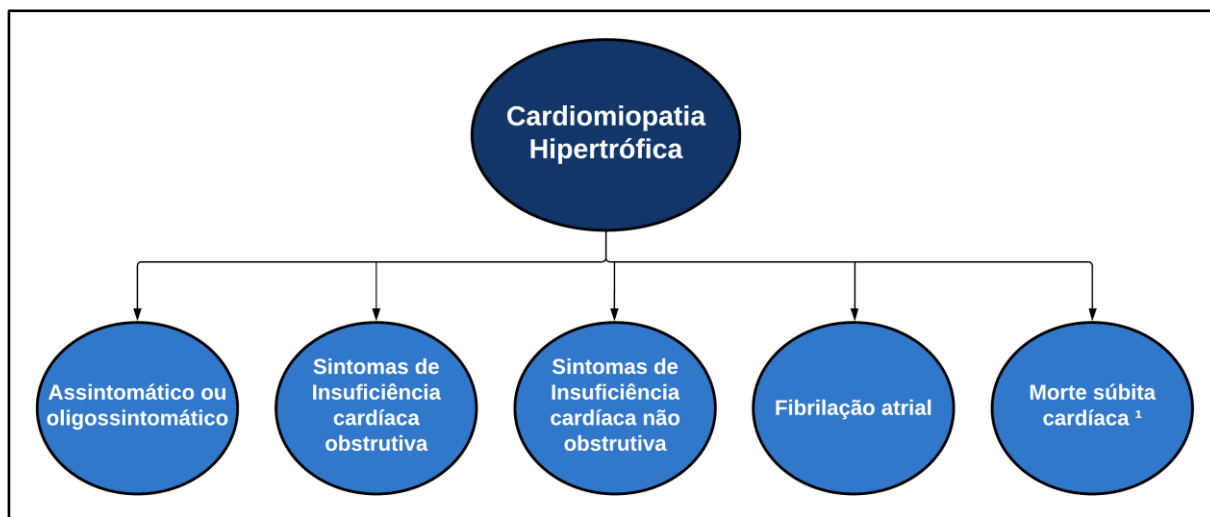


Figura 2 - Clínica da cardiomiopatia hipertrófica

Legenda: ¹Morte súbita cardíaca abortada ou risco elevado de morte súbita.

Fonte: Adaptado de Maron, 2018¹⁷.

A hipertrofia do septo interventricular pode levar a obstrução da Via de Saída do VE e está presente em repouso ou no esforço em até dois terços dos pacientes com CMPH^{2,4}. A obstrução significativa em repouso é um fator independente de pior prognóstico e está relacionada à progressão para a insuficiência cardíaca¹. O gradiente da via de saída do VE depende da pré e da pós carga e os sintomas podem ser exacerbados pela vasodilatação sistêmica, hipovolemia ou esforço físico⁴.

Além do estreitamento da via de saída do VE pelo septo hipertrofiado, o fluxo em alta velocidade pode empurrar o folheto mitral anterior em direção a via de saída do VE, resultando em uma restrição direta à saída do fluxo sanguíneo e dificuldade de coaptação dos folhetos da válvula mitral, levando à insuficiência mitral^{1,4}.

Os preditores de mau prognóstico na CMPH com obstrução da via de saída do VE são: múltiplas mutações nos genes relacionados à proteína sarcométrica, disfunção sistólica do VE e fibrilação atrial⁴.

A fibrilação atrial apresenta incidência aproximadamente cinco vezes maior nos pacientes com CMPH do que na população geral, e assim como a insuficiência cardíaca, são mais prevalentes com o envelhecimento^{1,4}. A perda da contração atrial e o encurtamento do tempo de enchimento diastólico pelo aumento da frequência cardíaca geralmente são pouco tolerados por esses pacientes, resultando em piora da classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) (anexo A), insuficiência cardíaca e redução da qualidade de vida^{1,4}.

2.1.3. Diagnóstico

A suspeita clínica da doença pode ocorrer pela presença de sintomas, sopro cardíaco ou achados nos exames complementares, como no eletrocardiograma ou exame de imagem². A avaliação clínica adequada inicia com a anamnese, incluindo a história familiar de pelo menos três gerações^{2,18}.

O exame físico do paciente pode ser normal, ou revelar ictus propulsivo, ou frêmito sistólico na borda esternal esquerda. Já na ausculta cardíaca, a presença de quarta bulha, desdobramento paradoxal da segunda bulha ou sopro sistólico de ejeção na borda esternal esquerda podem estar presentes¹. Na suspeita clínica de CMPH, o exame físico deve ser seguido de eletrocardiograma e um exame de imagem cardíaco, como o ecocardiograma transtorácico², conforme figura 3.

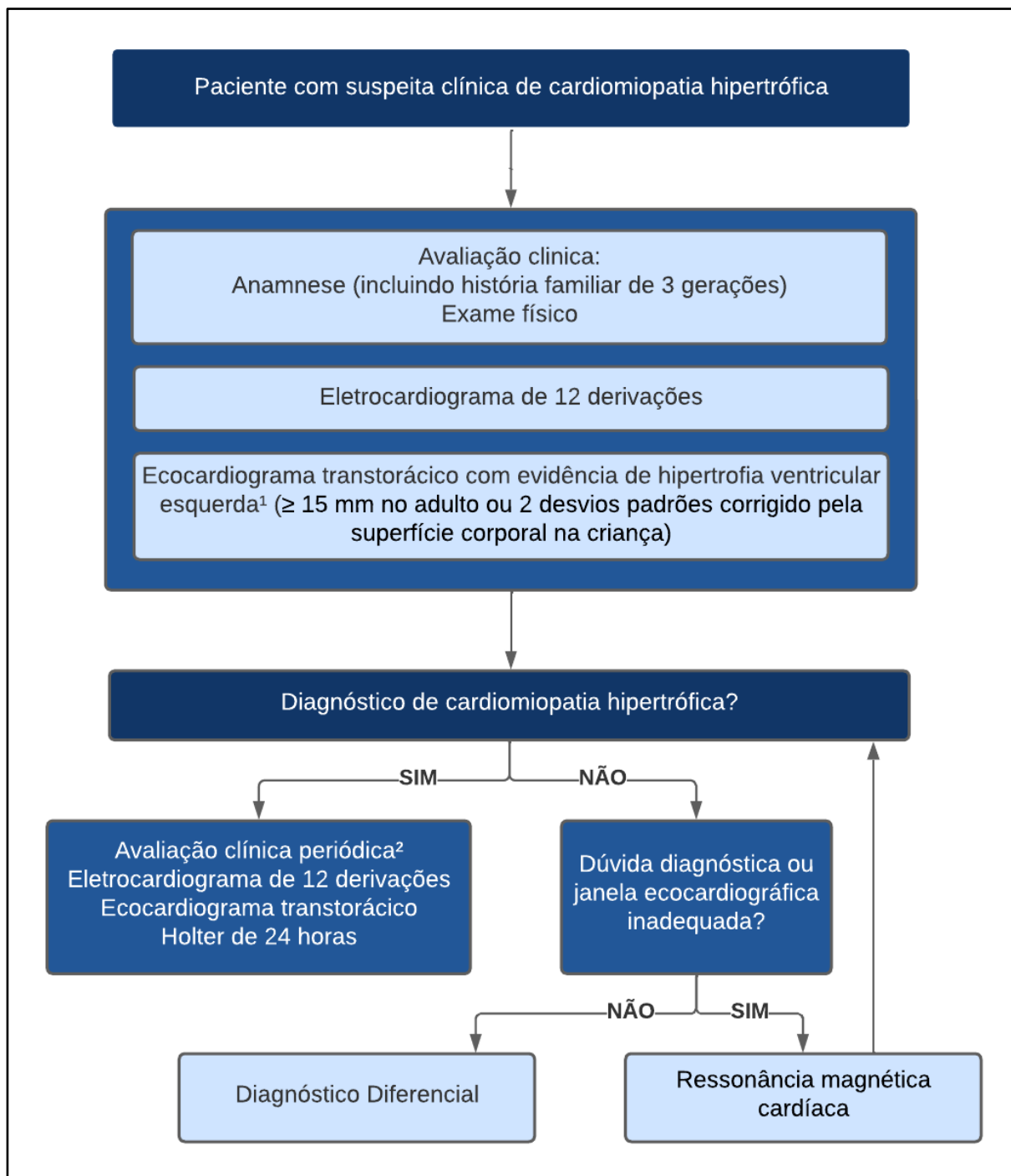


Figura 3 - Diagnóstico do paciente com cardiomiopatia hipertrófica

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: ¹No paciente com história familiar de cardiomiopatia hipertrófica ou com genótipo positivo e espessura da parede ≥ 13 mm, sem outro motivo, permite o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica; ²Avaliação clínica semestral ou anual, com frequência maior na mudança dos sintomas, pode ser necessário outros exames como teste ergométrico, ecocardiograma transtorácico de esforço, ressonância magnética cardíaca.

O eletrocardiograma é indicado para todos os indivíduos com suspeita clínica de CMPH, com resultado normal em até 10% dos casos. A alteração da repolarização ventricular é o achado mais frequente, mas sinais de hipertrofia

ventricular esquerda, inversão da onda T nas derivações esquerdas e aumento do átrio esquerdo também podem estar presentes¹.

O exame de imagem é essencial para detectar a hipertrofia da parede do VE e para o diagnóstico da CMPH⁵. No adulto, o exame é considerado positivo, quando a espessura da parede for maior ou igual a 15 mm. Entretanto, na presença de história familiar ou genótipo positivo para CMPH, o exame é considerado positivo, quando a espessura for maior ou igual a 13 mm⁴. Já nas crianças e adolescentes, o exame é positivo se a espessura da parede for superior à média de pelo menos dois desvios-padrões corrigidos pela área de superfície corporal⁴. A hipertrofia pode ocorrer em qualquer segmento do VE, sendo a hipertrofia septal assimétrica, o subtipo mais comum, presente em mais de 75% dos casos e frequentemente relacionada a mutações patogênicas dos genes sarcoméricos¹.

O ecocardiograma é o exame de imagem mais utilizado e permite avaliar, além da espessura da parede do VE, a morfologia do coração, função sistólica e diastólica do VE, gradiente na via de saída do VE, movimento anterior sistólico da valva mitral e a presença de insuficiência mitral, sendo considerado essencial também durante o acompanhamento do paciente¹.

A presença de um gradiente de pressão na via de saída do VE superior a 30 mmHg em repouso, ou de 40 a 50 mmHg durante o esforço, é indicativo de obstrução. Na presença de sintomas sugestivos de obstrução, deve ser realizada manobras provocativas no paciente durante o exame, ou o ecocardiograma transtorácico sob estresse físico⁴.

A ressonância magnética cardíaca avalia as estruturas cardíacas em alta resolução e permite identificar a hipertrofia em segmentos que não são visualizados adequadamente no ecocardiograma. Além disso, a ressonância magnética cardíaca é capaz de detectar áreas de fibrose miocárdica através da técnica de realce tardio nos exames com gadolínio. O percentual de fibrose identificado é considerado um fator de risco para morte súbita cardíaca^{1,2}.

Já o Holter de 24 horas é realizado como parte da estratificação de risco de morte súbita cardíaca e permite detectar arritmias ventriculares, além de ser útil na avaliação dos pacientes com queixa de palpitações ou suspeita de fibrilação atrial¹.

2.1.4. Diagnóstico Diferencial

Outras doenças podem apresentar fenótipo semelhante a CMPH, o que pode levar ao diagnóstico falso positivo em cinco a 10% dos adultos clinicamente diagnosticados com CMPH, conforme apresentado na figura 4⁵, o teste genético permite realizar o diagnóstico diferencial desses doentes, ao identificar variantes relacionadas a outras doenças genéticas como, por exemplo, a doença de Fabry (gene GLA), doença de armazenamento do glicogênio (gene PRKAG2), doença de Pompe (gene GAA) e amiloidose por transtirretina (gene TTR)^{4,19}. Além disso, causas não genéticas podem mimetizar a CMPH, como é o caso da amiloidose cardíaca, hipertrofia secundária à hipertensão arterial sistêmica e o coração do atleta^{4,5}.

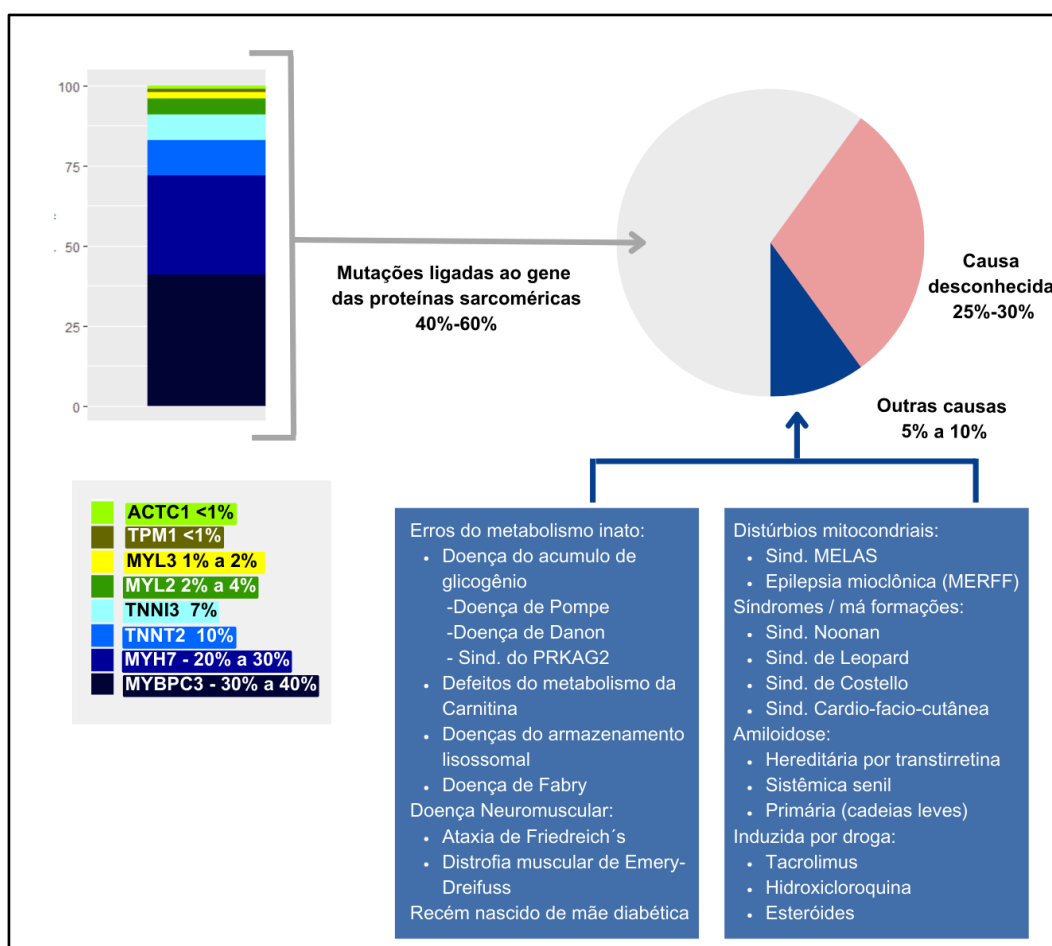


Figura 4 - Etiologia da hipertrofia ventricular

Legenda: Etiologia e frequência em percentual. Genes codificadores da proteína: MYL3-Cadeia leve da miosina; TPM1 – Cadeia alfa-1 da tropomiosina; TNNI3 – Troponina I cardíaca; TNNT2 – Troponina T cardíaca; MYH7 – Cadeia beta de miosina pesada; MYBPC3 – Proteína C de ligação a miosina; Sind.: Síndrome; Sind. MELAS: Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e acidente vascular cerebral.

Fonte: Adaptado de 2014 *ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy*⁵.

2.1.5. Tratamento

O tratamento da CMPH é realizado com base nos sintomas (dispneia de esforço, angina, lipotimia ou síncope) ou na apresentação clínica da doença⁴, conforme figura 5.

Tratamento do paciente com cardiomiopatia hipertrófica		
Assintomático	Aconselhamento sobre hábitos de vida saudável.	
Obstrução da VSVE com sintomas	Redução de medicamentos com ação vasodilatadora ou diurética.	
	Betabloqueador, disopirâmida, verapamil ou diltiazem.	
	Mavacamten.	
	Mantendo sintomas (classe funcional III ou IV NYHA), apesar do tratamento medicamentoso. Redução septal invasiva: Miectomia septal ou ablação septal alcoólica	
Insuficiência Cardíaca	Betabloqueador, verapamil e diltiazem; Diuréticos em caso de congestão.	
Arritmia	Fibrilação atrial	Controle da FC: Betabloqueador, Verapamil ou Diltiazem. Controle do Ritmo: Amiodarona, dofetilida, sotalol e disopirâmida.
		Anticoagulação oral.
	Arritmias ventriculares	Extrassístole ventricular sintomática ou taquicardia ventricular não sustentada. Betabloqueador ou amiodarona*.
		Taquicardia ventricular sustentada ou morte súbita abortada. Cardiodesfibrilador implantável.

Figura 5 - Tratamento da cardiomiopatia hipertrófica

Legenda: VSVE – Via de Saída do Ventrículo Esquerdo, NYHA- *New York Heart Association*, FC: frequência cardíaca, *amiodarona em casos refratários.

Fonte: Elaboração própria.

No paciente assintomático não é recomendado tratamento medicamentoso, já que não há evidência de que este altere a história natural da doença. Nestes casos, é indicada avaliações clínicas periódicas, aconselhamento sobre estilo de vida saudável e gerenciamento de outros problemas de saúde^{1,4}.

No caso da CMPH obstrutiva, o tratamento inicial com agentes cronotrópicos e inotrópicos negativos visam aumentar o tempo de diástole e a pré-carga, sendo o betabloqueador o mais indicado^{2,4}. O mavacamteno, um inibidor alostérico seletivo oral da miosina ATPase cardíaca, atua reduzindo a ligação da actina à miosina e diminuindo a contratilidade miocárdica, o que pode levar ao aumento do diâmetro da via de saída do VE e a redução dos sintomas dos pacientes com CMPH obstrutiva sintomática⁴.

Pacientes com obstrução da via de saída do VE e sintomas persistentes, em classe funcional III ou IV da NYHA (anexo A), apesar do tratamento medicamentoso otimizado, são candidatos à redução septal invasiva, com objetivo de abordar a causa anatômica da obstrução^{1,2,4}. A escolha entre a miectomia e a ablação é complexa e deve considerar os benefícios e riscos de cada procedimento, de acordo com o perfil do paciente e a experiência do serviço⁴.

A miectomia septal é realizada via aortotomia, com ressecção muscular do septo hipertrofiado. Quando necessário, pode ser associada ao reparo da válvula mitral^{2,4}. A miectomia bem-sucedida normaliza o padrão do fluxo na via de saída do VE e os resultados do procedimento são mantidos a longo prazo, já que é incomum um novo aumento da espessura no local abordado. Em centros experientes, a mortalidade até 30 dias após o procedimento é inferior a 1%, com taxa de sucesso entre 90% e 95%, e sobrevida semelhante à da população geral^{2,4}.

Já a ablação septal alcoólica é um procedimento percutâneo, no qual é infundido álcool na artéria perfurante septal, responsável por suprir o septo hipertrofiado, levando a infarto dessa região e redução do gradiente da via de saída do VE, com melhora dos sintomas e sobrevida semelhante à miectomia septal⁴. A mortalidade do procedimento é baixa (<1%) e depende da anatomia coronariana adequada. No entanto, pode ser menos efetiva na presença de gradiente elevado (≥ 100 mm Hg) ou septo muito hipertrofiado (≥ 30 mm)².

No contexto da CMPH não obstrutiva, pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do VE preservada (superior a 50%) devem ser tratados de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda da Sociedade Brasileira de Cardiologia^{4,20}. Em contrapartida, o tratamento dos pacientes com fração de ejeção do VE inferior a 50%, seguem as recomendações das Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida do Ministério da Saúde²¹.

Em relação as arritmias, a fibrilação atrial é pouco tolerada por estes pacientes, e requer controle da frequência cardíaca ou do ritmo⁴. Além disso, o risco de tromboembolismo é maior do que naqueles sem cardiopatia estrutural, portanto, não é indicado o uso de escores de risco, como o CHADs2VASc, para avaliar a necessidade de anticoagulação, sendo recomendado o uso de anticoagulantes orais para todos os pacientes com fibrilação atrial e CMPH⁴.

As arritmias ventriculares são frequentes em pacientes com CMPH e inclui desde extrassístoles ventriculares até taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e morte súbita cardíaca¹. O tratamento das arritmias ventriculares com betabloqueador, visa reduzir os sintomas e a incidência das arritmias, ficando a amiodarona reservada para os casos refratários¹.

As extrassístoles ventriculares isoladas não conferem aumento do risco de morte súbita cardíaca, e o seu tratamento geralmente é indicado apenas na presença de sintomas. Já a taquicardia ventricular não sustentada é mais comum em indivíduos com hipertrofia acentuada ou classe funcional III ou IV da NYHA, com episódios mais frequentes durante o sono ou períodos de hiperatividade vagal e, quando presente no Holter, principalmente se associadas a sintomas de baixo débito ou múltiplos episódios, estão relacionadas ao aumento do risco de morte súbita cardíaca¹.

A taquicardia ventricular sustentada se manifesta como: palpitações, lipotimia ou síncope, e dificilmente é documentada¹. Dado que muitos pacientes não sobrevivem ao primeiro episódio de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular, é importante identificar os fatores de risco para morte súbita cardíaca, mesmo nos indivíduos assintomáticos com CMPH¹.

A CMPH é considerada a causa mais comum de morte súbita cardíaca em jovens, uma complicação devastadora desta doença, com incidência estimada em 8% a 10% nos cinco anos após o diagnóstico da doença, sem diferença em relação ao sexo². A estratificação de risco para morte súbita cardíaca é recomendada para todos os pacientes com CMPH e o cardiodesfibrilador implantável é indicado para os pacientes com morte súbita cardíaca abortada ou taquicardia ventricular sustentada, pelo alto risco de recorrência.

Os principais fatores de risco de morte súbita cardíaca no adulto são¹:

- História de morte súbita cardíaca em familiares com CMPH (principalmente em jovens);

- Síncope, sem outra causa aparente;
- taquicardia ventricular não sustentada, principalmente quando associada a sintomas;
- Hipertrofia do VE importante, com espessura septal ≥ 30 mm;
- Fibrose superior a 15% da massa do VE, identificada através do realce tardio na ressonância cardíaca com contraste (gadolínio);
- Disfunção sistólica do VE com fração de ejeção menor que 50%;
- Aneurisma apical do VE.

Pacientes, que apresentam dois ou mais fatores de risco, possuem um risco anual de morte súbita cardíaca de 5%, o que corrobora com a indicação do cardiodesfibrilador implantável como prevenção primária¹. A estratificação do risco de morte súbita cardíaca de rotina contribuiu para a redução da mortalidade da CMPH. No entanto, mesmo após o cardiodesfibrilador implantável, a prevenção da taquicardia ventricular recorrente continua sendo fundamental, já que os choques do cardiodesfibrilador implantável podem impactar negativamente na qualidade de vida do doente².

2.1.6. Rastreio Clínico Familiar

Os familiares de primeiro grau do probando com CMPH devem ser avaliados periodicamente para detecção precoce da doença devido ao seu padrão de herança autossômico dominante^{1,2}. A recorrência do rastreio é importante, visto que uma avaliação clínica normal não descarta a possibilidade de desenvolvimento da doença no futuro. Entretanto, a periodicidade do rastreio difere na literatura^{1,2,11,12}, a revisão brasileira recomenda avaliação anual ou bianual entre os 12 e 18 anos e a cada três a cinco anos na vida adulta¹. O rastreio consiste em consulta médica, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico^{2,5,11}.

Embora as evidências atuais indiquem que eventos clinicamente significativos são raros antes da puberdade em indivíduos assintomáticos, o rastreio pode ter seu início antecipado na presença de sintomas, em participantes de esportes de alto rendimento e na presença de história familiar de início precoce ou de morte súbita cardíaca na infância⁵.

2.1.7. Avaliação Genética

A CMPH foi a primeira cardiomiopatia genética a ser caracterizada a nível molecular, durante as décadas de 80 e 90. Esta é considerada uma doença hereditária autossômica dominante, ou seja, depende apenas de uma única cópia defeituosa do gene^{2,4}. Nestes indivíduos, o principal objetivo da avaliação genética é fornecer um diagnóstico definitivo ao probando com CMPH conhecida ou suspeita e orientar o rastreio clínico dos familiares em risco de desenvolver a doença⁴. Os principais benefícios do teste genético estão ilustrados na figura abaixo.

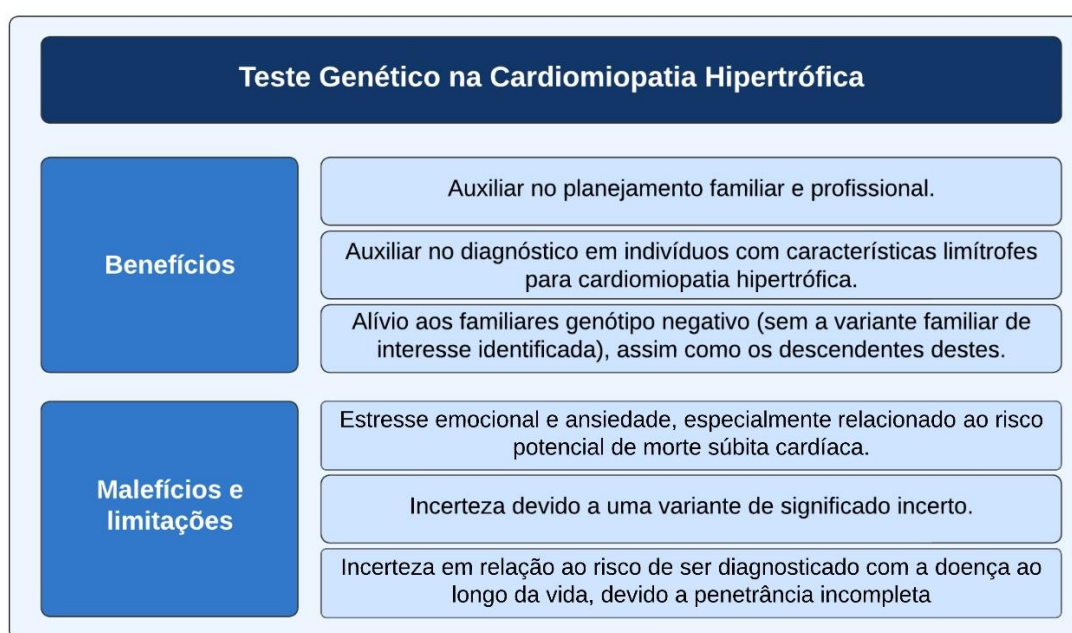


Figura 6 - Teste genético na Cardiomiopatia hipertrófica

Legenda: Penetrância incompleta: os indivíduos genótipo positivo podem não apresentar o fenótipo ao longo da vida

Na CMPH, a mutação mais frequente é a *missense*, na qual um único ácido nucleico é substituído por outro, alterando o aminoácido traduzido e, consequentemente, a propriedade funcional da proteína^{1,2,4}. Já foram identificadas mais de 1.500 variantes nos genes que codificam as proteínas sarcoméricas dos cardiomiócitos, sendo a maioria restrita a uma família^{2,4}.

A análise genética do probando com CMPH deve incluir os genes com forte evidência de serem causadores da doença². Para determinar o número ideal de genes avaliados no painel genético da CMPH, Burns e colaboradores compararam o número de variantes identificadas utilizando um painel com 45, 15, oito e dois genes em probandos com CMPH. Foi evidenciado que 33%, 33%, 32% e 28% dos probando apresentavam uma variante patogênica ou provavelmente patogênica em

cada um desses painéis, respectivamente. Entretanto, foram identificadas variantes de significado incerto em 36%, 17%, 14% e 11% dos probandos em cada painel, respectivamente²².

O painel genético mais utilizado analisa oito genes que codificam as proteínas sarcoméricas, conforme figura 4, e inclui os genes da cadeia pesada de miosina (MYH7) e da proteína C de ligação à miosina (MYBPC3), responsáveis por até 80% das mutações identificadas na CMPH. Além destes, outros genes pesquisados são: troponina I (TNNI3), troponina T (TNNT2), alfa-tropomiosina (TPM1), cadeia leve de miosina (MYL2 e MYL3) e actina (ACTC1)¹⁸. Este painel pode identificar uma variante causadora da doença em aproximadamente 30% a 40% dos casos esporádicos, chegando entre 50% e 60% dos casos com história familiar positiva²³.

Ao contrário dos exames laboratoriais, os testes genéticos são probabilísticos e classificam as variantes de acordo com a probabilidade de que esta seja a causadora da doença, com base nas evidências disponíveis. O *American College of Medical Genetics and Genomics* e a *Association for Molecular Pathology* elaboraram diretrizes para interpretação das variantes, propondo a seguinte classificação: patogênico, provavelmente patogênico, significado incerto, provavelmente benigno e benigno^{4,24}.

As variantes classificadas como patogênicas apresentam confiança superior a 99% de ser a causa da doença, já as variantes provavelmente patogênicas apresentam confiança entre 90 e 95%. Ambas fornecem a confirmação molecular do diagnóstico clínico^{4,18,25,26}. Por outro lado, a variante de significado incerto é considerada um resultado inconclusivo, pois não é possível definir se está variante é responsável pela etiologia da doença genética e, portanto, não deve ser utilizada na tomada de decisão clínica ou para o teste genético dos familiares^{4,25}.

O resultado negativo (variantes benignas ou provavelmente benignas) requer cautela e não permite descartar a existência de uma doença genética. Este resultado indica apenas que as variantes identificadas não são causadoras da doença (genótipo negativo), não sendo possível identificar a variante causal com a tecnologia e o conhecimento disponíveis no momento, sendo possível que, neste probando, o fenótipo esteja relacionado a interações complexas entre a genética e o ambiente^{4,25,27}.

Em geral, os probandos genótipo positivo, ou seja, que apresentam uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, apresentam a doença mais

precoce, hipertrofia mais acentuada, maior incidência de morte súbita cardíaca e uma história familiar mais frequente de morte súbita cardíaca e de CMPH, em comparação àqueles onde não é possível identificar uma variante (variantes benignas ou provavelmente benignas)⁵. Os registros do estudo SHaRe (*Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry*) evidenciam que a presença de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica eleva em duas vezes o risco de morte por todas as causas, insuficiência cardíaca, arritmias malignas ou fibrilação atrial, com risco seis vezes maior de progressão para disfunção sistólica esquerda grave do VE^{23,28}. Além disso, aproximadamente 5% dos probandos apresentam duas ou mais mutações relacionadas à proteína sarcométrica, e tendem a apresentar um fenótipo ainda mais grave da doença^{5,22,29}.

Ainda não é possível estabelecer uma correlação entre genótipo e fenótipo na CMPH. Além de variar em relação à gravidade da doença (expressividade variável) e à idade de apresentação, os indivíduos genótipo positivo podem não apresentar o fenótipo ao longo da vida (penetrância incompleta)^{4,23,30}, deste modo, não é possível prever, de acordo com a história da patologia no probando, a gravidade do quadro dos familiares e nem a idade de início da doença, sendo possível que os familiares não desenvolvam o fenótipo da doença ao longo de toda a vida.

Idealmente, o teste genético deve ser iniciado no probando com o fenótipo mais grave da doença na família, permitindo identificar os casos em que múltiplas variantes estão envolvidas^{27,31,32}. Após a identificação de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica no probando com o método de segunda geração, os seus familiares de primeiro grau podem realizar o teste genético pelo método de Sanger, com o objetivo de determinar quais familiares herdaram a mutação encontrada no probando^{1,4,26}. Os familiares sem a variante (genótipo negativo) não necessitam realizar o rastreamento clínico periódico, ficando o rastreamento restrito aos familiares em risco de desenvolver a doença (genótipo positivo ou que não realizaram o teste genético)^{1,2,4}, conforme figura 1.

Os familiares com genótipo positivo e fenótipo negativo são considerados carreadores silenciosos do gene. Até o momento, não existe evidência clínica sobre o manejo destes indivíduos ou sobre a sua participação em esportes competitivos, estando indisponível qualquer tipo de terapia preventiva³³. Porém, estes indivíduos podem apresentar maior aderência ao rastreamento clínico e maior preocupação com prevenção cardiovascular, quando comparados com aqueles que não realizaram a

avaliação genética³⁴. Adicionalmente, pode ser oferecida a avaliação genética dos familiares de primeiro grau dos portadores silenciais (teste em cascata)²³.

Quando o painel genético não identifica uma variante patogênica ou provavelmente patogênica no probando, é recomendado manter o rastreamento clínico periódico de todos os familiares de primeiro grau. Não é necessário realizar a investigação genética destes familiares^{23,31}.

Idealmente, é recomendado que todo teste genético seja precedido de um aconselhamento genético pré-teste para analisar a história familiar e avaliar a probabilidade de ocorrência da doença, assim como auxiliar e ponderar os benefícios e implicações psicológicas, sociais, legais, éticas e profissionais de ter uma causa genética para a doença identificada³⁵. Após a realização do exame, é essencial o aconselhamento pós-teste, para avaliar o resultado, independentemente se uma variante patogênica ou provavelmente patogênica foi identificada. Adicionalmente, é possível esclarecer as implicações de um resultado positivo ou negativo, tanto para o indivíduo, quanto para a sua família².

O estudo de Bonner e colaboradores avaliou o impacto psicossocial do teste genético nos familiares, evidenciando que a percepção da gravidade da doença estava relacionada principalmente à clínica do probando. Os participantes consideraram que o principal benefício do teste foi elucidar o risco de seus descendentes herdarem a variante, e a procura pelo exame era mais frequente durante decisões relacionadas ao planejamento profissional e familiar, ou em caso de morte súbita cardíaca na família³³.

É importante destacar que o caráter hereditário das doenças genéticas com padrão de herança autossômico dominante, como a CMPH, impacta não apenas o probando, mas toda sua família, isso inclui problemas socioeconômicos pelas possíveis limitações relacionadas ao fenótipo da doença, além das implicações reprodutivas e das preocupações relacionadas ao planejamento familiar e o risco de transmissão da doença para seus descendentes^{30,36}.

2.2. Referencial Teórico: Sequenciamento Genético

O sequenciamento de primeira geração, também conhecido como sequenciamento de Sanger, foi desenvolvido na década de 70 e é o principal método utilizado para analisar a sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico)^{30,37,38}. Neste método, as enzimas de restrição (endonucleases)

clivam aleatoriamente as regiões de interesse do DNA e as identificam através da colocação de uma sequência iniciadora (primer). A sequência alvo, situada entre dois primers, é então amplificada pela reação em cadeia da polimerase (PCR)^{30,39}.

Após a amplificação, a DNA polimerase inicia a transcrição da região de interesse, utilizando os desoxinucleotídeos (adenina, citosina, guanina ou timina) ou, um análogo sem a hidroxila na posição 3' da desoxirribose, denominado didesoxinucleotídeo trifosfato, este é marcado com um corante fluorescente^{37,39}. Este análogo impede a DNA polimerase de adicionar um novo nucleotídeo à cadeia existente e interrompe a síntese da fita complementar. Este processo resulta na formação de inúmeros fragmentos com diferentes tamanhos, que terão a posição do nucleotídeo marcado (terminal) identificada por eletroforese. Quanto mais distante sua localização no capilar ou placa, menor é o tamanho do fragmento. Este método permite realizar leituras de até 1.000 pares de base, com acurácia superior a 99,99%^{37,39}.

O método de primeira geração apresenta uma limitação relacionada ao número de bases que podem ser analisados por vez, o que resulta em um processo lento e custoso para sequenciar o exoma humano. Portanto, é mais adequado para identificar a presença de variantes específicas de interesse, como nos casos dos familiares de primeiro grau^{37,40,41}.

No sequenciamento de segunda geração, também conhecido como *Next Generation Sequency* (NGS), os fragmentos de DNA, geralmente entre 250 e 800 pares de base, são sequenciados de forma simultânea e em paralelo. Este método permite a transcrição pela DNA polimerase a partir das duas extremidades do fragmento, um processo mais rápido^{37,42}. O NGS é preferível para analisar múltiplos genes, como no caso do painel genético, exoma ou genoma, sendo o mais indicado para avaliar o probando com CMPH²³.

Após o sequenciamento, a análise dos dados é realizada com auxílio de diferentes *softwares*. Inicialmente, é realizada uma análise primária para gerar um escore de qualidade. Em seguida, os dados do DNA sequenciado são alinhados ao genoma humano de referência, permitindo identificar a presença de variantes, que serão interpretadas e classificadas de acordo com o seu significado⁴². A acurácia estimada do teste genético de segunda geração é de 99,96%. A validação das variantes identificadas com o método de segunda geração pela técnica de Sanger tem utilidade limitada, não sendo realizada de rotina⁴³.

Para realizar o sequenciamento, é necessária a amostra de DNA do indivíduo que pode ser extraída a partir do sangue, mucosa oral, saliva, dentre outros ²⁷. Considerando as dimensões do Brasil, o swab bucal ou o coletor de saliva são preferíveis pela facilidade do transporte, conservação e coleta. Esta abordagem permite a análise de amostras oriundas de diferentes localidades⁴⁴.

2.3. Referencial Teórico: Avaliações Econômicas de Tecnologias em Saúde

A escassez de recursos e a crescente demanda por serviços de saúde destacam a importância de avaliar os benefícios e custos das tecnologias em saúde, com o objetivo de auxiliar na alocação dos recursos de forma eficiente e, garantir a sustentabilidade do sistema de saúde^{15,16,45}.

O termo tecnologia pode ser utilizado para definir medicamentos, equipamentos e procedimentos^{16,45}. A avaliação econômica de tecnologias em saúde utiliza métodos analíticos para comparar o custo e as consequências, positivas e negativas, do uso de diferentes tecnologias, com o objetivo de auxiliar a tomada de decisão em relação a alocação dos recursos, visando maximizar os benefícios decorrentes da sua utilização e não apenas à economia financeira imediata^{15,16}.

2.3.1. Avaliações econômicas em saúde

Em um modelo econômico, a tecnologia de interesse é comparada em relação aos custos expressos em unidades monetárias e os benefícios clínicos a uma tecnologia alternativa, que pode ser a estratégia padronizada no SUS, um placebo, ou até não fazer nada^{15,16,46}.

A custo-utilidade é o método de escolha para realização de análises econômicas, tem como objetivo auxiliar no processo decisório de incorporação de novas tecnologias em saúde, pois permite comparar avaliações econômicas realizadas em diferentes áreas ^{15,16}.

2.3.1.1. Perspectiva da análise

As avaliações econômicas podem ser feitas com diferentes perspectivas, sendo recomendada, pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, a perspectiva do SUS, como órgão comprador de serviço ¹⁵e deve incluir todos os

custos médico-hospitalar diretos, ou seja, que serão efetivamente desembolsados pelo sistema de saúde durante o período analisado¹⁶.

2.3.1.2. Medidas de desfecho

2.3.1.2.1. Medidas de utilidade

Na custo-utilidade, as consequências em saúde são expressas em uma medida de utilidade, que combina o tempo de vida com determinada qualidade de vida, como o QALY (quality adjusted life year ou anos de vida ajustados por qualidade) ou o DALY (*Disability-Adjusted Life-Years* ou anos de vida ajustados por incapacidade)¹⁵.

A qualidade de vida pode ser aferida por instrumentos que medem a preferência por estados de saúde com técnicas diretas ou indiretas. Nestes casos, o indivíduo responde a um questionário e suas respostas são convertidas em índices de utilidade e idealmente devem ser utilizados os dados locais, já que a preferência dos indivíduos pode variar entre diferentes culturas¹⁵. Os instrumentos mais utilizados no Brasil são EQ-5D-3L e o SF-6D*.

2.3.1.2.2. Custeio dos recursos em saúde

A estimativa do custo relacionado a oferta de determinada tecnologia, idealmente deve ser realizada de forma abrangente, considerando o custo dos recursos utilizados em todas as etapas assistências, desde o diagnóstico até o tratamento, inclusive aqueles relacionados às complicações¹⁶. Os recursos incluem insumos, mão de obra, equipamentos e infraestrutura física¹⁶. O uso dos recursos pode ser heterogêneo e variar de acordo com o contexto clínico, por exemplo, em pacientes mais graves ou com comorbidades associadas, o que torna a mensuração individualizada dos custos complexa¹⁶.

Os custos contábeis representam a soma dos recursos despendidos para ofertar uma determinada tecnologia ou serviço em saúde. Entretanto, o valor de mercado reflete o preço em que este é vendido e pode não refletir seu custo real,

* O questionário SF-6D permite a obtenção de medidas de preferência por estados de saúde a partir de itens do instrumento genérico *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) que avalia oito dimensões (Capacidade funcional, limitação global por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, limitações por aspectos sociais, limitações por aspectos emocionais e saúde mental), que podem ser combinadas em uma escala única com base no modelo desenvolvido por Brazier et colaboradores^{128,129}.

uma vez que incorpora elementos como lucro e retorno sobre o investimento^{16,45,47}. Portanto, é preferível utilizar as estimativas que se aproximem do custo real da tecnologia, expresso em moeda estável e em um ano específico¹⁵.

Nas avaliações econômicas, a identificação, quantificação e valoração dos recursos utilizados para a oferta de uma determinada tecnologia são essenciais^{16,45,48}. A estimativa do custo pode ser realizada por meio de diferentes abordagens, tais como o custeio bruto, o microcusteio ou uma combinação de ambos^{16,45}.

O custeio bruto, também conhecido como abordagem de cima para baixo, é um método retrospectivo que divide o custo total, como o de um determinado departamento de saúde, pelo número de serviços prestados, como atendimentos diários, gerando um custo médio^{16,45}. Embora seja mais rápido e econômico que o microcusteio, essa abordagem não permite identificar variações do custo associadas à complexidade clínica e só pode ser realizada quando dados sobre o custo da tecnologia já estão disponíveis¹⁶.

Por outro lado, o microcusteio considerado o método padrão-ouro para a avaliação de custos em saúde, visa identificar e atribuir um valor a cada recurso utilizado na prestação de um serviço de saúde específico^{16,45,48,49}. Essa abordagem permite uma estimativa mais detalhada e precisa do custo unitário do serviço, possibilitando a análise do consumo por subgrupos de pacientes com diferentes níveis de gravidade¹⁶. A coleta de dados pode ser realizada de forma retrospectiva, utilizando fontes primárias (prontuário, entrevista ou opinião de especialista) ou secundárias (banco de dados), ou prospectiva, através de observação direta, relatório de atividades e entrevistas¹⁶.

Embora o microcusteio demande mais tempo e recursos para coleta e análise de dados, seu resultado é mais detalhado e preciso^{16,45}. No entanto, sua aplicabilidade pode ser limitada ao local do estudo e pode não ser comparável em diferentes contextos, especialmente em serviços de saúde com níveis variados de complexidade^{16,45}. Nos estudos de microcusteio é importante realizar um inventário dos recursos necessários para a ofertar o serviço^{16,45}. Esse inventário deve ser elaborado a partir de uma amostra representativa e incluir os equipamentos, insumos, mão de obra, assim como os recursos compartilhados com outras unidades. Posteriormente, esses recursos devem ser quantificados e valorados^{16,45}. A precisão deste inventário está diretamente relacionada a certeza da estimativa do

custo final^{16,45}. Assim, uma descrição transparente de todos os recursos incluídos é fundamental para assegurar a reprodutibilidade do estudo^{16,45}.

A abordagem mista combina elementos do microcusteio e do custeio bruto, permitindo uma análise mais precisa das etapas com maior impacto no custo total do serviço^{45,48}. Essa metodologia é especialmente útil quando os dados individuais são indisponíveis ou quando o microcusteio não é viável, possibilitando uma avaliação mais abrangente dos custos associados à tecnologia em saúde^{16,45,48}.

Independentemente da metodologia adotada, deve-se incluir os direcionadores de custo, que são os custos (diretos ou administrativos) que exercem maior influência no custo total do serviço, já os custos menores podem deixar de ser detalhados, já que são irrelevantes para a tomada de decisão^{16,45}.

Os custos diretos correspondem aos recursos consumidos diretamente na prestação do serviço, como profissionais envolvidos, equipamentos e insumos^{16,50}. Já os custos administrativos, ou *overhead*, referem-se aos recursos necessários para manter a estrutura para a prestação do serviço, sem relação direta com sua produção, e inclui serviços de limpeza, telecomunicações, energia, entre outros^{16,48,51}. A distribuição desses custos pode ser realizada de diferentes maneiras, como taxa fixa, proporcional à área ocupada ou ao número de funcionários, entre outras abordagens^{16,51,52}. A precisão na distribuição destes custos representa um desafio nos estudos de microcusteio⁴⁵.

Os custos fixos permanecem constantes a curto prazo e independem da produção dos serviços, enquanto os custos variáveis variam proporcionalmente à produção^{49,50}. O custo total do serviço é a soma de todos os custos diretos e administrativos associados à sua produção, enquanto o custo médio é obtido dividindo-se o custo total pelo número de unidades de serviço oferecidas^{16,49}. A economia de escala ocorre quando há redução dos custos médios, enquanto a deseconomia ocorre com seu aumento⁴⁹.

A análise de custos pode ser realizada a partir de diferentes perspectivas, como a da sociedade, do paciente, além dos sistemas de saúde (público ou privado), tanto como provedor do serviço, quanto como pagador, sendo que os custos que devem ser mensurados estão relacionados diretamente à perspectiva do estudo¹⁶.

O custeio baseado em atividades é uma forma comum de microcusteio, que permite uma estimativa precisa dos custos ao dividir todas as atividades e recursos

em pequenas etapas necessárias para a produção do serviço⁴⁵. Já o sistema de unidade de valor relativo considera a complexidade dos procedimentos e o tempo necessário para sua execução, enquanto o método de absorção aloca os custos administrativos de acordo com uma medida específica, que pode ser feita por absorção direta, onde é atribuído de acordo com a proporção consumida do recurso para a produção final, absorção escalonada, quando cada custo administrativo é atribuído aos centros em que se relaciona diretamente, de forma sucessiva, até chegar no produto final, e a absorção por iteração, que distribui os custos de cada departamento de suporte para a prestação do serviço de forma indireta ao setor onde é desempenhada a atividade fim⁴⁵.

A estimativa do preço unitário do serviço também deve considerar os custos de capital, como os equipamentos, incluindo depreciação, manutenção e valor residual^{16,45,49,52}. O método linear baseado no tempo é o mais utilizado para estimar a depreciação, onde o custo anual é a razão do valor total do investimento pela vida útil econômica específica do equipamento, sendo a vida útil estimada de acordo com a legislação^{16,53}. O desconto, relacionado com a taxa de preferência intertemporal, pois a sociedade prefere adiar os custos e adiantar o recebimento dos benefícios, assim como a inflação, são fatores a serem considerados na análise dos custos ao longo do tempo^{45,49,54}.

O custo relacionado aos recursos humanos, fundamental para a prestação de serviços de saúde, deve incluir não apenas o salário, mas também encargos sociais e benefícios adicionais, como férias e assistência à saúde¹⁶. É importante identificar a categoria profissional, nível de formação esperada e carga horária de trabalho prevista para a prestação do serviço¹⁶. A carga de trabalho pode ser mensurada diretamente, por meio de entrevistas ou questionários, considerando o tempo gasto na execução do serviço¹⁶.

2.3.2. Modelo econômico

Os modelos econômicos computadorizados permitem avaliar as consequências futuras em saúde das tecnologias durante todo o horizonte de tempo, ou seja, o tempo necessário para capturar tanto as consequências positivas ou negativas, quanto os custos relevantes de determinada intervenção, sendo possível combinar os dados provenientes da literatura e das bases de dados, estes modelos

tem como objetivo representar a realidade de forma simplificada, incluindo os principais eventos relacionados ao uso da tecnologia ao longo do tempo¹⁵.

Dentre os modelos econômicos, destaca-se os modelos de árvore de decisão, que são úteis para analisar situações com horizonte temporal curto e eventos que ocorrem uma única vez (sem recorrência). Já as coortes simuladas de Markov são indicadas para avaliar horizontes temporais maiores, onde o tempo varia em intervalos fixos (ciclo) e os eventos podem ocorrer com probabilidade diferente a cada ciclo, modificando o estado de saúde em que parte da coorte de pacientes se encontra ao longo do tempo¹⁵. Estes dois modelos podem ser combinados, quando existem eventos imediatos a serem considerados no início do modelo e depois os novos eventos podem ocorrer ao longo de um horizonte temporal maior¹⁵.

2.3.3. Razão de custo-efetividade

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é o resultado da análise econômica e é representado pela razão dos incrementos dos custos e das consequências (utilidade) do uso da tecnologia alternativa em comparação com a tecnologia padrão¹⁵. A RCEI deve ser comparada com o limiar de custo-efetividade, que representa o quanto a sociedade está disposta a pagar por cada incremento de QALY, no Brasil este valor é de R\$40.000,00 por QALY ou R\$35.000,00 por anos de vida ganho^{15,46}.

2.3.4. Avaliação das incertezas do modelo econômico

A análise de sensibilidade permite avaliar as incertezas inerentes as avaliações econômicas, com a variação de cada parâmetro por uma faixa possível de valores. Esta análise pode ser determinística, quando cada parâmetro varia entre o valor máximo e mínimo exato, com objetivo de identificar qual parâmetro apresenta maior impacto na RCEI, este pode ser ilustrado graficamente pelo diagrama de tornado¹⁵.

Já na análise de sensibilidade probabilística, a variação dos parâmetros é definida por uma função de distribuição de probabilidade, sendo geralmente realizada uma simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde um conjunto de valores é sorteado para os parâmetros a cada simulação e o resultado destas simulações pode ser observado no gráfico de dispersão. Este permite avaliar a

distribuição dos resultados em relação aos quadrantes do plano de custo-efetividade, onde o eixo x representa a efetividade e o y o custo¹⁵.

2.3.5. Incorporação de tecnologias em saúde

A Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde tem como objetivo maximizar os benefícios em Saúde e garantir em condições de equidade o acesso a tecnologias efetivas e seguras a população brasileira utilizando os recursos disponíveis⁵⁵. Desde 2006, com a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Citec), o Ministério da Saúde considera fundamental a realização de uma avaliação econômica completa para a incorporação de novas tecnologias no SUS e, recomenda utilizar a estimativa da RCEI que compara uma tecnologia alternativa a tecnologia padrão utilizada pelo SUS^{16,55}. Em 2011, a Lei nº12.401 instituiu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que passou a ser responsável por auxiliar o Ministério da Saúde na tomada de decisão relacionada a tecnologias em saúde, recomendando a inclusão ou não de novas tecnologias ao SUS, assim como a exclusão ou alteração do uso de tecnologias existentes^{15,16}.

2.4. Aspectos Éticos

A pesquisa aqui proposta seguiu as orientações da Resolução nº 510/2016⁵⁶ do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme Resolução nº. 466/2012⁵⁷ do Conselho Nacional de Saúde.

Esta pesquisa faz parte do projeto “Criação da Rede Nacional de Genômica Cardiovascular” aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em nove de fevereiro de 2021 (número do parecer: 4.531.065).

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo Geral

Estimar a custo-utilidade do teste genético combinado ao rastreio clínico periódico comparado ao rastreio clínico padrão em familiares de primeiro grau do probando com CMPH.

3.2. Objetivos Específicos

- Estimar o custo do teste genético de primeira geração (Sanger) dos familiares de primeiro grau do probando com CMPH.
- Estimar o custo do teste genético de segunda geração (NGS) do probando com CMPH.
- Elaborar um modelo matemático analítico de custo-utilidade para avaliar os benefícios e custos relacionados ao teste genético de primeira geração associado ao rastreio clínico periódico e compará-lo ao rastreio clínico periódico dos familiares de primeiro grau do probando com CMPH.
- Comparar os recursos de saúde utilizados no acompanhamento dos familiares de primeiro grau do probando com CMPH com cada estratégia.

4. MÉTODO

4.1. Pergunta de Pesquisa

A pergunta de pesquisa foi: Qual é a razão de custo-utilidade da inclusão do teste genético de primeira geração para orientar a seleção dos familiares de primeiro grau do probando com CMPH que deverão realizar o rastreio clínico periódico comparado ao rastreio clínico de todos os familiares de primeiro grau, na perspectiva do SUS?

4.2. População do Estudo

O modelo analisa uma coorte hipotética formada por 1.000 familiares de primeiro grau de probandos com CMPH, iniciando o seguimento aos oito anos de idade, com acompanhamento por 50 anos.

Embora algumas diretrizes recomendem o início do rastreio clínico aos dez anos⁵, o estudo de Lafreniere-Roula e colaboradores avaliou uma coorte de 524

familiares menores de 18 anos, e evidenciou que a idade média do diagnóstico de CMPH e do primeiro evento cardiovascular maior (morte, morte súbita cardíaca, morte súbita cardíaca abortada, cardiodesfibrilador implantável, miectomia ou transplante cardíaco) foi aos 8,9 anos (4,7-13,4) e aos 10,9 anos (8,5-14,3), respectivamente. O evento cardiovascular maior ocorreu em 3,2% da coorte durante o acompanhamento, sendo que em 41% dos casos, ocorreu antes dos 10 anos. Portanto, a idade inicial do rastreamento clínico adotada no modelo foi oito anos⁵⁸.

4.3. Desenho do Estudo

Para a análise de custo-utilidade, conforme quadro 1, foi construído um modelo híbrido de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov (APÊNDICE A), utilizando o *software* Amua versão 0.3.0⁵⁹. O desfecho em saúde utilizado foram anos de vida ajustados pela qualidade, do inglês *quality adjusted life-years* (QALY).

Quadro 1- Características do modelo econômico

Item	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-utilidade
Modelo analítico de decisão	Modelo de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov
População alvo	Familiares de primeiro grau do probando com diagnóstico de CMPH
Intervenção	Teste genético para orientar o rastreamento clínico
Comparador	Rastreamento clínico
Horizonte temporal	50 anos
Ciclo	Anual
Perspectiva da Análise	Sistema Único de Saúde
Software utilizado	Amua
Análise de sensibilidade	Determinística univariada e probabilística (simulação de Monte Carlo)
Medida de custos	Valor monetário expresso em Real (R\$)
Medida de desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Ano	2023
Desconto	5% para custos e benefícios.
Inflação	Correção pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA)

Legenda: CMPH: Cardiomiopatia hipertrófica

4.4. Horizonte Temporal

O rastreamento clínico será realizado ao longo de 50 anos, período considerado adequado para acompanhar o familiar durante o intervalo de tempo de maior risco de desenvolvimento da doença².

4.5. Estrutura do Modelo

A árvore de decisão permite comparar o cenário onde os testes genéticos de primeira e segunda geração estão disponíveis e o cenário de referência, onde os testes estão indisponíveis.

No cenário de referência, todos os familiares do probando com CMPH farão o rastreio clínico periódico, conforme figura 7. No cenário alternativo, o probando com CMPH realizará o teste genético de segunda geração, seguindo o fluxograma apresentado na figura 1. Se o teste genético do probando for negativo, os familiares de primeiro grau manterão o rastreio clínico. Por outro lado, nos casos em que o teste genético do probando identificar pelo menos uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, seus familiares serão avaliados com o teste genético de primeira geração.

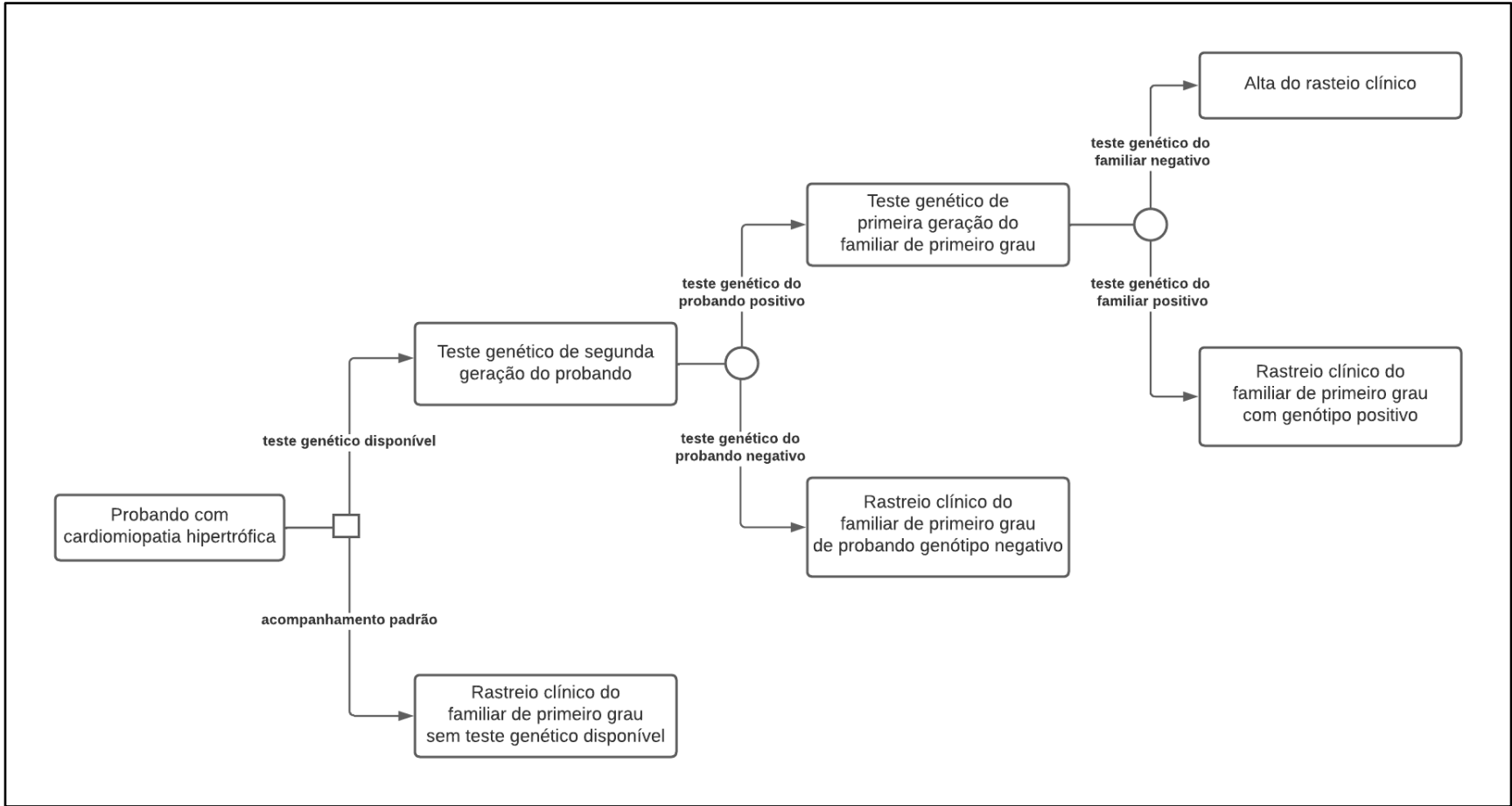


Figura 7 - Árvore de decisão

O modelo de Markov, com ciclos anuais, captura os benefícios e os custos em saúde relacionados aos familiares de primeiro grau do probando com CMPH. Os familiares que não realizaram o teste genético (prática atual ou familiares do probando genótipo negativo) ou aqueles familiares com genótipo positivo farão o rastreio clínico periódico (figura 8), já aqueles familiares com genótipo negativo serão dispensados do rastreio clínico (figura 9).

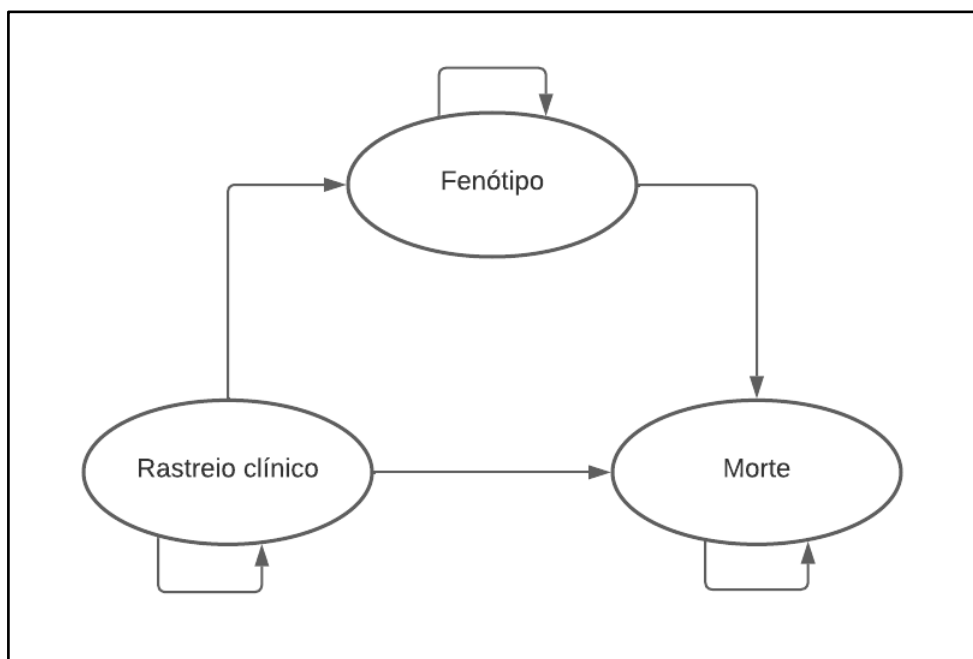


Figura 8 - Modelo de Markov do familiar no rastreio clínico

Legenda: No estado Rastreio clínico está o familiar de primeiro grau que não realizou o teste genético ou o familiar genótipo positivo, durante o rastreio, se o familiar recebe o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, ele vai para o estado Fenótipo, se o familiar evoluir a óbito vai para o estado Morte.

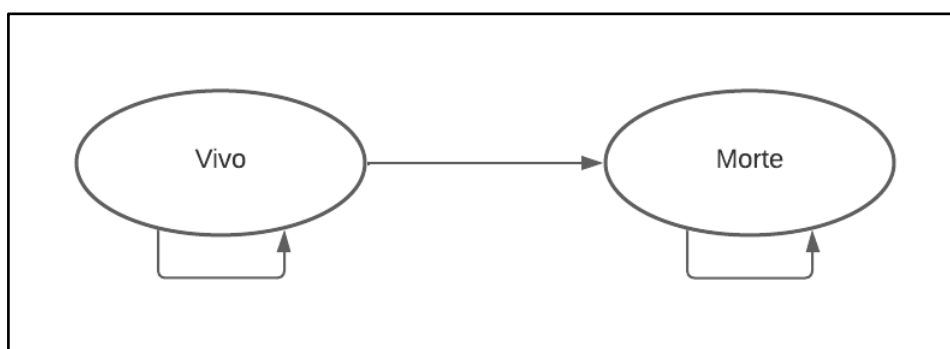


Figura 9 - Modelo de Markov do familiar com alta do rastreio

Legenda: No estado Vivo está o familiar genótipo negativo que não necessita realizar o rastreio clínico, quando este familiar evoluir a óbito, ele vai para o estado Morte.

Os estados de saúde necessários para representar os eventos considerados clinicamente relevantes durante o acompanhamento do familiar do probando com CMPH são:

- Rastreio clínico – Estado em que o familiar, sem o fenótipo da CMPH, realiza o rastreio clínico periódico conforme sua faixa etária. Neste estado, o familiar pode não ter realizado o teste genético e desconhecer a presença da variante ou apresentar a variante (genótipo positivo);
- Fenótipo – Estado em que o familiar foi diagnosticado com CMPH e está em acompanhamento médico;
- Morte – Estado em que o familiar evoluiu a óbito;
- Vivo – Estado em que o familiar realizou o teste genético de primeira geração e não foi identificada a variante de interesse (genótipo negativo).

4.6. Parâmetros do Modelo

4.6.1. Evidência Clínica

Foi conduzida uma revisão rápida da literatura utilizando o termo “*Cardiomyopathy, Hypertrophic*” e os descritores específicos para cada uma das bases de dados consultadas (Embase e Medline). Durante a revisão rápida, foram priorizadas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e estudos observacionais do tipo coorte.

Também foi realizada uma busca por diretrizes específicas nas sociedades brasileira, europeia e norte-americana de cardiologia, além de agências governamentais de saúde do Brasil, Reino Unido, Canadá, França e Austrália.

O objetivo da revisão da literatura foi compreender e determinar a probabilidade de o probando apresentar o teste genético positivo, a probabilidade de o familiar de primeiro grau herdar a variante, a probabilidade de o familiar ser diagnosticado com CMPH, os recursos em saúde necessários para realizar o rastreio do familiar e acompanhamento do doente, a periodicidade do rastreio do familiar e das avaliações clínicas necessárias para assistir ao doente, bem como identificar as principais complicações relacionadas à doença, além das utilidades referentes a cada estado de saúde incluído no modelo.

4.6.1.1. Probabilidade de detectar a variante no probando e no familiar

A revisão sistemática de Christian e colaboradores investigou a validade do teste genético no diagnóstico do probando com CMPH. A taxa de detecção de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica variou entre as coortes de

probandos menores de 20 anos e nos adultos entre 52% e 73% e entre 38% e 44%, respectivamente, conforme apresentado na tabela 1. No modelo foi adotado de forma conservadora a probabilidade de detecção observada nos adultos. Já para os familiares, dado o padrão de herança autossômico dominante da CMPH, cada familiar de primeiro grau possui 50% de risco de herdar a variante⁷. Como pressuposto do modelo, para cada probando com variante identificada, quatro familiares serão testados. A estimativa do número de familiares de primeiro grau testados teve como base a média de filhos da mulher brasileira (taxa de fecundidade) entre 1960 e 2020, de acordo com o IBGE, sendo o limite superior representado pela maior taxa identificada neste período (seis em 1960). Esta estimativa tem relação direta com o tamanho médio da família brasileira e optou-se por incluir na análise os dados a partir de 1960⁶⁰.

Tabela 1 – Probabilidade de detecção da variante genética

Item	Pontual	Lim. Inf.	Lim. Sup.	Fonte
Detecção da variante no probando adulto¹	41%	38%	44%	Christian S et al. 2022 ⁶
Detecção da variante no probando (≤ 20 anos) ¹	63%	52%	73%	Christian S et al. 2022 ⁶
Detecção da variante no familiar dado que o probando apresenta a variante	50%	NA	NA	Van Velzen et al. 2018 ⁷
Número de familiares avaliados por probando genótipo positivo	4	1	6	Pressuposto

Legenda ¹ Taxa de detecção da variante no probando utilizando painel genético com oito genes relacionados a cardiomiopatia hipertrófica.

4.6.1.2. Probabilidade do familiar ser diagnosticado com CMPH no rastreamento clínico

A penetrância, ou seja, a probabilidade do familiar ser diagnosticado com CMPH durante o rastreamento clínico foi obtida a partir de três estudos. O estudo de Van Velzen e colaboradores⁷ acompanhou uma coorte de 421 familiares ao longo de uma mediana de nove anos (intervalo interquartil: 6-12). A idade média inicial da coorte foi de 37 (± 18) anos, sendo 41 (± 18) anos para os familiares genótipo positivo e 30 (± 17) anos naqueles sem o teste genético^{7,61}. Utilizando o *software WebPlotDigitizer*⁶² foram extraídas as duas curvas de Kaplan-Meier apresentadas no estudo, que representam a incidência acumulada dos familiares diagnosticados com CMPH, uma curva referente aos familiares com genótipo positivo e outra daqueles

sem teste genético, ambas separadas por idade, entre zero e 60 anos. Estas curvas excluíram os familiares diagnosticados com CMPH durante o primeiro rastreio clínico. A incidência cumulativa foi convertida em probabilidade anual, reduzindo do ano de interesse, o valor da probabilidade acumulada até o ano anterior. Quando este resultado foi negativo, o valor considerado foi zero. As probabilidades de os familiares serem diagnosticados a cada ciclo estão disponíveis no APÊNDICE B.

No estudo de Van Velzen e colaboradores⁷, cerca de 30% dos familiares (37% com genótipo positivo e 17% sem teste genético) com idade média de 44 (± 16) anos, foram diagnosticados no primeiro rastreio clínico. Dado que a idade média do diagnóstico durante o primeiro rastreio é superior a idade inicial da coorte hipotética modelada neste estudo, o percentual de familiares diagnosticados na primeira avaliação foi obtido da coorte pediátrica do estudo de Vermeer e colaboradores⁶¹, que acompanhou por 6,9 ($\pm 3,8$) anos, uma coorte de 119 familiares com genótipo positivo e idade média de 12,1 ($\pm 3,4$) anos, diagnosticando 4,2% da coorte no primeiro rastreio^{7,61}. Este percentual foi considerado apenas no primeiro ciclo para a coorte de familiares com genótipo positivo e proporcionalmente na coorte do acompanhamento padrão. Considerando que os familiares do probando genótipo negativo tendem a apresentar o fenótipo mais tarde^{5,63,64}, foi utilizado como pressuposto que nenhum familiar deste probando seria diagnosticado no primeiro rastreio aos oito anos.

Na análise de sensibilidade, foi utilizado como limite superior para a coorte dos familiares genótipo positivo, o dado obtido na metanálise de Christian e colaboradores, que evidenciou uma penetrância acumulada de 55%⁶, este valor corresponde a incidência acumulada ao longo do modelo, sendo feita interpolação linear para estimar a probabilidade para cada ciclo (APÊNDICE B).

Em relação a coorte do acompanhamento padrão, considerando que o teste genético não modifica a penetrância da CMPH, foi utilizada a fórmula a seguir para estimar a probabilidade de diagnosticar o familiar no acompanhamento padrão em cada ciclo.

$$\begin{aligned}
& Prob_{diag.fam.padr\tilde{a}o_{ciclo\ t}} \\
& = \left((Prob_{probando+} * Prob_{fam.sanger+}) * Prob_{diag.sanger+_{ciclo\ t}} \right) \\
& + \left((Prob_{probando+} * (Prob_{fam.sanger-}) * Prob_{diag.sanger-_{ciclo\ t}} \right) \\
& + \left((1 - Prob_{probando+}) * Prob_{diag.fam.probando-_{ciclo\ t}} \right)
\end{aligned}$$

Onde, $Prob_{diag.fam.padr\tilde{a}o}$ é a probabilidade do familiar do acompanhamento padrão ser diagnosticado com CMPH, $Prob_{probando+}$ é a probabilidade do probando ter uma variante patogênica ou provavelmente patogênica identificada (genótipo positivo), $Prob_{fam.sanger+}$ é a probabilidade do familiar do probando genótipo positivo apresentar a variante (familiar genótipo positivo), $Prob_{fam.sanger-}$ é a probabilidade do familiar do probando genótipo positivo não apresentar a variante (familiar genótipo negativo), $Prob_{diag.sanger+}$ é a probabilidade do familiar genótipo positivo ser diagnosticado com CMPH, $Prob_{diag.sanger-}$ é a probabilidade do familiar genótipo negativo ser diagnosticado com CMPH, $Prob_{diag.fam.probando-}$ é a probabilidade do familiar do probando genótipo negativo ser diagnosticado com CMPH, ciclo t , onde t varia de 0 a 50. Como $Prob_{diag.sanger-}$ é considerada zero, então:

$$\begin{aligned}
& Prob_{diag.fam.padr\tilde{a}o_{ciclo\ t}} \\
& = \left((Prob_{probando+} * Prob_{fam.sanger+}) * Prob_{diag.sanger+_{ciclo\ t}} \right) \\
& + \left((1 - Prob_{probando+}) * Prob_{diag.fam.probando-_{ciclo\ t}} \right)
\end{aligned}$$

4.6.1.3. Probabilidade de o familiar morrer

O registro SHaRe, um estudo multicêntrico, que acompanhou 4.591 probandos com CMPH, por 5,4 anos (+/- 6,9 anos), evidenciou que os probandos com CMPH apresentaram um risco anual de evoluir a óbito entre 0,39%, para a faixa etária de 20 e 29 anos, e 3,99%, para os doentes entre 60 e 69 anos (APÊNDICE C)²⁸. Como o estudo não avaliou a probabilidade de morte entre oito e 19 anos, neste modelo, foi utilizado como pressuposto que o risco de óbito nesta faixa, é equivalente ao do grupo etário seguinte (20 a 29 anos)²⁸.

Apesar do registro SHaRe evidenciar um *hazard ratio* para óbito de 2,41 (1,73-3,35) nos probandos genótipo positivo, quando comparado ao probando com genótipo negativo²⁸, a revisão sistemática conduzida por Christian e colaboradores

não evidenciou diferença na mortalidade entre os probandos genótipo positivo e genótipo negativo em cinco dos sete estudos analisados. Portanto, no modelo, foi assumido que a mortalidade será a mesma para todos os familiares com diagnóstico de CMPH, variando apenas em função da idade⁶.

Nos familiares com teste genético negativo, foi considerada a mortalidade da população geral brasileira no ano de 2021, detalhada no APÊNDICE C⁶⁵.

4.6.1.4. Utilidade na cardiomiopatia hipertrófica

Os benefícios do teste genético combinado ao rastreamento clínico e do rastreamento clínico padrão foram avaliados no modelo econômico por meio da inclusão das utilidades referentes aos diferentes estados de saúde.

Para identificar a utilidade dos diferentes estados de saúde do familiar e do doente com CMPH, foi realizada uma revisão rápida sistematizada da literatura (APÊNDICE D-F). Esta revisão incluiu as principais bases de dados, como o Embase e a Cochrane *library*, além do Pubmed via Medline, do *Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry* e do portal da biblioteca virtual em saúde (BVsalud). Houve preferência para a utilização de dados nacionais e para a utilidade mensurada com os questionários EQ-5D-3L (cinco dimensões e três níveis) ou *Short Form 6 Dimensions (SF-6D)*, pois estes possuem valores de utilidade definidos para a população brasileira⁶⁶⁻⁶⁸.

Entretanto, foi identificado um único estudo Australiano, que avaliou 409 probandos e familiares de primeiro grau com cardiomiopatias hereditárias, inclusive a CMPH, entre 2007 e 2010. Este estudo utilizou o questionário SF-6D e incluiu 208 probandos com CMPH, com idade média de 54 (± 15) anos, sendo 62% do sexo masculino. Entre estes probandos, 26% apresentavam CMPH obstrutiva, 25% cardiodesfibrilador implantável e 7% história de morte súbita cardíaca abortada. Em relação a classe funcional, 61% estavam na classe funcional I, 36% na classe funcional II e 3% na classe funcional III da NYHA. A idade média dos 42 familiares em risco de CMPH (sem teste genético) foi de 41 (± 17) anos, sendo 38% do sexo masculino. Já entre os familiares que realizaram o teste genético e apresentaram genótipo positivo e fenótipo negativo (n=15) a idade média foi de 44 (± 15) anos e 27% do sexo masculino⁶⁹.

Os probandos com CMPH apresentaram utilidade média de 0,72 ($\pm 0,12$), já os familiares em risco (sem teste genético) apresentaram utilidade média de 0,80

(±0,13), os familiares genótipo positivo e fenótipo negativo apresentaram utilidade média de 0,79 (±0,09) e os familiares genótipo negativo apresentaram utilidade média de 0,87 (0,85-1,00), conforme descrito no APÊNDICE G⁶⁹.

Em relação aos dados de utilidade na população geral brasileira, um estudo realizado por Cruz e colaboradores estimou os pesos de cada um dos estados de saúde, utilizando a técnica *Standart Gamble*[†] em uma amostra de 469 indivíduos residentes do Sul do país^{70,71}. Posteriormente, baseado nestes dados, o estudo de Ferraz e colaboradores, estimou em 0,83 (±0,15) a utilidade média da população brasileira⁷¹, apresentando uma análise estratificada por faixa etária, conforme APÊNDICE H. Adotou-se como premissa do modelo que a utilidade para a faixa etária de 8 a 14 anos, não descrita por Ferraz e colaboradores, seria equivalente à utilidade observada na faixa etária seguinte de 15 a 24 anos.

Apesar da revisão rápida sistematizada da literatura, não foi possível identificar valores de utilidade específicos para os diferentes estados de saúde do modelo na população brasileira. Assim, para minimizar o impacto da diferença entre as estimativas de utilidade nas populações dos dois países, foi calculado um fator de correção (APÊNDICE G). Este foi utilizado para ajustar os valores de utilidade dos diferentes estados de saúde identificados no estudo Australiano para a população brasileira, com a seguinte fórmula:

$$\text{Fator de correção} = \frac{U(y)}{U(\text{basal})}$$

Onde U (y) corresponde a utilidade do estado de saúde de interesse (utilidade do doente com CMPH, utilidade do familiar sem teste genético, utilidade do familiar genótipo positivo fenótipo negativo) e U (basal) corresponde a utilidade média da população australiana (utilidade do familiar genótipo negativo). Os valores de utilidade corrigidos para cada estado de saúde e faixa etária estão descritos na tabela abaixo.

[†] Na técnica *Standart Gamble*, os entrevistados escolhem entre duas alternativas hipotéticas, uma é o estado de saúde avaliado, e a outra, o estado de saúde correspondente a saúde perfeita, o indivíduo apresenta uma probabilidade p de evoluir para o estado de saúde perfeita se submetido a um procedimento hipotético, e uma probabilidade complementar (1-p) de evoluir para a morte, sendo apresentadas diferentes probabilidades, até chegar ao ponto de indiferença, onde o indivíduo permanece indiferente a permanecer no estado de saúde avaliado ou se submeter ao procedimento hipotético¹³⁰.

Tabela 2 - Utilidade dos estados de saúde na população brasileira

Utilidade do doente com CMPH	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior
Média	0,687	0,480	0,823
8 - 14 anos	0,728	0,536	0,840
15 - 24 anos	0,728	0,536	0,840
25 - 34 anos	0,695	0,501	0,815
35 - 44 anos	0,679	0,473	0,815
45 - 54 anos	0,654	0,445	0,798
55 - 64 anos	0,629	0,416	0,781
≥65 anos	0,621	0,409	0,773
Utilidade do familiar sem teste genético	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior
Média	0,763	0,536	0,911
8 - 14 anos	0,809	0,599	0,930
15 - 24 anos	0,809	0,599	0,930
25 - 34 anos	0,772	0,560	0,902
35 - 44 anos	0,754	0,528	0,902
45 - 54 anos	0,726	0,497	0,884
55 - 64 anos	0,699	0,465	0,865
≥65 anos	0,690	0,457	0,856
Utilidade do familiar genótipo positivo fenótipo negativo	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior
Média	0,754	0,560	0,862
8 - 14 anos	0,799	0,626	0,880
15 - 24 anos	0,799	0,626	0,880
25 - 34 anos	0,763	0,585	0,854
35 - 44 anos	0,745	0,552	0,854
45 - 54 anos	0,717	0,519	0,836
55 - 64 anos	0,690	0,486	0,818
≥65 anos	0,681	0,478	0,810
Utilidade do familiar genótipo negativo	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior
Média	0,830	0,680	0,980
8 - 14 anos	0,880	0,760	1,000
15 - 24 anos	0,880	0,760	1,000
25 - 34 anos	0,840	0,710	0,970
35 - 44 anos	0,820	0,670	0,970
45 - 54 anos	0,790	0,630	0,950
55 - 64 anos	0,760	0,590	0,930
≥65 anos	0,750	0,580	0,920

Legenda: Utilidade calculada a partir dos dados de utilidade da população brasileira do estudo de Ferraz et al. 2018, utilizando o fator de correção de utilidade calculado a partir do estudo de Ingles et al. 2011. Fórmula do fator de correção: $Fator\ de\ correção = \frac{U(y)}{U(basal)}$, Onde U (y) corresponde a utilidade do estado de saúde de interesse (utilidade do paciente com CMPH, utilidade do familiar sem teste genético, utilidade do familiar genótipo positivo fenótipo negativo) e U (basal) corresponde a utilidade média da população australiana (utilidade do familiar genótipo negativo)^{69,71}.

Durante a análise de sensibilidade, foi utilizada a distribuição gamma da desutilidade (um menos a utilidade). Isso se deve ao fato da utilidade varia de um a menos infinito, e não foi identificada uma distribuição apropriada para esse tipo de variação. No entanto, para a distribuição da desutilidade, que varia de zero a mais infinito, a distribuição gamma é adequada. Os parâmetros utilizados na distribuição foram calculados com base nos limites inferior e superior, bem como na estimativa

pontual de cada parâmetro, utilizando o *software* R⁷² e o pacote *riskDistributions*⁷³, estes valores estão disponíveis no APÊNDICE I.

4.6.2. Custos

Neste modelo, foram contemplados os custos diretos relacionados aos seguintes itens:

- Teste genético do probando;
- Teste genético do familiar;
- Aconselhamento genético do probando e do familiar;
- Rastreamento clínico do familiar;
- Acompanhamento do familiar com fenótipo de CMPH.

A seguir, são detalhados os custos relacionados a cada um destes itens.

4.6.2.1. Custo dos testes genéticos do probando e dos familiares

A estimativa dos custos dos testes genéticos baseou-se na infraestrutura do Instituto Nacional de Cardiologia (INC), um hospital federal especializado em cardiologia, onde está situada a Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (Renomica), que constitui um centro de referência para a realização de exames genéticos no SUS, com potencial para atender a todo o país^{14,74}.

Foi adotada uma abordagem combinada de microcusteio, dando preferência ao microcusteio de baixo para cima nas etapas com maior impacto no custo total de cada exame. No entanto, quando os dados disponíveis eram insuficientes, optou-se pela abordagem de microcusteio de cima para baixo, conforme ilustrado no quadro a seguir.

Quadro 2 – Método de custeio utilizado

Método	Microcusteio (de baixo para cima* ou de cima para baixo)
Perspectiva da análise de custos do microcusteio	Instituto Nacional de Cardiologia
Unidade de Análise	Teste genético de primeira e de segunda geração

Legenda: *Técnica preferencialmente utilizada.

Para estimar o custo referente a realização de cada teste genético (Sanger ou NGS) foi necessário identificar, quantificar e valorar todos os recursos utilizados para realizá-lo¹⁶. A figura 10 apresenta os tipos de recursos incluídos, de forma a gerar um inventário, descrito detalhadamente a seguir.

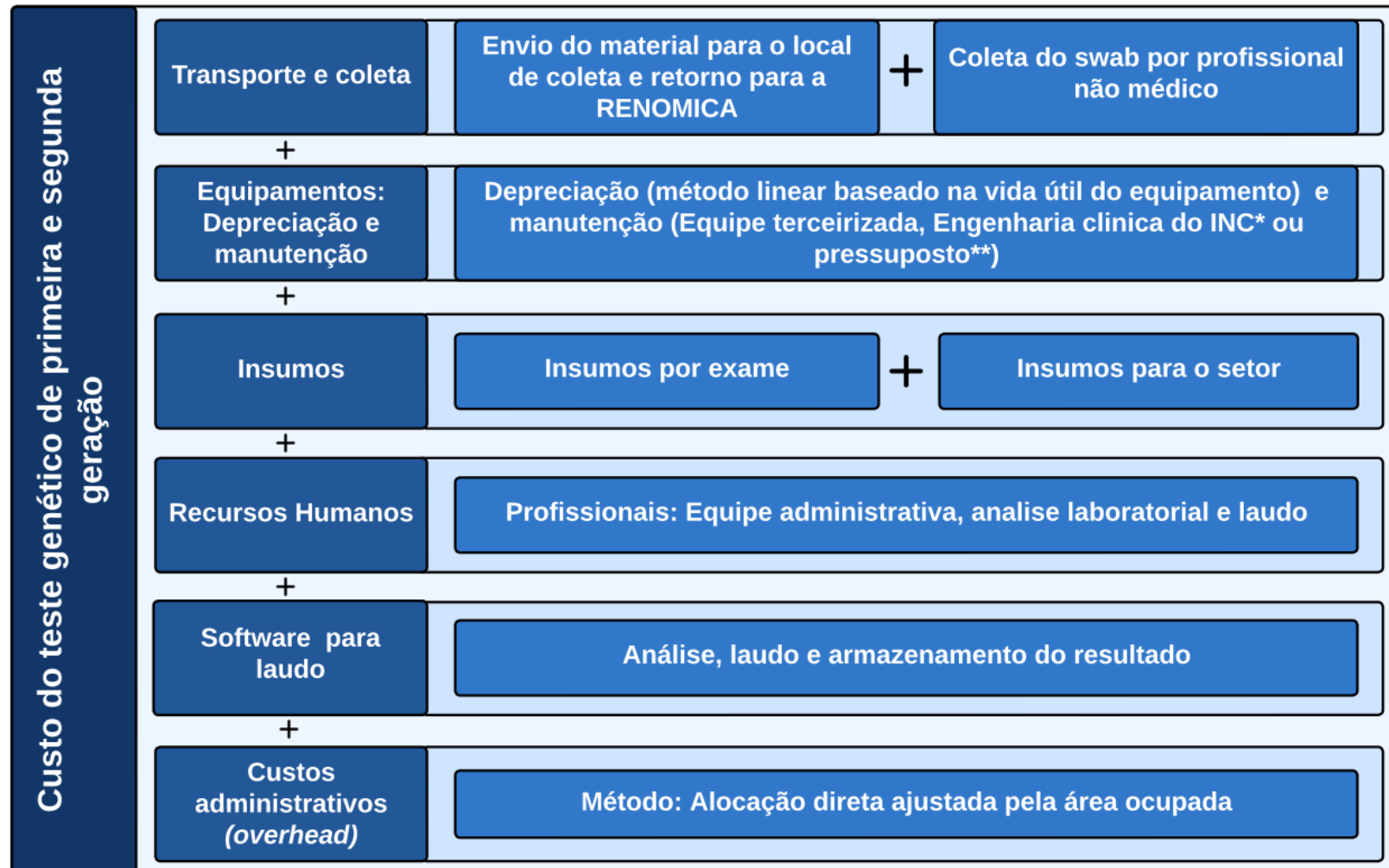


Figura 10 – Inventário dos recursos dos testes genéticos

Legenda: Renomica: Departamento de genética do Instituto Nacional de Cardiologia; INC: Instituto Nacional de Cardiologia; * Os custos referentes a manutenção realizada pela engenharia clínica estão incluídos nos custos administrativos; ** Foi utilizado o pressuposto de que o custo da manutenção anual será de 10% o valor do equipamento, quando este dado estiver indisponível.

Fonte: Elaboração própria.

Para identificar e quantificar os recursos, foram consultadas fontes primárias, incluindo observação direta e entrevista com especialistas de diferentes departamentos do INC, como a Renomica, laboratório, administração, engenharia clínica, tecnologia da Informação e engenharia predial. Além disso, foram analisadas notas fiscais de todas as compras realizadas pela Renomica de 2020 a 2023, assim como foi contactado os fornecedores de equipamentos e insumos específicos, bem como documentos internos da Renomica (protocolos), manuais dos equipamentos e a literatura pertinente.

4.6.2.1.3. Transporte e coleta do material

Considerou-se que para a coleta do material para análise genética será utilizado o coletor de saliva Orogene. A coleta pode ser feita por um familiar, pelo próprio paciente ou por um profissional de saúde, podendo ser realizada no domicílio do paciente ou em uma unidade básica de saúde próxima à residência do indivíduo. No entanto, o custo desta coleta não foi incluído nesta análise, já que a perspectiva do microcusteio é a do INC.

A estimativa do frete foi feita pelo método de microcusteio de baixo para cima, considerando o custo do envio de uma caixa, nas medidas 7 x 22 x 15 cm, e peso de 106 g, correspondendo às dimensões e peso da embalagem enviada atualmente. Para isso, foram avaliados os custos de frete em três empresas: Correios (Empresa Brasileira de Correios e Telégrafos)⁷⁵, Super Frete⁷⁶ e Melhor Envio⁷⁷. Devido a abrangência nacional do serviço e a incerteza quanto ao local exato de cada coleta, a estimativa seguiu as seguintes etapas:

- 1) Estimado o frete da Renomica para a Secretaria Estadual de Saúde (SES) das 26 capitais brasileiras e Distrito Federal, o endereço de cada SES foi identificado em um aplicativo de busca, estando o CEP disponível no APÊNDICE J.
- 2) Estimado o frete de retorno da SES para a Renomica.
- 3) Calculada a proporção de envios esperados para cada capital, baseada na densidade populacional do estado, de acordo com os dados do IBGE 2022.

Portanto, foi utilizado como pressuposto que todos os envios serão feitos para a SES da capital de cada estado, proporcional à população residente no estado, e a

tabela 3 apresenta o frete médio estimado em cada uma das empresas, este corresponde a soma do custo de envio da embalagem e seu retorno à Renomica.

Tabela 3 - Estimativa do frete

	Custo (R\$)	Empresa
Estimativa Pontual	36,32	Super Frete
Limite Inferior	27,95	Melhor Envio
Limite Superior	40,93	Correios

4.6.2.1.4. Equipamentos

Conforme recomendação da Diretriz metodológica: Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde do Ministério da Saúde, foram considerados os custos referentes a depreciação e a manutenção dos equipamentos. O investimento referente a aquisição dos equipamentos foi feito separadamente¹⁶.

Os custos referentes a depreciação dos equipamentos foram estimados pelo método de microcusteio de cima para baixo, estes custos são considerados fixos, pois ocorrem mesmo que nada seja produzido. O custo da realização de uma unidade do teste genético é diretamente proporcional ao número de exames realizados por unidade de tempo¹⁶, portanto, os custos relativos à depreciação e manutenção dos equipamentos tendem a diminuir à medida que o volume de testes genéticos aumenta. Neste microcusteio, a estimativa do volume real de testes possíveis de serem realizados considerou fatores limitantes inerentes a rotina do setor, como a ineficiência operacional. No entanto, quando estes dados não estavam disponíveis, foi utilizado o pressuposto de intensidade de uso de 80% do equipamento¹⁶.

Os custos referentes a depreciação, descritos no APÊNDICE K e APÊNDICE L, foram estimados pelo método linear baseado no tempo. A vida útil econômica de cada equipamento foi especificada de acordo com a legislação tributária brasileira vigente, conforme estabelecido na Instrução Normativa RFB nº1.700, de 14 de março de 2017⁵³. Ao final da vida útil, o valor residual do equipamento foi considerado como zero reais¹⁶.

Já os custos referentes a manutenção dos equipamentos, descritos no APÊNDICE M e no APÊNDICE N, foram estimados considerando os seguintes fornecedores, listados em ordem de preferência:

- Manutenção fornecida pelo fabricante do equipamento, com peças de reposição e revisões periódicas inclusas;
- Manutenção fornecida pelo fabricante do equipamento, com revisões periódicas inclusas, mas sem peças de reposição;
- Manutenção fornecida por equipe terceirizada, com peças de reposição inclusas;
- Manutenção fornecida por equipe terceirizada, sem peças de reposição inclusas.

Quando a manutenção não incluía as peças de reposição, foi utilizada a opinião do especialista sobre as peças necessárias e a frequência das trocas. Em seguida, esse custo foi acrescido ao custo da manutenção do equipamento.

Os equipamentos cuja manutenção é realizada pela equipe terceirizada do hospital foram confirmados por meio de entrevista com profissionais desses setores (engenharia clínica, refrigeração ou TI). Além disso, foi observado que as calibrações anuais dos equipamentos estão incluídas no contrato atual com a empresa terceirizada responsável pela engenharia clínica do hospital. Portanto, os custos de manutenção e calibração destes equipamentos estão incluídos como *overhead*.

Após entrar em contato com as empresas fornecedoras dos demais equipamentos, verificou-se que algumas não ofereciam serviço de manutenção preventiva e corretiva com pagamento anual, o que impossibilitou estimar o custo da manutenção desses equipamentos. Nestes casos, foi utilizado como pressuposto que o custo anual da manutenção seria equivalente a 10% do valor de aquisição do equipamento⁷⁸.

A análise do investimento em ativos necessários para a prestação do serviço, apesar de não ser o objetivo deste estudo, foi conduzida de maneira independente, apenas como referência, porém no contexto da Renomica, este valor está superestimado, uma vez que alguns dos equipamentos já estão disponíveis no setor (APÊNDICE O e APÊNDICE P). Este investimento deve ser considerado ao longo do primeiro ano, representando um investimento único, com objetivo de viabilizar a oferta do serviço⁵². Os valores correspondentes aos equipamentos previstos foram identificados através do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS)⁷⁹ ou no Portal de Compras do

Governo Federal⁸⁰, ou ainda mediante orçamento enviado pelo respectivo fornecedor. Apenas um equipamento (Illumina NovaSeq 6000) possui a opção de contrato de comodato, o que evitaria os custos relacionados a aquisição do equipamento, depreciação e manutenção, com estes custos incluídos na aquisição do insumo (kit Illumina) utilizado para a realização do teste de segunda geração.

Além disso, outro motivo para considerar que o capital de investimento está superestimado, é que alguns dos equipamentos previstos estão listados na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS (RENEM) pelo Ministério da Saúde. Estes equipamentos são disponibilizados por meio de propostas de projetos de instituições públicas vinculadas a rede assistencial do SUS, como é o caso do INC⁸¹. A lista de equipamentos previstos para a realização dos exames, que estão contemplados na RENEM e o equipamento que seria equivalente para a realização do teste genético, está disponível no APÊNDICE Q.

4.6.2.1.5. Insumos para realização dos exames

O custo dos insumos foi estimado multiplicando-se o custo unitário de aquisição do insumo pela quantidade utilizada para cada teste (probando ou familiar). Este cálculo foi realizado utilizando a técnica de microcusteio de baixo para cima, considerando-se as especificidades e capacidade de cada equipamento para cada tipo de exame (Sanger ou NGS)¹⁶.

Para a valoração dos itens identificados, foram utilizadas as seguintes fontes, listadas na ordem de preferência:

- Preço de aquisição dos insumos pelo INC, obtido por meio de consulta ao sistema de gestão hospitalar (MV soul);
- Preço de aquisição dos insumos pela Renomica, utilizando notas fiscais arquivadas no setor ou orçamentos enviados pelos fornecedores da Renomica;
- BPS⁷⁹ e;
- Portal de Compras do Governo Federal⁸⁰.

Os custos dos insumos identificados foram detalhados no APÊNDICE e foram apresentados como estimativa pontual, limite inferior e superior. Para a estimativa pontual, foi utilizado preferencialmente o valor do insumo registrado no sistema MV soul. Quando este valor estava indisponível, as estratégias adotadas estão descritas de maneira detalhada na figura 11.

Estratégias para estimar o custo dos insumos		
Fonte	Descrição	
Estratégia preferencial	Custo da aquisição do insumo pelo INC (MV soul)	<p>Estimativa Pontual : Custo da aquisição identificado no sistema MV soul</p> <p>Limite inferior: Custo da aquisição direta pela Renomica ou Primeiro quartil das compras¹ identificadas via BPS, se este for superior ao valor identificado no sistema MV soul , foi considerado o limite inferior igual a estimativa pontual.</p> <p>Limite superior: Custo de aquisição direta pela Renomica ou Terceiro quartil das compras¹ identificadas via BPS, se este for inferior ao valor identificado no sistema MV soul , foi considerado o limite superior igual a estimativa pontual</p>
	Base SIASG, via BPS	Estimativa pontual: Média ponderada das compras ¹ identificadas via BPS, exceto quando a estimativa pontual for inferior ao limite inferior, sendo utilizada a mediana;
		Limite inferior: Primeiro quartil das compras ¹ identificadas via BPS;
Limite superior: Terceiro quartil das compras ¹ identificadas via BPS.		
Na ausência de dados de custo na base SIASG, foram utilizados os dados inseridos diretamente no BPS.		
Estratégias alternativas	Portal de Compras do Governo federal	Estimativa pontual: Valor médio de todas as compras identificadas;
		Limite inferior: Menor valor identificado;
		Limite superior: Maior valor identificado.
		Preferencialmente compras realizadas no ano de 2022 e pelos seguintes órgãos gerenciadores: Ministério da Saúde ou Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
Custo da aquisição do insumo direto pela Renomica (nota fiscal ou orçamento)	Estimativa Pontual: Média dos valores identificado na aquisição direta pela Renomica;	
	Limite inferior: Menor valor identificado na aquisição direta pela Renomica ou primeiro quartil das compras ¹ identificadas via BPS;	
	Limite superior: Maior valor identificado na aquisição direta pela Renomica ou terceiro quartil das compras ¹ identificadas via BPS.	
Orçamento de fornecedor único	Estimativa pontual: valor informado no orçamento;	
	Limite inferior: redução de 20% do valor informado no orçamento;	
	Limite superior: Acréscimo de 20% do valor informado no orçamento.	

Figura 11 – Estimativa dos custos dos insumos

Legenda: ¹ realizadas no período de 18 meses na modalidade pregão na base SIASG, via BPS. Na ausência de dados desta base foram utilizados os dados inseridos diretamente no BPS, quando órgão gerenciador (Ministério da Saúde e Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares) estava indisponível, foram analisadas compras efetuadas por outros órgãos gerenciadores.

INC: Instituto Nacional de Cardiologia; SIASG – Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; BPS- Banco de Preços em Saúde; Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular.

Para a realização do teste genético do probando, definiu-se que será realizado o exoma pela técnica de segunda geração (NGS), com a leitura do exame como painel genético, o que inclui a pesquisa de oito genes. Os detalhes de cada etapa deste teste estão disponíveis no APÊNDICE R e seguiu-se os protocolos disponíveis no setor, assim como observação e simulação das etapas e ao final foi validado por um grupo de especialistas da Renomica (uma médica e três biomédicas). Estas especialistas são responsáveis por realizar o exame na Renomica. Para este exame, assumiu-se que será utilizado o equipamento disponível na Renomica, Illumina NovaSeq 6000, cuja capacidade máxima de realização é de 9.125 exames por mês, de acordo com a opinião do especialista (que atua coordenando um laboratório com o mesmo equipamento na saúde suplementar) e do fabricante⁸². No entanto, observou-se que na Renomica é possível realizar 480 exames a cada 48 horas (36 horas para a execução do procedimento e 12 horas para o envio das informações ao sistema), totalizando 7.200 exames por mês, o que representa cerca de 80% da capacidade máxima do equipamento.

Já para a testagem dos familiares, assumiu-se que será utilizado o teste genético de primeira geração (Sanger), com o objetivo de detectar a presença apenas da variante de interesse previamente identificada no probando genótipo positivo. Um fluxograma descrevendo as etapas deste teste está disponível no APÊNDICE S e baseou-se nos protocolos disponíveis no setor, observação e simulação das etapas, opinião e entrevista com os especialistas, e ao final, também foi validado pelo grupo de especialistas da Renomica. Com base na opinião do grupo de especialistas da Renomica, estima-se que serão realizados 188 exames por dia, durante 21 dias úteis por mês, totalizando 3.948 exames por mês.

O inventário dos insumos para o teste genético de primeira geração está dividido em insumos necessários para a realização de uma unidade de exame (APÊNDICE T) e os insumos de uso comum do laboratório (APÊNDICE U). Para o teste genético de segunda geração, os insumos também estão separados da mesma maneira, aqueles necessários para realizar uma unidade de teste genético (APÊNDICE V) e aqueles de uso comum do laboratório (APÊNDICE W e APÊNDICE X).

4.6.2.1.6. Recursos humanos

Nesta etapa, foi utilizado o método de microcusteio de cima para baixo e o número de profissionais necessários para a realização de cada um dos testes genéticos foi estimado por meio de entrevista com especialista. Este especialista, responsável por coordenar um laboratório em São Paulo, que realiza ambos os testes genéticos, forneceu a média de exames realizados por cada categoria profissional no laboratório em que atua, detalhados nos APÊNDICE Y, APÊNDICE Z e APÊNDICE AA, o que permitiu assim identificar o número de profissionais necessários para realizar cada teste. Estimou-se que, para a realização do teste genético de primeira geração, são necessários oito profissionais, incluindo um administrativo, três tecnólogos e quatro biomédicos. Já para o exame de segunda geração, são necessários 56 profissionais, distribuídos entre três médicos geneticistas, 33 biomédicos, 16 tecnólogos e quatro profissionais administrativos.

O custo por profissional foi calculado com base na remuneração atual de um funcionário com categoria profissional, nível de especialização e carga horária semelhante (APÊNDICE Y, APÊNDICE BB e APÊNDICE CC). As informações referentes a remuneração dos colaboradores foram obtidas na tabela de remuneração dos Servidores Públicos Federais Cíveis e dos Ex-Territórios do Poder Executivo, disponível no Portal do Servidor⁸³. Isso se deve a indisponibilidade de verificar o valor correspondente à remuneração de todas as categorias profissionais previstas no INC.

O valor da remuneração foi acrescido de 36%, visando aproximar este valor ao custo real da contratação do colaborador. Este acréscimo inclui não apenas o salário, mas também outros encargos legais, como férias, décimo terceiro salário, contribuição previdenciária e direitos relativos a convenções coletivas trabalhistas, conforme recomendado pela Diretriz metodológica: Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde do Ministério da Saúde¹⁶.

4.6.2.1.7. Softwares e equipamentos de informática

Para laudar o teste dos probandos (NGS) será necessário utilizar o *software* Emedgene⁸⁴, conforme indicado pela especialista médica da Renomica (APÊNDICE DD e APÊNDICE EE). Por outro lado, para o exame de primeira geração (familiares), foi previsto o uso do *software* Geneious⁸⁵, com a opção de adquirir a versão

acadêmica ou para grupos, cujo custo dependente do número de profissionais que irão laudar os exames de forma simultânea (APÊNDICE FF).

Em relação ao armazenamento do exame (NGS), o software Emedgene oferece o armazenamento dos dados durante a vigência da sua assinatura. Se necessário, o armazenamento independente destes dados (estimados em 60 GB, que podem ser comprimidos em 12 GB com o uso de um *software*), apresenta um custo por exame estimado entre R\$ 9,58 e R\$ 47,64, para armazená-lo por um período de cinco anos. Este serviço é fornecido pelo mesmo provedor do *software* utilizado para o laudo do NGS. No entanto, este custo não foi incluído na análise, uma vez que está prevista a assinatura do *software* durante todo o período.

Já em relação aos dados referente ao teste genético de primeira geração, foi estimado que cada exame irá gerar 0,4 GB⁸⁶. Embora o armazenamento esteja incluso no próprio *software*, estes dados também podem ser armazenados em unidades externas. O custo deste armazenamento não foi incluído nesta análise, porém seria necessário adquirir um servidor com capacidade de armazenamento de 7 TB a cada ano, sendo previsto a necessidade de um dispositivo com capacidade de 35 TB para armazenar os exames dos familiares (testes de primeira geração), por cinco anos.

A depreciação dos equipamentos de informática necessários para a realização dos laudos dos exames de segunda geração foi detalhada no APÊNDICE GG, enquanto o capital para a aquisição destes equipamentos foi descrito no APÊNDICE HH. Em relação aos exames de primeira geração, cinco equipamentos atenderiam as necessidades do setor, e os custos referente à manutenção, depreciação e à aquisição foram descritos em conjunto com os equipamentos utilizados para a realização do exame (APÊNDICE M e APÊNDICE O).

4.6.2.1.8. Custos administrativos (*overhead*)

Os custos administrativos foram estimados empregando o método de microcusteio de cima para baixo. Foi utilizada a média mensal dos valores despendidos entre os meses de janeiro e outubro de 2022 pelo INC para remunerar as despesas dos prestadores de serviço relacionados de forma indireta à Renomica (APÊNDICE II). O *overhead* foi estimado por alocação direta, sendo ajustada pela

proporção da área ocupada pela Renomica em relação à área total do INC, conforme metragem fornecida pelo departamento de engenharia predial.

Foi previsto que a área necessária para realizar o exame de primeira geração seria de um quarto da área atual da Renomica, enquanto para o exame de segunda geração, seriam necessários três quartos (APÊNDICE JJ). Para ajustar diferenças de consumo entre os setores do INC, foram aplicados, como pressuposto, pesos de 1,5, 1,0 e 2, como estimativa pontual, limite inferior e superior, respectivamente. Estes pesos visam corrigir potenciais diferença de consumo entre os setores do INC. Os custos administrativos foram detalhados no APÊNDICE KK e no APÊNDICE LL.

O custo relacionado à estrutura física, incluído nos custos administrativos, abrange apenas os custos de manutenção do INC. Não foi considerada a depreciação da estrutura hospitalar, a aquisição de terrenos ou construção, uma vez que não foi previsto construir uma nova área e a Renomica já está operando dentro das instalações do INC.

4.6.2.1.9. Custo relacionado ao aconselhamento, rastreamento e acompanhamento do familiar

Os procedimentos e exames necessários para o aconselhamento genético, rastreamento clínico dos familiares de primeiro grau do probando com CMPH e assistência ao familiar doente que evoluiu com CMPH foram identificados na literatura médica e posteriormente validados por um especialista.

Os custos foram obtidos de acordo com o valor de reembolso previsto no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)⁸⁷. Estes valores foram ajustados pelo fator de correção de 2,8, já que o financiamento do SUS é composto pela esfera federal, estadual e municipal do governo, e o SIGTAP reflete apenas a federal^{88,89}.

4.6.2.1.9.1. Aconselhamento genético

Foi previsto o aconselhamento genético (código SIGTAP: 03.01.01.022-6) para todos os indivíduos que irão realizar o teste genético, este procedimento inclui o diagnóstico de determinada doença, interpretação de achados, avaliação de riscos genéticos, além de esclarecimento em relação a etiologia, evolução, prognóstico,

tratamento e medidas preventivas. Este aconselhamento é prestado por uma equipe multiprofissional capacitada e deve iniciar antes da coleta do exame e finalizar no retorno do resultado, a quantidade máxima permitida por paciente é de um procedimento, e o reembolso previsto é de R\$ 280,00 por familiar ou probando (APÊNDICE MM).

4.6.2.1.9.2. Rastreio clínico do familiar

A periodicidade do rastreio clínico (tabela 4) teve como base as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2014⁵, porém com a atualização desta em 2023¹¹ e devido a divergência da literatura em relação a frequência do rastreio, foram avaliados outros cenários, de acordo com a recomendação de cada um dos documentos (APÊNDICE NN)^{1,2,12}.

Além disso, foi considerado que o rastreio clínico será encerrado somente quando o familiar completar 58 anos de idade^{2,12}, ou se for diagnosticado com CMPH durante o rastreio, ou ainda em caso de evoluir a óbito. O pressuposto de 58 anos foi adotado com base na idade inicial (oito anos) e um acompanhamento de 50 anos.

Tabela 4 - Periodicidade do rastreio clínico

Característica do Familiar	Medida Pontual	Lim. Inf.	Lim. Sup.	Fonte
Familiar adulto*	Triannual	5***	Bianual	ACCF/AHA Task Force ² ; ESC ¹¹ ; PNDS ¹²
Familiar < 18 anos*	Anual	Bianual	Anual	ESC ¹¹ ; PNDS ¹²
Familiar adulto sem variante**	NA	NA	NA	ACCF/AHA Task Force ² ; ESC ¹¹ ; PNDS ¹²
Familiar < 18 anos sem a variante**	NA	NA	NA	ACCF/AHA Task Force ² ; ESC ¹¹ ; PNDS ¹²

Legenda: *familiar de primeiro grau que não realizou o teste genético ou familiar genótipo positivo; **familiar sem variante identificada apesar da variante ter sido identificada no probando, NA: não se aplica, pois é considerado semelhante a população geral e não é indicado realizar o rastreio periódico desta população;*** a cada cinco anos; ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force; ESC: European Society of Cardiology; PNDS: Protocole National de Diagnostic et de Soins.

O rastreio clínico inclui duas consultas com especialista e exames complementares, conforme descrito na tabela 5. O acompanhamento será idêntico para os familiares sem teste genético e para aqueles com genótipo positivo.

Tabela 5 – Recursos considerados no rastreio do familiar

Quant.	Item	Medida pontual ¹ (R\$)	Fonte
2	Avaliação clínica com especialista	56,00	SIGTAP 03.01.01.007-2 ⁸⁷
1	Ecocardiograma transtorácico	190,01	SIGTAP 02.05.01.003-2 ⁸⁷
1	Eletrocardiograma de 12 derivações	14,42	SIGTAP 02.11.02.003-6 ⁸⁷

Legenda: Quant.- quantidade prevista do item a ser realizado durante o rastreio; * valores médios ajustados pelo fator de correção de 2,8, sendo apresentado em maiores detalhes no APÊNDICE OO.

4.6.2.1.9.3. Acompanhamento clínico do familiar com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica

As estimativas dos custos do acompanhamento do familiar diagnosticado com CMPH (familiar doente) foram detalhadas no APÊNDICE OO. Foi considerado que o acompanhamento será anual, conforme recomendação da *European Society of Cardiology*¹¹ apresentada na tabela 6.

Tabela 6 - Periodicidade do acompanhamento do doente

Item	Medida Pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Avaliação clínica	Anual	Bianual	Anual	ESC ¹¹
Ecocardiograma transtorácico	Anual	Bianual	Anual	ACCF/AHA Task Force ²
Holter de 24 horas	Anual	Bianual	Anual	ACCF/AHA Task Force ²
Eletrocardiograma de 12 derivações	Anual	Bianual	Anual	ACCF/AHA Task Force ²

Legenda: ESC: *European Society of Cardiology*, ACCF/AHA: *American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force*.

Na estimativa dos custos do acompanhamento do familiar doente, foram incluídas a avaliação clínica e os exames complementares realizados com maior frequência (tabela 7). Os exames complementares realizados com menor frequência, como a ressonância cardíaca, o teste de esforço, o ecocardiograma com estresse físico, não foram considerados nesta análise.

Tabela 7 - Custo do acompanhamento do doente

Item	Medida pontual*(R\$)
Avaliação Clínica com Especialista	28,00
Ecocardiograma transtorácico	190,01
Eletrocardiograma	14,42
Holter	84,00
Tratamento da cardiomiopatia hipertrófica**	36,76

Legenda: * valores médios ajustados pelo fator de correção de 2,8, sendo apresentado os custos de forma mais detalhada no APÊNDICE OO; **valor proporcional ao percentual de internação anual previsto para tratamento do familiar com fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica⁹⁰.

Fonte: SIGTAP⁸⁷.

Foi adotado como pressuposto, que o custo referente ao tratamento do familiar doente com CMPH seria o correspondente ao tratamento da CMPH, descrito no SIGTAP⁸⁷. Este procedimento corresponde a internação do doente para o tratamento da CMPH. Este custo foi ajustado com base no percentual anual de internação do paciente com CMPH, estimado em 5,7%, conforme descrito no estudo de Ciabatti e colaboradores⁹⁰. Não foram considerados os custos relacionados ao tratamento de possíveis complicações, como fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, cardiodesfibrilador implantável, ablação septal alcoólica, miectomia septal e outros, uma vez que a ocorrência destes eventos não é modificada pela realização do teste genético^{1,2,4,5}.

4.6.3. Medida de custo-efetividade

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada pela divisão do custo incremental, expresso em reais, e a efetividade incremental, medida em QALY, entre o cenário alternativo e o padrão.

4.6.4. Pressupostos do modelo

A adesão dos familiares ao rastreio clínico, assim como a do probando e dos familiares ao teste genético, e a avaliação clínica do familiar doente com CMPH foram estimadas em 100%.

Para cada probando com CMPH que realizar o teste genético, serão acompanhados, em média, quatro familiares de primeiro grau, variando entre um e seis. Assim, para cada familiar, será atribuído como estimativa pontual um quarto do custo do aconselhamento genético e do teste genético do probando.

O diagnóstico de CMPH nos familiares ocorrerá exclusivamente durante a consulta de rastreio. Não serão realizadas outras avaliações clínicas além das

previstas, tanto no rastreio clínico, quanto no acompanhamento do familiar doente com CMPH. Apenas o familiar diagnosticado com CMPH poderá evoluir a óbito por complicações decorrentes da CMPH.

A reclassificação das variantes não será realizada, portanto, aquelas variantes classificadas como benignas, provavelmente benignas ou de significado incerto no momento do teste genético, permanecerão com estas mesmas classificações. Da mesma forma, as variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas do probando ou do familiar não serão reavaliadas ao longo do tempo.

5. RESULTADOS

Os parâmetros utilizados no modelo estão apresentados na tabela a seguir, juntamente com a estimativa pontual, limite inferior e superior, e tipo de distribuição utilizada na análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 8 - Parâmetros do modelo

Parâmetros	Pontual	Lim. Inf.	Lim. Sup.	Distribuição	Referência
Prob. de detectar a variante no probando	0,41	0,38	0,44	Beta	Christian S et al. 2022
Prob. de detectar a variante no fam. dado que o probando apresenta a variante	0,50	NA	NA	NA	Van Velzen et al. 2018
Prob. do fam. genótipo positivo ser diagnosticado com CMPH	**	**	**	Beta	APÊNDICE B
Prob. do fam. do probando negativo ser diagnosticado com CMPH	**	**	**	Beta	APÊNDICE B
Prob. do fam. do acompanhamento padrão ser diagnosticado com CMPH	**	**	**	Beta	APÊNDICE B
Prob. do fam. sem diag. de CMPH morrer	**	**	**	Beta	APÊNDICE C
Prob. do fam. com diag. de CMPH morrer (8 e 19 anos)	0,0039	0,0018	0,0065	Beta	APÊNDICE C
Prob. do fam. com diag. de CMPH morrer (20 e 29 anos)	0,0039	0,0018	0,0065	Beta	APÊNDICE C
Prob. do fam. com diag. de CMPH morrer (30 e 39 anos)	0,0022	0,00059	0,0047	Beta	APÊNDICE C
Prob. do fam. com diag. de CMPH morrer (40 e 49 anos)	0,0066	0,0035	0,0112	Beta	APÊNDICE C
Prob. do fam. com diag. de CMPH morrer (50 e 59 anos)	0,0195	0,0112	0,0284	Beta	APÊNDICE C
Util. fam. com TG negativo	***	***	***	Gamma	Tabela 2
Util. fam. com TG positivo sem diag. de CMPH	***	***	***	Gamma	Tabela 2
Util. fam. sem TG	***	***	***	Gamma	Tabela 2
Util. fam. com CMPH	***	***	***	Gamma	Tabela 2
Custo TG probando	R\$ 1.545,36	R\$1.235,61	R\$ 2.150,15	Gamma	Tabela 10
Custo TG fam.	R\$ 414,73	R\$ 337,53	R\$ 615,54	Gamma	Tabela 9
Custo do aconselhamento genético	R\$ 280,00	NA	NA	NA	APÊNDICE MM
Custo rastreio clínico do fam.	R\$ 260,43	NA	NA	NA	APÊNDICE OO
Custo anual do tratamento do fam. com CMPH	R\$ 386,33	NA	NA	NA	APÊNDICE OO

Legenda: CMPH: Cardiomiopatia hipertrófica; Prob. – Probabilidade; fam. – familiar; TG – teste genético; Diag – Diagnóstico; **a probabilidade de o familiar evoluir com o fenótipo da CMPH varia de acordo com a faixa etária (APÊNDICE B), assim como a probabilidade de o familiar sem fenótipo morrer, considerada a mesma da população geral (APÊNDICE C); *** a utilidade corrigida para cada estado de saúde e faixa etária está na tabela 2; NA – Não avaliado.

O custo do teste genético de primeira geração por familiar foi estimado em R\$ 414,73, conforme tabela 9.

Tabela 9 - Custo do exame de primeira geração

Item de Custo	Medida pontual (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite Superior (R\$)	Apêndice
Transporte e coleta	36,32	27,95	40,93	APÊNDICE J JAPÊNDICE J
Depreciação (equipamento*)	8,77	6,80	10,86	APÊNDICE K KAPÊNDICE K
Manutenção (equipamento)	5,41	4,85	7,34	APÊNDICE M
Insumos por exame	338,24	278,62	523,83	APÊNDICE T
Insumos do laboratório	5,06	3,93	6,08	APÊNDICE U
RH - equipe administrativa	1,00	0,91	1,08	APÊNDICE Y
RH - equipe laboratório	4,24	3,55	4,93	APÊNDICE Y
RH - equipe laudo	9,57	6,84	12,30	APÊNDICE Y
Software para laudo	0,14	0,06	0,21	APÊNDICE FF
Custo administrativo	6,00	4,00	7,99	APÊNDICE LL
Total por exame - Sanger	414,73	337,53	615,55	

Legenda: Depreciação (equipamento*) – referente a depreciação dos equipamentos utilizados na área administrativa, no laboratório e para laudo; RH – Recursos Humanos; Sanger: refere-se ao teste genético de primeira geração.

O custo do teste genético de segunda geração do probando foi estimado em R\$ 1.545,36, conforme tabela 10.

Tabela 10 - Custo do exame de segunda geração

Item de Custo	Medida pontual (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite Superior (R\$)	Apêndice
Transporte e coleta	36,32	27,95	40,93	APÊNDICE J
Depreciação (equipamento*)	12,10	9,65	14,60	APÊNDICE L
Depreciação (informática)	0,35	0,21	0,56	APÊNDICE GG
Manutenção (Equipamento)	11,99	9,23	14,76	APÊNDICE N
Insumos por exame	1.260,93	1.014,15	1.806,39	APÊNDICE V - APÊNDICE W
Recursos Humanos	64,60	48,49	80,71	APÊNDICE CC
Software para laudo	149,21	119,36	179,05	APÊNDICE EE
Custo administrativo	9,86	6,57	13,15	APÊNDICE LL
Insumos do laboratório	1,74	1,49	1,97	APÊNDICE X
Total por exame - NGS	1.545,36	1.235,61	2.150,15	

Legenda: Depreciação (equipamento*) – referente a depreciação dos equipamentos utilizados na área administrativa e no laboratório; Depreciação informática – referente a depreciação apenas dos computadores utilizados para laudar os exames; NGS: *Next Generation Sequency* refere-se ao teste genético de segunda geração.

A estratégia com o teste genético apresentou maior eficácia, com ganho incremental de 0,84 QALY por familiar, e uma economia potencial de R\$ 613,69 por

familiar, portanto, é considerada uma estratégia dominante (*cost saving*), conforme tabela 11.

Tabela 11 - Razão de custo efetividade incremental

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Acompanhamento padrão	6.768.669,36	35.819,46			
Teste genético	6.154.977,18	36.655,84	-613.692,18	836,37	- 733,75 (dominante)

Legenda: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: *quality adjusted life-years*.

Na análise de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros com maior impacto na RCEI foram as utilidades (utilidade do familiar que não realizou o exame genético, utilidade do doente, utilidade do familiar genótipo positivo e utilidade do familiar genótipo negativo), como evidenciado na figura abaixo.

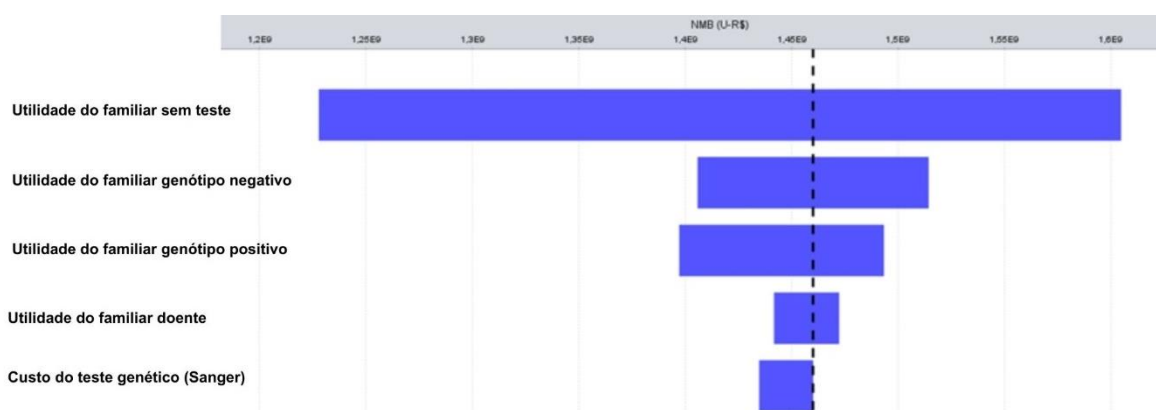


Figura 12 - Parâmetros com maior impacto no modelo na análise determinística

Na análise de sensibilidade probabilística, apresentada na figura 13, aproximadamente 74% das simulações ficaram no quadrante inferior direito, estratégia mais barata e mais efetiva, enquanto 26% se encontram no quadrante inferior esquerdo, representando a estratégia mais barata e menos efetiva. Por ser considerada uma estratégia *cost saving*, o teste genético foi a estratégia preferencial em todos os limiares de disposição a pagar.

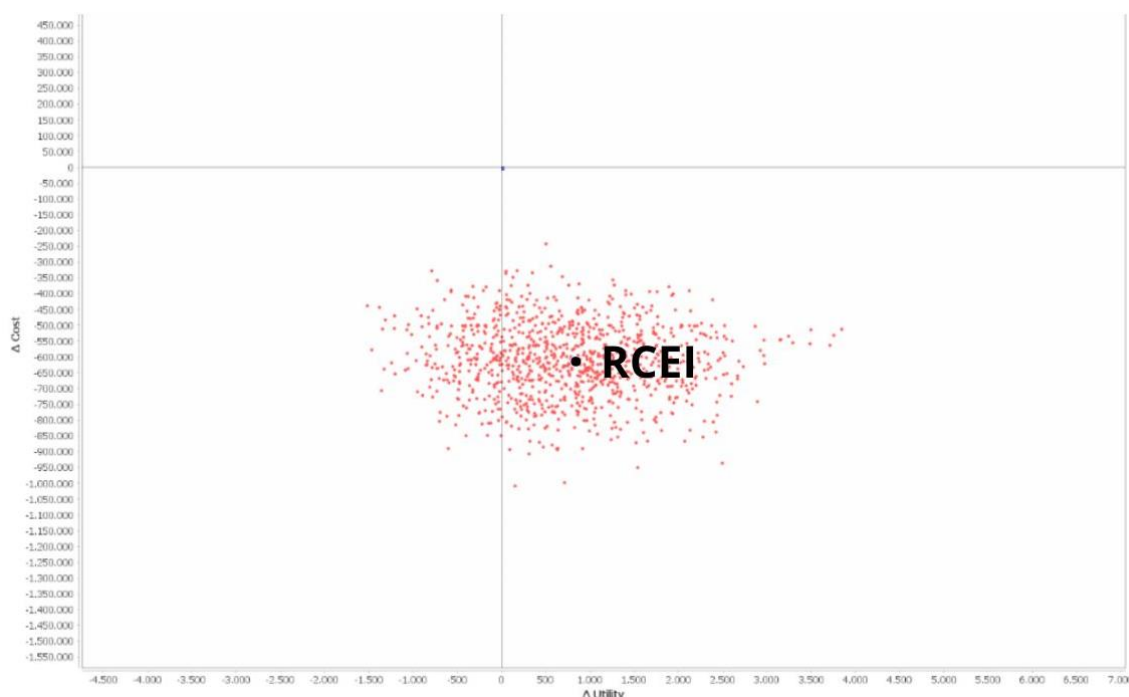


Figura 13 – Análise probabilística da Razão de Custo-Efetividade Incremental
 Legenda: RCEI: Razão de Custo-efetividade incremental

Além da avaliação de custo-efetividade, foi possível observar também a economia de recursos em saúde com a inclusão do teste genético para orientar o rastreio clínico. No cenário alternativo, 20,91% dos familiares (genótipo negativo) deixarão de realizar o rastreio clínico periódico. Em média serão realizados 17,62 (17,03-18,17) rastreios clínicos por familiar do grupo intervenção em comparação com 22,23 (22,18-22,28) por familiar do grupo prática atual, sendo estimada uma redução de 9,23 (10,30-8,22) consultas e 4,62 (5,15-4,11) ecocardiogramas transtorácicos e eletrocardiogramas por familiar testado. A densidade do número de ecocardiogramas realizados com cada uma das estratégias na coorte com 1000 familiares do probando com CMPH pode ser observada na figura abaixo.

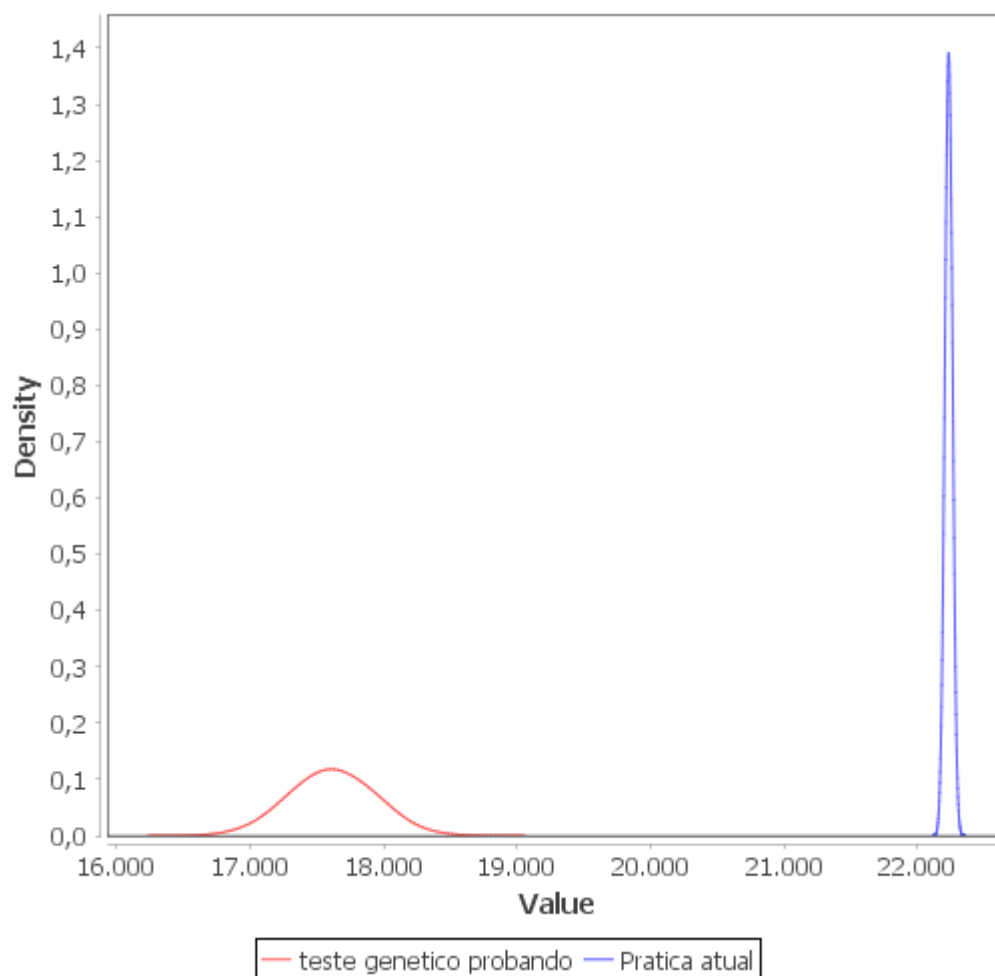


Figura 14 - Ecocardiogramas realizados nas coortes

Legenda: Teste genético do probando é considerado o cenário alternativo, onde os testes genéticos estão disponíveis e prática atual é o cenário onde os testes genéticos não estão disponíveis. A densidade, se refere a quantidade de ecocardiogramas realizados em cada uma das coortes. Cada coorte avaliou 1.000 familiares de primeiro grau do probando com cardiomiopatia hipertrófica.

6. DISCUSSÃO

Este estudo propõe que a inclusão do teste genético para orientar o rastreamento clínico dos familiares na CMPH resulta em uma otimização dos recursos dentro do sistema de saúde público. O uso do teste genético permite a identificação dos indivíduos com risco aumentado de desenvolver a doença, direcionando os recursos médicos de forma mais eficiente. Esta abordagem não apenas oferece benefícios econômicos e de otimização de recursos, ao evitar a realização de exames complementares desnecessários, mas também tem o potencial de contribuir com o planejamento familiar e profissional destes indivíduos. Além disso, o teste genético negativo pode reduzir a carga psicológica associada ao rastreamento por toda a vida^{91,92}. Portanto, a principal vantagem do teste genético na CMPH é para os familiares, pela

possibilidade de liberar aproximadamente 50% dos familiares do probando genótipo positivo do rastreo clínico, além de auxiliar no diagnóstico precoce daqueles familiares genótipo positivo com características limítrofes^{11,26,93}. Apesar do teste genético para a CMPH não estar incorporado ao SUS, outros países, como Holanda, Reino Unido e Austrália, já oferecem o teste genético no sistema público de saúde^{7,12,94}.

Diferentes modelos econômicos avaliaram a RCEI do teste genético associado ao rastreo clínico na CMPH no contexto internacional. Um estudo realizado na Austrália avaliou a inclusão do teste genético no rastreo de familiares maiores de 18 anos. Todos os familiares diagnosticados com CMPH foram avaliados quanto ao risco de morte súbita cardíaca, e, para prevenção primária, foi indicado o cardiodesfibrilador implantável naqueles considerados de alto risco. Apesar do aumento de cardiodesfibrilador implantável na estratégia com teste genético, esta avaliação apresentou uma RCEI de AUD\$ 785,00 (R\$ 2.535,55) por QALY quando foram avaliados quatro familiares por probando, permanecendo custo-efetiva mesmo no cenário considerado mais caro, onde foi avaliado apenas um familiar por probando⁹⁵.

Outra análise de custo-efetividade, realizada no Reino Unido em 2007, comparou a estratégia de incluir o teste genético no rastreo clínico de até três familiares (com 18, 20 e 22 anos) do probando com CMPH. Os familiares diagnosticados com CMPH foram avaliados quanto ao risco de morte súbita cardíaca, que quando elevado, foi indicado o cardiodesfibrilador implantável. Este modelo apresentou uma RCEI de £14.397,00 (R\$ 89.961,09) por anos de vida ganho, sendo considerada uma estratégia custo-efetiva⁹⁶.

Nos Estados Unidos, um estudo observacional realizado a partir de 2004, na perspectiva do *Medicare*, acompanhou 2.912 probandos, dos quais 920 apresentaram uma variante patogênica ou provavelmente patogênica no teste genético. Os familiares de primeiro grau (1.581) dos probandos genótipo positivo realizaram o teste genético para verificar a presença da variante. O custo do teste genético para cada familiar foi estimado em US\$ 400,00 (R\$ 1.980,68), enquanto o custo de cada rastreo clínico foi de US\$ 150,00 (R\$ 742,75). A inclusão do teste genético permitiu liberar os familiares genótipo negativo do rastreo clínico, resultando em uma economia de US\$ 0,7 milhão (R\$ 3.466.190,00),

aproximadamente US\$ 1.000,00 (R\$ 4.951,70) por familiar em risco. Além disso, 0,4% dos probandos foram diagnosticados com doença de Fabry, e se beneficiam da mudança do tratamento com reposição enzimática⁹⁷.

Na Espanha, outro estudo observacional realizado entre 2008 e 2011, envolvendo 171 probandos e 228 familiares, estimou o impacto econômico de incluir o teste genético no rastreio clínico dos familiares. O custo do teste genético foi de €\$1.608,00 (R\$ 7.962,33) para o teste genético do probando e de €\$ 215,00 (R\$ 1.064,61) para o do familiar. Cerca de 53% dos familiares eram genótipo negativo, o que resultou em uma economia de €\$ 300.913,00 (R\$ 1.490.030,90) pela interrupção do rastreio clínico destes familiares, o equivalente a cerca de €\$ 3.167,00 (R\$ 15.682,03) por familiar⁹⁸.

Apesar dessa estratégia identificar os familiares com genótipo negativo e liberá-los do rastreio, é importante reconhecer que nem todos os familiares com genótipo positivo irão evoluir com a doença ao longo de sua vida, devido a penetrância incompleta. Esta variabilidade pode ocorrer pela influência de modificadores ambientais, como idade, sexo, hipertensão, estilo de vida, bem como modificadores genéticos adicionais, que podem afetar a expressão da variante de interesse. Algumas pesquisas já identificaram penetrâncias diferentes para variantes específicas, e espera-se que, no futuro, o risco de o familiar genótipo positivo desenvolver a CMPH possa ser estimado com maior precisão, o que permitirá uma conduta individualizada para o rastreio^{93,99,100}.

Na avaliação em cascata, uma das principais dificuldades reside em estimar o número de familiares que farão o teste genético por probando. O modelo econômico elaborado por Ingles e colaboradores avaliou em média 3,14 (0-14) familiares por probando⁹⁵, embora um estudo observacional no mesmo país evidenciou que o tamanho médio das famílias com CMPH era de 7,6 ($\pm 2,5$) indivíduos, entretanto, apenas 2,7 ($\pm 1,9$) familiares por probando realizaram o rastreio clínico⁶⁴. Na Holanda, em média, 2,42 familiares por probando foram rastreados, apesar de haver, em média, 6,4 familiares elegíveis por probando. Outros estudos observacionais rastrearam entre 2,3 e 2,8 familiares por probando^{98,101-103}. Neste estudo foi previsto o rastreio de quatro familiares por probando, próximo ao número de familiares avaliados nos demais estudos⁶⁰.

Em relação a aderência, uma metanálise evidenciou que menos da metade dos probandos e 75% dos familiares realizam o teste genético³⁴. A maioria dos estudos indicam também uma baixa aderência dos familiares ao rastreio, sugerindo uma lacuna no acompanhamento¹⁰⁴. Além disso, o início do rastreio da família depende diretamente do probando, sendo recomendado a disponibilização de cartilhas explicativas para facilitar a comunicação e compreensão destes familiares sobre a doença. Uma abordagem alternativa seria a participação da família no aconselhamento genético do probando, se este assim desejar²⁷. Uma pesquisa sobre doenças genéticas evidenciou que mais da metade dos participantes concordam que os familiares possuem direito de serem informados sobre a possibilidade de herdarem uma doença genética e apenas 2% não desejavam compartilhar esta informação com seus familiares¹⁰⁵.

O único estudo identificado na revisão rápida sistematizada em relação a utilidade dos probandos com CMPH e seus familiares foi realizado na Austrália, utilizando o questionário SF-6D. É importante destacar que o peso dado a cada atributo pode variar entre os países, possivelmente devido a diferenças econômicas, culturais e sociais. A revisão de Wang e colaboradores evidenciou que, na Austrália, o maior peso é dado à dimensão dor, seguida pela capacidade funcional, saúde mental, vitalidade, função social e limitação global. Já no Brasil, o maior peso é atribuído à capacidade funcional, seguida pela dor, saúde mental, função social, limitação global e vitalidade¹⁰⁶.

Não foram identificados estudos que avaliem a qualidade de vida na população pediátrica utilizando os questionários EQ-5D ou SF-6D. No entanto, um estudo utilizando o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) identificou que as crianças com diagnóstico de CMPH apresentaram escores de qualidade de vida menores, quando comparados a crianças saudáveis ou com história familiar de CMPH (genótipo positivo ou sem teste genético). Por outro lado, crianças com história familiar não apresentavam diferenças significativas em nenhuma das dimensões avaliadas (física, emocional, social e escolar)¹⁰⁷.

Outro estudo explorou a perspectiva das famílias em relação ao rastreio genético na CMPH e observou que 77% dos pais entrevistados afirmaram que o exame deveria ser feito antes dos dez anos. Este estudo não identificou impacto negativo em relação ao resultado do exame²⁵, uma vez que os sentimentos

relacionados à criança doente independem do resultado do teste genético, pois este não influencia o tratamento¹⁰⁸.

Em relação as doenças genéticas na infância, um estudo realizado no Canadá, utilizou a técnica de experimento de escolha discreta (DCE) para entrevistar pais de crianças com doença genética em relação a diferentes tipos de exames (genoma, exoma, painel genético, combinação de exames laboratoriais e de imagem). Foram considerados os seguintes atributos: Diagnóstico da doença, capacidade do diagnóstico modificar o estilo de vida da criança negativamente ou levar à discriminação, doença com prognóstico reservado, capacidade de modificar o tratamento de maneira positiva ou permitir acesso a um tratamento específico, custo do exame e tempo de espera pelo resultado. O estudo identificou que os pais preferem o exoma, estando dispostos a pagar CAD\$ 6.590,00 (R\$ 24.241,97) e esperar até 5,2 anos para realizar este exame, evidenciando a preferência da família pelos testes genéticos em comparação aos exames laboratoriais ou de imagem¹⁰⁹.

Outro DCE, conduzido no Reino Unido, teve como objetivo avaliar a preferência dos profissionais de saúde especializados em cardiomiopatias e solicitantes de teste genético. Este estudo evidenciou a preferência dos entrevistados pelo painel genético, ao invés do exoma ou genoma. Os participantes estavam dispostos a pagar £117,00 (R\$ 731,09) para aumentar em 1% a detecção de variantes patogênicas e £32,00 (R\$ 199,96) para reduzir em 1% a detecção de variantes de significado incerto. Essas preferências são relevantes, uma vez que o acesso ao teste genético pelo probando ou familiar depende da solicitação do exame por um profissional de saúde¹¹⁰.

Os probandos sem história familiar da doença e sem variante patogênica ou provavelmente patogênica no teste genético apresentam características clínicas sugestivas de uma patogênese diferente. A CMPH não familiar ocorre em cerca de 40% dos probandos e apresenta evolução clínica favorável, com início tardio da doença e maior sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores⁶⁴. Por outro lado, os probandos com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas identificadas, apresentam uma risco duas vezes maior de eventos adversos, como fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, quando comparados àqueles sem variante identificada²⁸.

Como a redução da mortalidade na CMPH está diretamente relacionada ao tratamento. A realização do teste genético e o rastreamento clínico adequado podem contribuir para redução do subdiagnóstico. Estima-se que apenas 13% dos pacientes com CMPH tenham sido diagnosticados nos EUA, restando cerca de 650 mil doentes sem diagnóstico e sem acompanhamento adequado¹¹¹.

Mulheres, pretos e minorias desfavorecidas fazem parte da população menos diagnosticada. O subdiagnóstico pode ser atribuído a dificuldades relacionadas ao transporte, emprego, seguro saúde e local de moradia, que representam barreiras ao acesso aos serviços de saúde. Indivíduos pertencentes a essas minorias apresentam menor aderência ao rastreamento e menor probabilidade de serem encaminhados para especialistas e tratamentos especializados, como cardiodesfibrilador implantável ou miectomia. Portanto, é relevante a elaboração e planejamento de políticas públicas de saúde específicas para estes grupos, com o objetivo de aumentar o acesso a saúde de qualidade e reduzir a iniquidade¹¹¹⁻¹¹⁶.

O estudo CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) revelou uma prevalência de CMPH duas vezes maior em indivíduos pretos em comparação com brancos, quando rastreados com ecocardiograma transtorácico¹¹⁴. No entanto, a coorte do registro ShaRE, também realizado nos Estados Unidos e, que acompanhou 2.467 pacientes com CMPH, apenas 8,3% da coorte eram pretos. Os pacientes pretos, quando comparados aos brancos, foram diagnosticados em idade mais jovem (36,5 [±18,2] anos x 41,9 [±20,2] anos, $p < 0,001$), apresentavam maior prevalência de insuficiência cardíaca classe funcional III/IV da NYHA (22,6% x 15,8%, $p = 0,001$) e menor frequência de variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas identificadas nos testes genéticos (26,1% x 40,5%, $p = 0,006$). Além disso, os pacientes pretos apresentavam mais variantes de significado incerto, quando comparado aos brancos, sugerindo uma baixa representatividade de pretos nos bancos de dados genéticos de referência¹¹⁷. É provável que as iniquidades em saúde entre as minorias aumentem à medida que o tratamento de precisão avance. Portanto, uma maior representativa desses grupos nas bases de dados genéticos é essencial para reduzir a iniquidade e o risco de classificação incorreta das variantes.

Existem incertezas em relação à interpretação das variantes genéticas que causam a doença, sendo indicado que a avaliação das variantes patogênicas e

provavelmente patogênicas seja feita em um serviço especializado. Estima-se que o teste genético do probando apresente entre um e três por cento de achados incidentais ou secundários¹¹⁸, estas são informações inesperadas e sem relação com a hipótese diagnóstica inicial, mas que são consideradas clinicamente relevantes¹¹⁹. Atualmente, a *American College of Medical Genetics (ACMG)*³² recomenda reportar variantes presentes em 78 genes, os indivíduos submetidos ao teste genético devem ser orientados em relação a esta possibilidade, com avaliação de seu interesse em receber as informações referentes a estes achados. Diversas pesquisas evidenciaram que a maioria dos entrevistados desejam receber estas informações^{105,120,121}.

Os estudos de microcusteio são considerados a melhor abordagem para estimar o custo real de uma tecnologia para o sistema de saúde, quando ainda não existe dado sobre seu custo disponível. No entanto, eles apresentam algumas limitações, como a falta de padronização dos métodos de coleta de dados de custo e as especificidades de cada instituição, o que pode dificultar a generalização e comparação dos resultados obtidos¹⁶. Porém, é importante que estes estudos forneçam, de forma precisa e transparente, o inventário dos insumos utilizados em cada etapa, o que permite comparar os recursos e custos de diferentes tecnologias¹²².

Neste microcusteio, os insumos foram os direcionadores de custo dos testes genéticos de primeira e de segunda geração, correspondendo a aproximadamente 82% do custo total do exame para ambos. Este achado é semelhante ao identificado na revisão sistemática de Gonzalez e colaboradores, que incluiu sete estudos sobre custo do diagnóstico genético pelo método de microcusteio, realizados entre 2015 e 2018, em 6 países e, evidenciou que os insumos (preparação da amostra, kits de sequenciamento, reagentes e componentes plásticos) também representaram o maior componente de custo do sequenciamento, variando entre 68% ,nas doenças raras com avaliação realizada em trio, e 78%, em pacientes com câncer¹²³. Além disso, é importante destacar que os custos relacionados aos equipamentos, assim como dos insumos podem reduzir ao longo do tempo, devido a entrada de novas tecnologias^{74,91}.

A oferta do teste genético por um laboratório central (*hub*), capaz de atender a todo o país, ao centralizar a realização dos testes em *hubs*, é possível aumentar a

eficiência do sistema, já que o custo por unidade do teste genético produzido tende a diminuir à medida que aumenta o volume de exames realizados por unidade de tempo¹⁶, o que resulta em economia de escala, com redução do custo médio por exame⁹¹. Além disso, permite concentrar a mão de obra altamente especializada e equipamentos de alto custo em um único centro. Esta estratégia permite ampliar a oferta do exame para todo o país, inclusive a pequenos municípios, reduzindo a iniquidade em saúde⁹¹.

As principais limitações desse estudo são:

Este estudo não avaliou o efeito de transbordamento ou *spillover* do teste genético. É importante reconhecer que este exame pode levar a mudanças comportamentais e a modificação de fatores de risco, potencialmente levando a melhora da qualidade de vida. Além disso, o resultado do teste genético pode auxiliar no planejamento familiar e profissional do indivíduo, impactando não apenas no indivíduo testado, mas também em seus descendentes^{94,103,124,125}.

Apesar do teste genético permitir realizar um diagnóstico alternativo em cinco a 10% dos probandos com fenótipo de CMPH⁵, este impacto não foi considerado neste estudo, entretanto, o diagnóstico diferencial permitiria o tratamento adequado da doença, o que pode resultar em melhora da qualidade de vida e dos desfechos em saúde para estes pacientes⁹⁷.

Não foi considerado os custos e os benefícios para o probando, familiares ou para o sistema de saúde do retorno dos achados incidentais. Estimar o impacto econômico destes achados para o sistema de saúde ainda representa um desafio, sendo necessário estudos futuros para identificar as consequências em saúde relacionadas ao retorno desses achados incidentais¹²⁶.

Não foi previsto a reavaliação das variantes genéticas ao longo do tempo. Os custos e potenciais benefícios da reanálise do sequenciamento genético, com o objetivo de identificar e reclassificar novas variantes são incertos, e por este motivo não foram incluídos neste estudo¹²⁷.

O efeito em cascata não foi contemplado no modelo, portanto, o teste genético seria oferecido apenas aos familiares de primeiro grau do probando, mas seu uso pode ser expandido à medida que esses familiares de primeiro grau são identificados como genótipo positivo. Isso significa que a avaliação pode ser

estendida aos familiares de segundo grau do probando, que também apresentam risco de desenvolver CMPH¹⁰¹.

Em relação a aderência, este estudo considerou condições ideais, onde haveria 100% de aderência, porém, os benefícios observados dependem da aderência e da capacidade de manter o rastreamento clínico dos familiares. Estes benefícios podem ser limitados quando nenhum dos familiares realiza o rastreamento clínico⁹¹.

Os dados de utilidade, que apresentam maior impacto na RCEI, de acordo com a análise determinista, não são nacionais e sim oriundos de um estudo realizado com a população australiana, sendo utilizado um fator de correção para minimizar as diferenças de peso de cada atributo.

A estimativa do frete foi realizada com base em três orçamentos diferentes do envio de apenas uma unidade por vez, mas é possível outros tipos de contratos para demandas maiores, o que resultaria em um menor valor por exame. Este frete foi estimado até a capital de cada estado, já que o restante do percurso pode ser realizado em conjunto com outros insumos, que já são distribuídos de rotina para cada município.

7. CONCLUSÃO

Esta avaliação de custo-utilidade evidenciou que o rastreamento clínico dos familiares do probando com CMPH, quando guiado pelo teste genético, promove uma economia financeira e de recursos, e aumenta a eficiência do sistema de saúde. Os custos dos testes genéticos (NGS e Sanger), estimados por microcusteio na perspectiva de um hospital federal, podem servir como um parâmetro útil para definição do reembolso do procedimento, se este for incorporado ao SUS.

REFERÊNCIAS:

1. Bazan SGZ, Oliveira GO de, Silveira CF da SMP da, Reis FM, Malagutte KNDS, Tinasi LSN, et al. Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov 18;115(5):927–35.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):e159–240.
3. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2018 May;6(5):364–75.
4. Libby P, Professor of Medicine M, Bonow RO, Goldberg Distinguished Professor of Cardiology L, Mann DL, Tomaselli GF, et al. HEART DISEASE A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE. 2022.
5. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 35, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2014. p. 2733–79.
6. Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, Natoli JL, et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-Analysis. Vol. 9, *Open Heart.* BMJ Publishing Group; 2022.
7. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, et al. Outcomes of Contemporary Family Screening in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Apr 1;11(4):e001896.
8. AUSTRALIA AGMSAC. Public Summary Document - Application no. 1599 - Genomic testing for the diagnosis of heritable cardiomyopathies. 2021.
9. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *EP Europace.* 2022 Sep 1;24(8):1307–67.
10. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021 May 26;
11. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.
12. Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cardiomyopathie Hypertrophique. 2021 Sep.
13. Ingles J, Semsarian C. The value of cardiac genetic testing. Vol. 24, *Trends in cardiovascular medicine.* 2014. p. 217–24.

14. Kasai-Brunswick TH, Campos DBP de, Braga AA, Silva RTB da, Sternick EB, Santos M da S, et al. National Network of Cardiovascular Genomics: Implementing Genetic Diagnosis in Cardiology in the Brazilian Unified Health System. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2023 Jul 10;3(1).
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília; 2014.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica : estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2023 Jul 11]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_microcusteio_avaliacoes_economicas.pdf
17. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2018;6(5):376–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2000686859&from=export>
18. Ingles J, Macciocca I, Morales A, Thomson K. Genetic Testing in Inherited Heart Diseases. Vol. 29, *Heart Lung and Circulation*. Elsevier Ltd; 2020. p. 505–11.
19. Butters A, Bagnall RD, Ingles J. Revisiting the Diagnostic Yield of Hypertrophic Cardiomyopathy Genetic Testing. Vol. 13, *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E002930.
20. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Sep 1;111(3):436–539.
21. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; Portaria conjunta nº17 [Internet]. Brasília; 2020 Nov [cited 2022 Jul 4]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
22. Burns C, Bagnall RD, Lam L, Semsarian C, Ingles J. Multiple Gene Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Next-Generation Sequencing. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Aug 1;10(4).
23. Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, Veselka J. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
24. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015 May;17(5):405–24.
25. Popa-Fotea NM, Cojocaru C, Scafa-Udriste A, Micheu MM, Dorobantu M. The multifaced perspectives of genetic testing in pediatric cardiomyopathies and channelopathies. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–21.
26. Cernat A, Hayeems RZ, Prosser LA, Ungar WJ. Incorporating cascade effects of genetic testing in economic evaluation: A scoping review of methodological challenges. Vol. 8, *Children*. MDPI AG; 2021.

27. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, Michels M, Olivotto I, Day SM, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: A review. Vol. 2, *JAMA Cardiology*. American Medical Association; 2017. p. 1153–60.
28. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–98.
29. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisselbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(6):727–37.
30. Nussbaum, McInnes, Willard. Thompson & Thompson - *Genética Médica*. 7th ed. Elsevier; 2008. 1–1514 p.
31. Caleshu C, Day S, Rehm HL, Baxter S. Use and interpretation of genetic tests in cardiovascular genetics. *Heart*. 2010 Oct;96(20):1669–75.
32. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2018 Sep;20(9):899–909.
33. Bonner C, Spinks C, Semsarian C, Barratt A, Ingles J, McCaffery K. Psychosocial Impact of a Positive Gene Result for Asymptomatic Relatives at Risk of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Genet Couns*. 2018 Sep 1;27(5):1040–8.
34. Cirino AL, Harris SL, Murad AM, Hansen B, Malinowski J, Natoli JL, et al. The uptake and utility of genetic testing and genetic counseling for hypertrophic cardiomyopathy—A systematic review and meta-analysis. *J Genet Couns*. 2022 Dec 1;31(6):1290–305.
35. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Estabrooks Hahn S, Strecker MN, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns*. 2006 Apr 19;15(2):77–83.
36. Borsari W, Davis L, Meiers E, Salberg L, Barbara McDonough. Living with hypertrophic cardiomyopathy: a patient's perspective. *Future Cardiol*. 2022 Jan;18(1):43–50.
37. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. Vol. 26, *Nature Biotechnology*. 2008. p. 1135–45.
38. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors (DNA polymerase/nucleotide sequences/bacteriophage 4X174). Vol. 74. 1977.
39. Mariano D. Tipos de cobertura em sequenciamento genômico. In: *BIOINFO - Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional*. Alfahelix; 2021.
40. Rizzo JM, Buck MJ. Key principles and clinical applications of 'next-generation' DNA sequencing. Vol. 5, *Cancer Prevention Research*. 2012. p. 887–900.
41. Bennett ST, Barnes C, Cox A, Davies L, Brown C. Toward the \$1000 human genome. Vol. 6, *Pharmacogenomics*. 2005. p. 373–82.
42. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*. 2021 Nov 1;82(11):801–11.

43. Beck TF, Mullikin JC, Biesecker LG. Systematic evaluation of sanger validation of next-generation sequencing variants. *Clin Chem*. 2016 Apr 1;62(4):647–54.
44. Woo JS, Lu DY. Procurement, Transportation, and Storage of Saliva, Buccal Swab, and Oral Wash Specimens. In 2019. p. 99–105.
45. Smith P, Mogyoosy Z. The main methodological issues in costing health care services. A literature review. 2005.
46. BRASIL. Ministério da Saúde. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Brasília; 2022.
47. Neumann P, Ganiats T, Russell L, Sanders G, Siegel J. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Neumann PJ, Ganiats TG, Russell LB, Sanders GD, Siegel JE, editors. Oxford University Press; 2016.
48. Tan S. Microcosting in Economic Evaluations: Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability. 2009.
49. Phillips C. Health Economics: An Introduction for Health Professionals. Phillips CJ, editor. Wiley; 2005.
50. Quintanilha T. Estimativa do custo dos serviços de Enfermagem em Unidade de Terapia Intensiva por metodologia de micro custeio top-down versus bottom-up. [Ribeirão Preto]; 2019.
51. Escudero G, Valverde S, Quevedo J, Telez I, Osorio A, Arenas L, et al. INFORME TÉCNICO PARA LA ESTIMACIÓN DE COSTOS DE INTERVENCIONES MÉDICAS EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS) GRUPO DE TRABAJO PARA LA PROPUESTA DE PRESTACIONES MÉDICAS DE TRANSFERENCIA DE COSTOS INSTITUCIONALES . 2005.
52. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th ed. Oxford; 2015. 1–464 p.
53. BRASIL. INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 1.700, DE 14 DE MARÇO DE 2017 [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 11]. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/instrucao-normativa-n-1-700-de-14-de-marco-de-2017-20479996>
54. LENZ-ALCAYAGA R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. *Rev Med Chil*. 2010 Sep;138.
55. Brasil; Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília; 2010.
56. Brasil. Resolução Conselho Nacional de Saúde n°510. Brasilia, DF; 2016 Apr.
57. Brasil. Resolução Conselho Nacional de Saúde n° 466. Brasilia, DF; 2012 Dec.
58. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, Mathew J, George K, Wilson J, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jul 8];40(45):3672–81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz396>
59. Ward Z. Amua [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 12]. Available from: <https://github.com/zward/Amua>

60. FAMÍLIAS E FILHOS NO BRASIL Fatos e Números.
61. Vermeer AMC, Clur SAB, Blom NA, Wilde AAM, Christiaans I. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children Who Are Mutation Positive. *J Pediatr*. 2017 Sep;188:91–5.
62. Rohatgi A. Webplotdigitizer: Version 4.6 [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
63. Mazzarotto F, Olivotto I, Boschi B, Girolami F, Poggesi C, Barton PJR, et al. Contemporary insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Toward a new era in clinical testing? Vol. 9, *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc.; 2020.
64. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Apr 1;10(2).
65. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
66. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. *Medical Decision Making*. 2016 Feb 22;36(2):253–63.
67. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. O questionário SF-6D Brasil: modelos de construção e aplicações em economia da saúde. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(4):409–14.
68. Cruz LN, Comey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D Value Set for a Population-Based Sample of Brazilians. *Value in Health*. 2011 Jul;14(5):S108–14.
69. Ingles J, Yeates L, Hunt L, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, et al. Health status of cardiac genetic disease patients and their at-risk relatives. *Int J Cardiol*. 2013;165(3):448–53.
70. Cruz LN, Comey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D Value Set for a Population-Based Sample of Brazilians. *Value in Health*. 2011 Jul;14(5):S108–14.
71. Ferraz MB, Nardi EP, Campolina AG. A Comparison of UK and Brazilian SF-6D Preference Weights When Applied to a Brazilian Urban Population. *Value Health Reg Issues*. 2019 Dec;20:21–7.
72. R Core Team. R: A Language and environment for statistical computing [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://cran.r-project.org>
73. Belgorodski N, Greiner M, Tolksdorf K, Schueller K, Flor M, Göhring L. riskDistributions: Fitting Distributions to Given Data or Known Quantiles version 2.1.2 [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=riskDistributions>
74. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, et al. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *GENETICS in MEDICINE* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41436->
75. Correios [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://www.correios.com.br/>
76. SuperFrete: calcular frete dos Correios e emitir com desconto [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://superfrete.com/>

77. Melhor Envio | Economize na gestão de fretes [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://melhorenvio.com.br/>
78. Entringer AP, Gomes MA de SM, Pinto M, Caetano R, Magluta C, Lamy ZC. Análise de custos da atenção hospitalar a recém-nascidos de risco: uma comparação entre Unidade Intermediária Convencional e Unidade Canguru. *Cad Saude Publica*. 2013 Jun;29(6):1205–16.
79. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2023 Jul 8]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
80. BRASIL. <https://www.gov.br/compras/pt-br> [Internet]. [cited 2023 Jul 11]. Available from: <https://www.gov.br/compras/pt-br>
81. Renem - FNS [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://portalfns.saude.gov.br/renem/>
82. NovaSeq 6000 System Specifications | Output, run time, and more [Internet]. [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/novaseq/specifications.html>
83. BRASIL. Tabela de Remuneração dos Servidores Públicos Federais Cíveis e dos Ex-Territórios — Portal do Servidor [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://www.gov.br/servidor/pt-br/observatorio-de-pessoal-govbr/tabela-de-remuneracao-dos-servidores-publicos-federais-civis-e-dos-ex-territorios>
84. Emedgene [Internet]. [cited 2023 Jul 11]. Available from: <https://www.illumina.com/products/by-type/informatics-products/emedgene.html>
85. Geneious - L3 Software [Internet]. [cited 2023 Jul 11]. Available from: <https://l3software.com.br/produto/geneious/>
86. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, et al. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genetics in Medicine*. 2020 Jan;22(1):85–94.
87. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
88. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina COVID-19)] para prevenção da COVID-19 [Internet]. Brasília; 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/>
89. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 1st ed. Editora MS; 2018. 1–121 p.
90. Ciabatti M, Fumagalli C, Beltrami M, Vignini E, Martinese L, Tomberli A, et al. Prevalence, causes and predictors of cardiovascular hospitalization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 1;318:94–100.
91. Daubner-Bendes R, Kovács S, Niewada M, Huic M, Drummond M, Ciani O, et al. Quo Vadis HTA for Medical Devices in Central and Eastern Europe? Recommendations to Address Methodological Challenges. *Front Public Health*. 2021 Jan 8;8.
92. Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services A literature review CHE.

93. Ingles J, Semsarian C. Family Matters. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Apr;11(4).
94. Stark Z, Boughtwood T, Phillips P, Christodoulou J, Hansen DP, Braithwaite J, et al. Australian Genomics: A Federated Model for Integrating Genomics into Healthcare. *The American Journal of Human Genetics*. 2019 Jul;105(1):7–14.
95. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012 Apr;98(8):625–30.
96. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: A cost-effectiveness model. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):926–35.
97. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genetics in Medicine*. 2015 Nov 1;17(11):880–8.
98. Cobo-Marcos M, Cuenca S, Gámez Martínez JM, Bornstein B, Ripoll Vera T, Garcia-Pavia P. Usefulness of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy in Real-world Practice. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013 Sep;66(9):746–7.
99. Hart MR, Biesecker BB, Blout CL, Christensen KD, Amendola LM, Bergstrom KL, et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genetics in Medicine*. 2019 May;21(5):1100–10.
100. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug;76(5):550–9.
101. Miller EM, Wang Y, Ware SM. Uptake of Cardiac Screening and Genetic Testing Among Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy Families. *J Genet Couns*. 2013 Apr 10;22(2):258–67.
102. Knight LM, Miller E, Kovach J, Arscott P, von Alvensleben JC, Bradley D, et al. Genetic testing and cascade screening in pediatric long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):106–12.
103. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Wilde AAM, van Langen IM. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Human Genetics*. 2008 Oct 14;16(10):1201–7.
104. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784–93.
105. Ballard LM, Horton RH, Fenwick A, Lucassen AM. Genome sequencing in healthcare: understanding the UK general public's views and implications for clinical practice. *European Journal of Human Genetics*. 2020 Feb 16;28(2):155–64.
106. Wang L, Poder TG. A systematic review of SF-6D health state valuation studies. *J Med Econ*. 2023 Dec 31;26(1):584–93.

107. Glotzbach K, May L, Wray J. Health related quality of life and functional outcomes in pediatric cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2018 Mar;48:26–35.
108. Ahimaz P, Sabatello M, Qian M, Wang A, Miller EM, Parrott A, et al. Impact of Genetic Testing for Cardiomyopathy on Emotional Well-Being and Family Dynamics: A Study of Parents and Adolescents. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Aug;14(4).
109. Marshall DA, MacDonald K V., Heidenreich S, Hartley T, Bernier FP, Gillespie MK, et al. The value of diagnostic testing for parents of children with rare genetic diseases. *Genetics in Medicine*. 2019 Dec;21(12):2798–806.
110. Buchanan J, Blair E, Thomson KL, Ormondroyd E, Watkins H, Taylor JC, et al. Do health professionals value genomic testing? A discrete choice experiment in inherited cardiovascular disease. *European Journal of Human Genetics*. 2019 Nov 1;27(11):1639–48.
111. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 16;379(7):655–68.
112. Ingles J, Johnson R, Sarina T, Yeates L, Burns C, Gray B, et al. Social determinants of health in the setting of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;184(1):743–9.
113. Amiya E. Social Inequalities in Non-ischemic Cardiomyopathies. Vol. 9, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
114. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):785–9.
115. Burns J, Jean-Pierre P. Disparities in the Diagnosis of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Narrative Review of Current Literature. *Cardiol Res Pract*. 2018 Oct 2;2018:1–6.
116. Ntusi NAB, Sliwa K. Associations of Race and Ethnicity With Presentation and Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec;78(25):2573–9.
117. Eberly LA, Day SM, Ashley EA, Jacoby DL, Jefferies JL, Colan SD, et al. Association of Race With Disease Expression and Clinical Outcomes Among Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2020 Jan 1;5(1):83.
118. Parisi MA, Caggana M, Cohen JL, Gold NB, Morris JA, Orsini JJ, et al. When is the best time to screen and evaluate for treatable genetic disorders?: A lifespan perspective. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2023 Mar 6;193(1):44–55.
119. Duthie K, Mierzwinski-Urban M. TECHNOLOGY REVIEW REPORT Genome-Wide Sequencing: Ethical Considerations 2.
120. Rahma AT, Abdullahi AS, Graziano G, Elbarazi I. The attitude and behaviors of the different spheres of the community of the United Arab Emirates toward the clinical utility and bioethics of secondary genetic findings: a cross-sectional study. *Hum Genomics*. 2023 Nov 6;17(1):98.
121. Viberg Johansson J, Langenskiöld S, Segerdahl P, Hansson MG, Hösterey UU, Gummesson A, et al. Research participants' preferences for receiving genetic risk information: a discrete choice experiment. *Genetics in Medicine*. 2019 Oct;21(10):2381–9.

122. Mordaunt DA, Stark Z, Santos Gonzalez F, Dalziel K, Goranitis I. Development of a microcosting protocol to determine the economic cost of diagnostic genomic testing for rare diseases in Australia. *BMJ Open*. 2023 Nov 29;13(11):e069441.
123. Gonzalez FS, Mordaunt D, Stark Z, Dalziel K, Christodoulou J, Goranitis I. Micro-costing diagnostic genomic sequencing: a systematic review. *Genetics in Medicine*. 2023 Jun;100829.
124. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Feb;4(1):81–90.
125. Peter M, Hammond J, Sanderson SC, Gurasashvili J, Hunter A, Searle B, et al. Participant experiences of genome sequencing for rare diseases in the 100,000 Genomes Project: a mixed methods study. *European Journal of Human Genetics*. 2022 May 1;30(5):604–10.
126. Vu M, Degeling K, Martyn M, Lynch E, Chong B, Gaff C, et al. Evaluating the resource implications of different service delivery models for offering additional genomic findings. *Genetics in Medicine*. 2021 Apr;23(4):606–13.
127. Ferket BS, Baldwin Z, Murali P, Pai A, Mittendorf KF, Russell H V., et al. Cost-effectiveness frameworks for comparing genome and exome sequencing versus conventional diagnostic pathways: A scoping review and recommended methods. *Genetics in Medicine*. 2022 Oct;24(10):2014–27.
128. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002 Mar;21(2):271–92.
129. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Cien Saude Colet*. 2011 Jul;16(7):3103–10.
130. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Cien Saude Colet*. 2011 Jul;16(7):3103–10.

APÊNDICE A - MODELO ECONÔMICO

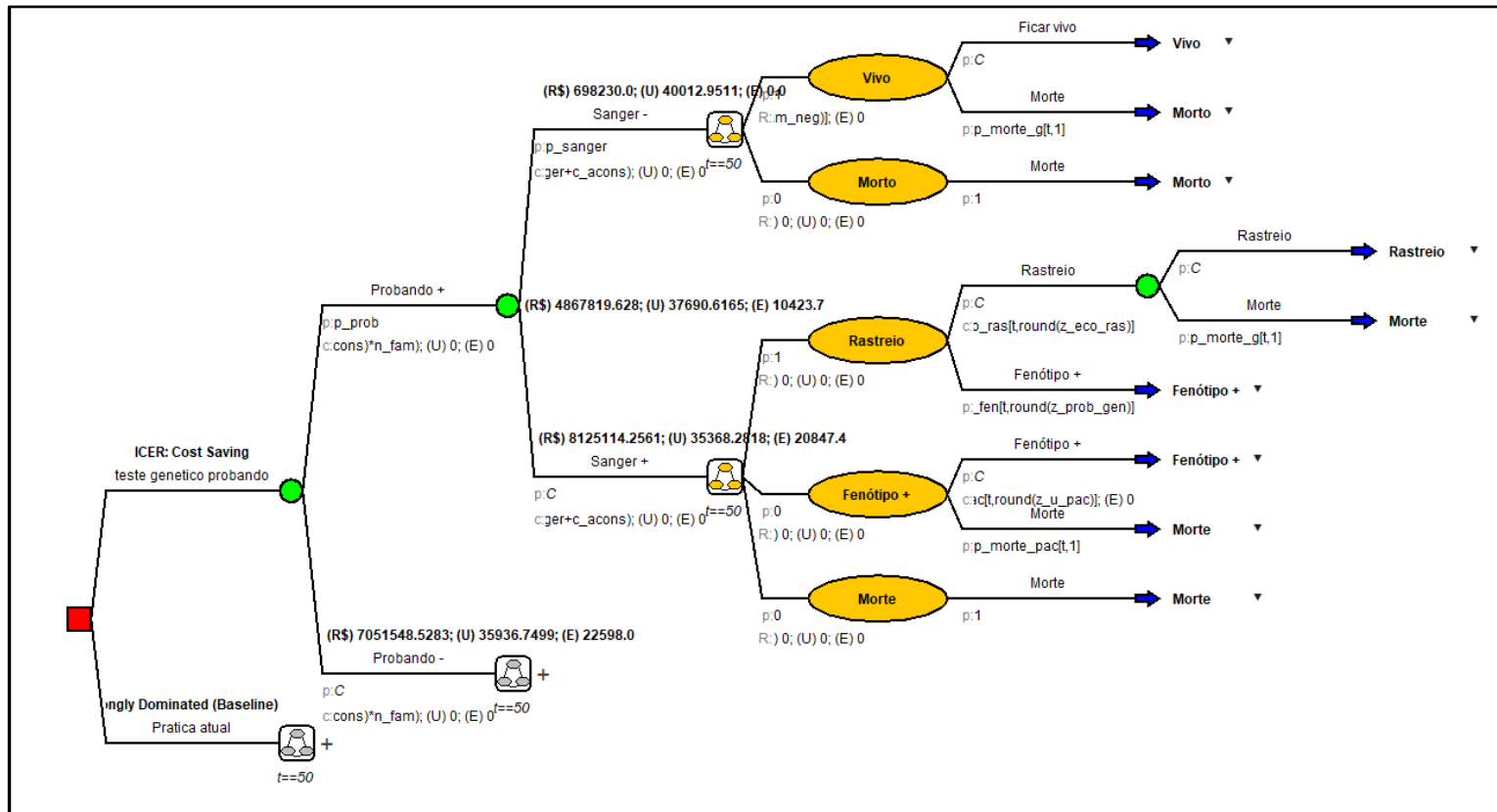


Figura - Modelo econômico elaborado

Legenda: Prática atual: Rastreo clínico periódico para os familiares de primeiro grau do probando CMPH; Cenário alternativo: Teste genético do probando: Todos os probandos farão o teste genético de segunda geração; Probando -: Probando fez o teste genético e foi negativo, os seus familiares de primeiro grau farão o rastreo clínico periódico. Probando +: Probando fez o teste genético e foi identificada variante patogênica ou provavelmente patogênica, os seus familiares farão o teste genético de primeira geração; Sanger -: Não foi identificada a variante no familiar (genótipo negativo), familiar não realiza o rastreo clínico e poderá permanecer no estado vivo ou evoluir para o estado óbito (mortalidade igual da população geral). Sanger +: Familiar apresenta a variante (genótipo positivo) e deve realizar o rastreo clínico periódico. Estado de Rastreo: Familiar genótipo positivo ou que não realizou o teste genético realiza o rastreo clínico periódico, Fenótipo +: Familiar recebe o diagnóstico de CMPH e inicia o acompanhamento da doença, Morte: Familiar evolui a óbito. Modelo elaborado com Amua versão 0.3.0.⁵⁹

APÊNDICE B - PENETRÂNCIA POR IDADE

Tabela – Probabilidade do diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica por idade

Idade (em anos)	Ciclo	P. fam.GP ser diagnosticado com CMPH (Pontual)	P. fam.GP ser diagnosticado com CMPH (Inferior)	P. fam.GP ser diagnosticado com CMPH (Superior)	P. fam. prob. GN ser diagnosticado com CMPH
8	0	0,042	0,042	0,000	0
9	1	0,010	0,010	0,022	0
10	2	0,003	0,003	0,006	0
11	3	0,003	0,003	0,006	0
12	4	0,005	0,005	0,011	0
13	5	0,002	0,002	0,004	0
14	6	0,002	0,002	0,004	0
15	7	0,000	0,000	0,000	0
16	8	0,000	0,000	0,000	0
17	9	0,000	0,000	0,000	0
18	10	0,000	0,000	0,000	0
19	11	0,000	0,000	0,000	0
20	12	0,005	0,005	0,012	0
21	13	0,013	0,013	0,027	0,0178
22	14	0,004	0,004	0,008	0
23	15	0,004	0,004	0,008	0
24	16	0,004	0,004	0,008	0
25	17	0,006	0,006	0,012	0
26	18	0,006	0,006	0,012	0
27	19	0,003	0,003	0,006	0
28	20	0,001	0,001	0,002	0
29	21	0,001	0,001	0,002	0
30	22	0,007	0,007	0,015	0
31	23	0,004	0,004	0,008	0
32	24	0,004	0,004	0,008	0

Legenda: P.-Probabilidade; CMPH: Cardiomiopatia hipertrófica; Fam. GP: Familiar que fez o teste genético de primeira geração e foi identificada uma variante, Fam.prob.GN: Familiar do probando que realizou o teste genético de segunda geração e não apresentou variante patogênica ou provavelmente patogênica.

Continuação Tabela - Probabilidade do diagnosticado da cardiomiopatia hipertrófica por idade

Idade (em anos)	Ciclo	P. fam.GP ser diagnosticado com CMPH (Pontual)	P. fam.GP ser diagnosticado com CMPH (Inferior)	P. fam.GP ser diagnosticado com CMPH (Superior)	P. fam. prob. GN ser diagnosticado com CMPH
32	24	0,004	0,004	0,008	0
33	25	0,012	0,012	0,026	0
34	26	0,010	0,010	0,022	0
35	27	0,001	0,001	0,002	0
36	28	0,001	0,001	0,002	0,0419
37	29	0,007	0,007	0,016	0
38	30	0,005	0,005	0,010	0
39	31	0,005	0,005	0,010	0
40	32	0,006	0,006	0,013	0
41	33	0,000	0,000	0,000	0
42	34	0,000	0,000	0,000	0
43	35	0,000	0,000	0,000	0
44	36	0,009	0,009	0,020	0
45	37	0,004	0,004	0,008	0
46	38	0,004	0,004	0,008	0,0851
47	39	0,013	0,013	0,029	0
48	40	0,000	0,000	0,000	0
49	41	0,002	0,002	0,004	0
50	42	0,002	0,002	0,004	0
51	43	0,032	0,032	0,067	0
52	44	0,003	0,003	0,006	0
53	45	0,003	0,003	0,006	0
54	46	0,000	0,000	0,000	0
55	47	0,000	0,000	0,000	0
56	48	0,001	0,001	0,003	0
57	49	0,026	0,026	0,054	0
58	50	0,028	0,028	0,060	0

Legenda: P.-Probabilidade; CMPH: Cardiomiopatia hipertrófica; Fam. GP: Familiar que fez o teste genético de primeira geração e foi identificada uma variante, Fam.prob.GN: Familiar do probando que realizou o teste genético de segunda geração e não apresentou variante patogênica ou provavelmente patogênica.

APÊNDICE C - MORTALIDADE

Tabela - Mortalidade por idade

Idade (em anos)	Ciclo	Mortalidade população geral	Mortalidade do familiar com diagnóstico de CMPH ³
8	0	0,0002	0,0039
9	1	0,0002	0,0039
10	2	0,0002	0,0039
11	3	0,0002	0,0039
12	4	0,0002	0,0039
13	5	0,0003	0,0039
14	6	0,0004	0,0039
15	7	0,0007	0,0039
16	8	0,0008	0,0039
17	9	0,0010	0,0039
18	10	0,0011	0,0039
19	11	0,0012	0,0039
20	12	0,0012	0,0039
21	13	0,0013	0,0039
22	14	0,0014	0,0039
23	15	0,0014	0,0039
24	16	0,0014	0,0039
25	17	0,0014	0,0039
26	18	0,0014	0,0039
27	19	0,0014	0,0039
28	20	0,0014	0,0039
29	21	0,0014	0,0039
30	22	0,0015	0,0061
31	23	0,0015	0,0061
32	24	0,0016	0,0061
33	25	0,0016	0,0061
34	26	0,0017	0,0061
35	27	0,0018	0,0061
36	28	0,0018	0,0061
37	29	0,0019	0,0061
38	30	0,0020	0,0061
39	31	0,0022	0,0061

Legenda: CMPH: Cardiomiopatia hipertrófica.

Fonte: IBGE, BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos – 2021; ³ Extraído de Ho, C 2018

Continuação Tabela - Mortalidade por idade

Idade (em anos)	Ciclo	Mortalidade população geral	Mortalidade do familiar com diagnóstico de CMPH ³
40	32	0,0023	0,0127
41	33	0,0024	0,0127
42	34	0,0026	0,0127
43	35	0,0028	0,0127
44	36	0,0030	0,0127
45	37	0,0033	0,0127
46	38	0,0035	0,0127
47	39	0,0038	0,0127
48	40	0,0041	0,0127
49	41	0,0044	0,0127
50	42	0,0048	0,0322
51	43	0,0051	0,0322
52	44	0,0055	0,0322
53	45	0,0059	0,0322
54	46	0,0064	0,0322
55	47	0,0069	0,0322
56	48	0,0074	0,0322
57	49	0,0080	0,0322
58	50	0,0085	0,0322

Legenda: CMPH: Cardiomiopatia hipertrófica.

Fonte: IBGE, BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos – 2021; ³ Extraído de Ho, C 2018.

³ Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–98.

APÊNDICE D - BUSCA POR QUALIDADE DE VIDA

Busca por dados de utilidade do probando e do familiar de primeiro grau: Evidência sobre os estados de saúde relacionados ao probando com CMPH e aos seus familiares de primeiro grau, sendo priorizado neste item revisões sistemáticas com ou sem metanálise, se indisponíveis, serão avaliados ensaios clínicos e estudos observacionais.

A busca por dados de utilidade do probando e familiares com cardiomiopatia hipertrófica foi realizada de acordo com quadro 3.

Quadro - População e desfecho utilizado na revisão rápida da literatura

População	Probando e Familiares de primeiro grau do probando com cardiomiopatia hipertrófica.
Desfecho	Utilidade Anos de vida ganho com qualidade (QALY) EQ-5D e SF-6D

Feita uma estratégia de busca utilizando os descritores específicos e seus termos livres combinados com os operadores booleanos “AND” ou “OR”, sem restrição ao idioma e o período da publicação, que foram elaborados de acordo com as especificidades de cada uma das bases consultadas.

APÊNDICE E - ESTRATÉGIA DE BUSCA

Quadro - Estratégia de busca realizada na base Medline

Data	Base / Portal	Descrição	Estratégia	Resultados
19/10/2023	Medline (Via Pubmed)	#População	((("Cardiomyopathy, Hypertrophic, Familial"[MeSH Terms]) OR ("Cardiomyopathy, Hypertrophic"[MeSH Terms]) OR ("Hypertrophic Subaortic Stenosis, Idiopathic"[Title/Abstract]) OR (Obstructive Asymmetric Septal Hypertrophy[Title/Abstract]) OR (Familial Ventricular Hypertroph*[Title/Abstract]) OR (Familial Hypertrophic Cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR (Hereditary Ventricular Hypertroph*[Title/Abstract]) OR (Hereditary Ventricular Hypertrophy[Title/Abstract]) OR ("Hypertrophic Cardiomyopathy, Familial"[Title/Abstract]) OR (Familial Hypertrophic Cardiomyopath*[Title/Abstract]) OR (Hypertrophic Cardiomyopathi*[Title/Abstract]) OR (Hypertrophic Cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR ("Cardiomyopathy, Hypertrophic Obstructive"[Title/Abstract]) OR (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathies[Title/Abstract]) OR (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopath*[Title/Abstract]) OR ("Obstructive Cardiomyopathy, Hypertrophic"[Title/Abstract]))	23287
		#Desfecho	((Quality-adjusted life Years[Title/Abstract]) OR (Quality-adjusted[Title/Abstract])OR (adjusted life year*[Title/Abstract]) OR (Qaly*[Title/Abstract]) OR (Qald*[Title/Abstract]) OR (Qale*[Title/Abstract]) OR (Qtime*[Title/Abstract]) OR (Illness state*[Title/Abstract]) OR (health state*[Title/Abstract]) OR (hui[Title/Abstract]) OR (hui1[Title/Abstract]) OR (hui2[Title/Abstract]) OR (hui3[Title/Abstract]) OR (multiattribute*[Title/Abstract]) OR (multiattribute*[Title/Abstract]) OR (utilit* score* [Title/Abstract]) OR (Utilities[Title/Abstract]) OR (eq-5d[Title/Abstract]) OR (eq5d[Title/Abstract]) OR (eq-5[Title/Abstract]) OR (eq5[Title/Abstract]) OR (euro qual[Title/Abstract]) OR (euroqual[Title/Abstract]) OR (euro qol[Title/Abstract]) OR (euroqol[Title/Abstract]) OR (eur qol[Title/Abstract]) OR (eurqol[Title/Abstract]) OR (euro* quality of life[Title/Abstract]) OR (european qol[Title/Abstract]) OR (SF6D[Title/Abstract]) OR (SF-6D[Title/Abstract]))	80422
		#População AND #Desfecho		43

Continuação Quadro - Estratégia de busca realizada no Portal Biblioteca Virtual em Saúde

Data	Base / Portal	Descrição	Estratégia	Resultados
19/10/2023	BVSalud (Exceto medline)	#População	((“cardiomiopatia hipertrófica”) OR (“cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”) OR (“miocardiopatia hipertrófica obstrutiva”) OR (“cardiomiopatia hipertrófica familiar”) OR (“miocardiopatia hipertrófica familiar”)) AND (db:(“WPRIM” OR “LILACS” OR “IBECS” OR “SESSP” OR “DECS” OR “VETINDEX” OR “BDEFN” OR “CUMED”))	1.117
		#Desfecho	((“expectativa de vida ajustada à qualidade de vida”) OR (“esperança de vida ajustada à qualidade de vida”) OR (“qale”) OR (“indicadores de qualidade de vida”) OR (“anos de vida ajustados por qualidade de vida”) OR (“ano de vida ajustado”) or(“ano de vida ajustado pela qualidade”) OR (“ano de vida ajustado pela qualidade de vida”) OR (“ano de vida ajustado por qualidade de vida”) OR (“avaq”) OR (“avaqs”) OR (“equivalente em anos saudáveis”) OR (“qalys”) OR (“qualidade dos anos de vida padronizados”) OR (“qualys”) OR (“qualidade de vida”) OR (“hrqol”) OR (“qualidade de vida relacionada à saúde”) OR (“qvrs”) OR (“perfil de impacto da doença”) OR (“impacto da doença na qualidade de vida”) OR (“medidas de nível de vida”) OR (“anos de vida ajustados pela incapacidade”) OR (“avpi”) or(“anos vividos com deficiência”) OR (“anos de vida perdidos por incapacidade”) OR (“dalys”)) AND (db:(“WPRIM” OR “LILACS” OR “IBECS” OR “SESSP” OR “DECS” OR “VETINDEX” OR “BDEFN” OR “CUMED”))	541.503
		#População AND #Desfecho		227

Continuação Quadro - Estratégia de busca realizada na base Cochrane Library

Data	Base / Portal	Descrição	Estratégia	Resultados
19/10/2023	Cochrane	#População	("Cardiomyopathy, Hypertrophic, Familial") OR ("Cardiomyopathy, Hypertrophic") OR ("Hypertrophic Subaortic Stenosis, Idiopathic") OR (Obstructive Asymmetric Septal Hypertrophy) OR (Familial Ventricular Hypertroph*) OR (Familial Hypertrophic Cardiomyopathy) OR (Hereditary Ventricular Hypertroph*) OR (Hereditary Ventricular Hypertrophy) OR ("Hypertrophic Cardiomyopathy, Familial") OR (Familial Hypertrophic Cardiomyopath*) OR (Hypertrophic Cardiomyopathi*) OR (Hypertrophic Cardiomyopathy) OR ("Cardiomyopathy, Hypertrophic Obstructive") OR (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathies) OR (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopath*) OR ("Obstructive Cardiomyopathy, Hypertrophic") in Title Abstract Keyword	Cochrane reviews: 2+ Trials: 598
		#Desfecho	((Quality-adjusted life Years) OR (Quality-adjusted)OR (adjusted life year*) OR (Qaly*) OR (Qald*) OR (Qale*) OR (Qtime*) OR (Illness state*) OR (health state*) OR (hui) OR (hui1) OR (hui2) OR (hui3) OR (multiattribute*) OR (multiattribute*) OR (utilit* score*) OR (Utilities) OR (eq-5d) OR (eq5d) OR (eq-5) OR (eq5) OR (euro qual) OR (euroqual) OR (euro qol) OR (euroqol) OR (eur qol) OR (eurqol) OR (euro* quality of life) OR (european qol) OR (SF6D) OR (SF-6D)) in Title Abstract Keyword	Cochrane reviews: 1.155 + Trials: 112.970 + editorials: 52
		#População AND #Desfecho		Trials: 49

Continuação Quadro - Estratégia de busca realizada na base *Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry*

Data	Base / Portal	Descrição	Estratégia	Resultados
19/10/2023	Cochrane	#População	Cardiomyopathy Hypertrophic	
		#Desfecho	Utilities	
		#População AND #Desfecho		5

Continuação Quadro - Estratégia de busca realizada na base EMBASE

Data	Base / Portal	Descrição	Estratégia	Resultados
19/10/2023	EMBASE	#População	('hypertrophic cardiomyopathy'/exp OR 'asymmetric septal hypertrophy' OR 'asymmetrical septal hypertrophy' OR 'cardiomyopathy, hypertrophic' OR 'hypertrophic cmp' OR 'hypertrophic cardiomyopathies' OR 'hypertrophic cardiomyopathy' OR 'hypertrophic myocardiopathies' OR 'hypertrophic myocardiopathy' OR 'hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy'/exp OR 'hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy' OR 'hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy' OR 'myocardiopathy, nonobstructive hypertrophic' OR 'non obstructive hypertrophic cardiomyopathy' OR 'non obstructive hypertrophic myocardiopathy' OR 'non-obstructive hcm' OR 'nonobstructive hcm' OR 'nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy' OR 'nonobstructive hypertrophic myocardiopathy' OR 'hypertrophic obstructive cardiomyopathy'/exp OR 'cardiomyopathy, hypertrophic obstructive' OR 'cardiomyopathy, obstructive' OR 'hypertrophic cardiomyopathy, obstructive' OR 'hypertrophic obstructive cardiomyopathies' OR 'hypertrophic obstructive cardiomyopathy' OR 'hypertrophic obstructive myocardiopathy' OR 'myocardiopathy, obstructive' OR 'obstructive hcm' OR 'obstructive hcmp' OR 'obstructive cardiomyopathies' OR 'obstructive cardiomyopathy' OR 'obstructive hypertrophic cardiomyopathies' OR 'obstructive hypertrophic myocardiopathy' OR 'obstructive myocardiopathy' OR 'left ventricular hypertrophy'/exp OR 'lv hypertrophies' OR 'lv hypertrophy' OR 'heart left ventricle hypertrophy' OR 'heart ventricular hypertrophy, left' OR 'hypertrophy of the lv' OR 'hypertrophy of the left ventricle' OR 'hypertrophy, left ventricular' OR 'left cardiac ventricle hypertrophy' OR 'left cardiac ventricular hypertrophy' OR 'left heart ventricle concentric hypertrophy' OR 'left heart ventricle hypertrophy' OR 'left heart ventricular hypertrophy' OR 'left ventricular concentric hypertrophy' OR 'left ventricular hypertrophies' OR 'left ventricular hypertrophy' OR 'heart hypertrophy'/exp OR 'cardiac hypertrophies' OR 'cardiac hypertrophy' OR 'cardiac muscle hypertrophy' OR 'cardiac myocyte hypertrophy' OR 'cardiomyocyte hypertrophy' OR 'cardiomyocytes hypertrophy' OR 'heart hypertrophies' OR 'heart hypertrophy' OR 'heart muscle hypertrophy' OR 'hypertrophy in the heart' OR 'hypertrophy of cardiomyocyte' OR 'hypertrophy of cardiomyocytes' OR 'hypertrophy of myocardium' OR 'hypertrophy of the heart' OR 'hypertrophy of the myocardium' OR 'hypertrophy, heart muscle' OR 'myocardial hypertrophies' OR 'myocardial hypertrophy' OR 'myocardium hypertrophies' OR 'myocardium hypertrophy')	161.880

Continuação Quadro - Estratégia de busca realizada na base EMBASE

		#Desfecho	('quality of life'/exp OR 'hrql' OR 'health related quality of life' OR 'life quality' OR 'quality of life' OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly' OR 'quality adjusted life year' OR 'quality adjusted life years' OR 'quality-adjusted life years' OR 'quality adjusted life expectancy'/exp OR 'health status'/exp OR 'clinical state' OR 'health state' OR 'health status' OR 'health state utility value'/exp OR 'health state utility'/exp OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire'/exp OR 'eq 5d questionnaire' OR 'eq-5d' OR 'eq5d' OR 'eqol-5d' OR 'euroqol' OR 'euroqol 5' OR 'euroqol 5 dimension' OR 'euroqol 5 dimensions' OR 'euroqol 5 domain' OR 'euroqol 5d' OR 'euroqol 5d questionnaire' OR 'euroqol five dimension questionnaire' OR 'euroqol five dimensional questionnaire' OR 'euroqol five dimensions questionnaire' OR 'euroquol-5-dimension' OR 'euroquol-5-dimensions' OR 'euroquol-5d' OR 'european quality of life 5 dimension' OR 'european quality of life 5 dimensions' OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire' OR 'european quality of life questionnaire 5d' OR 'short form 36'/exp OR '36 item short form health survey' OR 'sf-36' OR 'sf36' OR 'short form 36' OR 'short form 36 health survey' OR 'disability-adjusted life year'/exp OR 'short form 6d'/exp OR 'short form 6'/exp OR 'short form 6 dimension'/exp)	1.145.160
		#Tipo de publicação	NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim)	9.080.339
		#População AND #Desfecho		4287
		#População AND #Desfecho AND #Tipo de publicação		2846

APÊNDICE F - FLUXOGRAMA PRISMA

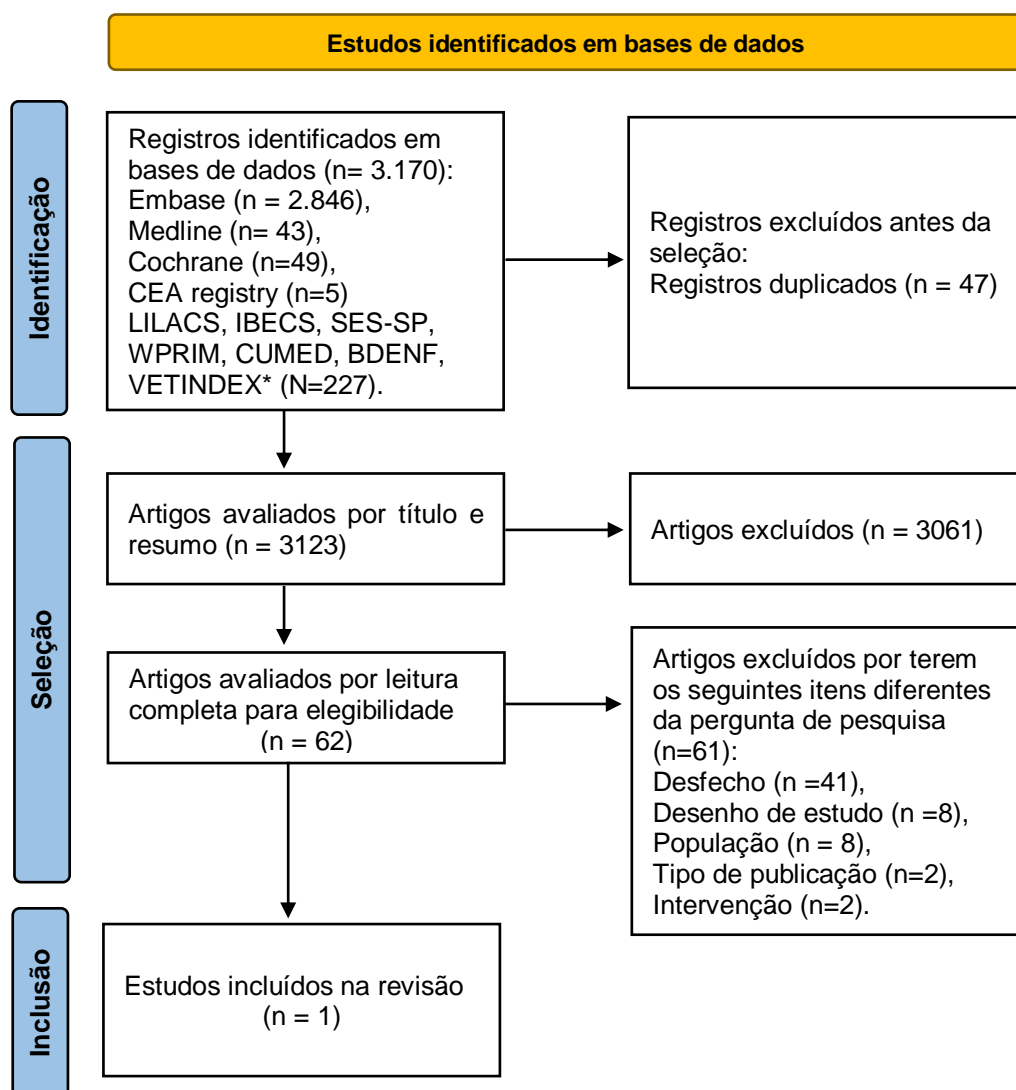


Figura - Fluxograma PRISMA

Legenda: * via Portal BVSalud; SES-SP – Secretária Estadual de Saúde de São Paulo, CEA Registry: Cost-Effectiveness Analysis Registry.

Fonte: Page MJ et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

APÊNDICE G - FATOR DE CORREÇÃO DA UTILIDADE

Tabela - Utilidade dos estados de saúde e fator de correção

Estado de saúde	Utilidade Média	Lim. Inf.	Lim. Sup.	FC Est. Pont.	FC Lim. Inf.	FC Lim. Sup.
Paciente com CMPH	0,720	0,600	0,840	0,828	0,706	0,840
Familiar sem teste genético	0,800	0,670	0,930	0,920	0,788	0,930
Familiar genótipo positivo fenótipo negativo	0,790	0,700	0,880	0,908	0,824	0,880
Familiar genótipo negativo	0,870	0,850	1,000	1,000	1,000	1,000
Média da população australiana	0,870	0,850	1,000			

Legenda: FC – Fator de correção; Fórmula para o cálculo do fator de correção: $Fator\ de\ correção = \frac{U(y)}{U(basal)}$, Onde U (y) corresponde a utilidade do estado de saúde de interesse (utilidade do paciente com CMPH, utilidade do familiar sem teste genético, utilidade do familiar genótipo positivo fenótipo negativo e utilidade do familiar genótipo negativo) e U (basal) corresponde a utilidade média da população australiana, considerada a mesma que o familiar genótipo negativo. Est. Pont.- Estimativa pontual; Lim. Inf. – Limite Inferior; Lim. Sup.- Limite Superior.

APÊNDICE H - UTILIDADE DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Tabela - Utilidade da população Brasileira

Utilidade da População Brasileira	Medida Pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte:
Média	0,83	0,68	0,98	Ferraz, 2018 [§]
8 - 14 anos	0,88	0,76	1	Pressuposto
15 - 24 anos	0,88	0,76	1	Ferraz, 2018**
25 - 34 anos	0,84	0,71	0,97	Ferraz, 2018**
35 - 44 anos	0,82	0,67	0,97	Ferraz, 2018**
45 - 54 anos	0,79	0,63	0,95	Ferraz, 2018**
55 - 64 anos	0,76	0,59	0,93	Ferraz, 2018**
≥65 anos	0,75	0,58	0,92	Ferraz, 2018**

Legenda: Utilidade da população brasileira utilizando o questionário SF-6D, Pressuposto: O estudo de Ferraz e colaboradores** avaliou a faixa etária a partir de 15 anos, sendo utilizado para a faixa entre 8 e 14 anos, o mesmo valor da faixa etária de 15 a 24 anos.

[§] Ferraz MB, Nardi EP, Campolina AG. A Comparison of UK and Brazilian SF-6D Preference Weights When Applied to a Brazilian Urban Population. Value Health Reg Issues. 2019 Dec;20:21–7.

APÊNDICE I - PARÂMETROS DA DISTRIBUIÇÃO DA DESUTILIDADE

Tabela - Parâmetros utilizados na distribuição da desutilidade

Parâmetros da distribuição gama para a Utilidade do paciente com CMPH				
Faixa etária	Ciclo inicial	Ciclo final	Shape	Rate
8-24 anos	0	16	14,68	52,67
25-34 anos	17	26	16,51	52,97
35 - 44 anos	27	36	14,48	44,06
45 - 54 anos	37	46	15,48	43,77
55 - 64 anos	47	56	16,43	43,38
Parâmetros da distribuição gama para a Utilidade do familiar sem teste genético				
Faixa etária	Ciclo inicial	Ciclo final	Shape	Rate
8-24 anos	0	16	5,55	27,34
25-34 anos	17	26	7,3	30,57
35 - 44 anos	27	36	6,96	26,97
45 - 54 anos	37	46	8	28,03
55 - 64 anos	47	56	9	28,84
Parâmetros da distribuição gama para a Utilidade do familiar genótipo positivo fenótipo negativo				
Faixa etária	Ciclo inicial	Ciclo final	Shape	Rate
8-24 anos	0	16	16,04	78,09
25-34 anos	17	26	17,56	72,62
35 - 44 anos	27	36	13,39	51,12
45 - 54 anos	37	46	14,09	48,54
55 - 64 anos	47	56	15,69	48,1
Parâmetros da distribuição gama para a Utilidade do familiar genótipo negativo				
Faixa etária	Ciclo inicial	Ciclo final	Shape	Rate
8-24 anos	0	16	6,55	51,8
25-34 anos	17	26	9,08	54,67
35 - 44 anos	27	36	8,72	46,63
45 - 54 anos	37	46	10,03	46,21
55 - 64 anos	47	56	11,21	45,35

Legenda: Parâmetros calculado com o *software* R utilizando o pacote *riskDistributions*, utilizando o limite inferior, superior e estimativa pontual de cada parâmetro.

APÊNDICE J - ESTIMATIVA DO FRETE

Tabela - Estimativa do Frete da Renomica a capitais Brasileiras

Estados	% Pop.	CEP SES	Envio C. ¹	Retorno C. ²	Total*	Envio S.F. ³	Retorno S.F. ⁴	Total*	Envio M.E. ⁵	Retorno M.E. ⁶	Total*
Acre	0,41	69900064	26,24	26,24	0,22	24,70	24,70	0,20	13,62	23,69	0,15
Alagoas	1,56	57022050	26,24	26,24	0,82	24,70	24,70	0,77	12,94	23,82	0,57
Amapá	0,37	68902005	26,24	26,24	0,19	24,70	24,70	0,18	17,09	23,78	0,15
Amazonas	1,97	69060000	26,24	19,61	0,90	24,70	17,17	0,82	24,09	20,43	0,88
Bahia	7,06	41745900	21,88	21,88	3,09	19,75	19,75	2,79	15,68	21,32	2,61
Ceará	4,39	60060440	26,24	19,61	2,01	24,70	17,17	1,84	15,09	20,56	1,57
Distrito Federal	1,41	70719040	17,42	19,61	0,52	17,17	14,79	0,45	14,83	10,83	0,36
Espírito Santo	1,91	29050260	17,42	17,42	0,67	14,79	14,79	0,57	7,92	12,36	0,39
Goiás	3,52	74860270	19,61	21,88	1,46	17,17	19,75	1,30	13,01	15,49	1,00
Maranhão	3,38	65076820	26,24	26,24	1,78	24,70	24,70	1,67	14,24	23,89	1,29
Mato Grosso	1,83	78020000	21,88	26,24	0,88	19,75	24,70	0,81	13,04	19,41	0,59
Mato Grosso do Sul	1,38	79031350	19,61	19,61	0,54	17,17	17,17	0,47	10,72	19,06	0,41
Minas Gerais	10,26	30160041	17,42	17,42	3,57	14,79	14,79	3,03	12,55	13,04	2,62
Pará	4,06	66015200	26,24	26,24	2,13	24,70	24,70	2,00	14,16	12,36	1,08
Paraíba	1,98	58040903	26,24	26,24	1,04	24,70	24,70	0,98	12,75	23,89	0,73
Paraná	5,71	80230140	17,42	19,61	2,12	14,79	17,17	1,83	11,94	13,27	1,44
Pernambuco	4,52	50751538	26,24	21,88	2,18	24,70	19,75	2,01	13,56	19,94	1,52
Piauí	1,63	64018060	26,24	26,24	0,86	24,70	24,70	0,81	15,74	23,40	0,64
Rio de Janeiro	8,02	20211340	15,28	15,28	2,45	12,35	13,35	2,06	8,41	8,41	1,35
Rio Grande do Norte	1,65	59025600	26,24	26,24	0,87	24,70	24,70	0,81	13,68	23,90	0,62
Rio Grande do Sul	5,43	90050002	19,61	19,61	2,13	17,17	17,17	1,87	13,13	16,40	1,60
Rondônia	0,79	76801470	26,24	26,24	0,41	24,70	24,70	0,39	15,03	23,90	0,31
Roraima	0,32	69310043	26,24	26,24	0,17	24,70	24,70	0,16	19,32	23,90	0,14
Santa Catarina	3,80	88015130	19,61	19,61	1,49	17,17	17,17	1,30	13,79	13,79	1,05
São Paulo	22,18	01518020	17,42	17,42	7,73	14,79	14,79	6,56	10,24	9,59	4,40
Sergipe	1,10	01246000	17,42	17,42	0,38	14,79	14,79	0,33	10,24	9,59	0,22
Tocantins	0,75	77015212	21,88	21,88	0,33	19,75	19,75	0,30	13,40	22,38	0,27
Brasil	100		Frete estimado C.		40,93	Frete estimado S.F.		36,32	Frete estimado M.E.		27,95

Legenda: ¹ Custo do envio saindo do CEP 22240006 para o CEP da SES pelos correios modalidade PAC; ² custo do envio para o CEP 22240006 com origem no CEP da SES pelos correios modalidade PAC; * Total do frete proporcional por estado; ³ Custo do envio saindo do CEP 22240006 para o CEP da SES pelo Super Frete; ⁴ Custo do envio para o CEP 22240006 com origem no CEP da SES pelo Super Frete na modalidade PAC; ⁵ Custo do envio saindo do CEP 22240006 para o CEP da SES pelas transportadoras disponíveis no site Melhor Envio, foi selecionado o orçamento de menor valor de acordo com cada trecho, e inclui as seguintes transportadoras: Loggi, J&Texpress, jadlog, LATAM cargo, correios; ⁶ Custo do envio para o CEP da SES com entrega no CEP 22240006 pelas transportadoras disponíveis no site Melhor Envio, foi selecionado o orçamento de menor valor de acordo com cada trecho, e inclui as seguintes transportadoras: Loggi, J&Texpress, jadlog, LATAM cargo, correios; CEP SES: CEP identificado em endereço de busca eletrônica como sendo referente ao endereço da Secretária Estadual de Saúde; CEP: 222400006 é referente ao Instituto Nacional de Cardiologia; % Pop. – Percentual da população residente no estado referente ao ano de 2022 em relação a população total no Brasil (IBGE); SES: Secretária Estadual de Saúde. C. – Correios; S.F. – Super Frete; M.E. – Melhor Envio; Cotações realizadas em 01 de dezembro de 2023.

Fonte: <https://www.correios.com.br/>; <https://web.superfrete.com>; <https://www.melhorenvio.com.br>; <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>

APÊNDICE K - DEPRECIÇÃO -SANGER

Tabela - Depreciação dos equipamentos do teste genético de primeira geração

Quant.	Equipamento	Custo Unit. (R\$)	Vida útil	Est. Exames ¹	Depre. Pont. (R\$)	Depre. Inf. (R\$)	Depre.Sup. (R\$)
1	3500xL Series Genetic Analyzer	1.868.934,00	10	473760	3,94	3,16	4,73
4	Agitador de tubo / placa	2.489,54	10	473760	0,02	0,01	0,03
2	Balança de precisão	683,33	10	473760	0,00	0,00	0,00
5	Bancada	3.218,50	10	473760	0,03	0,01	0,09
4	Banho seco	23.487,18	10	473760	0,05	0,05	0,05
4	Banho-maria	1.242,89	10	473760	0,01	0,01	0,02
4	Bastão de vidro	2,09	5	236880	0,00	0,00	0,00
4	Béquer	5,56	5	236880	0,00	0,00	0,00
4	Cadeira	1.280,41	10	473760	0,01	0,00	0,02
1	Centrifuga de Eppendorf	6.156,64	10	473760	0,01	0,01	0,02
1	Centrifuga de placa	5.949,63	10	473760	0,01	0,01	0,04
4	Computador ²	5.578,00	5	22.312,00	0,09	0,08	0,11
1	Conjunto de micropipetas*	10.626,53	5	236880	0,04	0,03	0,06
4	Cronometro	40,00	5	236880	0,00	0,00	0,00
4	Cuba de eletroforese	2.662,50	10	473760	0,02	0,01	0,06
2	EpMotion 5073	765.209,36	10	473760	3,23	2,58	3,88
4	Espátula	7,01	5	236880	0,00	0,00	0,00
1	Estante magnética	3.386,32	5	236880	0,01	0,01	0,02
2	Estante microtubo 0,2 uL	10,99	5	236880	0,00	0,00	0,00
2	Estante microtubo 0,5 uL	10,99	5	236880	0,00	0,00	0,00
2	Estante microtubo 1,5 uL	10,99	5	236880	0,00	0,00	0,00
4	Fonte eletroforese	2.060,00	10	473760	0,02	0,02	0,02
1	Fotodocumentador	171.789,67	10	473760	0,36	0,14	0,62
2	Freezer	2.911,17	10	473760	0,01	0,01	0,01
2	Geladeira	2.580,00	10	473760	0,01	0,01	0,01
5	Leitor código de barra	328,07	5	236880	0,01	0,00	0,01
1	Maxwell RSC System 48	211.000,00	10	473760	0,45	0,36	0,53
1	Micro-ondas	703,99	10	473760	0,00	0,00	0,00

Legenda: Quant.: Quantidade prevista no setor;¹Estimativa do número de exames realizados ao longo de toda a vida útil do equipamento; ² Inclui computador, tela, teclado e mouse para os setores de laudo, Laboratório e administrativo; * O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocanais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL; Unit.: Unitário; Depre.Pont.: Estimativa pontual da depreciação por exame; Depre. Inf.: Limite inferior da depreciação por exame; Depre. Sup.: Limite Superior da depreciação por exame, para a estimativa da depreciação foi utilizado o método linear baseado no tempo.

Continuação Tabela - Depreciação dos equipamentos do teste genético de primeira geração

Quant.	Equipamento	Custo Unit. (R\$)	Vida útil	Est. Exames ¹	Depre. Pont. (R\$)	Depre. Inf. (R\$)	Depre.Sup. (R\$)
2	Pipeta multicanal 20-200 uL	1.257,57	5	236880	0,01	0,01	0,01
2	Pipeta multicanal 2-20 uL	713,83	5	236880	0,01	0,00	0,01
4	Qubit	41,83	5	236880	0,00	0,00	0,00
2	Suporte pipeta	18.151,50	10	473760	0,08	0,04	0,12
4	Termociclador (Proflex)	165,03	5	236880	0,00	0,00	0,00
2	Termômetro refrigeração	67.872,00	10	473760	0,29	0,23	0,34
4	Termômetro sala	57,62	10	473760	0,00	0,00	0,00
4	Tesoura	69,23	10	473760	0,00	0,00	0,00
4	Vórtex	26,50	5	236880	0,00	0,00	0,00
Total por exame					8,77	6,80	10,86

Legenda: Quant.: Quantidade prevista no setor;¹Estimativa do número de exames realizados ao longo de toda a vida útil do equipamento; ² Inclui computador, tela, teclado e mouse para os setores de laudo, Laboratório e administrativo; * O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocanais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL; Unit.: Unitário; Depre.Pont.: Estimativa pontual da depreciação por exame; Depre. Inf.: Limite inferior da depreciação por exame; Depre. Sup.: Limite Superior da depreciação por exame; para a estimativa da depreciação foi utilizado o método linear baseado no tempo.

APÊNDICE L - DEPRECIÇÃO -NGS

Tabela - Depreciação dos equipamentos do teste genético de segunda geração

Quant.	Equipamento	vida útil	Est. Exames ¹	Dep. pontual (R\$)	Dep. inferior (R\$)	Dep. Superior (R\$)
6	Bancada	10	864000	0,02	0,01	0,06
2	Banho maria	10	864000	0,00	0,00	0,00
2	Banho seco	10	864000	0,01	0,01	0,01
3	Béquer	5	432000	0,00	0,00	0,00
6	Cadeira Escritório	10	864000	0,01	0,00	0,02
2	Centrifuga de Eppendorf	10	864000	0,01	0,01	0,02
1	Centrifuga de placa	10	864000	0,01	0,00	0,02
3	Computador (laboratório/administrativo)	5	432000	0,04	0,03	0,03
1	Conjunto de pipetas monocanais	5	432000	0,02	0,01	0,02
4	Cronometro	5	432000	0,00	0,00	0,00
2	EpMotion 5075	10	864000	1,99	1,59	2,39
1	Espectrofotômetro (Nanodrop Lite)	10	864000	0,04	0,03	0,05
1	Estante magnética	5	432000	0,01	0,01	0,01
4	Estante tubo 0,2 mL	5	432000	0,00	0,00	0,00
12	Estante tubo 0,5 mL	5	432000	0,00	0,00	0,00
3	Estante tubo 0,6 mL	5	432000	0,00	0,00	0,00
12	Estante tubo 1,5 mL	5	432000	0,00	0,00	0,00
4	Estante tubo 15 mL	5	432000	0,00	0,00	0,00
9	Freezer	10	864000	0,03	0,02	0,04
4	Geladeira	10	864000	0,01	0,01	0,01
2	Hybex	10	864000	0,04	0,03	0,05
1	Illumina NovaSeq 6000	10	864000	9,10	7,28	10,92
5	Leitor código de barras	5	432000	0,00	0,00	0,01
1	Maxwell RSC System 48	10	864000	0,24	0,20	0,29
2	Pipeta multicanal 20 uL	5	432000	0,00	0,00	0,01
2	Pipeta multicanal 200 uL	5	432000	0,01	0,00	0,01

Legenda: Quant.- Quantidade de equipamentos previstos para realizar 7200 exames por mês; ¹Estimativa do número de exames realizados ao longo de toda a vida útil do equipamento; ² Inclui computador, tela, teclado e mouse para os setores de Laboratório e administrativo; * O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Unit.: Unitário; Dep.Pontual.: Estimativa pontual da depreciação por exame; Dep. Inferior: Limite inferior da depreciação por exame; Dep. Superior: Limite Superior da depreciação por exame; para a estimativa da depreciação foi utilizado o método linear baseado no tempo.

Continuação Tabela - Depreciação dos equipamentos do teste genético de segunda geração

Quant.	Equipamento	vida útil	Est. Exames ¹	Dep. pontual (R\$)	Dep. inferior (R\$)	Dep. Superior (R\$)
2	Qubit 4	10	864000	0,04	0,02	0,06
4	Suporte pipeta	5	432000	0,00	0,00	0,00
1	Tapestation	10	864000	0,38	0,30	0,45
1	Termociclador (Proflex 1)	10	864000	0,07	0,05	0,08
13	Termômetro geladeira/Freezer	10	864000	0,00	0,00	0,00
5	Termômetro sala	10	864000	0,00	0,00	0,00
5	Tesoura	5	432000	0,00	0,00	0,00
5	Vórtex	10	864000	0,01	0,00	0,01
Total depreciação**				12,10	9,65	14,59

Legenda: Quant.- Quantidade de equipamentos previstos para realizar 7200 exames por mês; ;¹Estimativa do número de exames realizados ao longo de toda a vida útil do equipamento; ² Inclui computador, tela, teclado e mouse para os setores de Laboratório e administrativo; * O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Unit.: Unitário; Dep.Pontual.: Estimativa pontual da depreciação por exame; Dep. Inferior: Limite inferior da depreciação por exame; Dep. Superior: Limite Superior da depreciação por exame; para a estimativa da depreciação foi utilizado o método linear baseado no tempo.

APÊNDICE M - MANUTENÇÃO - SANGER

Tabela - Manutenção dos equipamentos previstos para o teste genético de primeira geração

Equipamento	Quant	Setor	Custo anual (R\$)	Custo mensal (R\$)	Est. Pont ¹ . (R\$)	Lim. Inf ¹ .(R\$)	Lim. Sup ¹ .(R\$)	Descrição
3500xL Genetic Analyzer	1	E.T.	30.416,04	2.534,67	0,64	3,16	4,73	Contrato INC
Agitador de tubo / placa	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Balança de precisão*	2	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Bancada	5	M.P..	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Banho seco	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Banho-maria	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Cadeira	4	M.P	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Centrifuga de Eppendorf	1	E.T.	615,66	51,31	0,01	0,01	0,02	Pressuposto**
Centrifuga de placa	1	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Computador ²	4	TI	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Conjunto de micropipetas*	1	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Cronometro	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Cuba de eletroforese	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
EpMotion 5073	2	E.T.	153.041,87	12.753,49	3,23	1,29	1,94	Pressuposto**
Fonte de eletroforese	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Fotodocumentador	1	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Freezer	2	Ref.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Geladeira	2	Ref.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Leitor código de barra	5	TI	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Maxwell RSC System 48	1	E.T.	21.100,00	1.758,33	0,45	0,36	0,53	Pressuposto**
Micro-ondas	1	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Pipeta multicanal 20-200 uL*	2	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Pipeta multicanal 2-20 uL*	2	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Qubit	2	E.T.	3.630,30	302,53	0,08	0,02	0,06	Pressuposto**
Termociclador	2	E.T.	47.304,00	3.942,00	1,00	0,02	0,06	Contrato INC
Termômetro - refrigeração	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Termômetro - sala	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Vórtex	4	E.C.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
					Total	5,41	4,85	7,34

Legenda: E.T.: Manutenção realizada por Equipe Terceirizada ; E.C.: Manutenção realizada pela Engenharia Clínica; TI: Manutenção realizada pela equipe de Tecnologia da Informação; Ref: Manutenção realizada pela equipe responsável pela Refrigeração; ² Computador administração, laboratório e laudo * calibração desses equipamentos incluído no custo administrativo; **10% do custo do equipamento; C. Adm.: Incluso no custo administrativo; Quant: Quantidade de equipamento prevista; Setor: Setor responsável por realizar a manutenção; ¹-Valor por exame; Est. Pont: Estimativa Pontual; Lim. Inf.: Limite Inferior; Lim. Sup. : Limite Superior; NA : Não Avaliado; Contrato INC : Valor do contrato atual do Instituto Nacional de Cardiologia, inclui manutenção preventiva e corretiva.

APÊNDICE N - MANUTENÇÃO - NGS

Tabela - Manutenção dos equipamentos previstos para o teste genético de segunda geração

Equipamento	Quant.	Setor	Custo Anual (R\$)	Custo Mensal (R\$)	*Est. Pont. (R\$)	*Limite Inferior (R\$)	*Limite Superior (R\$)	Descrição
Centrifuga	2	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Centrifuga de placa	1	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
EpMotion 5075	2	E.T. ²	172.237,98	14.353,17	1,99	1,59	2,39	Pres.
Estante magnética	1	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Hybex	2	E.T. ²	3.438,80	286,57	0,04	0,03	0,05	Pres.
Conj. Pipetas monocanais	1	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Nanodrop	1	E.T. ²	3.766,75	313,90	0,04	0,03	0,05	Pres.
Novaseq 6000	1	E.T. ²	810.197,50	67.516,46	9,38	7,13	11,62	llumina
Pipeta multicanal (20 uL)	2	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Pipeta multicanal (200 uL)	2	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Qubit	2	E.T. ²	3.630,30	302,53	0,04	0,03	0,05	Pres.
Tapestation	1	E.T. ²	21.697,33	1.808,11	0,25	0,20	0,30	Agilent
Termômetro - refrigeração		E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Termômetro - sala		E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Termociclador	1	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Vórtex	5	E.C. ¹	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Maxwell RSC System 48	1	E.T. ²	21.100,00	1.758,33	0,24	0,20	0,29	Pres.
Freezer	9	Ref.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Geladeira	4	Ref.	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Computador	3	T.I. ³	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Leitor código de barras	5	T.I. ³	NA	NA	NA	NA	NA	C. Adm.
Total					11,99	9,23	14,76	

Legenda: Quant. – Quantidade de equipamentos previstos para realizar 7200 exames por mês; * Custo por exame; Est. Pont. – Estimativa Pontual; ¹ Setor responsável pela manutenção é a Engenharia Clínica(E.C.); ² Equipe Responsável pela manutenção é Equipe Terceirizada(E.T.); ³ setor responsável pela manutenção é de Tecnologia da Informação (T.I.); Ref. – Setor responsável pela manutenção é a refrigeração, NA – Não se aplica; Pres. – Pressuposto que o custo da manutenção é o referente a 10% do valor de aquisição do equipamento, CA- Custo incluído no custo administrativo; refrigeração- inclui geladeiras e freezers; Conj.- conjunto de pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL Illumina e Agilent são as empresas terceirizadas fornecedoras do serviço de manutenção, estes custos incluem calibração.

APÊNDICE O - AQUISIÇÃO EQUIPAMENTOS - SANGER

Tabela - Capital para aquisição dos equipamentos para o teste genético de primeira geração

Quant.	Equipamento	Custo médio por equip. (R\$)	Est. Pont. (R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)	Fonte	RENEM ²
1	3500xL Genetic Analyzer	1.868.934,00	1.868.934,00	1.495.147,20	2.242.720,80	Renomica	Não
4	Agitador de tubo / placa	2.489,54	9.958,18	3.152,00	15.296,00	BPS - SIASG	Sim
2	Balança de precisão	683,33	1.366,67	120,00	2.140,00	SISRP - SIASG	Sim
5	Bancada	3.218,50	16.092,51	6.863,58	43.875,00	SISRP - SIASG	Não
4	Banho seco	23.487,18	23.487,18	22.974,36	24.000,00	BPS - SIASG	Não
4	Banho-maria	1.242,89	4.971,58	4.760,00	7.760,00	BPS - SIASG	Sim
4	Bastão de vidro	2,09	8,36	6,60	12,60	BPS - SIASG	Não
4	Béquer	5,56	22,26	16,00	32,09	SISRP - SIASG	Não
4	Cadeira	1.280,41	5.121,63	1.403,92	9.939,84	BPS - SIASG	Sim
1	Centrifuga de Eppendorf	6.156,64	6.156,64	2.896,25	8.579,91	BPS - SIASG	Não
1	Centrifuga de placa	5.949,63	5.949,63	3.000,00	19.000,00	Dell**	Não
4	Computador**	5.578,00	22.312,00	19.784,00	26.896,00	BPS - SIASG	Não
1	Conjunto de micropipetas	10.626,53	10.626,53	8.105,23	13.037,66	BPS - SIASG	Não
4	Cronometro	40,00	160,00	110,85	199,07	BPS - SIASG	Sim
4	Cuba de eletroforese	2.662,50	10.649,99	4.360,00	30.472,60	Renomica	Não
2	EpMotion 5073	765.209,36	1.530.418,72	1.224.334,98	1.836.502,46	Renomica	Não
4	Espátula	7,01	28,04	25,16	51,20	ThermoFisher	Não
1	Estante magnética	3.386,32	3.386,32	2.709,06	4.063,58	BPS - SIASG	Não
2	Estante microtubo 0,2 uL	10,99	21,98	21,98	87,39	BPS - SIASG	Não
2	Estante microtubo 0,5 uL	10,99	21,98	21,98	87,39	BPS - SIASG	Não
2	Estante microtubo 1,5 uL	10,99	21,98	21,98	87,39	BPS - SIASG	Sim
4	Fonte eletroforese	2.060,00	8.240,00	7.400,00	9.960,00	BPS - SIASG	Não
1	Fotodocumentador	171.789,67	171.789,67	66.800,00	292.005,00	BPS - SIASG	Não
2	Freezer	2.911,17	5.822,33	4.780,00	6.732,00	BPS - SIASG	Não
2	Geladeira	2.580,00	5.160,00	4.128,00	6.192,00	BPS - SIASG	Não

Legenda: * O conjunto inclui as seguintes pipetas monocanais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL; ** Inclui computador vostro, teclado, mouse e monitor da marca Dell para atender os seguintes setores: laudo, Laboratório e administrativo; 1o valor total está superestimado para o setor Renomica, já que este possui muitos dos equipamentos previstos; equip.: equipamento; Quant. – Quantidade de equipamentos necessários de acordo com a opinião do especialista; RENEM: Equipamento disponível na relação; Est.Pont: Estimativa pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; RENEM - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS; Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular.

Continuação Tabela - Capital para aquisição dos equipamentos para o teste genético de primeira geração

Quant.	Equipamento	Custo médio por equip. (R\$)	Est. Pont. (R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)	Fonte	RENEM ²
5	Leitor código de barra	328,07	1.640,33	1.080,65	2.200,00	Renomica	Não
1	Maxwell RSC System 48	211.000,00	211.000,00	168.800,00	253.200,00	BPS – SIASG	Não
1	Micro-ondas	703,99	703,99	563,19	844,79	BPS – SIASG	Sim
2	Pipeta multicanal 20-200 uL	1.257,57	2.515,14	1.875,00	2.934,00	BPS – SIASG	Sim
2	Pipeta multicanal 2-20 uL	713,83	1.427,65	810,99	2.485,50	Maxwell/ThermoFisher	Não
4	Proveta 100 mL	41,83	167,31	101,40	208,54	BPS – SIASG	Não
2	Qubit	18.151,50	36.303,00	17.040,00	55.566,00	Renomica	Sim
4	Suporte pipeta	165,03	660,13	405,16	716,40	BPS - SIASG	Sim
2	Termociclador (Proflex)	67.872,00	135.744,00	108.595,20	162.892,80	SISRP - SIASG	Não
4	Termômetro geladeira / freezer	57,62	230,48	176,00	294,40	BPS - BPS	Não
4	Termômetro sala	69,23	276,90	216,00	337,80	BPS - SIASG	Sim
Total (capital aquisição) ¹			4.106.307,16	3.185.630,68	5.086.612,22		

Legenda: * O conjunto inclui as seguintes pipetas monocanais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL; ** Inclui computador vostro, teclado, mouse e monitor da marca Dell para atender os seguintes setores: laudo, Laboratório e administrativo; ¹o valor total está superestimado para o setor Renomica, já que este possui muitos dos equipamentos previstos; equip.: equipamento; Quant. – Quantidade de equipamentos necessários de acordo com a opinião do especialista; RENEM: Equipamento disponível na relação; Est.Pont: Estimativa pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; RENEM - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS; Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular.

APÊNDICE P - AQUISIÇÃO EQUIPAMENTOS - NGS

Tabela - Capital para aquisição dos equipamentos para o teste genético de segunda geração

Quant.*	Equipamento	Custo Unitário (R\$)	Est. Pont.(R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)	RENEM
6	Bancada	3.218,50	19.311,01	8.236,29	52.650,00	Não
2	Banho maria	1.242,89	2.485,79	2.380,00	3.880,00	Não
2	Banho seco	5.871,80	11.743,59	11.487,18	12.000,00	Não
3	Béquer	5,56	16,69	12,00	24,07	Não
6	Cadeira Escritório	1.280,41	7.682,45	2.105,88	14.909,76	Sim
2	Centrifuga de Eppendorf	6.156,64	12.313,28	5.792,50	17.159,83	Sim
1	Centrifuga de placa	5.949,63	5.949,63	3.000,00	19.000,00	Não
3	Computador (laboratório e administrativo)	5.578,00	16.734,00	14.838,00	20.172,00	Não
1	Conjunto de pipetas monocanal	7.532,04	7.532,04	5.740,95	9.325,49	Não
4	Cronometro	40,00	160,00	110,85	199,07	Não
2	EpMotion 5075	861.189,92	1.722.379,84	1.377.903,88	2.066.855,80	Sim
1	Espectrofotômetro (Nanodrop Lite)	37.667,50	37.667,50	27.400,00	46.961,92	Não
1	Estante magnética	3.386,32	3.386,32	2.709,06	4.063,58	Não
4	Estante tubo 0,2 mL	10,99	43,97	43,97	174,78	Não
12	Estante tubo 0,5 mL	10,99	131,90	131,90	524,34	Não
3	Estante tubo 0,6 mL	10,99	32,98	32,98	131,09	Não
12	Estante tubo 1,5 mL	10,99	131,90	131,90	524,34	Não
4	Estante tubo 15 mL	25,38	101,54	82,82	113,76	Não
9	Freezer	2.911,17	26.200,50	21.510,00	30.294,00	Não
4	Geladeira	2.580,00	10.320,00	8.256,00	12.384,00	Não
2	Hybex	17.194,00	34.388,00	27.510,40	41.265,60	Não
1	Illumina NovaSeq 6000	7.860.300,00	7.860.300,00	6.288.240,00	9.432.360,00	Não

Legenda: * O conjunto inclui as seguintes pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; ** Inclui computador vostro, teclado, mouse e monitor da marca Dell para atender os seguintes setores: laudo, Laboratório e administrativo; 1o valor total está superestimado para o setor Renomica, já que este possui muitos dos equipamentos previstos; Quant. – Quantidade de equipamentos necessários de acordo com a opinião do especialista; RENEM: Equipamento disponível na relação; Est.Pont: Estimativa pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior; RENEM - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS.

Continuação Tabela - Capital para aquisição dos equipamentos para o teste genético de segunda geração

Quant.*	Equipamento	Custo Unitário (R\$)	Est. Pont.(R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)	RENEM
5	Leitor código de barras	328,07	1.640,33	1.080,65	2.200,00	Não
1	Maxwell RSC System 48	211.000,00	211.000,00	168.800,00	253.200,00	Sim
2	Pipeta multicanal 20 uL	713,83	1.427,65	810,99	2.485,50	Sim
2	Pipeta multicanal 200 uL	1.257,57	2.515,14	1.875,00	2.934,00	Não
2	Qubit 4	18.151,50	36.303,00	17.040,00	55.566,00	Não
4	Suporte pipeta	165,03	660,13	405,16	716,40	Não
1	Tapestation	325.507,50	325.507,50	260.406,00	390.609,00	Sim
1	Termociclador (Proflex 1)	58.392,49	58.392,49	46.713,99	70.070,99	Não
13	Termômetro geladeira/Freezer	57,62	749,06	572,00	956,80	Não
5	Termômetro sala	69,23	346,13	346,13	346,13	Não
5	Tesoura	26,50	132,48	129,95	135,00	Sim
5	Vórtex	1.201,02	6.005,08	3.650,00	6.367,50	Sim
Total (Capital aquisição) ¹			10.423.691,90	8.309.486,42	12.570.560,74	

Legenda: * O conjunto inclui as seguintes pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; ** Inclui computador vostro, teclado, mouse e monitor da marca Dell para atender os seguintes setores: laudo, Laboratório e administrativo; ¹o valor total está superestimado para o setor Renomica, já que este possui muitos dos equipamentos previstos; Quant. – Quantidade de equipamentos necessários de acordo com a opinião do especialista; RENEM: Equipamento disponível na relação; Est.Pont: Estimativa pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior;; RENEM - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS.

APÊNDICE Q - RELAÇÃO DE EQUIPAMENTOS FINANCIÁVEIS

Quadro - Relação dos equipamentos financiáveis e equivalentes para realização do teste genético

Equipamento	Classificação	Definição e Aplicação	Preço Sugerido (R\$)	Equipamento equivalente
Agitador de Tubos (Vórtex)	Médico Assistencial	Equipamento agitador de tubos e pequenos frascos utilizados em laboratórios. Velocidade acionamento: fixa modo contínuo e por pressão	1.056,00	Agitador de tudo e Vórtex
Agitador com Incubadora	Médico Assistencial	Incubadora de bancada com plataforma de movimento orbital. Velocidade de agitação de no mínimo entre 0 e 250 rpm. Faixa de temperatura de no mínimo 5 graus Celsius a 50 graus Celsius.	17.210,00	Agitador de placa
Balança Analítica de Precisão	Médico Assistencial	Balança para preparação de reagentes, corantes e demais rotinas laboratoriais.	8.610,00	Balança
Banho-Maria	Médico Assistencial	Utilizado para aquecer lenta e uniformemente qualquer substância líquida ou sólida. Capacidade que atenda de 90 a 105 tubos. Temperatura regulável por microprocessador digital.	2.362,00	banho-Maria
Centrifuga Laboratorial	Médico Assistencial	Equipamento utilizado para separar as amostras, fazendo com que a parte líquida da amostra seja separada da parte sólida. Tecnologia/tipo: para tubos - de 04 até 30 amostras/digital.	3.655,00	Centrifuga
Centrifuga Refrigerada	Médico Assistencial	Centrífuga refrigerada de bancada construída em aço e pintura epóxi e câmara interna em aço inox.	33.164,00	
Espectrofotômetro	Médico Assistencial	Espectrofotômetro digital microprocessado para análises gerais com, no mínimo, quatro escalas fotométricas: transmitância, absorbância, concentração e fator.	13.203,00	
Espectrofotômetro UV-VIS	Médico Assistencial	Sistema ótico de duplo feixe com varredura e difração de 1200 linhas/mm.	129.853,00	Espectrofotômetro Nanodrop
Extrator/ Purificador de Material Genético	Médico Assistencial	Plataforma para extração de ácidos nucléicos por meio do uso de esferas magnéticas. Processador de partículas magnéticas com pelo menos 20 hastes permanentes para coletar esferas magnéticas da solução, e liberar as esferas em placas contendo os reagentes para os próximos passos do isolamento.	136.297,00	Maxwell
Micropipeta Multicanal	Médico Assistencial	Equipamento de alta precisão para dispensar e/ou manusear líquidos e fluídos em pequenos volumes.	3.319,00	Pipeta Multicanal
PCR em Tempo Real	Médico Assistencial	Equipamento de PCR Quantitativo em Tempo Real para aplicações de amplificação e quantificação de número de cópias do DNA, quantificação da expressão gênica e proteica em tempo real, genotipagem de alelos, dentre outros.	219.329,00	

Legenda: PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; RENEM - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS.

Continuação Quadro - Relação dos equipamentos financiáveis e equivalentes para realização do teste genético

Equipamento	Classificação	Definição e Aplicação	Preço Sugerido (R\$)	Equipamento equivalente
Sistema de Eletroforese	Médico Assistencial	Equipamento utilizado para a separação de moléculas. Cuba para eletroforese horizontal completa, construída em plástico ou material similar para separação de fragmentos de DNA e RNA em gel de agarose.	8.368,00	Fonte e cuba de eletroforese
Sistema de Monitoramento de Temperatura	Apoio	Sistema composto por sensores e software para monitor a temperatura da cadeia de frio. Para Monitoração de Refrigeradores, Câmaras de Conservação e Freezer. Tecnologia de transmissão de dados por rádio, <i>wifi</i> ou intranet.	122.148,00	
Termociclador para PCR	Médico Assistencial	Termociclador automático para amplificação de DNA, com seis blocos de temperaturas independentes, capacidade de no mínimo 96 amostras em tubos de 0,2mL.	35.681,00	Hybex
Termohigrometro	Apoio	Aparelho de medição que indica temperaturas externas e internas e umidade relativa do ar. *Instrumento digital portátil, com medida de temperatura interna (0° a +50°) e externa (-50° a +70°).	141,00	Termômetro sala e geladeira/freezer
Freezer Comum	Gerai	Equipamento utilizado para conservar alimentos e materiais afins. Vertical 01 porta de 201 a 400 litros.	3.499,00	Freezer
Geladeira / Refrigerador	Gerai	Equipamento destinado à conservação sob refrigeração e/ou em baixa temperatura de materiais diversos. Capacidade = de 260 a 299 L.	2.173,00	Geladeira
Agitador magnético	Médico Assistencial	Equipamento que promove agitação através de um campo magnético formado por um ímã acoplado à um pequeno motor. Agitador magnético sem aquecimento.	692,00	Estante Magnética
Misturador Laboratorial	Médico Assistencial	Equipamento de laboratório usado para misturar, homogeneizar, cisalhar ou apenas agitar as fases de desenvolvimento e preparação de soluções, pastas ou emulsões.	4.494,00	
Banho a seco	Médico Assistencial	Equipamento para incubar substâncias utilizando ao invés de água aquecida (banho-maria tradicional) bloco de alumínio.	2.840,00	Banho-seco
Micropipeta Monocanal	Médico Assistencial	Equipamento de alta precisão para dispensar e/ou manusear líquidos e fluídos em pequenos volumes.	1.163,00	Pipeta do conjunto de pipetas

Legenda: PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; RENAME - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS

Continuação Quadro - Relação dos equipamentos financiáveis e equivalentes para realização do teste genético

Equipamento	Classificação	Definição e Aplicação	Preço Sugerido (R\$)	Equipamento equivalente
Plataforma Automática de Pipetagem de Alto Desempenho	Apoio	Equipamento destinado ao manuseio de líquidos de laboratório. Robô de pipetagem automática (estação de trabalho totalmente automatizada para manuseio de líquidos de laboratório).	1.933.570,12	EpMotion
Cadeira	Gerais	Cadeira universitária para utilização em salas de reuniões e auditórios.	736,00	
Computador (Desktop-Básico)	Gerais	É um computador de mesa que não realiza tarefas muito pesadas. Possui capacidade para assistir vídeo, abrir alguns programas, navegar na internet, conforme a quantidade de memória.	4.624,00	
Computador (Desktop-Avançado)	Gerais	É um computador de mesa que oferece maior capacidade de armazenamento, maior versatilidade. Possui disco rígido com maior capacidade de armazenamento para fotos, vídeos, programas, sistema operacional; memória RAM superior, interface de vídeo capaz de transmitir dados de áudio e vídeo em alta resolução simultaneamente por um único cabo,	8.096,00	Computador
Leitor de Código de Barra	Gerais	Aparelho para leitura de códigos de barras por feixe ótico.	401,00	Leitor código de Barra
Quantificador de Material Genético em Placas	Gerais	Leitor de placa para quantificação e avaliação de qualidade de material genético extraído.	503.752,69	Qubit / Tapestation
Micro-ondas	Gerais	Forno elétrico para aquecimento através de micro-ondas, para utilização em ambientes de nutrição.	736,00	Micro-ondas
Impressora de código de barra	Gerais	Equipamento utilizado para impressão de código de barras.	1.828,00	Impressora código de barra
Leitora de Microplacas de Elisa (Fotômetro)	Médico Assistencial	Leitora (fotômetro) dedicada, controlada por um microprocessador para ler e calcular os resultados de ensaios em uma placa de microtitulação.	32.100,00	
Homogeneizador	Médico Assistencial	Aparelho utilizado as rotinas de laboratórios de Análises Clínicas, Hospitais, Universidades, Centros de Pesquisas e Ensino, dentre outros. Tem como função manter as células sanguíneas em suspensão homogênea nos exames hematológicos, lavar precipitados, preparar suspensões, dissolver as amostras que reagem vagarosamente, dentre outros. Características mínimas.	1.749,00	
Mesa para computador	Gerais	Móvel utilizado para alocar computadores do tipo desktop (mouse, teclado, monitor e CPU).	302,00	

Legenda: PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; RENEM - Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS.

APÊNDICE - INVENTÁRIO E DESCRIÇÃO DOS RECURSOS PREVISTOS PARA A RENOMICA

Tabela - Inventário dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Item	Fonte	Est.Pont.(R\$)	Lim.Inf.(R\$)	Lim.Sup.(R\$)	Ano
3500xL Series Genetic Analyzer	ThermoFisher	1.868.934,00	1.495.147,20	2.242.720,80	2023
8 tube strip 0,2 mL	ThermoFisher	9,57	7,66	11,48	2023
Adesivo placa tagmentação axxygen 96 poços	MV2000, Renomica e Agilent	5,30	2,10	14,06	2023
Agarose ultrapure (g)	MV2000 e ThermoFisher	2,56	2,56	13,24	2022
Agitador de placa	BPS / SIASG	2.489,54	788,00	3.824,00	2022 /2023
Agitador de tubo	BPS / SIASG	2.489,54	788,00	3.824,00	2022 /2023
Água apirogênica (uL)	MV2000 e SISRP/ SIASG	0,00	0,00	0,00	2022 /2023
Agulha Tapestation	Agilent	1.361,05	1.088,84	1.633,26	2023
Balança analítica	SISRP/ SIASG	683,33	60,00	1.070,00	2022
Bancada NGS	SISRP/ SIASG	3.218,50	1.372,72	8.775,00	2022
Bancada Sanger	SISRP/ SIASG	3.218,50	1.372,72	8.775,00	2022
Banho maria	BPS / SIASG	1.242,89	1.190,00	1.940,00	2022 /2023
Banho seco	BPS / SIASG	5.871,80	5.743,59	6.000,00	2022 /2023
Bastão de vidro	BPS / SIASG	2,09	1,65	3,15	2022 /2024
Béquer	BPS / SIASG	5,56	4,00	8,02	2022 /2023
Bobina alumínio 30 cm x 7,5 m (unidade)	Renomica	9,00	7,20	10,80	2022
Bobina plástico filme 28x30 (unidade)	Renomica	12,00	9,60	14,40	2022
Cadeira NGS	SISRP/ SIASG	1.280,41	350,98	2.484,96	2022
Cadeira Sanger	SISRP/ SIASG	1.280,41	350,98	2.484,96	2022
Caixa de papelão (unidade)	Calculado	4,65	1,15	13,20	2022
Caneta esferográfica (unidade)	MV2000 e SISRP /SIASG	0,35	0,34	4,30	2022/2023
Caneta permanente (unidade)	MV2000 / Renomica	9,44	9,44	13,29	2023

Legenda: Conjunto de pipeta monocal Sanger: O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocanais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL, Conjunto pipeta monocal NGS: O conjunto inclui as seguintes pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL – mililitro; L-litro; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; Ano: Referente ao ano consultado, Fonte: Referente a fonte do orçamento; Est.Pont.: Estimativa Pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior.

Continuação Tabela - Inventário dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Item	Fonte	Estimativa pontual (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Ano
Capilar (3500xL Genetic Analyzer)	ThermoFisher	13.146,85	10.517,48	15.776,22	2023
Centrifuga de Eppendorf	BPS / SIASG	6.156,64	2.896,25	8.579,91	2022/2023
Centrifuga de placa	BPS / SIASG	5.949,63	3.000,00	19.000,00	2022
Resma A4	Renomica	18,36	14,69	22,03	2022
Cloridrato de Trizma (Tris HCL)(mL)	Renomica	2,48	1,98	2,98	2022
Computador + monitor + teclado + mouse	Calculado	5.578,00	4.946,00	6.724,00	2023
Conjunto pipeta monocanal NGS	Calculado	7.532,04	5.740,95	9.325,49	2022/2023
Conjunto pipeta monocanal Sanger	Calculado	10.626,53	8.105,23	13.037,66	2022/2023
Cronometro	BPS / SIASG	40,00	27,71	49,77	2022/2023
Cuba de eletroforese	BPS / SIASG	2.662,50	1.090,00	7.618,15	2022
Descapark (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	49,00	5,80	49,00	2023
Detergente TWEEN 20 Biomol (mL)	Renomica	5,38	4,30	6,46	2023
DNAZAP 250 mL (unidade)	Renomica	336,64	316,32	356,95	2022
Envelope com lacre (unidade)	Calculado	1,22	0,29	2,14	2022
EpMotion 5073	Maxwell	765.209,36	612.167,49	918.251,23	2023
EpMotion 5075	Maxwell	861.189,92	688.951,94	1.033.427,90	2022/23
Espátula de aço inoxidável	MV 2000 / Renomica	7,01	6,29	12,80	2022
Espectrofotômetro (Nanodrop Lite)	BPS / SIASG	37.667,50	27.400,00	46.961,92	2022
Estante magnética (unidade)	ThermoFisher	3.386,32	2.709,06	4.063,58	2023
Estante microtubo 0,2mL (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	10,99	10,99	43,70	2022/2023
Estante microtubo 0,5 mL (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	10,99	10,99	43,70	2022/2023
Estante microtubo 0,6 mL (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	10,99	10,99	43,70	2022/2023
Estante microtubo 1,5 mL (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	10,99	10,99	43,70	2022/2023

Legenda: Conjunto de pipeta monocanal Sanger: O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocanais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL, Conjunto pipeta monocanal NGS: O conjunto inclui as seguintes pipetas monocanais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL – mililitro; L-litro; pb – pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; Ano: Referente ao ano consultado, Fonte: Referente a fonte do orçamento; Est.Pont.: Estimativa Pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior.

Continuação Tabela - Inventário dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Item	Fonte	Estimativa pontual (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Ano
Estante tubo 15 mL (unidade)	Eppendorf	25,38	20,71	28,44	2022/2023
Etanol absoluto (mL)	BPS / SIASG	0,00	0,00	0,00	2022/2023
Etiqueta zebra (unidade)	BPS / SIASG	0,01	0,00	0,02	2022
Fita transparente (unidade)	Renomica	3,90	3,12	4,68	2022
Fonte de eletroforese	BPS / SIASG	2.060,00	1.850,00	2.490,00	2022
Formamida (uL)	MV2000 e BPS / SIASG	0,00	0,00	0,00	2022/2023
Fotodocumentador	BPS / SIASG	171.789,67	66.800,00	292.005,00	2022/2023
Freezer	BPS / SIASG	2.911,17	2.390,00	3.366,00	2022/2023
Geladeira / refrigerador	BPS / SIASG	2.580,00	2.064,00	3.096,00	2022
Hipoclorito de sódio (NaClO) 5% (mL)	BPS / SIASG	0,01	0,00	0,02	2022/2023
Hybex	Illumina	17.194,00	13.755,20	20.632,80	2023
Illumina NovaSeq 6000	Illumina	7.860.300,00	6.288.240,00	9.432.360,00	2023
Impressão preto e branco	Contrato INC	0,10	0,10	0,10	2023
Kit de extração de DNA genômico para swab	MAXWELL / Renomica	1.925,00	1.850,00	2.000,00	2023
Kit Illumina	Illumina	984,12	787,29	1.180,94	2024
Leitor de código de barras (unidade)	BPS / SIASG	328,07	216,13	440,00	2022/2023
Luva de procedimento (caixa)	MV2000 e RENOMICA	15,60	15,60	23,00	2023
Máscara descartável (unidade)	MV2000	0,08	0,08	0,09	2022/2023
Maxwell RSC System 48	Renomica	211.000,00	168.800,00	253.200,00	2023
Micro-ondas	BPS / SIASG	703,99	563,19	844,79	2022
Microtubo 0,2 mL (unidade)	MV 2000 e Renomica	0,17	0,17	0,29	2022
Microtubo 0,5 mL (unidade)	BPS / SIASG	0,21	0,09	60,00	2022/2023
Microtubo 1,5 mL (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	0,10	0,10	53,60	2022/2023
Microtubo Qubit (unidade)	Calculado	1,14	1,13	1,16	2022/2023

Legenda: Conjunto de pipeta monocal Sanger: O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocalais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL, Conjunto pipeta monocal NGS: O conjunto inclui as seguintes pipetas monocalais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL – mililitro; L-litro; pb – pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; Ano: Referente ao ano consultado, Fonte: Referente a fonte do orçamento; Est.Pont.: Estimativa Pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior.

Continuação Tabela - Inventário dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Item	Fonte	Estimativa pontual (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Ano
Hidróxido de sódio (uL)	MV2000 e BPS / SIASG	0,01	0,00	0,01	2022/2023
Padrão ladder - 100 pb (reação)	ThermoFisher	7,26	8,56	5,97	2023
Phix control V3 kit	Illumina / Renomica	150,80	143,90	157,70	2023
Pipeta multicanal 2 - 20 uL	BPS / SIASG	713,83	405,50	1.242,75	2022/2023
Pipeta multicanal 20 - 200 uL	BPS / SIASG	1.257,57	937,50	1.467,00	2022/2023
Placa de eletroforese - Tapestation	Agilent	1.942,69	1.554,15	2.331,23	2023
Placa deep 96 well 2.0 mL (unidade)	Calculado	39,51	27,24	51,04	2022/2023
Placa ótica 96 poços	MV2000 / Renomica	12,00	11,30	13,00	2022/ 2023
Ponteira 10 uL (unidade)	MV2000 / Renomica	0,14	0,14	0,61	2022/ 2023
Ponteira 1000 uL (unidade)	MV2000 / Renomica	0,30	0,30	0,54	2022/ 2023
Ponteira 20 uL (unidade)	MV2000 / Renomica	0,17	0,17	0,51	2022/ 2023
ponteira 200 uL (unidade)	MV2000 / Renomica	0,18	0,18	0,51	2022/ 2023
Ponteira 300 uL (unidade)	MV2000 / Renomica	0,20	0,19	1,78	2022/ 2023
Ponteira 50 uL (unidade)	Calculado	1,69	1,60	1,78	2022/ 2023
Primer F	Renomica	47,81	38,25	57,37	2023
Primer R	Renomica	47,81	38,25	57,37	2023
Proveta	BPS / SIASG	41,83	25,35	52,14	2022/2024
Qubit 4	Calculado	18.151,50	8.520,00	27.783,00	2022/2023
Reagente BIGDYE purificação x-terminator	ThermoFisher	6,79	4,64	8,60	2023
Reagente BIGDYE Terminator Sequency kit (uL)	ThermoFisher	8,96	8,18	9,74	2023
Reagente de alta sensibilidade D1000 (uL)	Agilent	2,29	1,83	2,75	2023
Reagente de condicionamento (unidade)	ThermoFisher	212,28	169,82	254,74	2023
Reagente PCR EXOSAP IT (reação)	ThermoFisher	5,64	4,66	7,23	2023
Reagente polímero do sequenciador POP 7	ThermoFisher	3,77	3,78	5,04	2023
Reagente qubit - DSDNA HS (reação)	ThermoFisher	5,84	4,37	7,31	2023

Legenda: Conjunto de pipeta monocal Sanger: O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocal: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL, Conjunto pipeta monocal NGS: O conjunto inclui as seguintes pipetas monocal: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL – mililitro; L-litro; pb – pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; Ano: Referente ao ano consultado, Fonte: Referente a fonte do orçamento; Est.Pont.: Estimativa Pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior.

Continuação Tabela - Inventário dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Item	Fonte	Estimativa pontual (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Ano
Reagente qubit (DSDNA)	ThermoFisher	7,66	6,12	9,19	2023
Reagente tampão anodo (unidade)	ThermoFisher	208,43	166,74	229,27	2023
Reagente tampão catodo (unidade)	ThermoFisher	278,39	222,71	334,07	2023
Reagente tampão (blue juice) (uL)	ThermoFisher	1,30	1,04	1,56	2023
Reagente Tampão TBE (mL)	ThermoFisher	0,37	0,22	0,51	2023
Reagentes de PCR (10 nM dNTP mix) (uL)	ThermoFisher	0,22	0,17	0,26	2023
Ribbons	Contrato INC	0,04	0,04	0,04	2023
Saco plástico ofício 4 furos grosso (unidade)	Renomica	0,39	0,31	0,47	2022
Saco ziplock (caixa)	Renomica	11,00	8,80	13,20	2022
Screenstape de alta sensibilidade D1000	Agilent	18,78	15,02	22,53	2023
Septa Cathode Buffer Container (unidade)	ThermoFisher	269,93	215,95	323,92	2023
Septa for 96-Well Plates	ThermoFisher	2,81	2,25	3,37	2023
Strip 8 tubos 0,2 mL sem tampa	Calculado	6,31	5,99	6,62	2022/2023
Suporte pipetas	BPS / SIASG	165,03	101,29	179,10	2022/2023
Swab coletor de saliva extração de DNA oragene	Interprise	185,00	148,00	222,00	2023
Sybr safe - Intercalante de DNA (reação)	ThermoFisher site	1,79	1,56	2,03	2023
Tapestation	Agilent	325.507,50	260.406,00	390.609,00	2023
Termociclador (Proflex) - Sanger	Renomica	67.872,00	54.297,60	81.446,40	2023
Termociclador (Proflex) - NGS	Renomica	58.392,49	46.713,99	70.070,99	2023
Termômetro geladeira / freezer	BPS / SIASG	57,62	44,00	73,60	2022/2023
Termômetro sala	SISRP/ SIASG	69,23	54,00	84,45	2022
Tesoura	BPS / BPS	26,50	25,99	27,00	2022/2023
Tubo 15 mL (unidade)	MV2000 e BPS / SIASG	0,79	0,65	28,00	2022/2023
Tubo 50 mL (unidade)	BPS / SIASG	1,64	1,43	31,05	2022/2023
Vórtex	BPS / SIASG	1.201,02	730,00	1.273,50	2022/2023

Legenda: Conjunto de pipeta monocal Sanger: O conjunto inclui as seguintes quantidades de pipetas monocalais: 2 de 10uL, 2 de 20uL, 4 de 200uL e 2 de 1000 uL, Conjunto pipeta monocal NGS: O conjunto inclui as seguintes pipetas monocalais: 3 de 10uL, 1 de 20uL, 3 de 200uL e 3 de 1000 uL; Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL– mililitro; L–litro; pb – pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; Ano: Referente ao ano consultado, Fonte: Referente a fonte do orçamento; Est.Pont.: Estimativa Pontual; Lim.Inf.: Limite Inferior; Lim.Sup.: Limite Superior

Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
3500xL Series Genetic Analyzer	3500xL Genetic Analyzer (ThermoFisher.com) com 24 capilares e 36 centímetros. Inclui equipamento + <i>desktop</i> + pacote de <i>software</i> de análise (Código do produto: 4405633 e A41125). Acomoda 2 placas. Demora 50 minutos para analisar 24 poços. Total previsto por dia 188 reações – Previsto que para analisar 96 reações demora 8 horas (mínimo) a 12 horas (máximo). Previsto a utilização 2 vezes ao dia, podendo realizar até 192 reações em 24 horas (2 rodadas). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra da Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
8 tube strip 0,2 mL	Código do produto: N8010580. MicroAmp™ 8- Tube Strip, 0,2 mL. Contém 125 tiras (1.000 tubos). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, compra Renomica e orçamento ThermoFisher.
Adesivo placa tagmentação axygen 96 poços	MicroAmp™ Optical Adhesive Film (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à 100 unidades (orçamento ThermoFisher); à 100 unidades (orçamento Agilent) e à 25 unidades (compra Renomica).
Agarose ultrapure (g)	UltraPure™ Agarose (ThermoFisher.com). Estimativa pontual e limite inferior correspondem, respectivamente, à média e menor valor identificado no site da ThermoFisher. Limite superior corresponde ao valor de compra da Renomica.
Agitador de placa	Agitador mecânico, tipo: orbital, ajuste: ajuste digital, com painel de controle, programável, rotação: até 1500 RPM, temperatura: controle temperatura até 99 °C, adicional: com temporizador e operação contínua, componentes: para tubos e microplacas. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada; quartil 1 e quartil 3 das 13 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 1 <i>outlier</i> .
Agitador de tubo	Agitador mecânico, tipo: orbital, ajuste: ajuste digital, com painel de controle, programável, rotação: até 1500 RPM, temperatura: controle temperatura até 99 °C, adicional: com temporizador e operação contínua, componentes: para tubos e microplacas. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 13 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 1 <i>outlier</i> .
Água apirogênica (uL)	Água destilada, aspecto físico: estéril e apirogênica ampola 10 mL. Convertido valor para uL. Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor identificado no MV2000. Limite superior corresponde ao quartil 3 das 221 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Agulha Tapestation	Código do produto: 5067-5783 - Needle change cartridge. Cada agulha perfura 4.000 amostras. Orçamento Agilent. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Balança analítica	Balança de precisão. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 3 compras identificadas no SISRP/SIASG na modalidade pregão.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Bancada NGS	Código do produto: 000320016. Bancada profissional, material metal e madeira, comprimento 1500, largura 650, altura 900, espessura 2,50, aplicação laboratório, características adicionais estrutura em aço 2mm, tampo madeira peroba 50mm, componentes gaveteiro fixo de 3 gavetas com chave, gaveteiro. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das compras identificadas na base SISRP/SIASG para os seguintes órgãos: Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia de Pernambuco, de Goiânia e de Santa Catarina, para o Comando do exército e para o departamento da polícia rodoviária federal de Minas Gerais. Não foi identificada compra para unidade de saúde.
Bancada Sanger	Código do produto: 000320016. Bancada profissional, material metal e madeira, comprimento 1500, largura 650, altura 900, espessura 2,50, aplicação laboratório, características adicionais estrutura em aço 2mm, tampo madeira peroba 50mm, componentes gaveteiro fixo de 3 gavetas com chave, gaveteiro. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das compras identificadas na base SISRP/SIASG para os seguintes órgãos: Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia de Pernambuco, de Goiânia e de Santa Catarina, para o Comando do exército e para o departamento da polícia rodoviária federal de Minas Gerais. Não foi identificada compra para unidade de saúde.
Banho maria	Banho maria, ajuste: ajuste digital com painel de controle, volume: cerca de 5 L e 10 L, componentes: com cuba dupla, tampa cônica, termômetro digital, temperatura: até 100°C. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 23 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído dois <i>outliers</i> .
Banho seco	Banho seco laboratório, ajuste: microprocessado, com tela sensível ao toque, capacidade: cerca de 5 tubos, temperatura: controle de temperatura até 300 c, adicional: função termômetro, sistema alarmes e segurança. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, quartil 1 e quartil 3 das duas compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Bastão de vidro	Bastão laboratório, material: vidro, dimensões: cerca de 10 x 150 mm. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, ao quartil 2; quartil 1 e quartil 3 das 5 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Béquer	Béquer, material: vidro, graduação: graduado, capacidade:50 mL, formato: forma alta, adicional: com orla e bico. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 87 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Bobina alumínio (unidade)	Utilizado para conservar e armazenar material. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Bobina de plástico filme (unidade)	Plástico filme de PVC (policloreto de vinila) Utilizado para conservar e armazenar material. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Cadeira NGS	Código do produto: 000205173 - Cadeira escritório, material estrutura tubo aço, material do revestimento do assento e do encosto: camurça, material do encosto: espuma laminada, material do assento: espuma laminada, tratamento: superficial estrutura: niquelado, tipo de base: fixo, tipo de encosto: alto, apoio para braços, com regulagem vertical, cor azul. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 5 compras (comando do exército e da aeronáutica) na base SISRP/SIASG. Não foi identificada registro de compras por unidade de saúde.
Cadeira Sanger	Código do produto: 000205173 - Cadeira escritório, material estrutura tubo aço, material do revestimento do assento e do encosto: camurça, material do encosto: espuma laminada, material do assento: espuma laminada, tratamento: superficial estrutura: niquelado, tipo de base: fixo, tipo de encosto: alto, apoio para braços, com regulagem vertical, cor azul. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, quartil 1 e quartil 3 das 5 compras (comando do exército e da aeronáutica) na base SISRP/SIASG. Não foi identificada registro de compras por unidade de saúde.
Caixa de papelão (unidade)	Caixa de papelão para envio e retorno das amostras. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 3 compras identificadas pela Renomica.
Caneta esferográfica (unidade)	Caneta esferográfica. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 6 compras identificadas na base SISRP/SIASG para área da saúde.
Caneta permanente (unidade)	Caneta permanente <i>sharpie twin tip</i> ponta dupla blistado com 3 unidades. Utilizado para Identificação dos tubos. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Capilar (3500xL Genetic Analyzer)	3500xL <i>Genetic Analyzer 24-Capillary Array</i> , 36 centímetros, <i>Catalog number:4404687</i> . (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Centrifuga de Eppendorf	Microcentrifuga, ajuste: digital, microprocessada, volume: até 2 mL, capacidade: até 24 unidades, rotação: até 15.000 RPM, temporização: com temporizador até 99 min, adicional: sistema segurança tampa aberta, componentes: com adaptador para tubo até 2,0 mL. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 22 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 2 <i>outliers</i> .
Centrifuga de placa	Centrifuga, tipo: para microplacas, ajuste: digital, microprocessada, capacidade: até 4 unidades, rotação: até 5000 RPM, temporização: temporizador até 99 minutos, adicional: segurança tampa aberta, alarme de desbalanceamento. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 9 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Resma A4	Pressuposto: 10 folhas por exame. Contém 500 folhas. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra realizada pela Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Cloridrato de Trizma	(Tris HCL). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra realizada pela Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Computador + monitor + teclado + mouse	Referente a soma do computador vostro <i>small desktop</i> intel core i5 – limite inferior - ou i7 – limite superior - Windows 11 16 GB e SSD 512 BB. Monitor (monitor de 19,5 polegadas – limite inferior, 22 polegadas – estimativa pontual ou 24 polegadas – limite superior, da marca Dell, código: S2421HN/E2020H/E2222HS). Teclado e mouse (limite inferior, corresponde ao teclado e mouse sem fio Dell, código do produto KM3322W, estimativa pontual corresponde ao kit teclado e mouse <i>wireless</i> Logitech código do produto: MK270 e limite superior corresponde ao teclado e mouse sem fio Dell pro, código do produto: KM5221W branco) Fonte: Site Dell.
Conjunto pipeta monocanal NGS	Previsto: 3 pipetas de 10 uL; 1 de 20 uL; 3 de 200 uL e 3 de 1000 uL. Feita a soma dos itens previstos no conjunto de acordo com as estimativas. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Conjunto pipeta monocanal Sanger	Previsto: 2 pipetas de 10 uL; 2 de 20 uL; 4 de 200 uL e 2 de 1000 uL. Feita a soma dos itens previstos no conjunto de acordo com as estimativas. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Cronometro	Cronômetro, material carcaça: plástico abs, tipo: bolso, tipo de mostrador: digital, funcionamento: bateria, características adicionais: com alarme. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, ao quartil 2; quartil 1 e quartil 3 das 68 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 1 <i>outlier</i> .
Cuba de eletroforese	Sistema eletroforese, tipo horizontal, apresentação conjunto completo, componentes com placas, pentes, espaçadores, outros componentes suportes, tampas, cubas. Diferentes números de poços. Item mais caro referente a 60 poços. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Descapark (unidade)	Caixa de resíduos infectantes não perfurantes, 90 L. Estimativa pontual e limite superior correspondem ao valor registrado no MV2000 e limite inferior ao quartil 1 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Detergente TWEEN (mL)	Detergente para Novaseq 6000, uso quinzenal de 0,4 mL. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual da compra realizada pela Renomica e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
DNAZAP 250 mL (unidade)	DNAZap™ PCR DNA <i>Degradation Solutions</i> , <i>Catalog number</i> :AM9890 (ThermoFisher.com).Contém 2 unidades. Duração prevista: 6 meses a 1 ano. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, compra Renomica e orçamento ThermoFisher.
Envelope com lacre (unidade)	Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor de duas compras identificadas pela Renomica.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
EpMotion 5073	Sanger previsto 2 equipamentos. Orçamento enviado pela Maxwell. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
EpMotion 5075	NGS – Realiza 96 amostras em 8 h necessário. Previsto 2 equipamentos rodando em 2 turnos. Orçamento enviado pela Maxwell. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Espátula de aço inoxidável	Utiliza para pegar material. Previsto 1 por bancada. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, valor registrado no MV2000 e compra realizada pela Renomica.
Espectrofotômetro (Nanodrop Lite)	Código do produto: 000441257. Espectrofotômetro, tipo espectrofotômetro nano, tensão 30, faixa medição 190 e 850 nanômetros, aplicação :medição da concentração de ácidos nucleicos e proteínas, características adicionais: quantidade de amostras: entre 0,5uL e 2uL, precisão fotométrica 1nanometro, potência 30. Medida pontual valor aquisição Renomica. Estimativa pontual corresponde ao valor de aquisição pela Renomica, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, ao menor e maior valor das 2 compras na modalidade pregão pela fundação Oswaldo Cruz de 2 equipamentos sendo um equipamento da marca ThermoFisher e outro da Loccus. Analisa 1 amostra por vez.
Estante magnética (unidade)	<i>Magnetic Stand-96</i> (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Estante microtubo 0,2mL (unidade)	Estante para microtubos, material: polipropileno, capacidade:96 tubos, tamanho: para tubos até 2 mL ou tubos até 0,5 mL, componentes: com tampa, adicional: identificação alfanumérica, dupla face. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Estante microtubo 0,5 mL (unidade)	Estante para microtubos, material: polipropileno, capacidade:96 tubos, tamanho: para tubos até 2 mL ou tubos até 0,5 mL, componentes: com tampa, adicional: identificação alfanumérica, dupla face. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Estante microtubo 0,6 mL (unidade)	Estante para microtubos, material: polipropileno, capacidade:96 tubos, tamanho: para tubos até 2 mL ou tubos até 0,5 mL, componentes: com tampa, adicional: identificação alfanumérica, dupla face. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Estante microtubo 1,5 mL (unidade)	Estante para microtubos, material: polipropileno, capacidade:96 tubos, tamanho: para tubos até 2 mL ou tubos até 0,5 mL, componentes: com tampa, adicional: identificação alfanumérica, dupla face. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Estante tubo 15 mL (unidade)	Estante tubo de ensaio, material: plástico, capacidade :até 50 unidades, tamanho: para tubos 15 mL a 50 mL. Previsto: 4 unidades para o Sanger e 4 para o NGS). Medida pontual é a média ponderada, limite inferior quartil 1 e limite superior quartil 3 das 43 compras identificadas no BPS -SIASG modalidade pregão. Excluído 2 <i>outliers</i> .
Etanol absoluto (mL)	Alcool etílico, aspecto físico: líquido límpido, incolor, volátil, teor alcoólico: mínimo de 99,5%/g/L, fórmula química:C ₂ H ₅ OH, peso molecular:46,07 g/mol, grau de pureza: mínimo de 99,7% (INPM), característica adicional: anidro, absoluto, reagente p.a., número de referência química: cas 64-17-5. Estimativa pontual, limite inferior correspondem, respectivamente e à média ponderada, quartil 1 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses e o limite superior corresponde a compra da Renomica.
Etiqueta zebra (unidade)	Pressuposto: 15 etiquetas por paciente no NGS e 10 para o teste genético de primeira geração. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, a média, menor e maior valor das compras registradas na base SISRP/SIASG para área da saúde.
Fita transparente (unidade)	Previsto o consumo de 1 rolo por mês para uso comum no setor administrativo responsável pelo teste genético de primeira geração e outro rolo para o setor administrativo responsável pelo NGS. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Fonte de eletroforese	Código do produto: 000426965, Fonte energia – aparelho eletroforese, referência fabricante 164-5050, aplicação eletroforese bio-rad, tensão nominal 100/120/220/240. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 4 compras identificadas para Fundação Oswaldo Cruz na base SISRP/SIASG. Não teve compra para o Ministério da Saúde ou outras unidades de saúde.
Formamida (uL)	Formamida, aspecto físico: líquido límpido, incolor, odor de amônia, peso molecular:45,04 g/mol, fórmula química:HCONH ₂ , grau de pureza: pureza mínima de 99,5%, característica adicional: reagente para biologia molecular, número de referência química: cas 75-12-7. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das duas compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Fotodocumentador	Código do produto: 000449578 – Equipamentos diversos para serviços profissionais, tipo: fotodocumentador para captura de imagens de géis, padrão visualização de resultados: DNA/RNA/proteínas/TLC/, uso laboratório, características adicionais: composto de câmera CCD <i>progressive scan</i> de <i>grade c</i> . Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 3 compras identificadas para a Fundação Oswaldo Cruz na base SISRP/SIASG.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Freezer	Código dos produtos: 3 000229486/000271763/3 000345341 – Freezer, tipo vertical, capacidade 170 L/ 260 a 280 L/240 L. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 3 compras na base SISRP/SIASG na modalidade pregão para área da saúde.
Geladeira / refrigerador	Código do produto: 000006165 – Refrigerador doméstico, Consul. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente. Única compra realizada para a área da saúde: órgão Ministério da Saúde feita aquisição de 21 unidades.
Hipoclorito de sódio (mL)	Hipoclorito de sódio (NaClO), aspecto físico: solução aquosa, concentração: teor 5% de cloro ativo. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, ao quartil 2, quartil 1 e quartil 3 das 37 compras identificadas na base BPS /SIASG modalidade pregão. Excluído 2 outliers.
Hybex	Código do produto: 11191471 – <i>Trutemp heating system used in the 134nfinium whole genome genotyping protocol and with the whole genome gene expression high temperature wash</i> . Orçamento enviado por Illumina. Não possui contrato de manutenção. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Illumina NovaSeq 6000	Illumina NovaSeq 6000 <i>sequencing system</i> . Código do produto: 20012850. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Impressão	Preto e branco. Incluído no contrato do INC com a RIOTRON – previsto a impressão de 10 páginas por exame.
Kit Illumina	Kit Illumina – inclui: <i>Twist bioscience for Illumina mitochondrial panel; NSEQ 6000 S4 rgt kit v 1.5; Illumina DNA prep with exome 2.0 plus enrichment</i> . Enviado por Illumina. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Leitor de código de barras (unidade)	Código do produto: 000300656 – Coletor de dados, material gabinete plástico abs injetado, tipo leitor código de barras, capacidade memória: 128, tipo de memória <i>flash</i> , tipo de comunicação: ethernet, protocolo: tcp/ip, tipo de visor: LCD com <i>back light</i> , tipo de teclado: numérico com 12 teclas, bateria: <i>no-break</i> interna, características adicionais: 2 linhas x 16 caracteres, sistema <i>watch dog</i> . Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, a média, menor e maior valor das compras identificadas na base SISRP/SIASG para área da saúde.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Luva de procedimento (caixa)	Estimado 6 caixas para o NGS e 4 caixas para o Sanger por mês. Estimativa pontual e limite inferior corresponde ao valor disponível no MV2000 e limite superior corresponde ao maior valor da compra realizada pela Renomica.
Máscara descartável (unidade)	Máscara descartável. Estimativa quantidade: Número de profissionais no laboratório x dias uteis no mês x 4 trocas por dia. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, a média, e ao menor e maior valor disponível no MV 2000.
Maxwell RSC System 48	Valor referente a 2020. Solicitei orçamento – sem sucesso – manteve valor de compra da Renomica. Extrai 48 amostras em 30 minutos + tempo de carregamento, total estimado de 62 minutos para 48 amostras. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Micro-ondas	000354973 – Forno micro-ondas, capacidade 30 L, voltagem 220, características adicionais com prato giratório, cor branca. Única compra realizada na modalidade pregão de micro-ondas para o ministério da saúde em 2022. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Microtubo 0,2 mL (unidade)	Microtubo, material: polipropileno, capacidade:0,2 mL, tipo de fundo: fundo cônico, característica adicional: apirogênico, livre de dnase e nase, adicional: em tiras com 8 unidades. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 16 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Microtubo 0,5 mL (unidade)	Microtubo, material: polipropileno, capacidade:0,5 mL, tipo de tampa: tampa de pressão chata, tipo de fundo: fundo cônico, característica adicional: apirogênico, livre de dnase e nase. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 57 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 3 <i>outliers</i> .
Microtubo 1,5 mL (unidade)	Microtubo, material: polipropileno, capacidade:1,5 mL, tipo de tampa: tampa de pressão chata, tipo de fundo: fundo cônico, característica adicional: apirogênico, livre de dnase e nase. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 198 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 4 <i>outliers</i> .
Microtubo Qubit (unidade)	Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor valor e maior valor das duas compras identificadas pela Renomica.
Hidróxido de Sódio (uL)	Hidróxido de sódio (NaOH) para biologia molecular, apresentação: solução aquosa. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à valor disponível no MV2000, quartil 1 e quartil 3 das 8 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Padrão ladder – 100 pb (reação)	(ThermoFisher.com). Código do produto:15628050. Rendimento 100 e 1.000. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem ao custo referente a média, 500 reações e 100 reações, respectivamente.
Phix control V3 kit	<i>Kitted DNA control for the Illumina sequencing platform. Compatible with single and paired end reads up to 150 base pairs. 10 uL of 10 nM template solution.</i> Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, a média, a compra realizada pela Renomica e ao orçamento da Illumina.
Pipeta multicanal 2 – 20 uL	Micropipeta, capacidade aspiração: até 50 uL, tipo :multicanal, mecânica, ajuste: volume regulável, componentes: com ejetor de ponteira, característica adicional:8 canais, adicional: autoclavável. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 7 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses.
Pipeta multicanal 20 – 200 uL	Micropipeta, capacidade de aspiração: até 200 uL, tipo :multicanal, mecânica, ajuste: volume regulável, componentes: com ejetor de ponteira, característica adicional: 8 canais, adicional: autoclavável. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 10 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 2 outliers.
Placa de eletroforese – TapeStation	Código do produto: 50675786 32 <i>pin electrode cartridge</i> . Prevista troca anual. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Placa ótica 96 poços	Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor apresentado no MV2000, já o limite superior corresponde ao maior valor das compras realizadas pela Renomica.
Ponteira 10 uL (unidade)	Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor apresentado no MV2000, já o limite superior corresponde ao maior valor das compras realizadas pela Renomica.
Ponteira 1000 uL (unidade)	Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor apresentado no MV2000, já o limite superior corresponde ao maior valor das compras realizadas pela Renomica.
Ponteira 20 uL (unidade)	Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor apresentado no MV2000, já o limite superior corresponde ao maior valor das compras realizadas pela Renomica.
Ponteira 200 uL (unidade)	Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor apresentado no MV2000, já o limite superior corresponde ao maior valor das compras realizadas pela Renomica.
Ponteira 300 uL (unidade)	Estimativa pontual e limite inferior correspondem ao valor apresentado no MV2000, já o limite superior corresponde ao maior valor das compras realizadas pela Renomica.
Ponteira 50 uL (unidade)	Compra Renomica. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor valor e maior valor das compras realizadas pela Renomica.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Primer F	<i>Custom primer</i> código:10629186br e código:11732013br. Primer específico para cada família (específico para a mutação).Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Primer R	<i>Custom primer</i> código:10629186br e código:11732013br. Primer específico para cada família (específico para a mutação).Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Proveta	Proveta, material: vidro, graduação: graduada, capacidade:250 mL, base: base em vidro, adicional: com orla e bico. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 7 <i>outliers</i> .
Qubit 4	Orçamento enviado pela Maxwell e ThermoFisher. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à média, orçamento Maxwell e orçamento ThermoFisher, respectivamente.
Reagente BIGDYE purificação x-terminator (reação)	BigDye X-Terminator™ <i>Purification Kit</i> (ThermoFisher.com). Rendimento 200, 2.000 e 5.000 reações, SKU 4376486. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem ao custo referente a 2.000 reações, 5.000 reações e 200 reações, respectivamente.
Reagente BIGDYE Terminator Sequency kit (uL)	BigDye™ <i>Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit</i> SKU 4337455 (ThermoFisher.com). Rendimento 100 e 1.000. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem ao custo referente a média, 1.000 reações, 100 reações, respectivamente.
Reagente de alta sensibilidade D1000 (uL)	Código do produto: 5067-5585 – orçamento enviado pela Agilent. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Reagente de condicionamento (unidade)	Conditioning Reagent, for 3500/SeqStudio™ <i>Flex</i> (ThermoFisher.com). Uso semanal e único. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Reagente PCR EXOSAP IT (reação)	ExoSAP-IT™ <i>PCR Product Cleanup Reagent</i> (ThermoFisher.com). SKU 78200200 UL, rendimento entre 100 e 5000 reações. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem ao custo referente a média, 5.000 reações e 100 reações, respectivamente.
Reagente polímero do sequenciador POP 7 (reação)	POP-7™ <i>Polymer, for 3500/SeqStudio™ Flex</i> (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem ao custo referente a 384 reações, 960 reações e 96 reações, respectivamente.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Reagente qubit (DSDNA)(reação)	Qubit™ 1X dsDNA <i>High Sensitivity (HS) and Broad Range (BR) Assay Kits</i> (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Reagente tampão anodo (unidade)	<i>Anode Buffer Container (ABC), for 3500/SeqStudio™ Flex</i> (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Reagente tampão catodo (unidade)	<i>Cathode Buffer Container (CBC), for 3500/SeqStudio™ Flex</i> (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Reagente tampão de carregamento de eletroforese (blue juice) (uL)	BlueJuice™ <i>Gel Loading Buffer (10X)</i> (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Reagente Tampão TBE (mL)	10X TBE (<i>powder</i>) (ThermoFisher.com). Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à média, custo referente a embalagem com 10 unidades de 1 L e 1 unidade de 1 L, respectivamente.
Reagentes de PCR (10 nM dNTP mix) (uL)	ThermoFisher dNTP <i>Set</i> SKU 10297018 contém 4x250 uL; rendimento: 10.000 reações. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Ribbons	Contrato atual com o hospital, impressora inclusa e pagamento por Ribbon adquirido, sendo R\$ 10,63 cada. O ribbon tem 110 mm de largura e 74 m de comprimento, considerando que a etiqueta terá em torno de 3 cm e 2 cm entre cada etiqueta, previsto a impressão de 246 etiquetas por ribbon
Saco plástico ofício 4 furos grosso (unidade)	Considerar 1 por exame. Armazenar e organizar documentação referente ao paciente. Compra Renomica. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Saco ziplock (caixa)	Utilizado para armazenamento. Caixa com 100 unidades. Medida 8,5 x 12 cm. Compra Renomica. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Screentape de alta sensibilidade D1000	5067-5584 <i>High Sensitivity D1000 Screentape</i> . Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro - Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do Insumo
Septa Cathode Buffer Container for 3500 xL Genetic Analyzer	<i>Septa Cathode Buffer Container, for 3500 and SeqStudio™ Flex (ThermoFisher.com). This product contains 10 septa.</i> Troca quinzenal. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Septa for 96-Well Plates	<i>Septa for 96-Well Plates, for 3500/SeqStudio™ Flex (ThermoFisher.com) One bag of 20 septa. Store at room temperature.</i> 1 unidade faz 48 amostras. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Suporte pipetas	Suporte laboratório, material: plástico, tipo: estante, aplicação: para micropipetas, base: giratória, capacidade: até 10 unidades. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 55 compras identificadas no BPS / SIASG na modalidade pregão.
Swab – Coletor de saliva extração de DNA orogene	Swab da marca DNA Genotek – Coletor de saliva extração de DNA orogene. Orçamento: Interprise. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Sybr safe – Intercalante de DNA	SYBR™ <i>Safe DNA Gel Stain in 1X TAE (ThermoFisher.com).</i> Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à média, custo referente a embalagem com 4 L e 1 L, respectivamente.
Tapestation	<i>Tapestation System 4200. Including laptop PC, software, vortexer, accessories, plastic consumables, user information and I&F.</i> 1 equipamento para 7200 amostras. Orçamento Agilent. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Termociclador – Sanger	<i>ProFlex™ 3 x 32-well PCR System (ThermoFisher.com)</i> – 3 blocos de 32 poços para o teste genético de primeira geração. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Termociclador 1 bloco – NGS	<i>ProFlex™ 96-well PCR System (ThermoFisher.com).</i> 1 bloco com 96 poços para o teste genético de segunda geração. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à medida pontual e variação de menos ou mais 20%, respectivamente.
Termômetro geladeira / freezer	Termômetro, tipo: digital, faixa medição temperatura: -50°C a +70°C, aplicação: geladeira, material: plástico, características adicionais: display cristal, base magnética, alarme, sensor, alimentação: pilha. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à quartil 2; quartil 1 e quartil 3 das 95 compras identificadas na modalidade pregão na base SIASG/BPS.
Termômetro sala	Termômetro digital aplicação em ambientes. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem, respectivamente, à média, menor e maior valor das 2 compras realizadas, uma para o Ministério da Saúde e outra para Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares na base SISRP/SIASG.

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

Continuação Quadro – Descrição dos recursos para o teste genético de primeira e segunda geração

Insumo	Descrição do insumo
Tesoura	Tesoura, material: aço inoxidável, comprimento:15 cm, tipo de ponta: reta e fina, tipo: <i>standard</i> . Média das duas compras identificadas no BPS/BPS modalidade pregão; sem compra registrada na base SIASG/BPS.
Tubo 15 mL (unidade)	Tubo laboratório, tipo: centrífuga, material: polipropileno, tipo de fundo: fundo cônico, capacidade:15 mL, acessórios: tampa rosqueável, graduação: graduado, esterilidade: estéril, apirogênico, livre de dnase e rnase, uso: descartável. Estimativa pontual: MV2000; limite inferior: quartil 1 e limite superior: quartil 3 das 149 compras identificadas na base BPS/SIASG na modalidade pregão nos últimos 18 meses. Excluído 4 <i>outliers</i> .
Tubo 50 mL (unidade)	Tubo laboratório, tipo: centrífuga, material: polipropileno, tipo de fundo: fundo auto sustentável, capacidade:50 mL, acessórios: tampa rosqueável, graduação: graduado, esterilidade: estéril, apirogênico, livre de dnase e rnase, uso: descartável. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à média ponderada, quartil 1 e quartil 3 das 3 compras identificadas na modalidade pregão nos últimos 18 meses na base SIASG/BPS, respectivamente.
Vórtex	000413069 – Agitador mecânico, tipo vórtex, ajuste mecânico, rotação até 3000 RPM, adicional: operação contínua e pulso, componentes pés ventosas em borracha. NGS: Previsto 3 vórtex nas bancadas pós amplificação e 2 vórtex nas bancadas pré amplificação. Total previsto: 5. Sanger: Previsto 1 vórtex para cada cuba/fonte de eletroforese. Total previsto: 4 vórtex para 188 exames por dia. Estimativa pontual, limite inferior e superior correspondem à média, menor e maior valor das 6 compras identificadas para unidades de saúde na base SISRP/SIASG, respectivamente. Excluído 1 <i>outlier</i> .

Legenda: Sanger: Teste genético de primeira geração, NGS: Teste genético de segunda geração, uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; RPM: Rotações por minuto; g: grama; INPM: Instituto Nacional de Pesos e Medidas; pb: pares de base; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; Renomica – Valor referente a compra realizada pelo setor Renomica, Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; BPS -Banco de Preços em Saúde; SISRP - Sistema de registro de preços; SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; MV2000 – sistema de gestão hospitalar.

APÊNDICE R - ETAPAS DO NGS

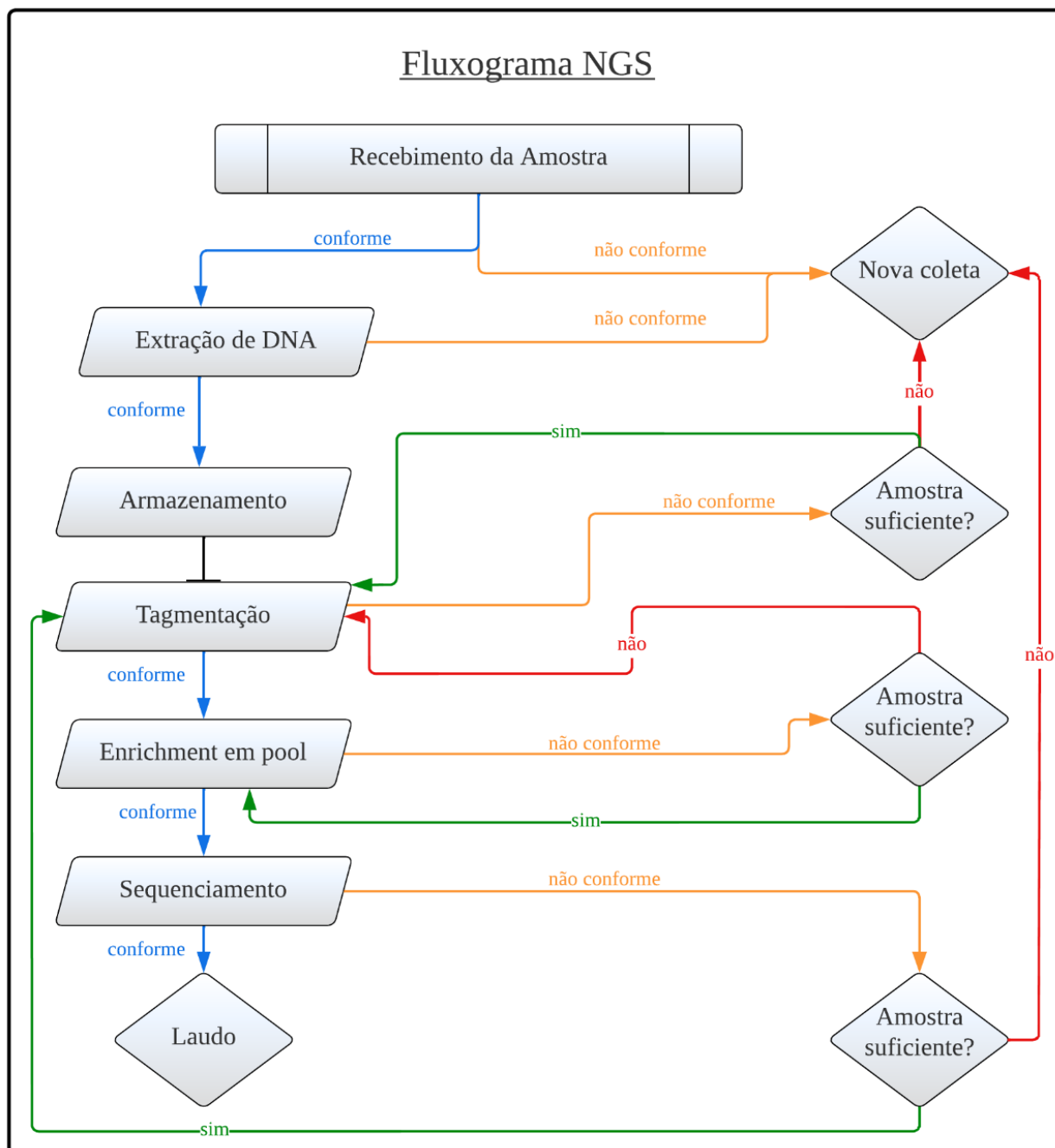


Figura - Etapas do teste genético de segunda geração

Legenda: NGS – *Next Generation Sequency* (Teste genético de segunda geração); DNA- Ácido Desoxirribonucleico; conforme: Amostra considerada adequada para prosseguir com a análise, não conforme – Amostra considerada inadequada para prosseguir com a análise.

APÊNDICE S - ETAPAS DO TESTE DE SANGER

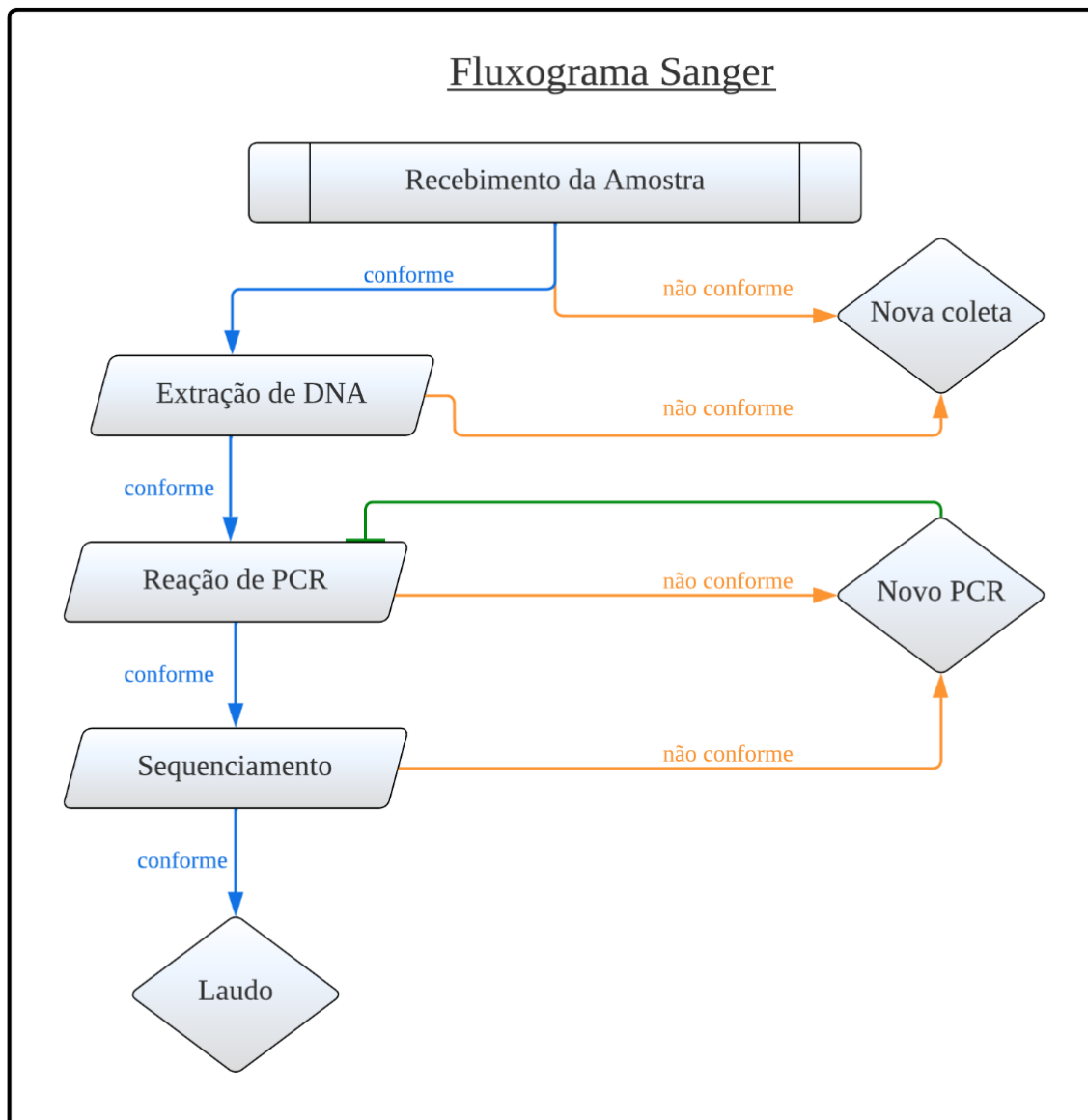


Figura - Etapas do teste genético de primeira geração

Legenda: PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; DNA- Ácido Desoxirribonucleico; conforme: Amostra considerada adequada para prosseguir com a análise, não conforme – Amostra considerada inadequada para prosseguir com a análise.

APÊNDICE T - CONSUMÍVEIS POR EXAME – SANGER

Tabela - Consumíveis por exame para o teste genético de primeira geração

Item	Quantidade por exame ¹	Estimativa Pontual (R\$)	Limite Inferior (R\$)	Limite Superior (R\$)
Agarose ultra pura (g)	0,04	0,10	0,10	0,52
Água apirogênica (uL)	407,56	0,01	0,01	0,20
Caixa papelão	1	4,65	1,15	13,20
Envelope com lacre	1	1,22	0,29	2,14
Filme adesivo para placa	0,04	0,22	0,09	0,59
Formamida (uL)	20,83	0,09	0,08	0,09
Intercalante de DNA (sybr safe / Gel Red)	1,00	1,79	1,56	2,03
Padrão Ladder	0,03	0,19	0,23	0,16
Placa PCR 96 poços (0,2 mL)	0,04	1,65	1,14	2,13
Polímero do sequenciador – POP 7 (reação)	1	3,77	3,78	5,04
Ponteira 10 uL (unid.)	6,11	0,86	0,86	3,74
Ponteira 200 uL (unid.)	3,22	0,58	0,58	1,65
Ponteira 20 uL (unid.)	0,02	0,00	0,00	0,01
Ponteiras 1000 uL (unid.)	1,99	0,60	0,60	1,09
Ponteira 300 uL (unid.)	0,04	0,01	0,01	0,07
Ponteira 50 uL (unid.)	8,10	13,71	13,00	14,43
Primer específico F*	0,25	11,95	9,56	14,34
Primer específico R*	0,25	11,95	9,56	14,34
Reagente BigDye Sequency (uL)	3,20	28,66	26,17	31,16
Reagente BigDye X-terminator(reação)	2,08	14,14	9,67	17,92
Reagente de purificação Exosap-IT express (reação)	1	5,64	4,66	7,23
Reagente de PCR (10 nM dNTP mix) (uL)	1,33	0,29	0,23	0,34
Reagente Qubit	1	5,84	4,37	7,31

Legenda:* Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; DNA- Ácido Desoxirribonucleico; ¹Quantidade prevista para realizar um teste genético de primeira geração.

Continuação Tabela - Consumíveis por exame para o teste genético de primeira geração

Item	Quant.	Pontual (R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)
Saco plástico ofício com 4 furos grosso	1,00	0,39	0,31	0,47
Septa for 3500/3500xL Genetic Analyzers, 96-well (unid.)	0	0,06	0,05	0,07
Swab coletor de saliva Orogene (unid.)	1	185,00	148,00	222,00
Kit AS 1630 – Maxwell RSC stabilized saliva DNA kit	0,02	40,10	38,54	41,67
Tampão de carregamento de eletroforese (blue juice) (uL)	1,50	1,96	1,56	2,35
Tampão TBE 1x (mL)	1,06	0,39	0,23	0,55
Microtubo 1,5 mL (unid.)	0,95	0,10	0,10	50,99
Microtubo 0,5 mL (unid.)	1,03	0,22	0,09	61,58
Microtubo 0,2 mL (unid.)	5,02	0,85	0,85	1,48
Tubo qubit (unid.)	1,04	1,19	1,17	1,21
Tubo Falcon 15 mL (unid.)	0,06	0,05	0,04	1,75
Total insumo por exame		338,24	278,62	523,83

Legenda:* Primer específico F e R – específico para a mutação identificada na família, considerado um primer para quatro familiares; unid.– unidade; uL – microlitro, mL-mililitro; L-litro; PCR – Reação em Cadeia da Polimerase; DNA- Ácido Desoxirribonucleico.

APÊNDICE U - CONSUMÍVEIS LABORATÓRIO – SANGER

Tabela – Consumíveis do laboratório para o teste genético de primeira geração

Item	Quant.	Custo Unit. (R\$)	Est. Pont. (R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)	Observação
Bobina plástico filme	1	12,00	12,00	9,60	14,40	1 rolo por mês
Bobina papel alumínio	1	9,00	9,00	7,20	10,80	1 rolo por mês
Caneta esferográfica	8	0,35	2,78	2,72	34,40	4 bancadas com 2 canetas e troca mensal
Caneta permanente	2,67	9,44	25,17	25,17	35,44	4 bancadas com 2 canetas e troca a cada 3 meses
Capilar 3500xL	1,10	13.146,85	14.461,54	11.569,23	17.353,84	1 capilar perfura 300 x 24 poços
Resma A4	78,96	18,36	1.449,71	1.159,76	1.739,65	10 folhas por paciente
Descapark	8,40	49,00	411,60	48,72	411,60	Uso por sala com troca semanal
Descarte formamida	NA	NA	NA	NA	NA	Incluso no overhead
DNAZAP	0,13	336,64	42,08	39,54	44,62	1 a 2 por ano
Placa de eletroforese	0,33	1.942,69	647,56	518,05	777,08	Troca anual. Uso na Tapestation
Etiqueta Zebra	39.480	0,01	462,03	166,37	640,44	10 etiquetas por individuo
Fita adesiva transparente	1	3,90	3,90	3,12	4,68	1 rolo por mês
Luva	4	15,60	62,40	62,40	92,00	1 caixa de luva por bancada por mês -4 caixas/mês
Máscara	252	0,08	20,16	20,16	23,06	4 máscaras por profissional do laboratório por dia.
Saco ziplock	1	11,00	11,00	8,80	13,20	100 unidades por mês
Septa Cathode Container	2	269,93	539,87	431,89	647,84	Troca quinzenal. 2 por mês
Tampão anodo	2	208,43	416,85	333,48	458,54	Troca quinzenal. 2 por mês
Tampão catodo	2	278,39	556,78	445,42	668,13	Troca quinzenal. 2 por mês
Reagente de condicionamento	4	212,28	849,12	679,30	1.018,94	Uso semanal
Ribbon	39.480	0,04	1.705,99	1.705,99	1.705,99	Contrato INC
Total mensal			19.983,55	15.530,93	23.988,66	
Custo total por exame			5,06	3,93	6,08	

Legenda: Quant – Quantidade de insumo previsto por mês; Custo Unit. – Custo unitário do insumo; Est. Pont. – Estimativa pontual mensal, Lim. Inf. – Limite inferior mensal; Lim. Sup. – Limite superior mensal; Fonte/Fornecedor – Fonte da informação do custo; Obs. – Descrição sobre a quantidade de insumos previstos; NA – Não Avaliado; Contrato INC- Contrato atual do Instituto Nacional de Cardiologia que inclui o aluguel da impressora e é pago por ribbon utilizado.

APÊNDICE V – CONSUMÍVEIS POR EXAME – NGS

Tabela – Consumíveis previstos para o teste genético de segunda geração

Insumo	Quant.	Est. Pont (R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim. Sup. (R\$)
Adesivo para placa – (unid.)	0,1250	0,66	0,26	1,76
Água de injeção (uL)	428,3396	0,01	0,01	0,21
Etanol absoluto (uL)	1175,0000	0,02	0,02	0,03
Kit de extração de DNA genômico para swab	0,0208	40,10	38,54	41,67
Hidróxido de sódio (uL)	0,0833	0,00	0,00	0,00
PhiX (uL)	0,0021	0,31	0,30	0,33
Placa 0,2 mL 96 poços (unid.)	0,1250	4,94	3,41	6,38
Ponteira 50 uL (unid.)	6,6667	11,28	10,69	11,87
Ponteira 300 uL (unid.)	12,0000	2,40	2,28	21,37
Ponteira 1000 uL (unid.)	9,6778	2,90	2,90	5,27
Ponteira 10 uL (unid.)	3,5500	0,50	0,50	2,17
Ponteira 20 uL (unid.)	2,8750	0,49	0,49	1,47
Ponteira 200 uL (unid.)	7,6986	1,39	1,39	3,94
Reagente qubit (dsDNA HS) (uL)	2,2025	12,86	9,63	16,10
Reagente High sensitivity D1000 (uL)	0,1667	0,38	0,31	0,46
Screeentape High sensitivity D1000	0,1667	3,13	2,50	3,76
Strip 8 tubos	0,4167	0,50	0,40	0,60
Swab coletor de saliva DNA orogene	1,0000	185,00	148,00	222,00
Tris-HCl para biologia molecular (mL)	0,1667	0,41	0,33	0,50
Tubo 0,2 mL (unid.)	0,1667	0,03	0,03	0,05
Tubo 0,5 mL (unid.)	0,2500	0,05	0,02	15,00
Tubo 1,5 mL (unid.)	4,5792	0,46	0,46	245,44
Tubo 15 mL (unid.)	0,1944	0,15	0,13	5,44
Tubo 50 mL (unid.)	0,0417	0,07	0,06	1,29
Tubo qubit (unid.)	2,1806	2,49	2,45	2,53
Kit Illumina	1,0000	984,12	787,29	1180,94
Caixa envio material	1,0000	4,65	1,15	13,20
Envelope com lacre	1,0000	1,22	0,29	2,14
Saco plástico ofício 4 furos grosso	1,0000	0,39	0,31	0,47
Custo dos insumos por exame		1260,93	1014,15	1806,39

Legenda: DNA- Ácido Desoxirribonucleico; unid.– unidade; uL – microlitro; mL – mililitro; Quant. – Quantidade de insumo previsto por amostra; Amostra – Avaliação do material de um indivíduo; Est. Pont. – Estimativa Pontual; Lim. Inf. – Limite Inferior; Lim. Sup. – Limite Superior.

APÊNDICE W - CONSUMÍVEIS LABORATÓRIO – NGS

Tabela - Consumíveis do laboratório para a realização do teste genético de segunda geração

Insumo	Quant. Mensal	Trocas*	Quant. Anual	Observação
Agulha Tapestation	1,8	12	21,6	1 agulha realiza 4000 perfurações
Caneta esferográfica	10	12	120	10 canetas – reposição mensal
Caneta permanente	12	4	48	2 canetas em 6 bancadas – reposição trimestral
Placa de eletroforese – Tapestation	1	1	1	Troca anual
Resma	144	12	1728	Previsto 10 folhas por probando – 72.000 folhas por mês
Descarpak	21	12	252	5 por semana
Detergente tween (mL)	0,8	12	9,6	0,4 mL a cada 15 dias
DNAZAP 2X250 ML	2	1	2	2 frascos por ano
Etiqueta Zebra	108000	12	1296000	15 etiquetas por exame
Fita adesiva transparente	1	12	12	1 por mês
Bobina plástico filme	1	12	12	1 rolo mês
Luva de procedimento	6	12	72	Previsto 6 caixas por mês
Máscara	1344	12	16128	Profissionais (16) x dias úteis x 4 trocas por dias
Hipoclorito de sódio (NaClO)	2	12	24	1 mL a cada 15 dias
Bobina papel alumínio	1	12	12	1 rolo mensal
Ribbon	108000	12	1296000	Contrato INC
Saco ziplock (100 unidades)	1	12	12	100 sacos por mês

Legenda: *Periodicidade da troca prevista por ano; Quant.: Quantidade; Quant. Mensal: Quantidade de insumos de uso comum do laboratório previsto por mês, Quant. Anual : Quantidade de insumos de uso comum do laboratório previsto por ano; Contrato INC- Contrato atual do Instituto Nacional de Cardiologia que inclui o aluguel da impressora e é pago por ribbon utilizado.

APÊNDICE X - CUSTO DOS CONSUMÍVEIS – NGS

Tabela - Valoração consumíveis do laboratório para o teste genético de segunda geração

Insumo	Quant. Anual	Custo Unitário (R\$)	Est. Pont. (R\$)	Lim. Inf. (R\$)	Lim.Sup. (R\$)	
Agulha Tapestation	22	1.361,05	29.398,68	23.518,94	35.278,42	
Caneta esferográfica	120	0,35	41,77	40,80	516,00	
Caneta permanente	48	9,44	453,12	453,12	638,00	
Placa de eletroforese – Tapestation	1	1.942,69	1.942,69	1.942,69	1.942,69	
Resma	1.728	18,36	31.726,08	25.380,86	38.071,30	
Descarpak	252	49,00	12.348,00	12.348,00	12.348,00	
Detergente tween (mL)	10	5,38	51,65	41,32	61,98	
DNAZAP 2x250 mL	2	336,64	673,27	632,64	713,90	
Etiqueta Zebra	12	0,01	15.167,09	5.461,34	21.023,71	
Fita adesiva transparente	1.296.000	3,90	46,80	37,44	56,16	
Bobina plástico filme	12	12,00	144,00	115,20	172,80	
Luva de procedimento	72	15,60	1.123,20	1.123,20	1.656,00	
Máscara	16.128	0,08	1.290,24	1.290,24	1.475,71	
Hipoclorito de sódio (NaClO)	24	0,01	0,20	0,10	0,47	
Bobina papel alumínio	12	9,00	108,00	86,40	129,60	
Ribbon	1.296.000	0,04	56.001,95	56.001,95	56.001,95	
Saco ziplock (100 unidades)	12	11,00	132,00	105,60	158,40	
			Custo anual	150.648,73	128.579,85	170.245,09
			Custo mensal	12.554,06	10.714,99	14.187,09
			Custo dos insumos de uso comum do laboratório por exame	1,74	1,49	1,97

Legenda: mL: mililitros; Quant. Anual: Quantidade prevista por ano; Est. Pont.- Estimativa Pontual; Lim. Inf. – Limite Inferior; Lim. Sup.-Limite Superior.

APÊNDICE Y - EQUIPE – SANGER

Quadro – Equipe prevista para o teste genético de primeira geração

Quant.*	Prof.	Nível	Fonte
4	Biomédico 1	Graduação	Área da saúde, Carreira especialista em atividades hospitalares, Curso especialista em atividades hospitalares da área da saúde do HFA; profissional sem especialização; Carga horaria: 40 horas.
3	Tecnólogo	Técnico em saúde pública	Área da saúde; Carreira de suporte às atividades médico-hospitalares; Cargo Técnico em atividades médico hospitalares da área da saúde – HFA; Carga horaria: 40 horas.
1	Administrativo 2	Nível médio	Área administrativa; Nível auxiliar operacional de serviços diversos HFA; Carga horaria: 40 horas.

Legenda: *Número de profissionais estimado de acordo com a opinião do especialista; Prof. – Profissional; HFA: Hospital das Forças Armadas; Quant.*- Quantidade de profissionais previsto de acordo com a opinião do especialista.

Fonte: Tabela de Remuneração dos Servidores Públicos Federais Cíveis e dos Ex-Territórios — Portal do Servidor (www.gov.br) referente a servidores do Hospital das Forças Armadas (HFA).

Tabela - Remuneração da equipe prevista para o teste genético de primeira geração

Prof.	Custo por profissional (R\$)			Custo por profissional reaj. ¹ (R\$)			Custo mensal (R\$)			Custo por exame (R\$)		
	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior
Biomédico 1	6.943,66	4.963,43	8.923,88	9.443,37	6.750,26	12.136,48	37.773,48	27.001,06	48.545,91	9,57	6,84	12,30
Tecnólogo	4.102,45	3.438,37	4.766,53	5.579,33	4.676,18	6.482,48	16.738,00	14.028,55	19.447,44	4,24	3,55	4,93
Admin. 2	2.889,27	2.656,05	3.122,48	3.929,40	3.612,23	4.246,57	3.929,40	3.612,23	4.246,57	1,00	0,91	1,08

Legenda: Prof. – Profissional; Admin. – Funcionário administrativo; Reaj.¹:Valor após reajuste²; Mês de referência: Fevereiro de 2023.

Fonte: Tabela de Remuneração dos Servidores Públicos Federais Cíveis e dos Ex-Territórios — Portal do Servidor (www.gov.br) referente a servidores do Hospital das Forças Armadas (HFA).⁸³

** BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica : estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2023 Jul 11]. Available from: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_microcusteio_avaliacoes_economicas.pdf

APÊNDICE Z - EQUIPE – NGS

Tabela – Estimativa de exames por profissional para o teste genético de segunda geração

Função / Setor	Exames/profissional*	Número de profissionais necessários**	Fonte
Laudo	200	36	Opinião do especialista
Laboratório	500	16	Opinião do especialista
Administrativo	2000	4	Opinião do especialista

Legenda: *Número de exames genéticos de segunda geração realizados em média por categoria profissional segundo a opinião do especialista. Quantidade de profissionais previstas para realizar 7200 exames por mês.

APÊNDICE AA - DESCRIÇÃO DA EQUIPE – NGS

Tabela - Característica da equipe para o teste genético de segunda geração

Cat. Prof.	Nível	Quant.*	CH	Descrição	Ref.
Médico	Especialista em genética	3	20	Área médica; Carreira Médica; Cargo Médico da Área Médica do HFA; carga horaria: 20 horas; Limite inferior: Classe A padrão I 80 pontos com especialização; Limite superior: Classe Especial padrão V com 100 pontos com especialização, Medida pontual: Média aritmética entre o limite superior e inferior.	Fev./23
Biomédico 1	Graduação	11	40	Hospital das forças armadas HFA plano de carreiras e cargos do hospital das forças armadas – PCCHFA Area da saúde, Carreira especialista em atividades hospitalares, Curso especialista em atividades hospitalares da área da saúde do HFA Classe A Padrão ! / Classe Especial padrão V – média sem RT	fev./23
Biomédico 2	Mestrado	11	40	Hospital das forças armadas HFA plano de carreiras e cargos do hospital das forças armadas – PCCHFA Area da saúde, Carreira especialista em atividades hospitalares, Curso especialista em atividades hospitalares da área da saúde do HFA Classe A Padrão ! / Classe Especial padrão V – média sem RT	fev./23
Biomédico 3	Doutorado	11	40	Hospital das forças armadas (HFA); plano de carreiras e cargos do hospital das forças armadas (PCCHFA); Area da saúde; Carreira: Especialista em atividades hospitalares; Curso especialista em atividades hospitalares da área da saúde do HFA; Limite inferior: Classe A Padrão I com doutorado; Limite superior: Classe Especial padrão V com doutorado; estimativa pontual média aritmética entre limite superior e inferior.	Fev./23
Tecnólogo	Técnico em saúde pública	16	40	Área da saúde; Carreira de suporte às atividades médico-hospitalares; Cargo Técnico em atividades médico hospitalares da área da saúde – HFA; Limite inferior: Nível intermediário Classe A padrão I 80 pontos; Limite superior: Classe Especial padrão V 100 pontos; Medida pontual: Média aritmética entre o limite inferior e superior.	Fev./23
Administrativo 1	Nível superior	1	40	Area administrativa. Cargos de nível intermediário da Área administrativa do quadro de pessoal do HFA (Hospital das forças armadas), Agente administrativo; Limite inferior: Classe A padrão I 80 pontos; Limite superior: Classe Especial Padrão V especial 100; estimativa pontual – média aritmética entre limite superior e inferior.	Fev./23
Administrativo 2	Nível médio	3	40	Area administrativo; Nível auxiliar operacional de serviços diversos; Hospital das forças armadas HFA; Limite inferior: Especial I 80 pontos; Limite superior: Especial III 100 pontos e estimativa pontual: Média aritmética entre limite inferior e superior.	Fev./23

Legenda: HFA: Hospital das Forças Armadas, Ref. Período de referência, fev./23: fevereiro de 2023; Cat. Prof. Categoria Profissional; CH – Carga Horária prevista, Quant.* - Quantidade de profissionais previstos de acordo com a opinião do especialista.

Fonte: [Tabela de Remuneração dos Servidores Públicos Federais Civis e dos Ex-Territórios — Portal do Servidor \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)⁸³

APÊNDICE BB - REMUNERAÇÃO DA EQUIPE - NGS

Tabela - Remuneração da equipe por categoria profissional para o teste genético de segunda geração

Profissional	Quant.*	Custo por profissional (R\$)			Custo por profissional após ajuste de 36%†† (R\$)		
		Est. Pont.	Lim. Inf.	Lim. Sup.	Est. Pont.	Lim. Inf.	Lim. Sup.
Médico	3	4805,91	3938,73	5673,09	6.536,04	5.356,67	7.715,40
Biomédico 1	11	6943,655	4963,43	8923,88	9.443,37	6.750,26	12.136,48
Biomédico 2	11	7729,155	5535,17	9923,14	10.511,65	7.527,83	13.495,47
Biomédico 3	11	7990,99	5725,75	10256,23	10.867,75	7.787,02	13.948,47
Tecnólogo	16	4102,45	3438,37	4766,53	5.579,33	4.676,18	6.482,48
Administrativo 1	1	3967,1	3419,97	4514,23	5.395,26	4.651,16	6.139,35
Administrativo 2	3	2889,265	2656,05	3122,48	3.929,40	3.612,23	4.246,57

Legenda: Equipe prevista para realizar 7200 exames por mês; ¹Martins e Veiga¹⁶; Quant. – Quantidade; Est. Pont. – Estimativa Pontual; Lim. Inf. – Limite Inferior; Lim. Sup. – Limite Superior.

Fonte: Tabela de Remuneração dos Servidores Públicos Federais Cíveis e dos Ex-Territórios — Portal do Servidor (www.gov.br) referente a servidores do Hospital das Forças Armadas (HFA) - Período de referência: fevereiro de 2023.

APÊNDICE CC - REMUNERAÇÃO DA EQUIPE POR EXAME - NGS

Tabela - Remuneração da equipe por exame para o teste genético de segunda geração

Profissional	Custo mensal da equipe (R\$)			Custo da equipe por exame (R\$)		
	Estimativa Pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Estimativa Pontual	Limite Inferior	Limite Superior
Médico	19.608,11	16.070,02	23.146,21	2,72	2,23	3,21
Biomédico 1	103.877,08	74.252,91	133.501,24	14,43	10,31	18,54
Biomédico 2	115.628,16	82.806,14	148.450,17	16,06	11,50	20,62
Biomédico 3	119.545,21	85.657,22	153.433,20	16,60	11,90	21,31
Tecnólogo	89.269,31	74.818,93	103.719,69	12,40	10,39	14,41
Administrativo 1	5.395,26	4.651,16	6.139,35	0,75	0,65	0,85
Administrativo 2	11.788,20	10.836,68	12.739,72	1,64	1,51	1,77
			Custo da equipe por exame	64,60	48,49	80,71

Legenda: Equipe prevista para realizar 7200 exames por mês de acordo com a opinião do especialista.

Fonte: Tabela de Remuneração dos Servidores Públicos Federais Cíveis e dos Ex-Territórios — Portal do Servidor (www.gov.br) referente a servidores do Hospital das Forças Armadas (HFA) – Período de referência fevereiro de 2023.

†† BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica: Estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2023 Jul 11]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_microcusteio_avaliacoes_economicas.pdf

APÊNDICE DD - SOFTWARE - NGS

Tabela - Software para laudar os testes genéticos de segunda geração

Software	Custo Total (R\$)	Descrição	Valor por exame (R\$)	Fonte
Emedgene - manutenção e suporte anual	85.500,00	Pagamento Anual	0,99	Illumina
Emedgene - <i>genome equivalent sample</i> FASTQ*	889,00	1 genoma, 2 exomas ou 6 painéis	148,17	Illumina
Emedgene - <i>Custom Clinical reporting</i>	42.750,00	Pagamento para customizar laudo**	0,05	Illumina
Total	129.139,00		149,21	

Legenda: * Esse valor é referente ao lado de um exame de genoma, dois laudos de exoma ou seis laudos de painel genético, está previsto o laudo de todos os exames na forma de painel genético, ** previsto apenas uma customização a cada dez anos; orçamento realizado em novembro de 2023.

APÊNDICE EE - CUSTO DO SOFTWARE - NGS

Tabela – Custo por exame do software referente aos testes genéticos de segunda geração

Software Emedgene	Medida pontual (R\$)	Limite Inferior (R\$)	Limite Superior (R\$)
Custo por laudo	149,21	119,36	179,05

Legenda: Custo referente a realização de um laudo de painel genético no *software* Emedgene. Limite Inferior e Superior: Variação de 20%.

APÊNDICE FF - SOFTWARE - SANGER

Tabela - Custo por exame do software referente ao teste genético de primeira geração

Laudos máximo/dia	Medida Pontual (R\$)	Limite Inferior (R\$)	Limite Superior (R\$)	Posições simultâneas
até 288	0,14	0,06	0,21	2
até 720	2,15	0,96	3,33	5
até 1440	4,13	1,84	6,43	10
Custo por laudo previsto	0,14	0,06	0,21	

Legenda: *Capacidade máxima diária de 288 laudos por dia, Capacidade estimada de 2 posições simultâneas, dois usuários laudando exame ao mesmo tempo; e até 288 laudos/dia.

APÊNDICE GG - DEPRECIAÇÃO INFORMÁTICA (LAUDO) - NGS

Tabela - Depreciação informática do teste genético de segunda geração

Item	Estimativa	Quantidade	Custo total (R\$)	custo anual ¹ (R\$)	custo mensal (R\$)	Depreciação por exame (R\$)
Computador vostro small desktop, tela, teclado e mouse da marca Dell	Média	27	150.606,00	30121,20	2510,10	0,35
	Lim. Inf.	18	100.404,00	20080,80	1673,40	0,23
	Lim. Sup.	36	200.808,00	40161,60	3346,80	0,46

Legenda:¹ Vida útil prevista de cinco anos

APÊNDICE HH - CAPITAL PARA AQUISIÇÃO INFORMÁTICA - NGS

Tabela - Capital para aquisição dos equipamentos de informática para o teste genético de segunda geração

Descrição	Estimativa	Quantidade	Custo total (R\$)
Computador vostro small desktop, tela, mouse e teclado	Pontual	27	150.606,00
	Lim. Inf.	18	100.404,00
	Lim. Sup.	36	200.808,00

Legenda: Quantidade de computadores previstos para realizar 7200 laudos por mês do teste genético de segunda geração.

Fonte: Dell computadores.

APÊNDICE II - PRESTADORES DO INC

Quadro - Prestadores do Instituto Nacional de Cardiologia

Empresa	Descrição	Custo Renomica*?
Alexandre Barbosa Livio	Aluguel anexo	Não
Air Liquide	Gás saúde	Não
Total Pest Control Imunização LTDA	Dedetização	Sim
Ambientis	NETcenter	Sim
Medical Armazenagem Logística e Distribuição	Transporte e equipamentos	Não
Angel's Segurança e Vigilância	Segurança	Sim
Persona Vigilância e Segurança LTDA	Segurança	Sim
Atmosfera Gestão e Higienização	Locação de avental	Não
Atmosfera Gestão e Higienização	Lavanderia	Não
Bonfim & Arruda	Instrumento cirúrgico	Não
A. C. F. Da Silva LTDA	Nutrição funcionários e pacientes	Não
Águas Do Rio 4 SPE	Água	Sim
Águas Do Rio 1 SPE	Água	Sim
Naturgy	Gás	Sim
Control Lab Controle	Laboratório	Não
Correios e Telégrafos	Correios	Não
Coopacarioca	Taxi transporte hospital	Não
Empresa Brasil Com.	Publicidade	Não
Planservice Terceirização de Serviços - Eireli	Administração	Sim
Diagrama Comunicações LTDA.	Comunicação	Não
Fundacor	Instituto de apoio ao INC	Não
GE Healthcare	Manutenção e aluguel equipamentos	Não
GLS Engenharia E Consultoria LTDA.	Manutenção	Sim
Instituto Hermes Pardini	Laboratório	Não
Kioto	Coleta de resíduos	Sim
Life Technologies Brasil Comércio e Indústria	Material cirúrgico e hospitalar	Não
Light	Luz	Sim
Light (Iluminação Pública)	Luz	Sim
Maxpesa Transportes	Logística e transporte de equipamentos	Não
Extreme Digital Consultoria e Representações / Partic. UASG	Infraestrutura Digital	Não

Legenda: * Custo administrativo considerado indiretamente relacionado a Renomica (Sim) ou custo administrativo não foi considerado indiretamente relacionado a Renomica (Não); Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular.

Continuação Quadro – Prestadores do Instituto Nacional de Cardiologia

Empresa	Descrição	Custo Renomica*?
Epimed Solutions Tecnologia de Informações	Gestão e qualidade pacientes internados	Não
Marc Print Gráfica	Gráfica	Não
MV Sistemas	Sistema computador	Sim
Netcenter	Tecnologia da Informação	Sim
Netware Telecomunicações e Informática Eireli	Informática	Sim
Nutriente Produtos e Serviços Farmacêuticos LTDA.	Nutrição parenteral	Não
Philips Medical System	Manutenção e aluguel de equipamentos	Não
Proatividade	Limpeza	Sim
Interativa Facilities LTDA.	Limpeza	Sim
Rien Serviços Médicos	Dialise	Não
Nephroassist Serviço Hospitalar Eireli	Dialise	Não
Riotron Serviço e Assistência Técnica Eireli	Locação de impressora	Não
Rio Med Equipamentos Médicos LTDA.	Manutenção equipamentos	Sim
Sapra Landauer / Adesão UASG 150221	Manutenção equipamentos	Não
Sapra Landauer	Manutenção equipamentos	Não
Sterimed Cedral	Esterilização	Não
Unidas Armazéns Gerais LTDA.	Guarda de material	Não
Tangran Engenharia	Refrigeração	Sim
Claro S.A.	Telefone	Sim
Tim S/A	Telefone / internet	Sim
Transegurtec Tecnologia em Serviços LTDA.	Brigada de incêndio	Sim
Servioeste Rio de Janeiro	Resíduo	Sim
2 Alianças Armazéns Gerais LTDA.	Armazenamento / deposito	Não
Blue Logística Integrada S.A.	Logística / armazenamento	Não
Vida Sistema de Emergência Móvel	Ambulância	Não
Villar Elevadores e Tec. LTDA.	Elevador	Sim
Tangran Engenharia	Manutenção predial	Sim

Legenda: * Custo administrativo considerado indiretamente relacionado a Renomica (Sim) ou custo administrativo não foi considerado indiretamente relacionado a Renomica (Não); Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular.

APÊNDICE JJ - ÁREA RENOMICA

Tabela - Área da RENOMICA

Local	Área (m ²)	%
Instituto Nacional de Cardiologia	11.734,4	100
5° andar	1.010,38	8,61
Renomica	211,41	1,80
Renomica - Sanger*	52,85	0,45
Renomica - NGS**	158,56	1,35

*Utilizado pressuposto que a área necessária para realizar o teste genético de primeira geração (Sanger) irá ocupar 25% da área total da Renomica;

**Utilizado pressuposto que a área necessária para realizar o teste genético de segunda geração (NGS - *Next Generation Sequency*) irá ocupar 75% da área total da Renomica. Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; Área total do hospital (Instituto Nacional de Cardiologia), do quinto andar (andar onde está instalada a Renomica) e da Renomica informada pela Engenharia predial.

APÊNDICE KK - CUSTO ADMINISTRATIVO MENSAL

Tabela – Custo mensal dos prestadores relacionados a Renomica

ID	Empresa	Item	Custo INC ¹ (R\$)	Custo Renomica ¹ (R\$)
1	Águas do Rio 4 SPE	Água	111.912,20	2.014,42
2	Ambientis	Netcenter	3.635,00	65,43
3	Angel's Segurança e Vigilância	Segurança	108.917,33	1.960,51
4	Claro S.A.	Telefone	279,15	5,02
5	GLS Engenharia e Consultoria LTDA.	Manutenção	38.000,00	684,00
6	Interativa Facilities LTDA.	Limpeza	412.781,65	7.430,07
7	Kioto	Coleta Resíduos	8.400,43	151,21
8	Light	Luz	445.196,00	8.013,53
9	Light (Iluminação Pública)	Luz	2.444,57	44,00
10	MV Sistemas	Sistema Computador	148.359,27	2.670,47
11	Naturgy	Gás	11.452,61	206,15
12	Netcenter	TI	137.284,09	2.471,11
13	Netware Telecomunicações e Informática Eireli	Informática	493,34	8,88
14	Persona Vigilância e Segurança LTDA.	Segurança	73.100,67	1.315,81
15	Planservice Terceirização de Serviços - Eireli	Administração	992.041,83	17.856,75
16	Proatividade	Limpeza	15.000,00	270,00
17	Rio Med Equipamentos Médicos LTDA.	Manutenção Equipamentos	174.726,77	3.145,08
18	Servioeste Rio de Janeiro	Resíduo	9.379,77	168,84
19	Tangran Engenharia	Refrigeração	265.135,40	4.772,44
20	Tangran Engenharia	Manutenção Predial	448.090,45	8.065,63
21	Total Pest Control Imunização LTDA.	Dedetização	1.740,90	31,34
22	Transegurtec Tecnologia em Serviços LTDA.	Brigada de Incêndio	88.372,04	1.590,70
23	Villar Elevadores e Tec. LTDA.	Elevador	9.680,40	174,25
		Total	3.506.423,87	63.115,63

Legenda: 1-Custo mensal médio de todos os fornecedores do Instituto Nacional de Cardiologia que foram considerados relacionados a Renomica (Rede Nacional de Genômica Cardiovascular) estimado por alocação direta, sendo ajustado pela área ocupada pela Renomica (211,41 m² - 1,8% da área total do INC); INC (Instituto Nacional de Cardiologia); ID - número de identificação; Item – Descreve o serviço fornecido pelo prestador.

APÊNDICE LL - CUSTO ADMINISTRATIVO POR EXAME

Tabela - Custo administrativo por exame

Setor	Área (%)	Área (m ²)	Custo mensal (R\$)	Custo por exame Est. Pont. (R\$)	Custo por exame Lim. Inf. (R\$)	Custo por exame Lim. Sup. (R\$)
Renomica	100	211	63.115,63			
Sanger	25*	53	15.778,91	6,00	4,00	7,99
NGS	75**	159	47.336,72	9,86	6,57	13,15

Legenda: *Utilizado pressuposto que a área prevista para realizar o teste genético de primeira geração (Sanger) irá ocupar 25% da área total da Renomica; **Utilizado pressuposto que a área prevista para realizar o teste genético de segunda geração (NGS - *Next Generation Sequency*) irá ocupar 75% da área total da Renomica. Renomica: Rede Nacional de Genômica Cardiovascular; Foi atribuído um peso de 1,5 para a estimativa pontual, de 2 para o limite superior, ficando o peso de 1 para o limite inferior; Est. Pont. – Estimativa Pontual; Lim. Inf. – Limite Inferior; Lim. Sup. – Limite Superior.

APÊNDICE MM - ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Tabela - Custo do aconselhamento genético

Item	Estimativa pontual ¹ (R\$)	Fonte
Aconselhamento genético*	280,00	SIGTAP 03.01.01.022-6 [‡]

Legenda: ¹ os valores foram ajustados pelo fator de correção de 2,8; *Procedimento que envolve a existência prévia ou o estabelecimento de diagnóstico de determinada doença, a interpretação de achados e estimativas de riscos genéticos para pessoas clinicamente normais com familiares que apresentam diagnóstico de doença rara documentada, a transmissão das informações relativas à etiologia, à evolução, ao prognóstico e ao risco de recorrência, as estratégias de tratamento e prevenção, além de recomendações para acompanhamento e elaboração de relatório final a ser entregue ao consultante, realizado por equipe de saúde multiprofissional capacitada, quantidade máxima permitida: 1.

[‡] SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

APÊNDICE NN - RCEI – PERIODICIDADE DO RASTREIO

Tabela - RCEI do teste genético comparado ao rastreamento clínico nos familiares do probando com cardiomiopatia hipertrófica ¹

Característica	ESC 2014 ^{§§}	ESC 2023 ^{***}	ESC 2023 [§]	ESC 2023 [§]	AHA ^{†††}	AHA ^{**} / PNDS ^{‡‡‡}	SBC ^{§§§}	PNDS ^{††}
Periodicidade do rastreamento do familiar <18 anos	Anual ¹	Anual	Bianual	Triannual	Bianual ¹	Bianual	Anual	Anual ¹
Periodicidade do rastreamento do familiar adulto	Triannual	Anual	Bianual	Triannual	Triannual	5 ^{***}	5 ^{***}	Bianual
Custo Teste Genético (R\$)	6377223,99	10831045,52	6230185,73	4755853,47	5139418,37	4274003,61	5099246,52	7447208,67
Custo rastreamento padrão (R\$)	7048807,99	12677212,67	6864921,61	5001353,31	5487269,17	4393470,77	5434209,04	8400577,14
Utilidade Teste Genético (QALY)	36655,84	36655,84	36655,84	36655,84	36655,84	36655,84	36655,84	36655,84
Utilidade rastreamento padrão (QALY)	35819,46	35819,46	35819,46	35819,46	35819,46	35819,46	35819,46	35819,46
RCEI (R\$/QALY)	-802,97 (dominante)	-2207,35 (dominante)	-758,91 (dominante)	-293,53 (dominante)	-415,90 (dominante)	-142,84 (dominante)	-400,49 (dominante)	-1139,88 (dominante)

Legenda: *Familiar genótipo positivo ou que não realizou o teste genético, ¹realizado no familiar até 20 anos, ^{***} a cada 5 anos; ¹ RCEI comparando o teste genético associado ao rastreamento clínico periódico comparado ao rastreamento clínico periódico dos familiares do paciente com cardiomiopatia hipertrófica; RCEI – Razão de Custo-Efetividade incremental; QALY - *Quality adjusted life-years*, ESC: *European Society of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*; PNDS: *Protocole National de Diagnostic et de Soins*, SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

^{§§}Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626. on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 2733–79.

^{***} Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.

^{†††} Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):e159–240.

^{‡‡‡} Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares. *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cardiomyopathie Hypertrophique.* 2021 Sep.

^{§§§} Bazan SGZ, Oliveira GO de, Silveira CF da SMP da, Reis FM, Malagutte KNDS, Tinasi LSN, et al. Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov 18;115(5):927–35.

APÊNDICE OO - EXAMES DE RASTREIO E ACOMPANHAMENTO

Tabela - Exames previstos para o rastreio e acompanhamento do familiar do probando com cardiomiopatia hipertrófica

Item	Valor sem ajuste (R\$)	Estimativa pontual ¹ (R\$)	Fonte
Avaliação Clínica com Especialista	10,00	28,00	SIGTAP 03.01.01.007-2****
Aconselhamento genético*	100,00	280,00	SIGTAP 03.01.01.022-6††††
Ecocardiograma Transtorácico	67,86	190,01	SIGTAP 02.05.01.003-2††††
Eletrocardiograma	5,15	14,42	SIGTAP 02.11.02.003-6††††
Holter	30,00	84,00	SIGTAP 02.11.02.004-4††††
Tratamento da cardiomiopatia hipertrófica**	262,5	41,90	SIGTAP 03.03.06.003-4††††

Legenda: ¹ Valores ajustados pelo fator de correção de 2,8; *Procedimento que envolve a existência prévia ou o estabelecimento de diagnóstico de determinada doença, a interpretação de achados e estimativas de riscos genéticos para pessoas clinicamente normais com familiares que apresentam diagnóstico de doença rara documentada, a transmissão das informações relativas à etiologia, à evolução, ao prognóstico e ao risco de recorrência, as estratégias de tratamento e prevenção, além de recomendações para acompanhamento e elaboração de relatório final a ser entregue ao consulente, realizado por equipe de saúde multiprofissional capacitada, quantidade máxima permitida de um., ** Consiste no tratamento clínico das manifestações da cardiopatia hipertrófica, condição na qual há uma hipertrofia do músculo cardíaco, sem qualquer razão ou fator óbvio ou aparente, média de permanência seis dias, internação hospitalar, quantidade máxima de um.

**** SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

ANEXO A - CLASSE FUNCIONAL NYHA

Quadro - Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)

Classe Funcional	Descrição
I	Indivíduo não apresenta limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço ou palpitação.
II	Indivíduo apresenta discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitação.
III	Indivíduo apresenta importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidade inferiores causam dispneia, cansaço, palpitação.
IV	Indivíduo apresenta limitação para a realização de qualquer atividade física. Sintomas de insuficiência cardíaca em repouso.

Fonte: Extraído de Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida^{††††}

†††† BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; Portaria conjunta nº17 [Internet]. Brasília; 2020 Nov [cited 2022 Jul 4]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.