

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2024-26. O *template para avaliação da acurácia e da eficácia clínica de testes diagnósticos ou prognóstico* foi elaborado considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴. O Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy ⁵ também foi utilizado com esta finalidade.

Adicionalmente aos componentes técnico-científicos, o *template* contém: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Teste pré-natal não-invasivo (NIPT) para identificação
de aneuploidias fetais

São Paulo - SP

13 de fevereiro de 2025

| | |
|---|----|
| 1. IDENTIFICAÇÃO..... | 11 |
| 2. CONTEXTUALIZAÇÃO..... | 11 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 11 |
| 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL..... | 19 |
| 5. CONDIÇÃO CLÍNICA | 20 |
| 5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos | 21 |
| 5.2. Critério de diagnóstico ou prognóstico recomendado | 23 |
| 6. TECNOLOGIA..... | 25 |
| 6.1. Fluxograma de conduta..... | 25 |
| 6.2. Descrição | 26 |
| 6.3. Ficha técnica | 27 |
| 7. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA..... | 28 |
| 7.1. Pergunta estruturada | 29 |
| 7.2. Critérios de elegibilidade..... | 30 |
| 7.3. Busca por evidências | 32 |
| 7.4. Seleção de estudos de acurácia e extração de dados | 39 |
| 7.5. Resultados | 44 |
| 7.6 Discussão e conclusões | 63 |
| 7.7 Elementos pós-texto | 66 |
| 8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA | 67 |
| 8.1. Pergunta estruturada | 67 |

| | |
|--|----|
| 8.3. Busca por evidências | 70 |
| 8.4. Seleção de estudos de intervenção e extração de dados | 78 |
| 8.5. Resultados | 81 |
| 8.5.1 Características dos estudos de eficácia incluídos..... | 81 |
| 8.5.2 Resultados dos estudos de efetividade incluídos | 83 |
| 8.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de eficácia..... | 85 |
| 8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências..... | 89 |
| 8.6 Discussão e conclusões | 15 |
| 8.7 Elementos pós-texto | 18 |
| 9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 19 |
| 9.1 Métodos | 20 |
| 9.2 Resultados | 25 |
| 9.3 Discussão e conclusões | 30 |
| 9.4 Elementos pós-texto | 32 |
| 10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 33 |
| 10.1 Métodos | 33 |
| 10.2 Resultados | 41 |
| 10.3 Discussão e conclusões | 47 |
| 10.4 Elementos pós-texto | 50 |
| 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 50 |
| 11.1 Avaliação por outras agências de ATS..... | 50 |

| | |
|--|----|
| 11.2 Considerações sobre a implementação | 54 |
| 11.3. Conclusões..... | 54 |
| 13. REFERÊNCIAS | 56 |

ANEXOS EXTERNOS

Checklist de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Checklist de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.

Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia/segurança, versão dos PARECERISTAS.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 5. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança incluídos na análise dos PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 6. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PIRD (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 7. Critérios de elegibilidade dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos de acurácia e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 11. Estudos de acurácia excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 12. Estudos de acurácia em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 13. Características dos estudos de acurácia incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 14. Características do estudo de acurácia incluído na análise dos PARECERISTAS

Quadro 15. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 16. Características do processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acurácia incluídos

Quadro 17. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

Quadro 18. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia na análise do PARECERISTAS – AMSTAR-2

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de acurácia (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para estudos de acurácia diagnóstica (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de acurácia.

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de acurácia

Quadro 23. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PICOS (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 24. Critérios de elegibilidade dos estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 25. Estratégias de busca em bases eletrônicas para os estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 26. Fontes de buscas adicionais para os estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 27. Estudos de eficácia/segurança excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 28. Estudos de eficácia/segurança em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 29. Características dos estudos de eficácia incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 30. Resultados, por desfecho, dos estudos de eficácia/segurança incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 31. Características do processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos de eficácia incluídos.

Quadro 32. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança (PARECERISTAS)

Quadro 33. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos estudos de eficácia/segurança (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 34. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos estudos de eficácia/segurança (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de eficácia/segurança

Quadro 36. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de eficácia/segurança

Quadro 37. Parâmetros da avaliação econômica

Quadro 38. Principais resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 39. Diferença de custos da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 40. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE, desfecho aborto evitado.

Quadro 41. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE, desfecho amniocentese evitada.

Quadro 42. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 43. Elementos pós-texto

Quadro 44. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 45. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 46. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 47. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 48. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 49. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 50. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 51. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 52. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 53. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 54. Elementos pós-texto

Quadro 55. Avaliação de outras agências de ATS

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à acurácia, eficácia clínica, segurança, custo-efetividade e ao impacto orçamentário do TESTE PRÉ-NATAL NÃO-INVASIVO (NIPT) PARA DETECÇÃO DE ANEUPLOIDIAS FETAIS EM GESTANTES DE ALTO RISCO, visando avaliar sua incorporação no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

| Nº de Protocolo | Nº da Unidade | Proponente |
|-----------------|---------------|------------|
| 2024.1.000241 | UAT 152 | Illumina |

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Neste relatório de avaliação crítica foram analisadas duas perguntas concomitantes sobre o NIPT: acurácia diagnóstica e eficácia/segurança. Os dados sobre cada pergunta estão apresentados separadamente.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

| TECNOLOGIA |
|---|
| Teste pré-natal não-invasivo de detecção de aneuploidias fetais por meio de DNA trofoblástico ou fetal circulando no sangue materno |
| INDICAÇÃO |
| Gestantes de alto risco para aneuploidia fetal de acordo com resultados da ultrassonografia e/ou outros fatores clínicos. |
| INTRODUÇÃO |

As aneuploidias fetais representam um grupo significativo de anomalias cromossômicas que têm impacto substancial na saúde fetal e no desfecho da gravidez. Definidas como alterações no número de cromossomos, as aneuploidias mais comuns incluem trissomias (presença de um cromossomo extra), monossomias (ausência de um cromossomo) e as aneuploidias sexuais que envolvem alterações nos cromossomos X e Y. (1).

O teste pré-natal não-invasivo, do inglês *Non-Invasive Prenatal Testing* (NIPT), é um exame de sangue que pode ser realizado na mãe durante a gravidez para avaliar o risco de aneuploidias fetais, como a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18), síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), além de outras condições genéticas como aneuploidias sexuais e síndrome de DiGeorge 22q11.2. Seu resultado positivo indicaria a necessidade de encaminhamento para testes confirmatórios invasivos, como a amniocentese ou a biópsia de vilosidades coriônicas.

| ACURÁCIA | |
|---|--|
| <i>Proponente</i> | <i>Pareceristas</i> |
| <p>“O desfecho acurácia do teste NIPT foi avaliado por 23 estudos totalizando 137.184 pacientes avaliados. (...) O teste pré-natal não invasivo demonstrou ser uma ferramenta eficaz e não invasiva para identificar aneuploidias fetais, com os resultados gerais de sensibilidade de 98% (93% - 100%), especificidade de 99% (98% - 100%), ORD de 228,44”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 42 e 43].</i></p> | <p>Os resultados de uma revisão sistemática com 65 estudos, incluindo 86.139 gestantes com alto risco de aneuploidia fetal (3.141 aneuploides) testadas por NIPT e um teste referência, mostraram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para trissomia 21, 18 e 13 combinadas, a sensibilidade do NIPT foi de 98,8 % (intervalo de confiança [IC] 95% 97,2% a 99,5%), a especificidade foi de 99,9% (IC 95% 99,7% a 100%) • Para aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas, a sensibilidade do NIPT foi de 91,9% (IC 95% 73,8% a 97,9%), a especificidade foi de 99,5% (IC 95% 98,8% a 99,8%). • Valores preditivos positivo e negativo e acurácia não foram apresentados para nenhuma das duas situações <p>A certeza da evidência foi baixa para a sensibilidade e a especificidade devido às</p> |

| | limitações metodológicas. Nesse caso, as estimativas numéricas são incertas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão. |
|---|--|
| EFICÁCIA E SEGURANÇA | |
| <i>Proponente</i> | <i>Pareceristas</i> |
| <p>“Um total de 5 estudos avaliaram o desfecho impacto clínico, sendo 1 estudo ECR e 4 estudos observacionais. A inclusão de um teste pré-natal não invasivo também se mostrou útil na redução significativa da necessidade de procedimentos invasivos e na redução de risco de aborto espontâneo associado ao procedimento invasivo.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 42 e 43].</i></p> | <p>Foi incluído o resultado de um ensaio clínico randomizado (SAFE 21), aberto, que avaliou os resultados do NIPT versus procedimentos de teste invasivos imediatos (amniocentese ou amostragem de vilo corial) em mulheres com gestações de alto risco de trissomia 21, conforme identificado pela triagem combinada de exames do primeiro trimestre. No total, 1034 gestantes foram elegíveis para teste NIPT e 1017 para teste invasivo, totalizando 2051.</p> <p>Os resultados do estudo mostraram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequência de aborto espontâneo em 24 semanas: a estimativa pontual foi de uma redução de risco de 4%, com intervalo de confiança de 95%, compatível de uma redução de 64% a aumento de 2,6 vezes (certeza da evidência muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão). • A estimativa pontual para o desfecho procedimentos invasivos evitados foi de uma redução de risco 88%, com intervalo de confiança compatível com redução de 86% a 91% (certeza da evidência baixa devido às limitações metodológicas). <p>Nota-se que a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Portanto, os</p> |

| | |
|--|--|
| | resultados são incertos e futuros estudos podem mudá-los substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão. |
| AVALIAÇÃO ECONÔMICA | |
| <p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-efetividade considerando um modelo em árvore de decisão na perspectiva da saúde suplementar. As razões de custo-efetividade incremental indicam economia por aborto (-R\$ 557.114,04) e amniocentese (-R\$ 2.228,46) evitados. No entanto, as limitações estruturais do modelo e dos parâmetros adotados impedem conclusões robustas.</p> <p>O modelo utilizado apresenta limitações importantes pois não considera a ocorrência de falsos-positivos e falsos-negativos. Falta clareza na escolha de parâmetros importantes, incluindo o custo de realização do NIPT que foi considerado como R\$ 1.438,56.</p> <p>As incertezas e limitações referentes à análise apresentada precisam ser consideradas no processo de tomada de decisão. A estimativa de impacto orçamentário incremental e a capacidade instalada do sistema de saúde suplementar também são fatores importantes.</p> | |
| IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | |
| <i>Proponente</i> | <i>Pareceristas</i> |
| <p>“A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) projetou uma economia significativa para a Saúde Suplementar com a implementação do NIPT. Ao longo de cinco anos, o impacto orçamentário total do cenário proposto indicou uma economia superior a R\$ 138 milhões. A análise de sensibilidade probabilística reforçou a robustez desses resultados, com Intervalos de Confiança (IC) de 95% variando de -R\$ 195.060.908 a -R\$ 78.898.262.”</p> <p>[Trecho retirado de 20241000241_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 10]</p> | <p>A reanálise efetuada neste relatório considerando a introdução do NIPT na perspectiva da saúde suplementar estimou impacto orçamentário incremental positivo. O <i>market share</i> adotado para o NIPT foi de 30% a 90% e a média populacional considerada foi de 113.821 no período de 5 anos. No cenário que considerou o custo do teste de R\$ 1.438,56, o impacto incremental acumulado foi de R\$ 370.262.012,18 (média anual de R\$ 74.052.402,44). Quando considerado o custo do teste em R\$ 2.200,00, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 630.265.598,90 (média anual de R\$ 126.053.119,78).</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>O PROPONENTE adotou que todas as mulheres elegíveis no horizonte temporal atualmente fazem a amniocentese, o que parece ser irrealista. Essa escolha faz com que o impacto total do cenário referência apresentado pelo PROPONENTE seja de R\$ 3.086.018.765,00, significativamente maior ao apresentado na reanálise (R\$ 355.744.120,87). Neste cenário assumiu-se a premissa de que 20% das gestantes com idade maior ou igual a 35 anos terão os critérios estabelecidos para o encaminhamento à amniocentese.</p> <p>A divergência no impacto total do cenário referência explica a direção oposta dos impactos orçamentários estimados. É importante destacar que a reanálise apresentada não considera custos de amniocentese posterior à realização do NIPT. Como a prevalência de aneuploidia é baixa, o impacto de custos adicionais deve ser relativamente pequeno no impacto orçamentário estimado. Por este motivo, o impacto apresentado pode estar subestimado.</p> <p>Assim como o PROPONENTE, a reanálise não considerou custos e implicações de falsos positivos e negativos na análise de impacto orçamentário.</p> <p>É importante considerar as limitações estruturais na análise de impacto orçamentário. As estimativas apresentadas não consideram custos relacionados à implementação de capacidade instalada, o que pode ser um fator</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| | limitante importante à difusão do teste no sistema de saúde suplementar. |
| EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL | |
| <i>Proponente</i> | <i>Pareceristas</i> |
| <p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá: Reconhece o valor do NIPT, mas sem recomendação formal; cobertura varia por província.</p> <p>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) – Brasil: Sem recomendação formal; NIPT não coberto pelo SUS.</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra: Recomenda NIPT para gestações únicas de alto risco após triagem combinada do primeiro trimestre.</p> <p>Medical Services Advisory Committee (MSAC) – Austrália: não recomendou financiamento público em 2016; NIPT permanece como teste pago pelo setor privado.</p> <p>National Health Service Scotland (NHS) – Escócia: Segue diretrizes similares ao NICE; NHS Scotland oferece NIPT para gestantes de alto risco desde 2020.</p> <p>Haute Autorité de Santé (HAS) - França: Recomendação positiva; NIPT reembolsado para gestantes com risco aumentado de trissomia 21 desde 2019.</p> | <p>A agência MASC (Austrália) não recomendou a incorporação. A HAS (França) recomendou sob condições específicas.</p> <p>CAD-AMC (Canadá) e Conitec (Brasil) não avaliaram a tecnologia até o momento.</p> <p>As agências NICE (Inglaterra) e SMC (Escócia) informam que o NHS Screening recomenda a oferta de triagem através do NIPT para T21, T18 e T13, em gestações únicas e gemelares, como parte do Fetal Anomaly Screening Programme (FASP) pathways.</p> |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | |
| <i>Proponente</i> | <i>Pareceristas</i> |

| | |
|--|--|
| <p>“O NIPT demonstrou alta sensibilidade e especificidade na detecção de trissomias 21, 18 e 13, com um perfil de segurança favorável e potencial para redução significativa da necessidade de procedimentos invasivos. Sua implementação pode proporcionar um rastreamento mais eficaz e menos invasivo, melhorando o cuidado pré-natal e reduzindo os riscos associados a procedimentos diagnósticos convencionais. Embora existam limitações na certeza da evidência para alguns desfechos, os benefícios clínicos observados justificam sua adoção como parte do protocolo de acompanhamento de gestações de alto risco.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, página 72].</i></p> | <p>Há evidências de certeza baixa quanto à acurácia do teste, provenientes de uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica, que comparou NIPT e um teste padrão de referência (amniocentese ou amostragem de vilo corial). Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar trissomias combinadas, quando comparado com amniocentese ou amostragem de vilo corial. • O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas, quando comparado com amniocentese ou amostragem de vilo corial. <p>Há evidências de certeza baixa a muito baixa quanto à eficácia do teste NIPT versus testes invasivos, originadas de um ECR (SAFE 21). Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do NIPT na redução de abortos espontâneos em <24 semanas de gestação quando comparado ao controle é incerto (RR 0,96, IC 95% 0,36 a 2,57). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão. • NIPT pode reduzir a necessidade de procedimentos invasivos quando comparado ao controle (RR 0,12, IC 95% 0,09 a 0,14). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido às limitações metodológicas. <p>Estas limitações comprometem as conclusões sobre a acurácia e eficácia do teste em</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>comparação com outros métodos diagnósticos disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>Quanto a análise de impacto orçamentário, para uma média anual de 113.821 mulheres, no cenário que considerou o custo do teste de R\$ 1.438,56, o impacto incremental acumulado foi de R\$ 370.262.012,18 (média anual de R\$ 74.052.402,44). Quando considerado o custo do teste em R\$ 2.200,00, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 630.265.598,90 (média anual de R\$ 126.053.119,78).</p> |
|--|---|

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

| REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR | |
|---|--|
| <p>39ª Reunião Técnica, realizada em 29 e 30/04/2025.</p> <p>Gravação disponível no YouTube:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1 – Gravação; • Dia 2 - Gravação. | |
| RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS | |
| <p>7ª Reunião Extraordinária de Diretoria Colegiada, realizada em 09/06/2025.</p> <p>Recomendação preliminar desfavorável.</p> <p>Gravação disponível no YouTube: Gravação.</p> | |
| CONSULTA PÚBLICA | |

Consulta Pública nº 157, no período de 12/06 a 01/07/2025.

AUDIÊNCIA PÚBLICA

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL

RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Por que este relatório foi feito?

Este relatório tem como objetivo avaliar a precisão, os benefícios e os custos do teste pré-natal não invasivo (NIPT) no diagnóstico de grávidas com alto risco de aneuploidia fetal.

O que é [condição clínica] e como é feito o seu diagnóstico?

- As aneuploidias fetais são alterações no número de cromossomos do feto que causam doenças como síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Klinefelter.
- As aneuploidias podem ser confirmadas com: análise da amostra da placenta coletada por meio de uma biópsia ou análise do líquido amniótico coletado por meio de injeção na bolsa amniótica.

- Análise do DNA do feto presente no sangue da mãe grávida (este exame é chamado NIPT).

Como este relatório foi feito?

Os pesquisadores revisaram todos os melhores estudos científicos disponíveis que avaliaram se o exame NIPT poderia ajudar a confirmar se há uma alteração no número de cromossomos no feto e que causa uma síndrome. Estes também avaliaram se o NIPT é seguro para a grávida, qual o seu custo com relação ao seu benefício e qual o valor adicional seria utilizado pelos planos de saúde caso ele fosse disponibilizado para todas as grávidas que têm risco aumentado de terem fetos com estas alterações genéticas e terem bebês que nascem com as síndromes citadas.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Os estudos mostram que o NIPT foi comparado com os testes invasivos, ele pode ter boa capacidade de identificar corretamente as aneuploidias. No entanto, estes resultados têm baixa certeza devido à problemas metodológicos dos estudos encontrados. Também há incertezas sobre o quanto o NIPT pode reduzir o risco de aborto espontâneo em comparação com outros métodos. Esse resultado também foi afetado por problemas metodológicos do estudo clínico avaliado.

Sobre os custos, se o NIPT for incluído no plano de saúde privado, o impacto financeiro pode variar entre R\$ 370.262.012,18 a R\$ 630.265.598,90, a depender do custo do teste.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

As aneuploidias fetais representam um grupo significativo de anomalias cromossômicas que têm impacto substancial na saúde fetal e no desfecho da gravidez. Definidas como alterações no número de cromossomos, as aneuploidias mais comuns incluem trissomias (presença de um cromossomo extra), monossomias (ausência de um cromossomo) e as aneuploidias sexuais que envolvem alterações nos cromossomos X e Y. As aneuploidias fetais representam uma das principais preocupações na área da obstetrícia, dada a sua associação com complicações significativas durante a gravidez e o desenvolvimento fetal (1).

Aneuploidia é um termo usado para descrever qualquer variação do número normal de cromossomos em uma célula. Entre as aneuploidias mais frequentes, destacam-se a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), a síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18), síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), Síndrome de Turner (monossomia do cromossomo X), Síndrome do Triplo X (47, XXX) e Síndrome de XYY (47, XYY). Estas condições estão associadas a uma variedade de anomalias

congênitas e, em muitos casos, a um prognóstico desfavorável. Essas condições são frequentemente associadas a malformações congênitas, retardo mental e outras complicações graves (2).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, página 10].

Mecanismos de formação das aneuploidias

As trissomias ocorrem quando há uma cópia extra de um cromossomo, resultando em um total de 47 cromossomos em vez dos 46 normais. As monossomias ocorrem quando há a ausência de um cromossomo, resultando em um total de 45 cromossomos. As aneuploidias geralmente resultam de erros durante a meiose, o processo de divisão celular que forma os gametas. Esses erros podem ocorrer devido a não disjunção, onde os cromossomos homólogos não se separam corretamente, levando à formação de gametas com um número anormal de cromossomos. Quando esses gametas se juntam durante a fertilização, o resultado é um embrião com aneuploidia (3)."

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, página 11].

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A incidência de aneuploidias fetais aumentam significativamente com a idade materna avançada, sendo este um dos principais fatores de risco.

A trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down) é a aneuploidia mais frequente, com uma incidência de aproximadamente 1 em 700 nascimentos. No Brasil, a incidência é semelhante, com estudos indicando taxas que variam de 1 em 600 a 1 em 700 nascimentos (1,8). Caracteriza-se por déficits intelectuais, anomalias cardíacas congênitas e características faciais distintas, como rosto achatado e olhos em formato de fenda.

A trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards) tem uma incidência de cerca de 2,3 em 10.000 nascimentos. Globalmente, a taxa de sobrevivência após o nascimento é baixa, com a maioria dos bebês não sobrevivendo além do primeiro ano de vida (2,5). Os fetos afetados apresentam crescimento intrauterino restrito, anomalias cardíacas, malformações renais e características faciais específicas.

A trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau) apresenta uma incidência de aproximadamente 1,4 em 13.000 nascimentos. Essa condição é associada a severas anomalias congênitas, incluindo

defeitos cardíacos, anomalias cerebrais e malformações faciais. A expectativa de vida é geralmente limitada, com muitos bebês não sobrevivendo além dos primeiros meses (5).

A síndrome de Klinefelter (47,XXY) é uma condição que ocorre em homens que possuem um cromossomo X extra, resultando em um total de 47 cromossomos. A incidência é de cerca de 1 em 500 nascimentos masculinos. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam características como hipogonadismo, ginecomastia, estatura elevada e dificuldades de aprendizado. A fertilidade é geralmente comprometida, mas muitos homens com a síndrome podem levar vidas normais com tratamento hormonal adequado (12).

A síndrome de Turner (45,X) é uma aneuploidia que ocorre em mulheres que têm apenas um cromossomo X, resultando em um total de 45 cromossomos. A prevalência é de aproximadamente 1 em 2.000 nascimentos femininos. As mulheres afetadas podem apresentar baixa estatura, ausência de desenvolvimento sexual normal, anomalias cardíacas e problemas renais. O manejo geralmente envolve terapia hormonal para promover o desenvolvimento sexual e a saúde óssea (12).

A síndrome do Triplo X (47, XXX) é caracterizada pela presença de um cromossomo X extra em mulheres, essa condição tem uma incidência de cerca de 84 em 100 mil nascimentos femininos. Muitas mulheres com essa síndrome não apresentam sintomas significativos, mas podem ter um risco ligeiramente aumentado de dificuldades de aprendizado e problemas de fertilidade (15).

A síndrome de XYY (47, XYY) é uma condição que ocorre em homens que possuem um cromossomo Y extra, resultando em um total de 47 cromossomos. A incidência é de aproximadamente 1 a cada 1.000 nascimentos masculinos. Embora muitos indivíduos afetados sejam assintomáticos, alguns podem apresentar características como estatura elevada e um risco ligeiramente aumentado de dificuldades de aprendizado e problemas comportamentais (17).

As trissomias, especialmente a trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down), estão associadas a uma variedade de comorbidades. Indivíduos com Síndrome de Down frequentemente apresentam problemas cardíacos congênitos, distúrbios gastrointestinais e dificuldades de aprendizado, o que contribui para uma morbidade elevada ao longo da vida (19). A trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards) e a trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau) estão associadas a anomalias severas, incluindo malformações cardíacas e problemas renais, resultando em uma alta taxa de morbidade e necessidade de intervenções médicas frequentes (2,20). As trissomias do 18 e 13 apresentam mortalidade elevada, com altas taxas de perda fetal natural (5,21).

As síndromes associadas a cromossomos sexuais também apresentam morbidade significativa. A Síndrome de Klinefelter (47, XXY) está frequentemente associada a hipogonadismo, infertilidade e maior risco de doenças autoimunes e metabólicas (22). A Síndrome de Turner (45, X) pode levar a problemas de crescimento, infertilidade e anomalias cardíacas, enquanto a Síndrome do Triplo X (47, XXX) pode resultar em dificuldades de aprendizado, embora muitos indivíduos não apresentem sintomas significativos (15). A Síndrome de XYY (47, XYY) está associada a um risco ligeiramente aumentado de dificuldades de aprendizado e problemas comportamentais (17).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 11 a 16].

5.2. Critério de diagnóstico ou prognóstico recomendado

O processo de diagnóstico de aneuploidias fetais pode ser dividido em etapas, conforme descrito a seguir:

1. Triagem Pré-Natal Inicial:

Consulta pré-natal: a gestante é orientada a realizar consultas regulares, para coleta de informações sobre a história familiar e fatores de risco. A idade materna, antecedentes familiares de aneuploidias e condições médicas são considerados.

Teste combinado do primeiro trimestre: o teste combinado do primeiro trimestre é uma abordagem amplamente utilizada para o rastreamento de aneuploidias. Ele envolve a realização de uma ultrassonografia entre a 11ª e a 14ª semana de gestação, juntamente com a coleta de amostras de sangue materno para dosagens hormonais. São realizados exames de sangue materno e ultrassonografias.

Durante a ultrassonografia, é medida a espessura da translucência nuchal (TN), que é uma camada de fluido sob a pele na parte de trás do pescoço do feto. Um aumento na TN está associado a um maior risco de aneuploidias, especialmente a trissomia 21. Valores acima de 3 mm são considerados indicativos de risco aumentado (23). Nas trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13, o padrão de aumento da TN é similar e o valor médio observado está em torno de 2,5mm acima da mediana normal para o respectivo comprimento cabeça-nádegas fetal. Já na monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner), a TN está bastante aumentada, com mediana aproximadamente 8mm acima do valor

normal. A habilidade para se obter uma medida confiável depende de treinamento adequado do examinador e adesão rigorosa à técnica padronizada, visando desta forma, alcançar uniformidade e reprodutibilidade nos resultados.

Além da TN, é realizada a dosagem de outros marcadores bioquímicos no sangue materno: a beta gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) e a proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A). A fração livre de β -hCG tende a estar elevada em gestações com trissomia 21 (costuma ser, em média, de duas a duas e meia vezes o valor correspondente à média em gestações normais.); já a PAPP-A geralmente apresenta níveis reduzidos em gestações com aneuploidias (tendo em média valores equivalentes à metade daqueles encontrados nas gestações normais) (23).

A combinação desses dados permite calcular um risco individualizado para a gestante. A sensibilidade do teste combinado para a detecção da trissomia 21 é de aproximadamente 85%, com uma taxa de falsos positivos em torno de 5%.

2. Confirmação diagnóstica

Amniocentese e Biópsia de Vilosidades Coriônicas (BVC) são procedimentos invasivos realizados pelo médico para a confirmação das aneuploidias fetais.

A amniocentese é um exame que envolve a coleta de uma amostra do líquido amniótico para análise laboratorial. Este líquido contém células fetais e outras substâncias que podem fornecer informações sobre a saúde do feto. A amniocentese pode ser indicada para diagnóstico citogenético, especialmente quando há suspeita de anomalias cromossômicas fetais baseadas em rastreios prévios ou malformações fetais detectadas por ecografia.

A biópsia das vilosidades coriônicas (BVC) é um exame que envolve a coleta de uma amostra da placenta e que pode ser realizado via transcervical ou transabdominal. Esses exames podem incluir a detecção de aneuploidias (alterações no número de cromossomos), cariótipos (análise completa do conjunto de cromossomos), e análises por Array CGH (para identificar microdeleções ou duplicações genéticas). É realizada até a 13ª semana de gestação.

Na análise citogenética, as amostras obtidas são analisadas por meio de cariotipagem, que permite a identificação de aneuploidias e outras anomalias cromossômicas. A análise pode ser complementada por técnicas de hibridização in situ fluorescente (FISH) para detecção rápida de aneuploidias específicas (27).

3. Aconselhamento genético:

Após a confirmação de uma aneuploidia, é fundamental que a gestante e sua família recebam aconselhamento genético. Este aconselhamento deve incluir informações sobre a condição, implicações para a saúde do bebê, opções de manejo e suporte emocional, abordando as expectativas e preocupações da família.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 16 a 20].

6. TECNOLOGIA

O teste pré-natal não-invasivo (do inglês *Non-Invasive Prenatal Testing*, NIPT) é um exame de sangue realizado na mãe durante a gravidez para avaliar o risco de aneuploidias fetais, como a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18), síndrome de Patau (trissomia do cromossomo 13), além de outras condições genéticas como aneuploidias sexuais e síndrome de DiGeorge 22q11.2. O NIPT analisa o DNA fetal circulante no sangue materno para identificar variações no número de cópias dos cromossomos fetais.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 20 a 21].

O NIPT inclui diferentes abordagens para detectar anomalias cromossômicas, variações no número de cópias (CNVs) e microdeleções, podendo abranger desde o genoma completo até regiões específicas ou análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Cada método apresenta taxas de falha distintas, o que pode impactar a precisão do diagnóstico. Neste relatório está sendo considerada a realização de um teste NIPT padrão (que analisa as aneuploidias mais comuns), e não ampliado para doenças monogênicas e microdeleções e duplicações, por exemplo.

6.1. Fluxograma de conduta

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual de linha de cuidado em gestantes de alto risco e o fluxograma com a inclusão do teste NIPT no documento adicional “20242000241_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde”.



Figura 2. Fluxograma atual de diagnóstico em gestantes de alto risco.

Fonte: Elaboração própria.

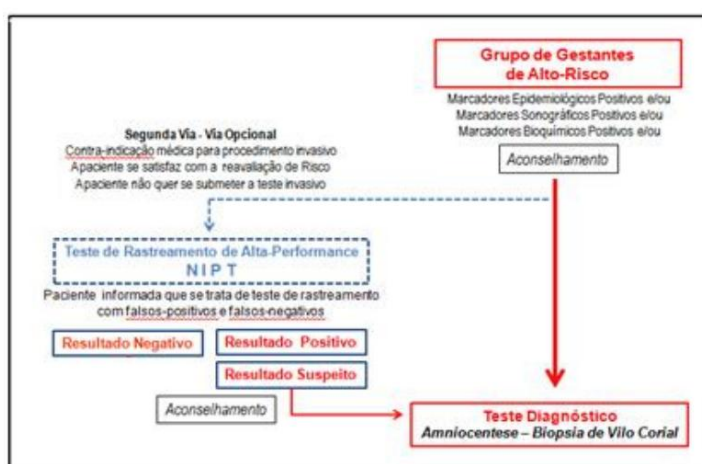


Figura 1. Proposta de novo fluxo de rastreio de gestantes de alto risco após a introdução do NIPT.

Fonte: Fonseca(33).

[Imagens transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000241_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde].

6.2. Descrição

O procedimento começa com a coleta de uma amostra de sangue da mãe. Este sangue contém DNA fetal que foi liberado na circulação materna pela placenta. O DNA é então extraído e sequenciado usando tecnologias avançadas de sequenciação de genoma completo. A análise computacional compara a proporção de fragmentos de DNA de cada cromossomo para detectar anormalidades

numéricas, como trissomias ou monossomias (29). O NIPT pode ser realizado a partir da 10ª semana de gestação.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 20 a 21].

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

| | Item | Descrição |
|---|---|--|
| 1 | Tipo | <i>Teste para diagnóstico.</i> Diferentemente dos kits específicos, os testes <i>in-house</i> são isentos da necessidade de possuir registro na ANVISA, como define a Nota Técnica (NT) da ANVISA 001/2016 e a RDC 302/2005 |
| 2 | Nome comercial | <i>Não se aplica.</i> |
| 3 | Fabricante | <i>Não se aplica.</i> |
| 4 | Detentor do registro | Teste <i>in-house</i> sem registro na ANVISA, como define a Nota Técnica (NT) da ANVISA 001/2016 e a RDC 302/2005. |
| 5 | Apresentação | Rastreamento pré-natal ou pós-natal de todo o genoma para identificar alterações cromossômicas submicroscópicas por CGH-array ou SNP-array ou outras técnicas, por clone ou oligo utilizado, por amostra. |
| 6 | Indicação aprovada na Anvisa | Diferentemente dos kits específicos, os testes <i>in-house</i> são isentos da necessidade de possuir registro na ANVISA, como define a Nota Técnica (NT) da ANVISA 001/2016 e a RDC 302/2005. [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_20241000241_Formulário de Procedimento, página 12] |
| 7 | Indicação proposta pelo proponente | O Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT) deve ser indicado para gestantes graves como de alto risco de ter um filho com aneuploidia fetal, com base em resultados de ultrassonografia alterados ou outros fatores de risco clínico relevantes. O teste visa detectar aneuploidias fetais específicas, como trissomia 21 (síndrome de Down), trissomia 18 (síndrome de Edwards) e trissomia 13 |

| | | |
|----|--------------------------------|---|
| | | (síndrome de Patau), por meio da análise de DNA fetal circulante no sangue materno. |
| 8 | Descrição do método | Não se aplica. |
| 9 | Patente | Não se aplica. |
| 10 | Requisitos obrigatórios | Não se aplica. |
| 11 | Contraindicações | Não se aplica. |
| 12 | Precauções | Não se aplica. |

| Comentários gerais sobre a ficha técnica | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Alguns dados técnicos acima foram fornecidos pelo fabricante. A RDC 302, de 13 de outubro de 2005 foi revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 786, de 05/05/2023. | |

7. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA

A avaliação da acurácia foi realizada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as seções relevantes das Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC) ¹ ou revisões sistemáticas, ² e do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy.⁵

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(x) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

| Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese |
|--|
|--|

Não há.

7.1. Pergunta estruturada

Qual é a acurácia do teste pré-natal não-invasivo (NIPT) para diagnosticar aneuploidias fetais específicas quando comparado à amniocentese e/ou biopsia de vilosidades coriônicas (BVC)?

Quadro 6. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PIRD (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Componente | Proponente | Parecerista |
|----------------------------------|--|--|
| População | Gestantes com alto risco de ter um filho com aneuploidia fetal. | Gestantes de alto risco para aneuploidia fetal, incluindo: (a) idade materna avançada (35 anos ou mais no parto) e/ou; (b) histórico pessoal ou familiar de aneuploidia e/ou; (c) triagem bioquímica de primeiro ou segundo trimestre com risco aumentado e/ou; (d) e/ou achados ultrassonográficos sugestivos de aneuploidias |
| Teste índice (tecnologia) | Teste pré-natal não invasivo para avaliar o risco de trissomias fetais por meio da detecção de DNA trofoblástico ou fetal circulando no sangue materno (pré-natal convencional + NIPT) | Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas + amniocentese e/ou biopsia de vilosidades coriônicas (BVC) |

| | | |
|-----------------------------|--|---|
| Teste de referência | Pré-natal convencional (pré-natal convencional sem NIPT à Teste invasivo). | Amniocentese e/ou Biopsia de vilosidades coriônicas (BVC) |
| Desfechos (outcomes) | Desfechos de acurácia: •Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) •Taxas de falsos positivos e negativos. | <ul style="list-style-type: none"> • Primários: acurácia, sensibilidade, especificidade • Secundários: valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falsos negativos, e falsos positivos |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizados, estudos de coorte, estudos transversais, estudos de acurácia. | Revisões sistemáticas de teste diagnóstico, e estudos de acurácia diagnóstica. |

| Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PIRD |
|--|
| O PROPONENTE apresentou a pergunta estruturada em forma de PICO. Os PARECERISTAS optaram por apresentar separadamente a definição dos componentes do acrônimo PIRD para a pergunta sobre acurácia e PICO para a pergunta sobre eficácia e segurança. |

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base no acrônimo PIRD definido no item 7.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Critérios | Proponente | Pareceristas |
|------------------|-------------------|---------------------|
|------------------|-------------------|---------------------|

| | | |
|-----------------|---|---|
| Inclusão | <p>“Publicações de texto completo em inglês ou espanhol; Revisões sistemáticas com ou sem metanálises, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de testes de diagnóstico; Estudos comparativos de acurácia de testes e estudos de impacto clínico sobre NIPT para a população alto risco; Estudos que confirmaram diagnóstico de trissomias com testes padrão ouro (amniocentese ou AVC).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 27 a 28].</p> | <p>P (população): gestantes de alto risco para aneuploidia fetal, incluindo: (a) idade materna avançada (= 35 anos no parto) e/ou; (b) histórico pessoal ou familiar de aneuploidias e/ou; (c) triagem bioquímica de primeiro ou segundo trimestre com risco aumentado e/ou; (d) achados ultrassonográficos sugestivos de aneuploidias</p> <p>I (teste de interesse): teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas + Amniocentese e/ou Biopsia de Vilosidades Coriônicas (BVC)</p> <p>R (teste referência): amniocentese e/ou Biopsia de Vilosidades Coriônicas (BVC)</p> <p>D (diagnóstico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primários: acurácia, sensibilidade, especificidade • Secundário: valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falsos negativos e falsos positivos <p>Tipos de estudos: revisões sistemáticas e estudos de acurácia diagnóstica.</p> |
| Exclusão | <p>“Relatos de caso, resumos, comentários, revisões narrativas, diretrizes; Estudos pré-clínicos (in vivo e in vitro); Estudos que com população de risco intermediário ou baixo e/ou misto sem apresentar dados separadamente</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Estudos específicos sobre gestação gemelar. • Estudos com mais de 10 anos de publicação. |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| | <p>para população de interesse; Estudos com dados ou resultados incompletos. Testes que avaliam genoma parcial.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 27 a 28].</p> | <ul style="list-style-type: none"> Estudos que não foram denominados como Revisão Sistemática (RS). Estudos que incluíram outras RSs em sua análise. Estudos cuja população analisada era composta por indivíduos classificados como de alto risco. |
| Outros critérios | Não relatado. | <p>Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação ou ao idioma.</p> <p>Avaliou-se a qualidade metodológica de todas as revisões sistemáticas incluídas. Os resultados dos desfechos seriam extraídos das revisões sistemáticas que possuísem (1) alta qualidade metodológica e (2) data de publicação mais recente.</p> |

| Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade dos estudos de acurácia |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do acrônimo PICO os PARECERISTAS adotaram o acrônimo PIRD para definir a pergunta de interesse e os critérios de elegibilidade. Os PARECERISTAS discriminaram os desfechos em primários e os secundários, considerando sua relevância para a tomada de decisão |

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|------------------------------------|--|--------------|
| MEDLINE (via Pubmed) | Proponente | 2158 |
| | #1 "Noninvasive Prenatal Testing"[MH] OR "Noninvasive Prenatal Testing"[TIAB] OR "Noninvasive Prenatal"[TIAB] OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening"[TIAB] OR "Prenatal Cell Free DNA Screening"[TIAB] OR "Prenatal cfDNA Screening"[TIAB] OR "cfDNA Screening"[TIAB] OR "cfDNA Screening"[TIAB] OR "Noninvasive Examination"[TIAB] OR "Cell-free DNA Analysis"[TIAB] OR NIPS[TIAB] OR "noninvasive prenatal screening"[TIAB] OR "non-invasive prenatal"[TIAB] #2 "Trisomy"[MH] OR Trisom*[TIAB] OR "Chromosomal Triplication"[TIAB] OR "Chromosomal Triplications"[TIAB] OR "Partial Trisomy"[TIAB] OR "Partial Trisomies"[TIAB] OR "Trisomy 18 Syndrome"[MH] OR "Trisomy 18 Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy E Syndrome"[TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy 18"[TIAB] OR "Trisomy 13 Syndrome"[MH] OR "Trisomy 13 Syndrome"[TIAB] OR "Patau Syndrome"[TIAB] OR "Patau's Syndrome"[TIAB] OR "Pataus Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy 13 Syndromes"[TIAB] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Trisomy 13"[TIAB] OR "Down Syndrome"[MH] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Mongolism"[TIAB] OR "Trisomy G"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy 21"[TIAB] OR Aneuploid*[TIAB] OR "Chromosomal abnormalities"[TIAB] OR Aneuploidy[MH] OR "Chromosome Aberrations"[MH] OR "Autosome Abnormality"[TIAB] #3 #1 AND #2 | [10/07/2024] |
| | Pareceristas | 154 |
| | #1 "Noninvasive Prenatal Testing"[Mesh] OR "Noninvasive Prenatal Testing" OR "Non-invasive Prenatal Testing" OR | [28/01/2025] |

| | | |
|---------------|--|--------------|
| | <p>"Noninvasive Prenatal Diagnosis" OR "Non-invasive Prenatal Diagnosis" OR "Noninvasive Prenatal Screening" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal Cell Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR NIPT OR NIPS OR "Prenatal cfDNA" OR "prenatal cell-free DNA" OR "Illumina" OR "cfDNA tests"</p> <p>#2 (systematic[sb])</p> <p>#3 #1 AND #2</p> | |
| Scopus | Proponente | 2022 |
| | <p>TITLE-ABS ("Noninvasive Prenatal" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal Cell Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "Noninvasive Examination" OR "Cell-free DNA Analysis" OR nips OR "noninvasive prenatal screening" OR "non-invasive prenatal") AND TITLE-ABS (TITLE-ABS ("Noninvasive Prenatal" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal Cell Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "Noninvasive Examination" OR "Cell-free DNA Analysis" OR nips OR "noninvasive prenatal screening" OR "non-invasive prenatal") AND TITLE-ABS (trisomy OR trisom* OR "Chromosomal Triplication" OR "Chromosomal Triplications" OR "Partial Trisomy" OR "Partial Trisomies" OR "Trisomy 18 Syndrome" OR "Trisomy E Syndrome" OR "Edwards Syndrome" OR "Trisomy 18" OR "Trisomy 13 Syndrome" OR "Patau Syndrome" OR "Patau's Syndrome" OR "Patau Syndrome" OR "Trisomy 13 Syndromes" OR "Chromosome 13" OR "Trisomy 13" OR "Down Syndrome" OR "Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "Trisomy G" OR "Trisomy 21" OR aneuploid* OR " Chromosomal abnormalities" OR "Chromosome Aberrations" OR "Autosome Abnormality")</p> | [10/07/2024] |
| | Pareceristas | |

| | | |
|--------------------------------|---|--------------|
| | Não realizada | |
| Embase via ELSEVIER | Proponente | |
| | Não realizada | |
| | Pareceristas | 76 |
| | <p>#1 ('noninvasive prenatal diagnosis'/exp OR 'noninvasive prenatal diagnosis' OR 'noninvasive prenatal test'/exp OR 'noninvasive prenatal test' OR 'noninvasive prenatal testing'/exp OR 'cell-free dna (cfdna) screening' OR 'cell-free dna (cfdna) testing' OR 'cfdna screening' OR 'cfdna testing' OR 'non-invasive prenatal screening' OR 'non-invasive prenatal testing' OR 'noninvasive prenatal cell-free dna screening' OR 'noninvasive prenatal screening' OR 'prenatal cell free dna (cfdna) testing' OR 'prenatal cell-free dna (cfdna) screening' OR 'prenatal cell-free dna screening' OR 'prenatal cell-free dna testing' OR 'prenatal cfdna screening' OR 'prenatal cfdna testing' OR 'noninvasive prenatal testing' OR nips OR nipt)</p> <p>#2 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ti,ab) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND (medline:ti,ab OR medlars:ti,ab OR embase:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR amed:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR scisearch:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR (retracted AND article)) OR ((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ti,ab) OR ((metaanal:ti,ab OR meta:ti,ab) AND anal*:ti,ab) OR 'meta anal*':ti,ab OR metaanal*:ti,ab OR metanal*:ti,ab</p> <p>#5. #3 AND #4</p> | [28/01/2025] |
| | Proponente | |
| | Não realizada | |

| | | |
|-----------------------------------|--|--------------|
| Cochrane Library via Wiley | Pareceristas | 80 |
| | <p>#1 MeSH descriptor: [Noninvasive Prenatal Testing] explode all trees</p> <p>#2 (Prenatal Cell Free DNA Screening) OR (Prenatal Cell-Free DNA Screening) OR (cfDNA Screening, Prenatal) OR (Prenatal cfDNA Screening) OR (Prenatal Testing, Noninvasive) OR (Noninvasive Prenatal Diagnosis) OR (Prenatal Screening, Noninvasive) OR (Noninvasive Prenatal Screening) OR (Prenatal Diagnosis, Noninvasive)</p> <p>#3 (NIPT) OR (NIPS) OR (Prenatal cfDNA) OR (prenatal cell-free DNA)</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3 (Cochrane reviews)</p> | [28/01/2025] |
| LILACS via BVS | Proponente | |
| | Não realizada | |
| | Pareceristas | 7171 |
| | <p>#1 (mh:"Teste Pré-Natal não Invasivo" OR "Diagnose Pré-Natal não Invasivo" OR "Triagem Pré-Natal não Invasiva" OR "Triagem Pré-Natal de DNA Livre de Células " OR "Triagem de cfDNA Pré-Natal" OR "NIPS" OR "NIPT")</p> <p>#2 (mh:"Teste Pré-Natal não Invasivo" OR "Diagnose Pré-Natal não Invasivo" OR "Triagem Pré-Natal não Invasiva" OR "Triagem Pré-Natal de DNA Livre de Células" OR "Triagem de cfDNA Pré-Natal")</p> <p>#4 (mh:"Pruebas Prenatales no Invasivas" OR "Diagnóstico Prenatal no Invasivo" OR "Tamizaje Prenatal no Invasivo" OR "Tamizaje Prenatal de ADN Libre de Células" OR "Tamizaje Prenatal cfDNA")</p> | [28/01/2025] |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>#5 (mh:e01.370.225.500.384.100.396.500* OR mh:e01.370.225.562.375* OR mh:e01.370.225.998.054.396.500* OR mh:e01.370.378.630.724* OR mh:e05.200.500.384.100.396.500* OR mh:e05.200.998.054.396.500* OR mh:e05.242.384.100.396.500* OR mh:e05.393.435.375* OR mh:n02.421.308.430.250* OR mh:n02.421.726.233.221.375*) OR (e01.370.225.500.384.100.396.500* OR e01.370.225.562.375* OR e01.370.225.998.054.396.500* OR e01.370.378.630.724* OR e05.200.500.384.100.396.500* OR e05.200.998.054.396.500* OR e05.242.384.100.396.500* OR e05.393.435.375* OR n02.421.308.430.250* OR n02.421.726.233.221.375*)</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 #6 AND db:("LILACS") AND instance:"regional"</p> | |
|--|--|--|

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Fonte | Proponente | Pareceristas |
|--|--|--|
| Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes) | “Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados” | Busca manual 0 referências [28/01/2025] |
| ClinicalTrials.gov | Não realizada. | Intervention: “Noninvasive Prenatal Testing” OR “Non-invasive Prenatal Testing” OR “Noninvasive Prenatal |

| | | |
|----------------------------|----------------|---|
| | | <p>Diagnosis” OR “Non-invasive Prenatal Diagnosis” OR “Noninvasive Prenatal Screening” OR “Prenatal Cell-Free DNA Screening” OR “Prenatal Cell Free DNA Screening” OR “Prenatal cfDNA Screening” OR NIPT OR NIPS OR “Prenatal cfDNA” OR “prenatal cell-free DNA”</p> <p>133 referências</p> <p>[28/01/2025]</p> |
| WHO/ICTRP | Não realizada. | <p>Intervention: (Noninvasive Prenatal Testing) OR (Non-invasive Prenatal Testing) OR (Noninvasive Prenatal Diagnosis) OR (Non-invasive Prenatal Diagnosis) OR (Noninvasive Prenatal Screening) OR (Prenatal Cell-Free DNA Screening) OR (Prenatal Cell Free DNA Screening) OR (Prenatal cfDNA Screening) OR NIPT OR NIPS OR (Prenatal cfDNA) OR (prenatal cell-free DNA)</p> <p>63 referências</p> <p>[28/01/2025]</p> |
| Literatura cinzenta | Não realizada. | <p>“Noninvasive Prenatal Testing” OR “Non-invasive Prenatal Testing” OR “Noninvasive Prenatal Diagnosis” OR “Non-invasive Prenatal Diagnosis” OR “Noninvasive Prenatal Screening” OR “Prenatal Cell-Free DNA Screening” OR “Prenatal Cell Free DNA Screening” OR “Prenatal cfDNA Screening” OR NIPT OR NIPS OR “Prenatal cfDNA” OR “prenatal cell-free DNA”</p> |

| | | |
|--|--|-------------------------------|
| | | 0 referências [28/01/2025] |
|--|--|-------------------------------|

| Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática. O PROPONENTE realizou a busca em duas bases de dados. Os PARECERISTAS realizaram busca em quatro bases de dados além de fontes adicionais, incluindo dois registros de ensaios clínicos (<i>ClinicalTrials.gov</i> e <i>WHO/ICTRP</i>), conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy⁴. |

7.4. Seleção de estudos de acurácia e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos de acurácia e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Seleção de estudos | | | |
|------------------------|---|---------------------|-------------------------------------|
| Critérios | Proponente | Análise da proposta | Pareceristas |
| Plataforma | Rayyan https://rayyan.ai/users/sign_in | Adequado | Idem |
| Revisores envolvidos | Dois revisores | Adequado | Dois revisores de modo independente |
| Resolução divergências | Não informado | Inadequado | Terceiro revisor |
| Extração de dados | | | |
| Critérios | Proponente | Análise da proposta | Pareceristas |

| | | | |
|-------------------------------|-------------------------|------------|-------------------------------------|
| Organização dos dados | Microsoft Office Excel® | Adequado | Idem |
| Revisores envolvidos | Dois revisores | Adequado | Dois revisores de modo independente |
| Resolução divergências | Não informado | Inadequado | Consenso |

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos de acurácia e extração de dados

- O PROPONENTE utilizou plataformas adequadas para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Não foi informado se o processo de seleção foi realizado de forma independente e como foi realizada a resolução de divergências.
- Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan) e extração dos dados (Word) e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.
- Os PARECERISTAS optaram por critérios de elegibilidade diferentes, considerando revisões sistemáticas já publicadas no tema.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

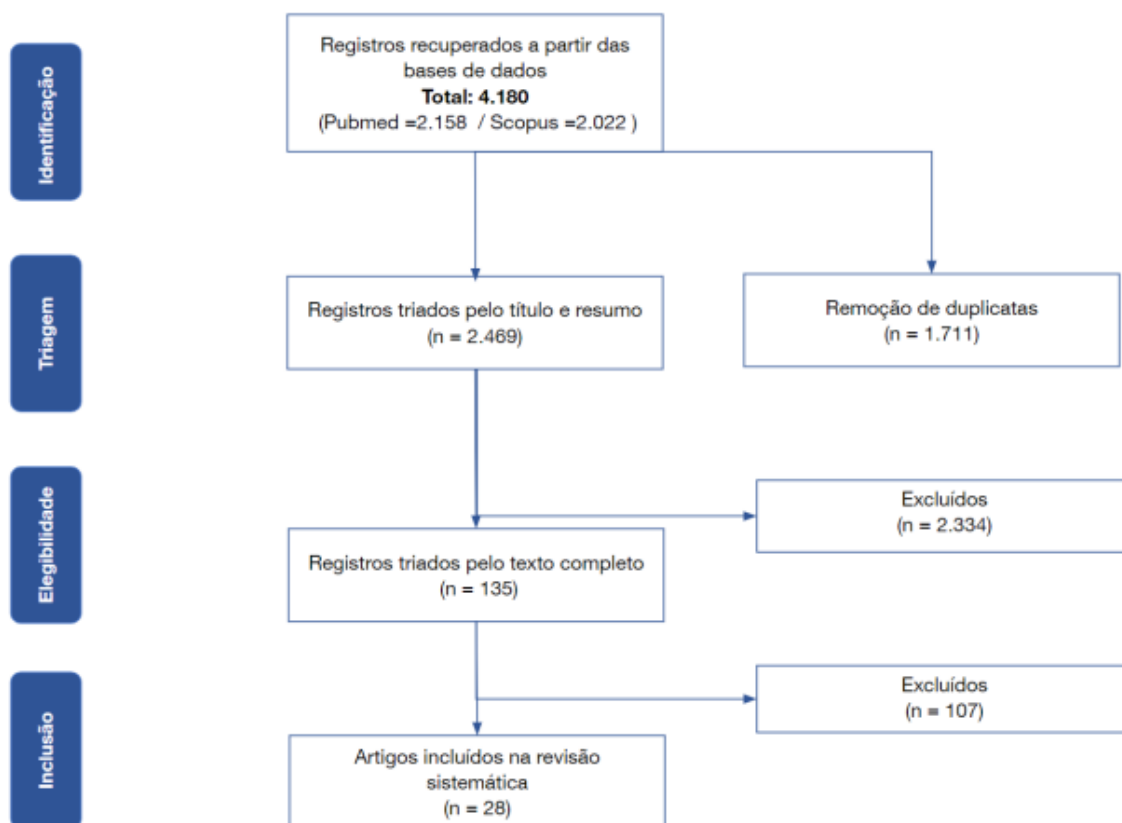
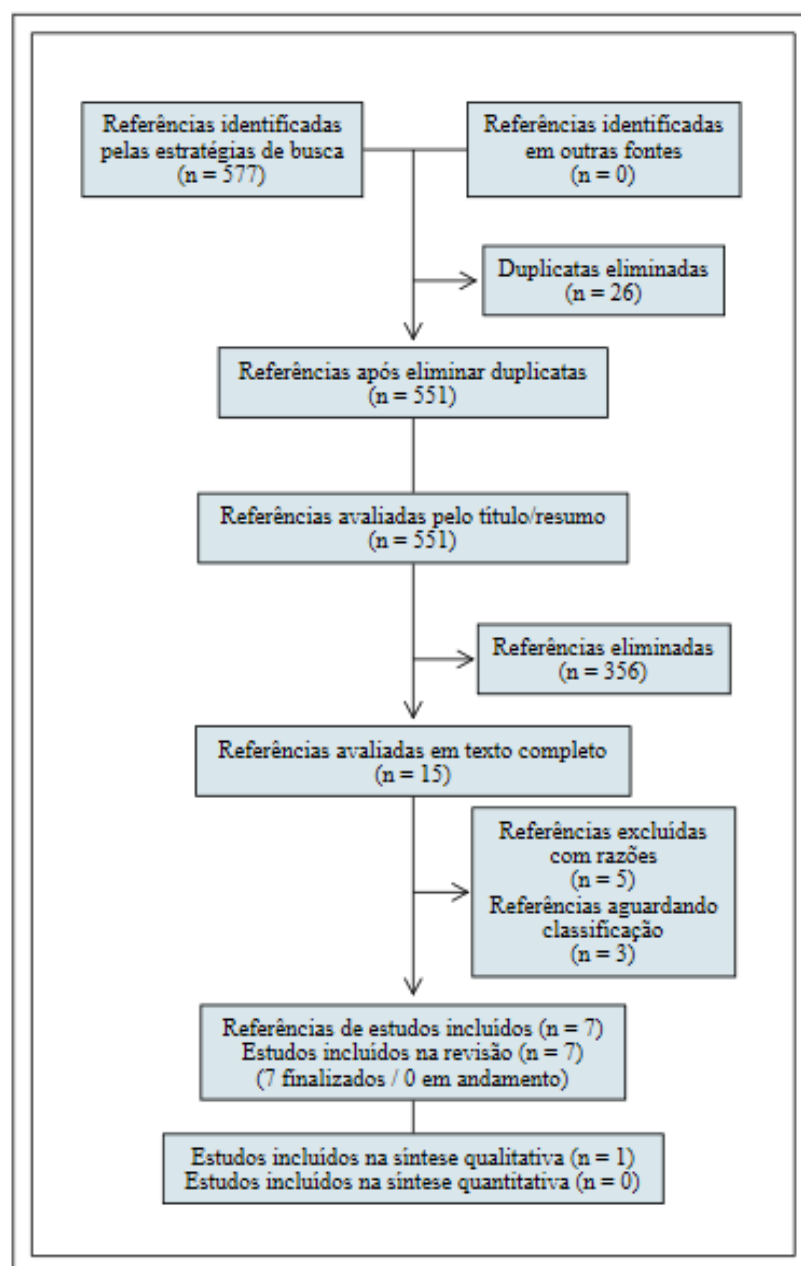


Figura 15. Fluxograma da seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



| Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA |
|---|
| As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um. |

Quadro 11. Estudos excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| PROponente | |
|---|---------------------|
| Estudo | Razão para exclusão |
| <ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE relata a exclusão de 107 estudos após leitura em texto completo. Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000241_PTC - Revisão Sistemática, “ANEXO II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade”. | |
| PARECERISTAS | |
| Estudo | Razão para exclusão |
| Belabbes 2024 ⁷ | População |
| Buijtendijk 2024 ⁸ | População |
| Geppert 2020 ¹⁰ | População |
| Raymond 2023 ¹¹ | População |
| Yan 2015 ¹³ | População |

| Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão |
|---|
| O PROPONENTE não apresenta um fluxo de seleção separadamente para as perguntas de eficácia/segurança e de acurácia. |

Quadro 12. Estudos de acurácia em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| PROponente | |
|---|------|
| A busca por estudos em andamento não foi realizada. | |
| PARECERISTAS | |
| Estudo | PIRD |
| Não foi incluído nenhum estudo em andamento. | |

| Comentários gerais sobre a lista de estudos de acurácia em andamento |
|--|
| O PROPONENTE não realizou busca nas bases de registros de ensaios clínicos. Os PARECERISTAS consideraram base <i>ClinicalTrials.gov</i> e a <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> . |

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos de acurácia incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de 28 estudos para análise desse dossiê, dos quais 23 avaliaram a acurácia.

Conforme apresentado na figura 2, cinco referências^{7,8,10,11,13} foram excluídas e três consideradas como aguardando classificação^{6,9,12} devido à não disponibilização do texto completo. Deste modo, os PARECERISTAS incluíram sete revisões sistemáticas¹⁴⁻²⁰ que avaliaram a acurácia do teste NIPT em diferentes aneuploidias. A qualidade metodológica de todas foi avaliada (item “7.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia”). Por fim, os resultados dos desfechos foram extraídos da única revisão sistemática de alta qualidade incluída.¹⁵

Quadro 13. Características dos estudos de acurácia incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos.

| Autor/ Ano | Delineamento do estudo | Local | Característica dos Participantes | Tecnologia avaliada e comparador | Desfechos avaliados |
|---------------------------------------|--|---|---|--|---|
| Norton et al., 2012 (45) | Estudo de coorte prospectivo multicêntrico | Diversos centros nos Estados Unidos, Holanda e Suécia | Gestantes com idade mínima de 18 anos, idade gestacional de pelo menos 10 semanas, gestação única com planejamento de diagnóstico pré-natal invasivo por qualquer indicação (Ex.: idade avançada). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: AVS ou amniocentese. | Sensibilidade e especificidade do NIPT para T21 e T18. |
| Porreco et al., 2014 (46) | Estudo observacional multicêntrico prospectivo | 31 centros clínicos nos Estados Unidos | Gestantes de alto risco para aneuploidia fetal (idade materna de 35 anos ou mais na data estimada do parto, triagem positiva em testes de triagem bioquímica sérica do primeiro ou segundo trimestre, presença de anormalidade fetal no ultrassom ou histórico pessoal ou familiar de anormalidade cromossômica). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: AVS ou amniocentese. | Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para as T21, T18 e T13. |
| Khalil et al., 2015 (47) | Estudo de coorte retrospectivo | St George's Hospital, Londres, Reino Unido | Gestantes de alto risco cujas amostras de vilosidades coriônicas (CVS) foram testadas para cariótipo completo após a medição da espessura da translucência nuchal (NT). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: AVS ou amniocentese. | Impacto potencial de três políticas: CVS para todos os casos de alto risco; NIPT substituindo CVS para todos os casos de alto risco; NIPT como método principal, com CVS para casos com NT ≥ 3.0 mm. |
| Song et al., 2015 (48) | Estudo observacional prospectivo | Hospital de Faculdade Médica da União de Pequim, China | Gestantes de alto risco com idade materna avançada (≥ 35 anos) e gravidez única. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Sensibilidade, especificidade, taxa de FP e taxa de FN do NIPT para T21, T18 e T13. |
| Lefkowitz et al., 2016 (49) | Estudo clínico cego e retrospectivo | Multicêntrico | Gestantes de alto risco para anomalias cromossômicas fetais, com base na idade materna avançada ≥ 35 anos, uma triagem sérica positiva, um achado de ultrassom anormal e/ou um histórico de aneuploidia. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: AVS ou amniocentese | Sensibilidade e especificidade para T21, T18, T13, SCAs, CNVs, sexo fetal |
| Papageorgiou et al., 2016 (50) | Estudo multicêntrico cego | Seis centros hospitalares na Inglaterra. | Gestantes com planejamento de diagnóstico pré-natal invasivo por qualquer indicação (Ex.: idade avançada). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: AVS ou amniocentese | Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do teste IONA para detecção de T21, T18 e T13. Impacto clínico e eficácia na detecção de aneuploidias. |
| Qi et al., 2016 (51) | Estudo observacional retrospectivo | Tangshan Maternal and Children Health Hospital, Tangshan, Hebei, China. | Gestantes com alto risco de aneuploidia fetal (idade avançada ≥ 35 anos, triagem sérica anormal, histórico familiar de gestações anormais, achados anormais no ultrassom). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: AVS ou amniocentese | Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do NIPT para detecção de T21, T18 e T13. Impacto clínico na detecção de aneuploidias, redução na necessidade de testes invasivos. |
| Zhang et al., 2016 (52) | Estudo observacional retrospectivo | Hospital de Obstetria e Ginecologia da Universidade Fudan, Shanghai, China. | Mulheres grávidas com idade ≥ 35 anos após 12 semanas de gestação, com gestações únicas e alto risco de aneuploidia. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | Sensibilidade e especificidade do NIPT para T21. |
| Gill et al., 2017 (53) | Estudo de coorte retrospectivo | Um centro médico em Minnesota. | Gestantes com indicação de procedimentos invasivos por idade materna avançada, ultrassom anormal, teste de triagem anormal, aneuploidia fetal anterior, cromossomo parental anormal. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | Impacto clínico: indicação para testes invasivos após introdução do NIPT, resultados dos testes genéticos, desfechos das gestações. |
| Yu et al., 2017 (54) | Estudo observacional retrospectivo | Hospital de Saúde da Mulher e Criança de Changzhou, afiliado à | Gestantes de alto risco que aceitaram o realizar o NIPT. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | VP, FP, FN e VPP (%) para aneuploidias. |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| | | Universidade Médica de Nanjing, China. | | | |
| Malan et al., 2018 (55) | Ensaio clínico randomizado | 57 centros na França. | Gestantes com gestações de alto risco de T21. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese ou biópsia de vilos coriais. | Impacto clínico: comparação de taxas de aborto espontâneo após procedimentos invasivos apenas no caso de resultados positivos no teste de NIPT versus procedimentos de teste invasivos imediatos. |
| Martínez-Payo et al., 2018 (56) | Estudo observacional retrospectivo | Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Espanha. | Gestantes com triagem combinada positiva para aneuploidias. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Impacto clínico: redução nos procedimentos invasivos, taxa de detecção de cromossomopatias, proporção de procedimentos invasivos positivos, taxa de perda fetal. |
| Wang et al., 2019 (57) | Estudo observacional retrospectivo | Changzhou Maternity and Child Health Care Hospital (afiliado à Nanjing Medical University) e no Lianyungang Maternal and Child Health Hospital (afiliado à Yangzhou Medical University) China. | Mulheres grávidas determinadas como de alto risco pela triagem pré-natal sorológica. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Taxa de diagnóstico de anormalidades cromossômicas por NIPT em comparação ao diagnóstico pré-natal invasivo em gestantes de alto risco para T21 e T18. |
| Zheng et al., 2019 (58) | Estudo observacional retrospectivo | Hospital de força aérea da China. | Gestantes com indicação de risco (idade ≥ 35 anos), uma anormalidade ultrassonográfica, uma história de uma aneuploidia anterior e aneuploidia tradicional anormal triagem). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Sensibilidade, especificidade, VP, FP, FN e VPP (%) para T21, T18 e T13. |
| Zhu et al., 2019 (59) | Este estudo prospectivo e autocontrolado | Clínica de pré-natal do hospital Taizhou, Zhejiang, China. | Gestantes com gravidez única que necessitaram de amniocentese durante os trimestres médio e final devido a anomalias estruturais fetais | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN para detecção de aneuploidias. |
| | | | detectadas por ultrassonografia ou triagem bioquímica positiva. | | |
| Garshasbi et al., 2020 (60) | Estudo observacional multicêntrico prospectivo | 150 centros médicos, localizado em 27 cidades do Irã. | Alto risco: Mulheres com idade avançada (≥ 35 anos), resultado positivo em testes séricos. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese ou AVC. | Sensibilidade, especificidade, VP, FP, FN e VPP para T21. |
| Zheng et al., 2020 (61) | Estudo observacional prospectivo | China | Mulheres grávidas com diferentes indicações: idade materna avançada (≥ 35), triagem sérica de alto risco (SSHR, ponto de corte $\geq 1/270$), triagem sérica de risco intermediário (ponto de corte $1/1.000-1/270$), triagem voluntária (VS), índices suaves anormais de ultrassom, gravidez gemelar, gravidez adversa e histórico de parto. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para aneuploidias cromossômicas sexuais (SCAs), trissomias autossômicas raras (RATs) e variações no número de cópias subcromossômicas (CNVs). |
| Qi et al., 2021 (62) | Estudo observacional retrospectivo | Hospital Afiliado da Universidade Médica da Mongólia Interior, na China. | Gestantes de alto risco com indicações para diagnóstico pré-natal. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | Sensibilidade, especificidade e VPP para T21, T18 e T13. |
| Zhao et al., 2022 (63) | Estudo retrospectivo | China | Gestantes com alto risco de ter um filho com aneuploidia fetal, como idade materna avançada (idade ≥ 35 anos). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | VP, FP, VPP do NIPT para aneuploidias cromossômicas sexuais (SCAs). |
| Sasaki et al., 2021 (64) | Estudo transversal | Japão | Gestantes de alto risco. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | Sensibilidade, especificidade, VP, FP, FN, VPP, VPN do NIPT para T21, T18 e T13. |
| Zhu et al., 2021 (30) | Estudo observacional retrospectivo | China | Gestantes com idade avançada (35 anos ou mais). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Amniocentese | Sensibilidade, especificidade, VP, VN, FP, FN, VPP, VPN, AUC do NIPT para T21, T18 e T13. |

| | | | | | |
|----------------------------|------------------------------------|--|--|---|--|
| Li et al., 2022 (65) | Estudo de coorte prospectivo, cego | Changzhi Maternal and Child Health Care Hospital, Shanxi, China. | Gestantes de alto e baixo risco para anomalias cromossômicas fetais. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT 2. Comparador: Cariótipo obtido a partir de procedimento invasivo. | Sensibilidade, especificidade, VP, VN e FP do NIPT para T21, T18 e T13. |
| Liu, 2022 (66) | Estudo observacional retrospectivo | Hospitais da China | Gestantes com idade gestacional ≥ 12 semanas; (II) gravidez única; e (III) disponível para ultrassonografia pré-natal e exames sorológicos. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Sensibilidade e especificidade do NIPT, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), detecção de T21, T18, T13, SCAs. |
| Baranova et al., 2022 (67) | Estudo observacional prospectivo | Rússia | Gestantes com alto risco de anomalias cromossômicas fetais (ponto de corte $\geq 1:100$) após triagem pré-natal tradicional. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese ou AVC. | Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para T21, T18/13 e SCAs. |
| Hu et al., 2022 (68) | Estudo observacional prospectivo | China | Gestantes de alto e baixo risco para anomalias cromossômicas fetais. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Desempenho do NIPT na detecção de aneuploidias. |
| Zhang et al, 2023 (69) | Estudo de coorte retrospectivo | China | Gestantes de alto risco com valor de risco crítico de triagem sorológica para mulheres grávidas ($1/1000 \leq T21 < 1/270$, $1/1000 \leq T18 < 1/350$) e valor de alto risco de triagem sorológica materna ($T21 \geq 1/270$, $T18 \geq 1/350$); e marcadores moles fetais únicos identificados por ultrassom. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese. | Desempenho do NIPT para trissomias autossômicas raras. |
| Tian et al., 2023 (70) | Estudo observacional prospectivo | China | Mulheres grávidas (idade materna avançada, resultados anormais de triagem para T21, estrutura anormal de exame de ultrassom e outras indicações). | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Amniocentese e AVC. | Sensibilidade e VPP do NIPT para T21, T18, T13 e SCAs. |
| Zhang et al, 2024 (71) | Estudo observacional prospectivo | Três maternidades em diferentes províncias da China. | Gestantes identificadas sequencialmente com risco elevado de condições genéticas fetais. | 1. Tecnologia avaliada: NIPT. 2. Comparador: Testes diagnósticos pré-natais ou pós-natais invasivos. | Desfechos de acurácia do NIPT para aneuploidias, microdeleções e condições monogênicas. |

Legendas: T21: trissomia 21; T18: trissomia 18; T13: trissomia 13; AVC: amostragem de vilosidades coriônicas; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo; FN: falso negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; SCAs: aneuploidias cromossômicas sexuais. Fonte: Elaboração própria.

Quadro 14. Características do estudo de acurácia incluído na análise dos PARECERISTAS

| Estudo | [Badeau 2017] ¹⁵ |
|-----------------------------------|---|
| Desenho | <ul style="list-style-type: none"> Revisão sistemática |
| População de interesse (n) | <ul style="list-style-type: none"> Mulheres grávidas de qualquer idade, etnia e idade gestacional com gravidez única ou multifetal 65 estudos, totalizando 86139 participantes |
| Condição avaliada | <ul style="list-style-type: none"> Anormalidades cromossômicas: síndrome de Down (trissomia 21 ou T21), síndrome de Edward (trissomia 18 ou T18), síndrome de Patau (trissomia 13 ou T13), síndrome de Turner (45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), síndrome do Triplo X (47,XXX) e síndrome 47,XYY (47,XYY) |
| Teste índice | <ul style="list-style-type: none"> Teste genético pré-natal não invasivo |

| | |
|---|---|
| Comparador/Teste de referência | <ul style="list-style-type: none"> ○ Cariótipo fetal realizado em células obtidas de vilosidades coriônicas amostragem (CVS), líquido amniótico, tecido placentário, um feto perdido por aborto espontâneo ou outros métodos equivalentes e reconhecidos nos mesmos materiais |
| Desfechos e time point de avaliação (conforme relatado pelo estudo) | <ul style="list-style-type: none"> ○ Verdadeiros positivos, falsos positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos, ou estatísticas resumidas das quais os dados foram derivados. |
| Principais critérios de inclusão e exclusão | <ul style="list-style-type: none"> ○ Critérios de inclusão: mulheres grávidas de qualquer idade, etnia e idade gestacional com gravidez única ou multifetal. Devem ter feito um teste de triagem para aneuploidia fetal por NIPT (MPSS ou TMPS) e um padrão de referência como cariótipo fetal ou registros médicos desde o nascimento. ECR, coortes e estudos de caso-controle prospectivos ou retrospectivos, ○ Critérios de exclusão: estudos com dados indisponíveis ou que não contemplassem os critérios de elegibilidade estabelecidos |
| Fontes de financiamento | <ul style="list-style-type: none"> ○ National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to Cochrane Pregnancy and Childbirth. |

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; MPSS: massively parallel shotgun sequencing; TMPS: targeted massively parallel sequencing, VPN: Valor preditivo negativo, VPP: Valor preditivo positivo

| Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos |
|---|
| O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma individualizada e narrativa. |

7.5.2 Resultados dos estudos de acurácia incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos nas páginas 42 a 60 do documento 20242000241_PTC - Revisão Sistemática. O desfecho acurácia do teste NIPT foi avaliado por 23 estudos e analisados nas metanálises de acordo com a natureza dos estudos: estudos prospectivos e retrospectivos. Os resultados da metanálise indicam uma sensibilidade geral do NIPT de 98% (IC 95% 93% - 100%; I^2 de 0,00%; 2 estudos); especificidade de 99% (IC 95% 98% - 100%; I^2 de 95%, para a

detecção de aneuploidias fetais; 2 estudos). Ao analisar especificamente a trissomia 21 (síndrome de Down), o NIPT demonstrou uma sensibilidade de 100% (IC 95%: 99% - 100%; 4 estudos) e especificidade de 98% (IC 95%: 96% - 98%; 4 estudos). Para a trissomia 18, o NIPT demonstrou uma sensibilidade de 99% (IC 95%: 97% - 100%; 3 estudos) e especificidade de 97% (IC 95%: 96% - 98%; 3 estudos). Para a trissomia 13, os resultados se mantem com alta sensibilidade (100%; IC 95%: 83% - 100%; 2 estudos) e alta especificidade (99%; IC 95%: 98% - 99%; 2 estudos).

Conforme mencionado anteriormente, avaliou-se a qualidade metodológica de todas as revisões sistemáticas incluídas (item “7.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia”). Os resultados dos desfechos foram extraídos da única revisão sistemática de alta qualidade incluída.¹⁵. Seu resultado está descrito no **Quadro 15**.

Quadro 15. Resultados dos estudos de acurácia incluídos na análise dos PARECERISTAS

| Desfechos de interesse | [Badeau 2017] ¹⁵ | |
|---------------------------------------|--|---|
| Teste índice | NIPT por meio de MPSS | NIPT por meio de TMPS |
| Sensibilidade, % (IC 95%) | <i>Trissomias combinadas (32 estudos)</i> 98,8 (97,2 a 99,5) | <i>Trissomias combinadas (7 estudos)</i> 98,9 (97,2 a 99,6) |
| | <i>Trissomia 21 (30 estudos)</i> 99,7 (98,0 a 100) | <i>Trissomia 21 (6 estudos)</i> 99,2 (96,8 a 99,8) |
| | <i>Trissomia 18 (28 estudos)</i> 97,8 (IC 95% 92,5 a 99,4) | <i>Trissomia 18 (5 estudos)</i> 98,2 (93,1 a 99,6) |
| | <i>Trissomia 13 (20 estudos)</i> 95,8 (86,1 a 98,9) | <i>Trissomia 13 (2 estudos)</i> 99,8 (99,8 a 99,9) |
| | <i>Aneuploidias cromossômicas sexuais^a (12 estudos)</i> 91,9 (73,8 a 97,9) | <i>Aneuploidias cromossômicas sexuais^a (4 estudos)</i> 93,8 (86,8 a 97,2) |
| | <i>45,X (12 estudos)</i> 91,7 (78,3 a 97,1) | <i>45,X (4 estudos)</i> 92,4 (84,1 a 96,5) |
| | | |
| Especificidade, % (IC 95%) | <i>Trissomias combinadas (32 estudos)</i> 99,9 (99,7 a 100) | <i>Trissomias combinadas (7 estudos)</i> 99,9 (99,8 a 100) |
| | <i>Trissomia 21 (30 estudos)</i> 99,9 (99,8 a 100) | <i>Trissomia 21 (6 estudos)</i> 100 (99,8 a 100) |
| | <i>Trissomia 18 (28 estudos)</i> 99,9 (IC 95% 99,8 a 100) | <i>Trissomia 18 (5 estudos)</i> 100 (IC 95% 99,8 a 100) |

| | | |
|--|--|---|
| | <i>Trissomia 13 (20 estudos)</i> 99,8 (99,8 a 99,9) | <i>Trissomia 13 (2 estudos)</i> 100 (98,7 a 100) |
| | <i>Aneuploidias cromossômicas sexuais^a (12 estudos)</i> 99,5 (98,8 a 99,8) | <i>Aneuploidias cromossômicas sexuais^a (4 estudos)</i> 99,6 (98,1 a 99,9) |
| | <i>45,X (12 estudos)</i> 99,6 (98,9 a 99,8) | <i>45,X (4 estudos)</i> 99,8 (98,3 a 100) |

MPSS: massively parallel shotgun sequencing; IC 95%: intervalo de confiança de 95%, TMPS: targeted massively parallel sequencing, VPN: Valor preditivo negativo, VPP: Valor preditivo positivo.

^a Aneuploidia trissomia 21, 18 e 13 combinadas e aneuploidias cromossômicas sexuais 45,X, 47,XXX, 47,XXY e 47,XYY combinadas.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- PROPONENTE e PARECERISTAS encontraram resultados que sugerem alta sensibilidade e especificidade do teste quando comparado ao teste referência. Contudo, os valores apresentados pelo PROPONENTE apresentam divergências que merecem destaque.
- Na “Figura 21. Odds ratio diagnóstica geral do NIPT”, o diagnostic odds ratio (DOR) é de 228,44 (IC 95%: 0,14 a 377.560,43) e o PROPONENTE sugere que o teste NIPT tem uma capacidade discriminatória moderada. Nesta mesma figura, um dos estudos apresenta um DOR de 7.305,42 (IC 95% 1.453,06 a 36.728,84), o que levanta questionamentos sobre a coerência da interpretação dos resultados. Já na “Figura 24. Odds-ratio diagnóstica do NIPT para identificação da T21” o DOR é de 205,67 (IC 95%: 2,63 a 16.093,07), e, nesse caso, o PROPONENTE considera o teste NIPT como tendo forte capacidade discriminatória para a trissomia 21. Além disso, nesta mesma figura, um dos estudos apresenta um DOR com valores extremamente elevados. Essa discrepância sugere inconsistências na análise crítica realizada pelo PROPONENTE e possíveis erros de interpretação dos dados.
- O PROPONENTE apresentou como evidência suplementar em seu dossiê o estudo de Norton et al, 2015 (Engl J Med 2015;372:1589-97), mas não justifica a sua exclusão das análises realizadas. Essa omissão compromete a transparência e a robustez da avaliação apresentada. Outro exemplo é o estudo de Sasaki et al, a metanálise do PROPONENTE mostra uma sensibilidade do NIPT para identificação de trissomia 21 de 100%, com IC 95% de 99 a 100% e uma especificidade de 0 (IC 95% de 0 a 25%). Contudo o estudo referenciado mostra uma sensibilidade de 99.78% (IC 95% 98.78 a 99.96) e especificidade acima de 99.9%, indicando um erro de extração, o que invalida a meta-análise apresentada pelo PROPONENTE. Ainda, um ponto de atenção é a metanálise apresentada pelas figuras 23 e 24, que possuem valores muito discrepantes de especificidade de 0 e DOR de 368.873,00.
- No estudo de Badeau 2017 incluído pelos PARECERISTAS, dos 65 estudos, 42 incluíram gestantes de alto risco e 18 recrutaram coortes com uma mistura de risco prévio de aneuploidia fetal. O estudo avaliou e comparou o desempenho diagnóstico de duas abordagens de sequenciamento de última geração (ou seja, MPSS -*massively parallel shotgun sequencing*) e o TMPS -*targeted massively parallel sequencing*), métodos de escolha para detectar aneuploidias fetais por meio da análise de ccfDNA no plasma materno. Entre

os 65 estudos, 44 utilizaram a técnica do MPSS e 21 avaliaram o TMPS; destes, cinco estudos também compararam o NIPT com um teste de triagem tradicional (bioquímico, ultrassom ou ambos). Os resultados foram semelhantes, independente da técnica utilizada. Os desfechos VPN, VPP e acurácia não foram avaliados.

7.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE está apresentada no **Quadro 16** e está descrita no documento submetido 20242000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 38 a 42.

Quadro 16. Características do processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acurácia incluídos

| Critérios | Proponente | Análise da proposta | Pareceristas |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Ferramenta | QUADAS-2 | Adequada | AMSTAR-2 |
| Revisores envolvidos | Não informado. | Inadequado | Dois revisores de modo independente |
| Resolução divergências | Não informado. | Inadequado | Terceiro revisor |

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos que contribuíra com dados de acurácia

- O PROPONENTE utilizou adequadamente a ferramenta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) para avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários de acurácia, e as ferramentas RoB 2.0 e ROBINS-I para os estudos de eficácia.
- Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

A diferença entre as ferramentas utilizadas pelo PROPONENTE e PARECERISTAS se deve ao fato da inclusão de diferentes delineamentos de estudos (acurácia e observacional pelo proponente e revisão sistemática por parte dos pareceristas).

Quadro 17. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

Quadro 4. Avaliação do risco de viés dos estudos primários com desfechos de acurácia (QUADAS-2).

| ESTUDO | RISCO DE VIÉS | | | |
|----------------------|----------------------|--------------|----------------------|---------------|
| | Seleção de pacientes | Teste índice | Padrão de referência | Fluxo e tempo |
| Norton (2022) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Porreco (2024) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhang (2016) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Papageorghiou (2016) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Qi (2016) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Lefkowitz (2016) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Yu (2017) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Song (2015) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zheng (2019) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhu (2019) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zheng (2020) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Garshasbi (2020) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Qi (2021) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Sasaki (2021) | ? | ? | ? | 😊 |
| Zhu (2021) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhao (2022) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Hu (2022) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Baranova (2022) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Liu (2022) | ? | 😊 | 😊 | 😊 |
| Tian (2023) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhang (2024) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Li (2022) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zhang (2023) | 😊 | ? | ? | 😊 |

Legenda: 😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 18. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia na análise do PARECERISTAS – AMSTAR-2

| Ferramenta AMSTAR-2 | Acreman 2023 | Badeau 2017 | Bussolaro 2022 | Iwarsson 2016 | Mackie 2017 | Soukkhaphone 2021 | Taylor-Phillips 2016 |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 1. Pergunta da pesquisa (PICO) | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 2. Protocolo registrado antes do início da revisão | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo | Não | Sim | Não | Sim | Não | Não | Não |
| 4. Estratégias de busca adequadas | Sim | Sim | Sim | Sim | Parcial | Sim | Sim |
| 5. Seleção de estudo em duplicata | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 6. Extração de dados em duplicata | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 7. Relato e justificativa dos estudos excluídos | Parcial | Sim | Sim | Não | Parcial | Parcial | Sim |
| 8. Descrição detalhada dos estudos incluídos | Sim | Sim | Parcial | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 9. Avaliação do risco de viés | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | Não |
| 11. Métodos estatísticos apropriados | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 12. Impacto do risco de viés nas metanálises | Sim | Sim | Não | NA | Não | Sim | Não |
| 13. Risco de viés na interpretação e resultados | Não | Sim | Não | Yes | Não | Sim | Sim |

| | | | | | | | |
|--|---------------------------|-------------|---------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 14. Discussão e explicação da heterogeneidade | Sim | Sim | Yes | NA | Sim | Sim | Sim |
| 15. Investigação e discussão de viés de publicação | Sim | Sim | Parcial | Sim | Não | Não | Não |
| 16. Conflito de interesse dos autores da revisão | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Confiança geral nos resultados | Criticamente baixa | Alta | Criticamente baixa | Baixa | Criticamente baixa | Criticamente baixa | Criticamente baixa |

| Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos de acurácia incluídos |
|--|
|--|

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Segundo o PROPONENTE, a maioria dos estudos incluídos apresenta baixo risco de viés em todos os domínios considerados na ferramenta QUADAS-2.○ Os PARECERISTAS identificaram sete revisões sistemáticas, e para avaliar a qualidade metodológica utilizaram a ferramenta AMSTAR-2. Entre as sete revisões incluídas, uma apresentou alta qualidade metodológica. |
|---|

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de acurácia (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE para os estudos de acurácia para as aneuploidias gerais.

| Sensibilidade | | 0.98 (95% IC: 0.93 para 1.00) | | | | | | Prevalências | | | | 0.1% | 0.67% | 2.86% |
|---|--|-------------------------------|---|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------|-------|-------|
| Especificidade | | 0.99 (95% IC: 0.98 para 1.00) | | | | | | | | | | | | |
| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que diminuem a certeza da evidência | | | | | Efeito por 1.000 pacientes testados | | | Precisão do teste CoE | | | |
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.1% | Probabilidade pré-teste de 0.67% | Probabilidade pré-teste de 2.86% | | | | |
| | Verdadeiros-positivos (pacientes com Aneuploidias fetais) | 2 estudos 3.681 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | ⊕⊕⊕○ Moderada | | |
| | | | | | | | | | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | | | |
| | Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Aneuploidias fetais) | 2 estudos 3.681 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | 990 (980 para 1000) | 990 (980 para 1000) | 990 (980 para 1000) | ⊕⊕○○ Baixa | | |
| Verdadeiros-negativos (pacientes sem Aneuploidias fetais) | | | | | | | | | | | | | | |
| Falsos-positivos (Pacientes com Aneuploidias fetais) | | | | | | | | | | | | | | |

| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que diminuem a certeza da evidência | | | | | Efeito por 1.000 pacientes testados | | | Precisão do teste CoE |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------|---|--------------------|----------------|------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.1% | Probabilidade pré-teste de 0.67% | Probabilidade pré-teste de 2.86% | |
| incorretamente classificados) | | | | | | | | | | | |

Legenda: IC: intervalo de confiança

Justificativa:

a. Os estudos incluídos na análise apresentam incerteza devido ao delineamento: estudo observacional retrospectivo.

b. Heterogeneidade estatística: O teste Chi-quadrado resultou em 19,83 (p = 0,0000), indicando heterogeneidade estatisticamente significativa. O I-quadrado de 95% sugerem uma heterogeneidade extremamente alta entre os estudos. A evidência apresenta um nível extremamente alto de inconsistência, o que reduz drasticamente nossa confiança na estimativa agrupada. Isso justifica um rebaixamento de um nível na certeza da evidência para este domínio.

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS; 2021.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE para os estudos de acurácia para Trissomia do 21.

| Sensibilidade | 1.00 (95% IC: 0.99 para 1.00) | | | | | | | Prevalências | 0.1% | 0.14% | 1% |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Especificidade | 0.98 (95% IC: 0.96 para 0.98) | | | | | | | | | | |
| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.1% | Probabilidade pré-teste de 0.14% | Probabilidade pré-teste de 1% | Precisão do teste CoE |
| Verdadeiros-positivos (pacientes com Aneuploidias fetais) | 4 estudos 82.562 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Aneuploidias fetais) | | | | | | | | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | |
| Verdadeiros-negativos (pacientes sem Aneuploidias fetais) | 4 estudos 82.562 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | não grave | não grave | grave ^a | não grave | nenhum | 980 (960 para 980) | 980 (960 para 980) | 980 (960 para 980) | ⊕⊕⊕○ Moderada |
| Falsos-positivos (Pacientes com Aneuploidias fetais) | | | | | | | | 20 (20 para 40) | 20 (20 para 40) | 20 (20 para 40) | |

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE para os estudos de acurácia para Trissomia do 18.

| Sensibilidade | 0.99 (95% IC: 0.97 para 1.00) | | | | | | | Prevalências | 0.0125% | 0.0174% | 0.04% |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Especificidade | 0.97 (95% IC: 0.96 para 0.98) | | | | | | | | | | |
| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.0125% | Probabilidade pré-teste de 0.0174% | Probabilidade pré-teste de 0.04% | Precisão do teste CoE |
| Verdadeiros-positivos (pacientes com Aneuploidias fetais) | 3 estudos 74.828 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Aneuploidias fetais) | | | | | | | | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | |
| Verdadeiros-negativos (pacientes sem Aneuploidias fetais) | 3 estudos 74.828 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | não grave | não grave | grave ^a | não grave | nenhum | 970 (960 para 980) | 970 (960 para 980) | 970 (960 para 980) | ⊕⊕○○ Baixa |
| Falsos-positivos (Pacientes com Aneuploidias fetais) | | | | | | | | 30 (20 para 40) | 30 (20 para 40) | 30 (20 para 40) | |

| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.0125% | Probabilidade pré-teste de 0.0174% | Probabilidade pré-teste de 0.04% | Precisão do teste CoE |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------|--------------------|----------------|------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| (Incorretamente classificados) | | | | | | | | | | | |

Legenda: IC: intervalo de confiança.

Justificativa:

a. A inconsistência observada é extremamente alta, com um I^2 de 99,3% e um teste de Chi-quadrado altamente significativo ($p = 0,0000$). Além disso, as estimativas de especificidade dos estudos individuais variam de 0,00 a 1,00, demonstrando uma heterogeneidade substancial.

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS; 2021.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE para os estudos de acurácia para Trissomia do 13.

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------------------------|---|--------------------|----------------|------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------|---------------|--|
| Sensibilidade | | 1.00 (95% IC: 0.83 para 1.00) | | | | | | Prevalências | | | | 0.006% | 0.01% | 0.02% | |
| Especificidade | | 0.99 (95% IC: 0.98 para 0.99) | | | | | | | | | | | | | |
| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que diminuem a certeza da evidência | | | | | Efeito por 1.000 pacientes testados | | | Precisão do teste CoE | | | | |
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.006% | Probabilidade pré-teste de 0.01% | Probabilidade pré-teste de 0.02% | | | | | |
| | Verdadeiros-positivos (pacientes com Aneuploidias fetais) | | | | | | | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | | ⊕⊕⊕⊕ Alta | | | |
| | Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Aneuploidias fetais) | 2 estudos 30.565 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | não grave | não grave | não grave | Não grave | nenhum | 0 (0 para 0) | 0 (0 para 0) | | | 0 (0 para 0) | | |
| | Verdadeiros-negativos (pacientes sem Aneuploidias fetais) | 2 estudos 30.565 pacientes | estudos de coorte e caso-controle | não grave | não grave | grave* | Não grave | nenhum | 990 (980 para 990) | 990 (980 para 990) | | | 990 (980 para 990) | ⊕⊕○○ Baixa | |
| Falsos-positivos (Pacientes com Aneuploidias fetais) | | | | | | | | 10 (10 para 20) | 10 (10 para 20) | 10 (10 para 20) | | | | | |
| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Fatores que diminuem a certeza da evidência | | | | | Efeito por 1.000 pacientes testados | | | Precisão do teste CoE | | | | |
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 0.006% | Probabilidade pré-teste de 0.01% | Probabilidade pré-teste de 0.02% | | | | | |
| (Incorretamente classificados) | | | | | | | | | | | | | | | |

Legenda: IC: intervalo de confiança

Justificativa:

a. Apesar do grande tamanho da amostra e da sensibilidade perfeita (1,00), os intervalos de confiança individuais relativamente amplos sugerem algum grau de imprecisão. A estimativa agrupada parece mais precisa, mas isso pode ser parcialmente devido ao efeito de combinação dos estudos.

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS; 2021.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para estudos de acurácia diagnóstica (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Deve-se usar o teste NIPT (MPSS) para diagnosticar anormalidades cromossômicas (trissomias T21, T18 e T13 combinadas) em gestantes de alto risco?

Sensibilidade combinada: 0,99 (95% CI: 0,97 para 0,99)

Especificidade combinada: 1,00 (95% CI: 1,00 para 1,00)

| Resultado do teste | Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^b 5,84% | Número de participantes (estudos) | Certeza da evidência (GRADE) | Comentários e interpretação |
|-----------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| Verdadeiros-positivos | 5770 (5676 a 5811) | 17305 | ⊕⊕○○ Baixa^a | O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar trissomias T21,T18 e T13 combinadas, em gestantes de alto risco. |
| Falsos-negativos | 70 (29 a 164) | (32) | | |
| Verdadeiros-negativos | 94066 (93878 a 94160) | 17305 | | |
| Falsos-positivos | 94 (0 a 282) | (32) | | |

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Limitações metodológicas: potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, e tempo dos testes índice e de referência

b. A prevalência mediana foi calculada usando todos os estudos prospectivos ou retrospectivos para cada categoria considerada.

Deve-se usar o teste NIPT (TMPS) para diagnosticar anormalidades cromossômicas em gestantes de alto risco?

Sensibilidade combinada: 0,99 (95% CI: 0,97 para 1,00)

Especificidade combinada: 1,00 (95% CI: 1,00 para 1,00)

| Resultado do teste | Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^b 5,84% | Número de participantes (estudos) | Certeza da evidência (GRADE) | Comentários e interpretação |
|-----------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| Verdadeiros-positivos | 5776 (5676 a 5817) | 4660 | ⊕⊕○○ Baixa^a | O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar trissomias T21,T18 e T13 combinadas, em gestantes de alto risco. |
| Falsos-negativos | 64 (23 a 164) | (7) | | |
| Verdadeiros-negativos | 94066 (93972 a 94160) | 4660 | | |
| Falsos-positivos | 94 (0 a 188) | (7) | | |

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Limitações metodológicas: potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, e tempo dos testes índice e de referência

b. A prevalência mediana foi calculada usando todos os estudos prospectivos ou retrospectivos para cada categoria considerada.

Deve-se usar o teste NIPT (MPSS) para diagnosticar aneuploidias cromossômicas sexuais (45,X, 47,XXX, 47,XXY e 47,XYY combinadas) em gestantes de alto risco?

Sensibilidade combinada: 0,92 (95% CI: 0,74 para 0,98)

Especificidade combinada: 0,99 (95% CI: 0,99 para 1,00)

| Resultado do teste | Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^b 1.53% | Número de participantes (estudos) | Certeza da evidência (GRADE) | Comentários e interpretação |
|------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| Verdadeiros-positivos | 1410 (1132 a 1502) | 7603 (12) | ⊕⊕○○ Baixa^a | O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar aneuploidias cromossômicas sexuais, em gestantes de alto risco. |
| Falsos-negativos | 124 (32 a 402) | | | |
| Verdadeiros-negativos | 97974 (97284 a 98269) | 7603 (12) | | |
| Falsos-positivos | 492 (197 a 1182) | | | |

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Limitações metodológicas: potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, e tempo dos testes índice e de referência

b. A prevalência mediana foi calculada usando todos os estudos prospectivos ou retrospectivos para cada categoria considerada

Deve-se usar o teste NIPT (TMPS) para diagnosticar aneuploidias cromossômicas sexuais (45,X, 47,XXX, 47,XXY e 47,XYY combinadas) em gestantes de alto risco?

Sensibilidade combinada: 0,94 (95% CI: 0,87 para 0,97)

Especificidade combinada: 1,00 (95% CI: 0,98 para 1,00)

| Resultado do teste | Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^b 1.53% | Número de participantes (estudos) | Certeza da evidência (GRADE) | Comentários e interpretação |
|------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| Verdadeiros-positivos | 1435 (1328 a 1487) | 4660 (7) | ⊕⊕○○ Baixa^a | O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar aneuploidias cromossômicas sexuais, em gestantes de alto risco. |
| Falsos-negativos | 95 (43 a 202) | | | |
| Verdadeiros-negativos | 98076 (96599 a 98372) | 4660 (7) | | |
| Falsos-positivos | 394 (98 a 1871) | | | |

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Limitações metodológicas: potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, e tempo dos testes índice e de referência

b. A prevalência mediana foi calculada usando todos os estudos prospectivos ou retrospectivos para cada categoria considerada

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- O PROPONENTE realizou a avaliação da qualidade das evidências de acurácia pelo sistema GRADE para aneuploidias gerais e específicas.
- Segundo o PROPONENTE, a avaliação da qualidade geral da evidência revela que os resultados obtidos para os desfechos de sensibilidade para o diagnóstico das aneuploidias gerais apresentaram moderado grau de certeza da evidência devido ao domínio risco de viés.

Para o desfecho especificidade do diagnóstico das aneuploidias gerais o grau de certeza da evidência foi baixo devido ao domínio risco de viés e inconsistência. Para as trissomias 21, 18 e 13, a sensibilidade para o diagnóstico apresentou alto grau de certeza da evidência e para especificidade apresentou moderado a baixo grau de certeza.

- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza geral da evidência como baixa, tanto para trissomias como para aneuploidias sexuais (independente da técnica de avaliação das células fetais), especialmente devido às limitações metodológicas.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 21. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de acurácia.

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|-----------------------------|--|--|
| Sumário da evidência | <p>"Os resultados da metanálise indicam uma sensibilidade geral de 98% (93% - 100%); I^2 de 0,00%; especificidade de 99% (98% - 100%); I^2 de 95%, para a detecção de aneuploidias fetais. Estes valores sugerem que o teste é capaz de identificar corretamente 98% dos casos positivos para as condições genéticas que ele avalia e apresenta uma taxa muito baixa de falsos positivos, com alto grau de confiabilidade devido a homogeneidade entre os estudos. O teste também apresenta alta capacidade de identificar corretamente (99%) os casos negativos, com apenas 1% de falsos positivos em média. Neste caso, há</p> | <p>Os resultados de uma revisão sistemática com 65 estudos, incluindo 86.139 gestantes com alto risco de aneuploidia fetal (3.141 aneuplóides) testadas por NIPT e um teste referência, mostraram:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para trissomia 21, 18 e 13 combinadas, a sensibilidade do NIPT foi de 98,8 % (intervalo de confiança [IC] 95% 97,2% a 99,5%), a especificidade foi de 99,9% (IC 95% 99,7% a 100%) Para aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas, a sensibilidade do NIPT foi de 91,9% (IC 95% 73,8% a 97,9%), a especificidade foi de 99,5% (IC 95% 98,8% a 99,8%). Valores preditivos positivo e negativo e acurácia não foram apresentados para nenhuma das duas situações |

| | | |
|-------------------|--|--|
| | <p>uma variabilidade entre os estudos, que pode ser atribuída a diferenças metodológicas, populacionais ou de implementação do teste. (...) Além disso, não foram observados abortos após procedimentos invasivos realizados em decorrência de resultados positivos do NIPT, sugerindo um perfil de segurança favorável. Os estudos observacionais incluídos corroboram esses achados.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 71 a 72].</i></p> | <p>A certeza da evidência foi baixa para a sensibilidade e a especificidade devido às limitações metodológicas. Nesse caso, as estimativas numéricas são incertas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.</p> |
| Limitações | <p>“A maioria dos estudos de acurácia apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados pelo QUADAS-2, o que aumenta a confiabilidade dos resultados. No entanto, o ensaio clínico randomizado de Malan et al. (2018)(55) apresentou alto risco de viés em alguns domínios, particularmente relacionados aos desvios das intervenções pretendidas e dados incompletos dos desfechos. Os estudos observacionais que avaliaram o impacto clínico também apresentaram risco moderado a sério de viés, principalmente devido ao confundimento”</p> | <p>Os valores apresentados pelo PROPONENTE divergem nos resultados da capacidade discriminatória do teste, mostrando variações em cada conclusão, o que gera dúvidas sobre a coerência da interpretação dos resultados. De modo geral, as metanálises apresentadas pelo PROPONENTE apresentam valores discrepantes e que em alguns casos refletem erros de extração e análise. Além disso, não há uma justificativa clara para a exclusão de alguns estudos na análise quantitativa.</p> |

| | | |
|-------------------|---|--|
| | [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 71 a 72]. | |
| Conclusões | <p>“O NIPT demonstrou alta sensibilidade e especificidade na detecção de trissomias 21, 18 e 13, com um perfil de segurança favorável e potencial para redução significativa da necessidade de procedimentos invasivos. Sua implementação pode proporcionar um rastreamento mais eficaz e menos invasivo, melhorando o cuidado pré-natal e reduzindo os riscos associados a procedimentos diagnósticos convencionais. Embora existam limitações na certeza da evidência para alguns desfechos, os benefícios clínicos observados justificam sua adoção como parte do protocolo de acompanhamento de gestações de alto risco.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, página 72].</p> | <p>Há evidências de certeza baixa quanto à acurácia do teste, provenientes de uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica, que comparou NIPT e um teste padrão de referência (amniocentese ou amostragem de vilo corial). Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar trissomias combinadas, quando comparado com amniocentese ou amostragem de vilo corial. • O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas, quando comparado com amniocentese ou amostragem de vilo corial. |

| Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões |
|---|
| Nenhum comentário adicional. |

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 22. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de acurácia

| Elemento | Proponente | Análise da proposta |
|--|----------------|---|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica. | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento. |
| Referências | Inadequadas. | A lista de referências apresentadas pelo PROPONENTE não está padronizada e alguns referências não podem ser acessadas, como por exemplo: “33. Fonseca ALA. Teste pré-natal não invasivo: qual o seu papel atual na rotina obstétrica? :1–6.”, que não possui nenhuma identificação de acesso ou local de publicação. |

| Comentários gerais sobre os elementos pós-texto |
|---|
| Nenhum comentário adicional. |

8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia e segurança foi realizada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as seções relevantes das Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC) ¹ ou revisões sistemáticas. ²

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

☒ (x) Revisão sistemática.

☐ () Parecer técnico-científico (PTC).

☐ () Outra síntese de evidência. Qual? _____.

| Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese |
|--|
| Neste relatório de avaliação crítica foram analisadas duas perguntas concomitantes sobre o NIPT: acurácia diagnóstica e eficácia/segurança. Os dados sobre cada pergunta estão apresentados separadamente. |

8.1. Pergunta estruturada

O teste pré-Natal não-invasivo (NIPT) é eficaz e seguro para diagnóstico de aneuploidias fetais específicas quando comparado à amniocentese e/ou biópsia de vilosidades coriônicas (BVC)?

Quadro 23. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PICOS (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Componente | Proponente | Pareceristas |
|------------------|---|---|
| População | Gestantes com alto risco de ter um filho com aneuploidia fetal. | Gestantes de alto risco para aneuploidia fetal, incluindo: (a) idade materna avançada |

| | | |
|---------------------------------|--|---|
| | | (35 anos ou mais no parto); (b) histórico pessoal ou familiar de aneuploidias; (c) triagem bioquímica de primeiro ou segundo trimestre com risco aumentado; (d) achados ultrassonográficos sugestivos de aneuploidias |
| Intervenção (tecnologia) | Teste Pré-natal não invasivo para avaliar o risco de trissomias fetais por meio da detecção de DNA trofoblástico ou fetal circulando no sangue materno (Pré-natal convencional + NIPT) | Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas + Amniocentese e/ou BVC |
| Comparador | Pré-natal convencional (Pré-natal convencional sem NIPT à Teste invasivo). | Amniocentese e/ou BVC |
| Desfechos (outcomes) | Desfechos de impacto clínico: <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de testes com resultados inconclusivos e taxa de repetição de testes. • Procedimentos invasivos evitados (amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas (AVC). • Abortos evitados | <ul style="list-style-type: none"> • Abortos evitados • Procedimentos invasivos evitados |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizados, estudos de coorte, estudos transversais, estudos de acurácia. | Revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados. |

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

O PROPONENTE apresentou a pergunta estruturada em forma de PICO. Os PARECERISTAS optaram por apresentar separadamente a definição dos componentes do acrônimo PIRD para a pergunta sobre acurácia e PICO para a pergunta sobre eficácia e segurança.

8.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 8.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no Quadro 25.

Quadro 24. Critérios de elegibilidade dos estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Critérios | Proponente | Pareceristas |
|---------------------|---|---|
| Inclusão (PICOS) | <p>“Publicações de texto completo em inglês ou espanhol; Revisões sistemáticas com ou sem metanálises, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de testes de diagnóstico; Estudos comparativos de acurácia de testes e estudos de impacto clínico sobre NIPT para a população alto risco; Estudos que confirmaram diagnóstico de trissomias com testes padrão ouro (amniocentese ou AVC).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 27 a 28].</p> | <p>P (população): gestantes de alto risco para aneuploidia fetal, incluindo: (a) idade materna avançada (= 35 anos no parto) e/ou; (b) histórico pessoal ou familiar de aneuploidias e/ou; (c) triagem bioquímica de primeiro ou segundo trimestre com risco aumentado e/ou; (d) achados ultrassonográficos sugestivos de aneuploidias</p> <p>I (intervenção) teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas + Amniocentese e/ou Biopsia de Vilosidades Coriônicas (BVC)</p> <p>C (comparador) amniocentese e/ou Biopsia de Vilosidades Coriônicas (BVC)</p> <p>O (desfecho): abortos evitados, procedimentos invasivos evitados</p> <p>(S) tipo de estudo: revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados.</p> |

| | | |
|------------------|---|---|
| | | |
| Exclusão (PICOS) | <p>“Relatos de caso, resumos, comentários, revisões narrativas, diretrizes; Estudos pré-clínicos (in vivo e in vitro); Estudos que com população de risco intermediário ou baixo e/ou misto sem apresentar dados separadamente para população de interesse; Estudos com dados ou resultados incompletos. Testes que avaliam genoma parcial.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 27 a 28].</i></p> | Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão). |
| Outros critérios | Não relatado. | Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação ou ao idioma. |

| Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade dos estudos de eficácia |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do PICOS, já os PARECERISTAS separaram em componentes do PIRD e PICO. |

8.3. Busca por evidências

O PROPONENTE utilizou a mesma estratégia de busca apresentadas para acurácia (Quadro 8 e Quadro 9).

Quadro 25. Estratégias de busca em bases eletrônicas para os estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|-------------------------|---|--------------|
| MEDLINE (via Pubmed) | Proponente | 2158 |
| | #1 "Noninvasive Prenatal Testing"[MH] OR "Noninvasive Prenatal Testing"[TIAB] OR "Noninvasive Prenatal"[TIAB] OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening"[TIAB] OR "Prenatal Cell Free DNA Screening"[TIAB] OR "Prenatal cfDNA Screening"[TIAB] OR "cfDNA Screening"[TIAB] OR "cfDNA Screening"[TIAB] OR "Noninvasive Examination"[TIAB] OR "Cell-free DNA Analysis"[TIAB] OR NIPS[TIAB] OR "noninvasive prenatal screening"[TIAB] OR "non-invasive prenatal"[TIAB] #2 "Trisomy"[MH] OR Trisom*[TIAB] OR "Chromosomal Triplication"[TIAB] OR "Chromosomal Triplications"[TIAB] OR "Partial Trisomy"[TIAB] OR "Partial Trisomies"[TIAB] OR "Trisomy 18 Syndrome"[MH] OR "Trisomy 18 Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy E Syndrome"[TIAB] OR "Edwards Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy 18"[TIAB] OR "Trisomy 13 Syndrome"[MH] OR "Trisomy 13 Syndrome"[TIAB] OR "Patau Syndrome"[TIAB] OR "Patau's Syndrome"[TIAB] OR "Pataus Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy 13 Syndromes"[TIAB] OR "Chromosome 13"[TIAB] OR "Trisomy 13"[TIAB] OR "Down Syndrome"[MH] OR "Down Syndrome"[TIAB] OR "Mongolism"[TIAB] OR "Trisomy G"[TIAB] OR "Down's Syndrome"[TIAB] OR "Trisomy 21"[TIAB] OR Aneuploid*[TIAB] OR "Chromosomal abnormalities"[TIAB] OR Aneuploidy[MH] OR "Chromosome Aberrations"[MH] OR "Autosome Abnormality"[TIAB] #3 #1 AND #2 | [10/07/2024] |
| | Pareceristas | 395 |
| | #1 "Noninvasive Prenatal Testing"[Mesh] OR "Noninvasive Prenatal Testing" OR "Non-invasive Prenatal Testing" OR "Noninvasive Prenatal Diagnosis" OR "Non-invasive Prenatal Diagnosis" OR "Noninvasive Prenatal Screening" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal Cell Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR NIPT OR NIPS OR "Prenatal | [03/02/2025] |

| | | |
|---------------|--|--------------|
| | <p>cfDNA" OR "prenatal cell-free DNA" OR "Illumina" OR "cfDNA tests"</p> <p>#2 (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))</p> <p>#3 #1 AND #2</p> | |
| Scopus | Proponente | 2022 |
| | <p>TITLE-ABS ("Noninvasive Prenatal" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal Cell Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "Noninvasive Examination" OR "Cell-free DNA Analysis" OR nips OR "noninvasive prenatal screening" OR "non-invasive prenatal") AND TITLE-ABS (TITLE-ABS ("Noninvasive Prenatal" OR "Prenatal Cell-Free DNA Screening" OR "Prenatal Cell Free DNA Screening" OR "Prenatal cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "cfDNA Screening" OR "Noninvasive Examination" OR "Cell-free DNA Analysis" OR nips OR "noninvasive prenatal screening" OR "non-invasive prenatal") AND TITLE-ABS (trisomy OR trisom* OR "Chromosomal Triplication" OR "Chromosomal Triplications" OR "Partial Trisomy" OR "Partial Trisomies" OR "Trisomy 18 Syndrome" OR "Trisomy E Syndrome" OR "Edwards Syndrome" OR "Trisomy 18" OR "Trisomy 13 Syndrome" OR "Patau Syndrome" OR "Patau's Syndrome" OR "Patau Syndrome" OR "Trisomy 13 Syndromes" OR "Chromosome 13" OR "Trisomy 13" OR "Down Syndrome" OR "Down Syndrome" OR "Mongolism" OR "Trisomy G" OR "Trisomy 21" OR aneuploid* OR " Chromosomal abnormalities" OR "Chromosome Aberrations" OR "Autosome Abnormality")</p> | [10/07/2024] |
| | Pareceristas | |
| | Não realizada | |

| | | |
|--------------------------------|--|--------------|
| Embase via ELSEVIER | Proponente | |
| | Não realizada | |
| | Pareceristas | 676 |
| | <p>#1 ('noninvasive prenatal diagnosis'/exp OR 'noninvasive prenatal diagnosis' OR 'noninvasive prenatal test'/exp OR 'noninvasive prenatal test' OR 'noninvasive prenatal testing'/exp OR 'cell-free dna (cfdna) screening' OR 'cell-free dna (cfdna) testing' OR 'cfdna screening' OR 'cfdna testing' OR 'non-invasive prenatal screening' OR 'non-invasive prenatal testing' OR 'noninvasive prenatal cell-free dna screening' OR 'noninvasive prenatal screening' OR 'prenatal cell free dna (cfdna) testing' OR 'prenatal cell-free dna (cfdna) screening' OR 'prenatal cell-free dna screening' OR 'prenatal cell-free dna testing' OR 'prenatal cfdna screening' OR 'prenatal cfdna testing' OR 'noninvasive prenatal testing' OR nips OR nipt)</p> <p>#2 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt)</p> | [03/02/2025] |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 #3 AND #4</p> | |
| | <p>Proponente</p> <p>Não realizada</p> | |

| | | |
|-----------------------------------|---|--------------|
| Cochrane Library via Wiley | Pareceristas | 434 |
| | #1 MeSH descriptor: [Noninvasive Prenatal Testing] explode all trees | [03/02/2025] |
| | #2 (Prenatal Cell Free DNA Screening) OR (Prenatal Cell-Free DNA Screening) OR (cfDNA Screening, Prenatal) OR (Prenatal cfDNA Screening) OR (Prenatal Testing, Noninvasive) OR (Noninvasive Prenatal Diagnosis) OR (Prenatal Screening, Noninvasive) OR (Noninvasive Prenatal Screening) OR (Prenatal Diagnosis, Noninvasive) | |
| | #3 (NIPT) OR (NIPS) OR (Prenatal cfDNA) OR (prenatal cell-free DNA) OR (cfDNA tests) | |
| | #4 #1 OR #2 OR #3 (Trials) | |
| LILACS via BVS | Proponente | |
| | Não realizada | |
| | Pareceristas | 71 |
| | #1 (mh:"Teste Pré-Natal não Invasivo" OR "Diagnose Pré-Natal não Invasivo" OR "Triagem Pré-Natal não Invasiva" OR "Triagem Pré-Natal de DNA Livre de Células " OR "Triagem de cfDNA Pré-Natal" OR "NIPS" OR "NIPT") | [28/01/2025] |
| | #2 (mh:"Teste Pré-Natal não Invasivo" OR "Diagnose Pré-Natal não Invasivo" OR "Triagem Pré-Natal não Invasiva" OR "Triagem Pré-Natal de DNA Livre de Células" OR "Triagem de cfDNA Pré-Natal") | |
| | #4 (mh:"Pruebas Prenatales no Invasivas" OR "Diagnóstico Prenatal no Invasivo" OR "Tamizaje Prenatal no Invasivo" OR "Tamizaje Prenatal de ADN Libre de Células" OR "Tamizaje Prenatal cfDNA") | |
| | #5 (mh:e01.370.225.500.384.100.396.500* OR mh:e01.370.225.562.375* | |

| | | | |
|--|---|----|--|
| | mh:e01.370.225.998.054.396.500* | OR | |
| | mh:e01.370.378.630.724* | OR | |
| | mh:e05.200.500.384.100.396.500* | OR | |
| | mh:e05.200.998.054.396.500* | OR | |
| | mh:e05.242.384.100.396.500* OR mh:e05.393.435.375* OR | | |
| | mh:n02.421.308.430.250* OR mh:n02.421.726.233.221.375*) | | |
| | OR (e01.370.225.500.384.100.396.500* | OR | |
| | e01.370.225.562.375* OR e01.370.225.998.054.396.500* OR | | |
| | e01.370.378.630.724* OR e05.200.500.384.100.396.500* OR | | |
| | e05.200.998.054.396.500* OR e05.242.384.100.396.500* OR | | |
| | e05.393.435.375* OR n02.421.308.430.250* OR | | |
| | n02.421.726.233.221.375*) | | |
| | #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | | |
| | #7 #6 AND db:("LILACS") AND instance:"regional" | | |

Quadro 26. Fontes de buscas adicionais para os estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Fonte | Proponente | Pareceristas |
|--|--|---|
| Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes) | “Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados” | Busca manual 0 referências [28/01/2025] |
| ClinicalTrials.gov | Não realizada. | Intervention: “Noninvasive Prenatal Testing” OR “Non-invasive Prenatal Testing” OR “Noninvasive Prenatal Diagnosis” OR “Non-invasive Prenatal Diagnosis” OR “Noninvasive Prenatal |

| | | |
|----------------------------|----------------|---|
| | | <p>Screening” OR “Prenatal Cell-Free DNA Screening” OR “Prenatal Cell Free DNA Screening” OR “Prenatal cfDNA Screening” OR NIPT OR NIPS OR “Prenatal cfDNA” OR “prenatal cell-free DNA”</p> <p>133 referências</p> <p>[28/01/2025]</p> |
| WHO/ICTRP | Não realizada. | <p>Intervention: (Noninvasive Prenatal Testing) OR (Non-invasive Prenatal Testing) OR (Noninvasive Prenatal Diagnosis) OR (Non-invasive Prenatal Diagnosis) OR (Noninvasive Prenatal Screening) OR (Prenatal Cell-Free DNA Screening) OR (Prenatal Cell Free DNA Screening) OR (Prenatal cfDNA Screening) OR NIPT OR NIPS OR (Prenatal cfDNA) OR (prenatal cell-free DNA)</p> <p>63 referências</p> <p>[28/01/2025]</p> |
| Literatura cinzenta | Não realizada. | <p>“Noninvasive Prenatal Testing” OR “Non-invasive Prenatal Testing” OR “Noninvasive Prenatal Diagnosis” OR “Non-invasive Prenatal Diagnosis” OR “Noninvasive Prenatal Screening” OR “Prenatal Cell-Free DNA Screening” OR “Prenatal Cell Free DNA Screening” OR “Prenatal cfDNA Screening” OR NIPT OR NIPS OR “Prenatal cfDNA” OR “prenatal cell-free DNA”</p> <p>0 referências</p> |

| | | |
|--|--|--------------|
| | | [28/01/2025] |
|--|--|--------------|

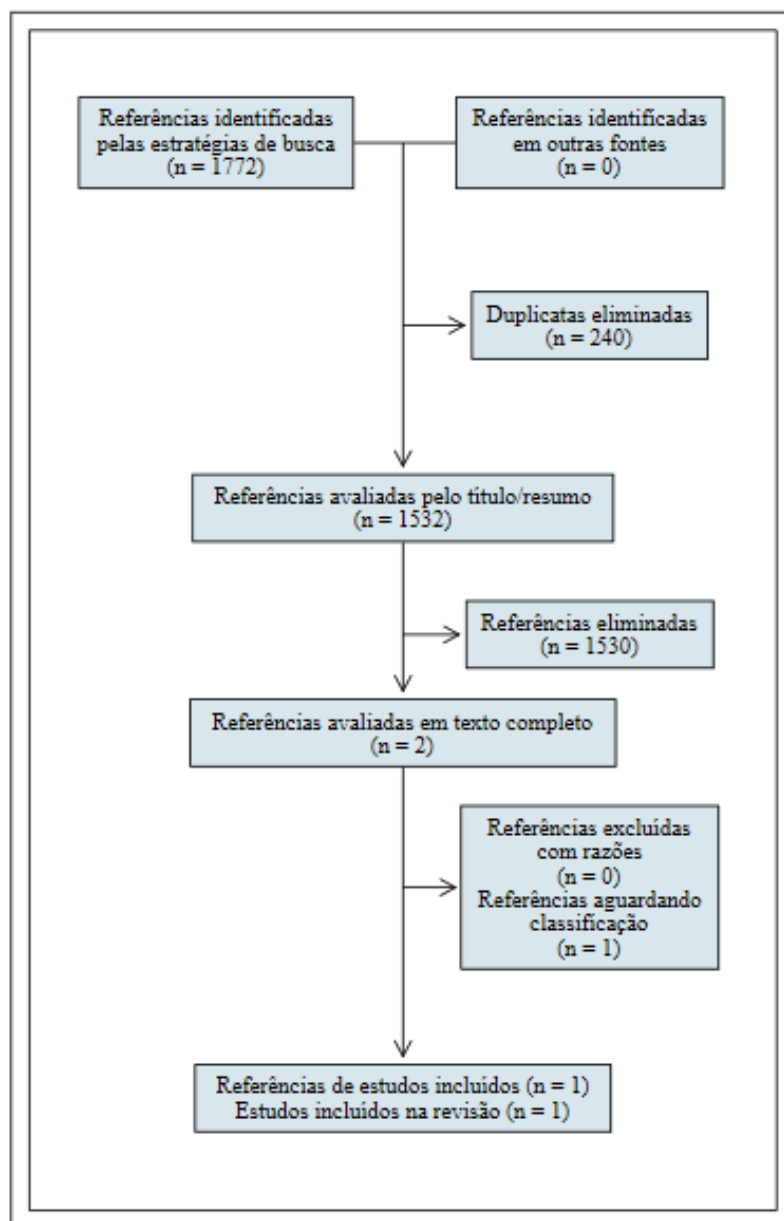
| Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática. Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>²¹. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do documento. |

8.4. Seleção de estudos de intervenção e extração de dados

Características do processo de seleção dos estudos de eficácia e segurança e a extração de seus dados foi realizada da mesma maneira citada no **Quadro 10**, tanto pelo PROPONENTE como PARECERISTAS. O PROPONENTE realizou a mesma estratégia de busca para acurácia e eficácia/segurança, sendo o fluxograma representado na 'Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia apresentado pelo PROPONENTE'.

Os PARECERISTAS realizaram uma nova estratégia de busca para eficácia/segurança, sendo o fluxograma de seleção representado abaixo.

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 27. Estudos de eficácia/segurança excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| PROPONENTE | |
|---|--|
| Estudo | Razão para exclusão |
| O PROPONENTE relata a exclusão de 107 estudos após leitura em texto completo. Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000241_PTC - Revisão Sistemática, “ANEXO II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade”. | |
| PARECERISTAS | |
| Estudo | Razão para exclusão |
| Dudareva et al. Siberian Medical Review 2024 :3 (77-82) | Aguardando classificação pois o artigo completo ainda não foi obtido para análise detalhada. |

| Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão |
|---|
| O PROPONENTE não apresenta um fluxo de seleção diferente para a pergunta de eficácia/segurança e a de acurácia. |

Quadro 28. Estudos de eficácia/segurança em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| PROPONENTE | |
|--|------|
| Estudo | PICO |
| Não realizado. | |
| PARECERISTAS | |
| Estudo | PICO |
| Não foi encontrado nenhum estudo em andamento sobre eficácia do teste NIPT | |

Comentários gerais sobre a lista de estudos de eficácia em andamento

O PROPONENTE não realizou busca nas bases de registros de ensaios clínicos. Os PARECERISTAS consideraram base *ClinicalTrials.gov* e a [International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#). Esta estratégia de busca é importante visto que estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

8.5. Resultados

8.5.1 Características dos estudos de eficácia incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de 28 estudos para análise desse dossiê, sendo que 5 estudos avaliaram o impacto clínico, 1 ensaio clínico randomizado e 4 estudos observacionais. Estes estudos estão apresentados no “Quadro 13. Características dos estudos de acurácia incluídos apresentada pelo PROPONENTE”.

Os PARECERISTAS incluíram o estudo SAFE 21 (uma publicação de Malan et al. 2018)²².

Quadro 29. Características dos estudos de eficácia/segurança incluídos na análise dos PARECERISTAS

| Estudo (NCT) | SAFE 21 (NCT02127515) ²² |
|-------------------------------|---|
| Publicação (Autor, ano) | Malan 2018 |
| País, cenário | ○ França (64 centros) |
| Desenho | ○ Ensaio clínico aberto, randomizado |
| População de interesse (n) | <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres grávidas e risco de Trissomia 21 (Síndrome de Down), estimado com base no rastreio combinado ou sequencial integrado (risco entre 1/5 e 1/250). ○ Idade média 36 anos, sendo 67% acima dos 35 anos de idade, risco da trissomia 21 mediano 1:152, história pessoal ou familiar de Síndrome de Down 3,1% a 3,6%. |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ (n = 2111 mulheres randomizadas) |
| Intervenção | NIPT |
| Comparador | Cariótipo fetal direto por procedimentos de teste invasivos |
| Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo) | <ul style="list-style-type: none"> ○ Aborto espontâneo antes de 24 semanas de gestação ○ Porcentagem de procedimentos invasivos realizados ○ Acurácia do teste de cfDNA ○ Porcentagem de outras anomalias descobertas na amostragem invasiva ○ Intervalo de tempo entre o recebimento da amostra de sangue e a disponibilidade do resultado e diagnóstico de anormalidades cromossômicas em cada grupo ○ Associação entre características maternas e os resultados do NIPT ○ Análise de custo do NIPT na prática clínica de rotina <p>Segundo protocolo do estudo, a duração da participação de cada paciente incluída no ensaio seria de 7 meses, cobrindo o período da elegibilidade até o fim da gravidez.</p> |
| Principais critérios de inclusão e exclusão | <p>Crítérios de inclusão: mulheres grávidas com risco de Trissomia 21 (Síndrome de Down); idade materna mínima de 18 anos; gestação única; cobertura de saúde pelo sistema nacional de seguro; idade gestacional entre 11 e 18 semanas.</p> <p>Crítérios de exclusão: translucência nuchal superior a 3 mm; concentração da proteína plasmática materna α (PAPP-A) ou da gonadotrofina coriônica humana β (BHCG) abaixo de 0,3 ou acima de 5 múltiplos da mediana; diagnóstico de malformação fetal na primeira ultrassonografia; presença de um "gêmeo desaparecido" (<i>vanishing twin</i>); conhecimento prévio de qualquer translocação equilibrada parental.</p> |
| Fontes de financiamento | French Ministry of Health |

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos de eficácia incluídos

- O PROPONENTE identificou 5 estudos que avaliaram o impacto clínico, sendo um ensaio clínico randomizado (Malan et al. 2018) e quatro estudos observacionais (Gill, Prosen 2017; Khalil et al. 2015; Wang et al. 2019; Martinez-Payo et al. 2018).
- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico SAFE 21 incluído pelo PROPONENTE, o estudo de Malan et al. 2018.
- O SAFE 21, publicado por Malan et al 2018, é um estudo randomizado, aberto, que avaliou os resultados do teste de cfDNA versus procedimentos de teste invasivos imediatos (amniocentese ou amostragem de vilo corial) em mulheres com gestações de alto risco de trissomia 21, conforme identificado pela triagem combinada de exames do primeiro trimestre. Das 2111 mulheres randomizadas, 57 pacientes foram excluídas por não possuírem formulários de consentimento devidamente preenchidos e 3 por erro na randomização. Assim, 1034 pacientes foram elegíveis para teste NIPT e 1017 para teste invasivo, totalizando 2051. Cinquenta e quatro mulheres (2,6%) foram perdidas durante o seguimento do estudo (19 [1,8%] no grupo de teste NIPT e 35 [3,4%] no grupo de teste invasivo). No grupo intervenção, das 1034 pacientes, 6 não foram submetidas ao teste como primeira triagem versus 272 das 1017 do grupo controle.

8.5.2 Resultados dos estudos de efetividade incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos nas páginas 42 a 60 do documento 20242000241_PTC - Revisão Sistemática. O desfecho impacto clínico foi avaliado de forma diferente nos 5 estudos incluídos:

- Malan et al. (2018) avaliou o impacto do teste de DNA fetal livre circulante (NIPT) na taxa de aborto espontâneo em gestações de alto risco para trissomia 21.
- Gill, Prosen (2017) apresenta resultados sobre o número, momento e tipo de procedimentos invasivos realizados, e número de interrupção de gravidez.
- Khalil et al. (2015) compara a eficácia do NIPT com a amostragem de vilosidades coriônicas e a capacidade de detecção de anormalidades cromossômicas e taxa de aborto.
- Wang et al. (2019) fornece uma análise sobre a capacidade de detecção de anormalidades cromossômicas do NIPT e amniocentese.

- Martinez-Payo et al. (2018) avaliou a introdução do NIPT e o número de procedimentos invasivos evitados e a taxa de aborto.

Os PARECERISTAS descrevem abaixo os resultados do ensaio clínico incluído que já se encontra concluído.

Quadro 30. Resultados, por desfecho, dos estudos de eficácia/segurança incluídos na análise dos PARECERISTAS

| Publicação (Autor, ano) | Abortos espontâneos em <24 semanas de gestação | Procedimentos invasivos evitados |
|------------------------------------|--|---|
| SAFE 21 [Malan 2018] | RR 0,96 (IC 95% 0,36 a 2,57) IC compatível com redução de 64% a um aumento de 3 vezes do risco quando comparado NIPT aos testes invasivos. Ocorreram 8 (0,8%) abortos em <24 semanas de gestação tanto no grupo que realizou NIPT como no grupo controle (testes invasivos). | RR 0,12 (IC 95% 0,09 a 0,14) IC compatível com redução de 86% a 91% de procedimentos evitados quando comparado NIPT aos testes invasivos. Foram realizados 84 (8,3%) procedimentos invasivos no grupo que realizou NIPT e 751 (76,5%) no grupo que realizou testes invasivos. |

| Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa. Os resultados do ensaio clínico também foram apresentados em forma de tabela na página 53 do documento 20242000241_PTC - Revisão Sistemática. ○ Os PARECERISTAS calcularam os valores de risco relativos apresentados no Quadro 34. No estudo SAFE 21, ocorreram 8 abortos (0,8%) antes das 24 semanas de gestação tanto no grupo que realizou o NIPT quanto no grupo controle, reforçando a ausência de uma diferença substancial entre os dois métodos. Ao analisar os dados por protocolo, também não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de aborto espontâneo entre o grupo que |

realizou o NIPT (n = 1103) e o grupo submetido a testes invasivos (n = 733). O número de abortos espontâneos foi de 8 (0,7%) no grupo NIPT e 7 (1%) no grupo de teste invasivo. Houve 670 procedimentos invasivos a menos no grupo que realizou o teste NIPT, representando uma redução de aproximadamente 89% em comparação com o grupo que passou diretamente por testes invasivos.

- O estudo de Malan et al 2018 traz uma análise post hoc entre pacientes analisados de acordo a realização de um procedimento invasivo, a qual também não mostrou nenhuma diferença significativa nas taxas de aborto espontâneo (9/1178 [0,8%] *versus* 7/819 [0,9%]).

8.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de eficácia

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE está apresentada no quadro abaixo e descrita no documento submetido 20242000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 38 a 42.

Quadro 31. Características do processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança incluídos.

| Critérios | Proponente | Análise da proposta | Pareceristas |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|--|
| Ferramenta | RoB 2.0 e ROBINS-I | <i>Adequada</i> | Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) |
| Revisores envolvidos | Não informado. | Inadequado | Dois revisores de modo independente |
| Resolução divergências | Não informado. | Inadequado | Terceiro revisor |

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos de eficácia incluídos

- O PROPONENTE utilizou adequadamente as ferramentas RoB 2.0 e ROBINS-I para os estudos de eficácia.
- Os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane (Cochrane Risk of Bias Tool) para ensaios clínicos randomizados, para o estudo que avaliou desfecho de

eficácia. A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. No entanto, a RoB-ME ainda não é amplamente utilizada. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.

Quadro 32. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança (PARECERISTAS)

| Estudo / domínio | | SAFE 21 |
|--|--|---|
| Geração da sequência de alocação | | <p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “The randomization sequence was created by an independent data manager using a list of computer-generated random numbers (random block sizes of 2, 4, and 6) and was stratified according to each center.”</p> <p>Justificativa: a randomização por um sistema interativo é considerada adequada.</p> |
| Sigilo de alocação | | <p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients, investigators, and all staff involved in the trial were aware of group allocation.”</p> <p>Justificativa: estudo aberto</p> |
| Mascaramento (participantes e equipe) | Abortos espontâneos em <24 semanas de gestação | <p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients, investigators, and all staff involved in the trial were aware of group allocation.”</p> <p>Justificativa: apesar de ser um estudo aberto, este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p> |
| | Procedimentos invasivos evitados | <p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients, investigators, and all staff involved in the trial were aware of group allocation.”</p> <p>Justificativa: estudo não realizou mascaramento dos participantes e equipe.</p> |
| Mascaramento (avaliadores dos desfechos) | Abortos espontâneos em <24 semanas de gestação | <p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients, investigators, and all staff involved in the trial were aware of group allocation.”</p> <p>Justificativa: apesar de ser um estudo aberto, este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p> |
| | Procedimentos invasivos evitados | <p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients, investigators, and all staff involved in the trial were aware of group allocation.”</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | Justificativa: estudo não realizou mascaramento dos participantes e equipe. |
| Dados incompletos dos desfechos | Abortos espontâneos em <24 semanas de gestação | ALTO RISCO Justificativa: 24% das mulheres inicialmente alocadas para testes invasivos recusaram o procedimento designado, versus 0,58% do grupo intervenção. |
| | Procedimentos invasivos evitados | ALTO RISCO Idem acima |
| Relato seletivo dos desfechos | | BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente os desfechos primários e formas de avaliação planejados nos protocolos foram registrados de forma prospectiva (NCT02127515) e relatados ao longo da publicação com resultados. |
| Outros vieses | | BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés. |

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança incluídos apresentado pelo PROPONENTE.



Figura 16. Risco de viés do ensaio clínico incluído - RoB-2.

Fonte: Elaboração própria.

| | Risk of bias domains | | | | | | | Overall |
|-------|---|----|----|----|----|----|----|---------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | |
| Study | Gill_2017_Red Proc invasivos | - | + | + | + | + | + | - |
| | Gill_2017_Resultados testes | - | + | + | + | + | + | - |
| | Khalil_2015_Red de aborto espontâneo | - | + | + | + | + | + | - |
| | Khalil_2015_Taxa de detecção | - | + | + | + | + | + | - |
| | Wang_2019_Taxa de detecção | X | + | + | + | + | + | X |
| | Martinez-Payo_2018_Red Proc invasivos | X | + | + | + | + | + | X |
| | Martinez-Payo_2018_Red de aborto espontâneo | X | + | + | + | + | + | X |

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low

Figura 17. Risco de viés dos estudos observacionais incluídos - ROBINS-I.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 5. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos de eficácia/segurança incluídos na análise dos PARECERISTAS.

| | | |
|-------|---|--|
| Malan | + | Random sequence generation (selection bias) |
| | - | Allocation concealment (selection bias) |
| | + | Blinding of participants and personnel (performance bias): Abortos espontâneos evitados em <24 semanas de gestação |
| | - | Blinding of participants and personnel (performance bias): Procedimentos invasivos evitados |
| | + | Blinding of outcome assessment (detection bias): Abortos espontâneos evitados em <24 semanas de gestação |
| | - | Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes |
| | - | Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes |
| | - | Incomplete outcome data (attrition bias): Procedimentos invasivos evitados |
| | + | Selective reporting (reporting bias) |
| | + | Other bias |

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, ensaio clínico randomizado incluído foi avaliado pela ferramenta ROB 2.0. De maneira geral, o estudo de Malan et al. (2018) foi avaliado como de alto risco de viés, devido à desvio das intervenções pretendidas e viés de atrito. Os estudos observacionais que avaliaram impacto clínico foram avaliados com ROBINS-I. Os estudos de Gill e Prosen (2017) e Khalil (2015) receberam uma classificação geral de risco moderado, enquanto os estudos de Wang et al. (2019) e Martinez-Payo (2018) foram classificados com risco sério de viés geral. Os resultados foram influenciados especialmente pelo risco de viés de confusão.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo SAFE 21 com alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (desfecho procedimentos invasivos evitados), mascaramento de avaliadores (desfecho procedimentos invasivos evitados) e dados incompletos (ambos desfechos).

8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 33. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos estudos de eficácia/segurança (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência dos estudos de impacto clínico.

| Certeza da evidência | | | | | | | Nº de pacientes | Efeito | Certeza | Importância | |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|--|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | NIPT | Diagnóstico tradicional sem NIPT | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | |
| Taxa de aborto - 24 semanas | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensaio clínico randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | não grave | Nenhum | A taxa de aborto espontâneo em 24 semanas não foi significativamente diferente entre os grupos em 8 (0,8%) vs. 8 (0,8%), para uma diferença de risco de - 0,03% (IC unilateral de 95%, -0,68% a ∞; P = 0,47). | | | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Taxa de aborto espontâneo | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudo observacional | muito grave ^b | não grave | não grave | não grave | Nenhum | Khalil, 2015: A política de usar NIPT seguido de CVS para NT igual ou superior a 3,0 mm mostrou-se eficaz em reduzir o risco de aborto espontâneo associado ao procedimento invasivo e em identificar 95% das aneuploidias clinicamente significativas. Martínez-Payo, 2018: nenhuma perda fetal no segundo período | | | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Redução dos procedimentos invasivos | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudo observacional | muito grave ^c | não grave | não grave | não grave | Nenhum | Gill et al, 2017: Redução significativa nos procedimentos invasivos e mudança nas indicações para testes invasivos após a introdução do NIPS Martínez-Payo, 2018: Redução de 60,5% nos procedimentos invasivos | | | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Taxa de detecção | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudo observacional | muito grave ^d | não grave | não grave | não grave | Nenhum | Wang (2019): No total, 177 (5,7%, 177/3.099) anormalidades cromossômicas foram identificadas . Elas incluíram 129 (72,9%) números anormais de cromossomos, 6 (3,4%) anormalidades estruturais cromossômicas e 42 (23,7%) outras anormalidades, incluindo variação no número de cópias, inversões e adições/deleções cromossômicas. Das 177 (70,0%) anormalidades cromossômicas, 124 foram detectadas e 53 não foram detectadas pelo NIPT . Khalil (2015): Identificou 95% das aneuploidias clinicamente significativas. | | | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |

Legenda: IC: Intervalo de confiança.

Explicações:

a. O ensaio clínico de Malan et al. (2018) apresenta um alto risco de viés geral. Esta classificação é principalmente influenciada pelos altos riscos identificados nos domínios 3 e 4, bem como pelas preocupações nos domínios 2 e 5.

b. O estudo de Martínez-Payo 2018 apresenta risco sério de viés, principalmente devido ao confundimento (D1). Embora o estudo de Khalil 2015 tenha um risco moderado, a presença de um estudo com risco sério influencia negativamente a avaliação geral. O confundimento é uma preocupação importante em estudos observacionais, especialmente quando se trata de desfechos como taxa de aborto, onde múltiplos fatores podem influenciar o resultado.

c. O estudo de Gill 2017 recebeu uma avaliação de risco moderado (-) para viés devido a confundimento (D1). O estudo de Martínez-Payo 2018 recebeu uma avaliação de risco sério (X) para viés devido a confundimento (D1).

d. O estudo de Wang 2019 recebeu uma avaliação de risco sério (X) para viés devido a confundimento (D1). O estudo de Khalil 2015 apresentou risco de viés moderado.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 34. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos estudos de eficácia/segurança (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas em gestantes de alto risco para aneuploidia fetal.

População: gestantes de alto risco para aneuploidia fetal

Contexto: ambulatorial

Intervenção: NIPT

Comparação: terapias disponíveis na saúde suplementar, incluindo amniocentese e/ou Biopsia de Vilosidades Coriônicas (BVC)

| Desfechos | Efeitos absolutos potenciais* (IC95%) | | Efeito relativo (95% CI) | Nº de participantes (estudos) | Certeza da evidência (GRADE) | Comentários e interpretação |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Risco com teste invasivo | Risco no grupo NIPT | | | | |
| Abortos espontâneos evitados em <24 semanas de gestação | 8 por 1.000 | 8 por 1.000 (3 para 21) | RR 0,96 (0,36 a 2,57) | 1997 (1 ECR) | ⊕ ○ ○ ○ Muito Baixa ^{a,b} | É incerto o efeito do NIPT na redução de abortos espontâneos em <24 semanas de gestação quando comparado ao controle |
| Procedimentos invasivos evitados | 86 por 1.000 | 10 por 1.000 (8 para 12) | RR 0,12 (0,09 a 0,14) | 1997 (1 ECR) | ⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^c | NIPT pode reduzir a necessidade de procedimentos invasivos quando comparado ao controle |

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Limitações metodológicas: incerteza quanto a alocação, dos participantes e atrito (redução de dois níveis)

b. Imprecisão: intervalo de confiança de 95% indicando tanto redução como aumento do risco de abortos.

c. Limitações metodológicas: incerteza quanto a alocação dos pacientes, ao risco de viés performance, mensuração e atrito (redução de dois níveis)

| Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas baixa devido às limitações metodológicas. Ele avaliou somente o desfecho taxa de aborto do ECR, enquanto os PARECERECISTAS avaliaram tanto a taxa de aborto como procedimentos invasivos evitados. Os PARECERISTAS consideraram que a confiança nas estimativas encontradas era de muito baixa a baixa certeza da evidência devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. |

8.6 Discussão e conclusões

Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de eficácia/segurança

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|-----------------------------|--|--|
| Sumário da evidência | <p>"Os resultados da metanálise indicam uma sensibilidade geral de 98% (93% - 100%); I^2 de 0,00%; especificidade de 99% (98% - 100%); I^2 de 95%, para a detecção de aneuploidias fetais. Estes valores sugerem que o teste é capaz de identificar corretamente 98% dos casos positivos para as condições genéticas que ele avalia e apresenta uma taxa muito baixa de falsos positivos, com alto grau de confiabilidade devido a</p> | <p>Foi incluído o resultado de um ensaio clínico randomizado (SAFE 21), aberto, que avaliou os resultados do NIPT versus procedimentos de teste invasivos imediatos (amniocentese ou amostragem de vilo corial) em mulheres com gestações de alto risco de trissomia 21, conforme identificado pela triagem combinada de exames do primeiro trimestre. No total, 1034 gestantes foram elegíveis para teste NIPT e 1017 para teste invasivo, totalizando 2051. Os resultados do estudo mostraram:</p> |

| | | |
|-------------------|--|--|
| | <p>homogeneidade entre os estudos.</p> <p>O teste também apresenta alta capacidade de identificar corretamente (99%) os casos negativos, com apenas 1% de falsos positivos em média. Neste caso, há uma variabilidade entre os estudos, que pode ser atribuída a diferenças metodológicas, populacionais ou de implementação do teste. (...) Além disso, não foram observados abortos após procedimentos invasivos realizados em decorrência de resultados positivos do NIPT, sugerindo um perfil de segurança favorável. Os estudos observacionais incluídos corroboram esses achados.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 71 a 72].</p> | <ul style="list-style-type: none"> Frequência de aborto espontâneo em 24 semanas: a estimativa pontual foi de uma redução de risco de 4%, com intervalo de confiança de 95%, compatível de uma redução de 64% a aumento de 2,6 vezes (certeza da evidência muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão). A estimativa pontual para o desfecho procedimentos invasivos evitados foi de uma redução de risco 88%, com intervalo de confiança compatível com redução de 86% a 91% (certeza da evidência baixa devido às limitações metodológicas). <p>Nota-se que a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, os resultados são limitados e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.</p> |
| Limitações | <p>“A maioria dos estudos de acurácia apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados pelo QUADAS-2, o que aumenta a confiabilidade dos resultados. No entanto, o ensaio clínico randomizado de Malan et al. (2018) (55) apresentou alto risco de viés</p> | <p>As evidências clínicas são oriundas de um único ECR avaliando NIPT comparado aos testes invasivos. Foram observadas limitações metodológicas, principalmente relacionadas ao alto número de perdas do estudo e ausência do mascaramento.</p> |

| | | |
|-------------------|---|---|
| | <p>em alguns domínios, particularmente relacionados aos desvios das intervenções pretendidas e dados incompletos dos desfechos. Os estudos observacionais que avaliaram o impacto clínico também apresentaram risco moderado a sério de viés, principalmente devido ao confundimento"</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 71 a 72].</p> | <p>Os testes pré-natais não invasivos baseados em genômica são desenvolvidos em laboratório e não seguem um padrão único em relação aos métodos, plataformas de sequenciamento, manipulação e interpretação dos dados. Há uma significativa heterogeneidade entre esses testes, incluindo variações nos protocolos e nas taxas de falha observadas.</p> |
| Conclusões | <p>“O NIPT demonstrou alta sensibilidade e especificidade na detecção de trissomias 21, 18 e 13, com um perfil de segurança favorável e potencial para redução significativa da necessidade de procedimentos invasivos. Sua implementação pode proporcionar um rastreamento mais eficaz e menos invasivo, melhorando o cuidado pré-natal e reduzindo os riscos associados a procedimentos diagnósticos convencionais. Embora existam limitações na certeza da evidência para alguns desfechos, os benefícios clínicos observados justificam sua adoção como parte do protocolo de acompanhamento de gestações de alto risco.”</p> | <p>Há evidências de certeza baixa, originadas de um ECR (SAFE 21) que compara NIPT versus testes invasivos. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frequência de aborto espontâneo em 24 semanas: a estimativa pontual foi de uma redução de risco de 4%, com intervalo de confiança de 95%, compatível de uma redução de 64% a aumento de 2,6 vezes (certeza da evidência muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão). ○ A estimativa pontual para o desfecho procedimentos invasivos evitados foi de uma redução de risco 88%, com intervalo de confiança compatível com redução de 86% |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, página 72].</p> | <p>a 91% (certeza da evidência baixa devido às limitações metodológicas).</p> <p>O estudo incluído para avaliação de eficácia possui limitações metodológicas que comprometem as conclusões sobre a eficácia do teste NIPT em comparação com alternativas disponíveis na saúde suplementar.</p> |
|--|---|---|

| Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões |
|--|
| Nenhum comentário adicional. |

8.7 Elementos pós-texto

Quadro 36. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de eficácia/segurança

| Elemento | Proponente | Análise da proposta |
|--|----------------|--|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica. | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento. |
| Referências | Inadequadas. | A lista de referências apresentadas pelo PROPONENTE não está padronizada e |

| | | |
|--|--|--|
| | | alguns referências não podem ser acessadas, como por exemplo: “33. Fonseca ALA. Teste pré-natal não invasivo: qual o seu papel atual na rotina obstétrica? :1–6.”, que não possui nenhuma identificação de acesso ou local de publicação. |
|--|--|--|

| Comentários gerais sobre os elementos pós-texto |
|---|
| Nenhum comentário adicional. |

9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- (x) Custo-efetividade
- () Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

| Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente |
|---|
| Não há. |

9.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 42**.

Quadro 37. Parâmetros da avaliação econômica

| Parâmetro | Proponente | Análise da proposta |
|---------------------------|---|------------------------------|
| Perspectiva | <p>“A perspectiva adotada para este dossiê econômico é da Saúde Suplementar.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 9]</p> | Adequado. |
| Horizonte temporal | <p>“O horizonte temporal estabelecido para a análise é de um ano, desde o período de gestação até o acompanhamento do recém-nascido.</p> <p>A análise proporciona uma visão abrangente e integrada dos impactos da prematuridade e das intervenções propostas.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 9]</p> | Adequado. |
| População-alvo | <p>" A população-alvo deste dossiê econômico é composta por gestantes com fatores de risco elevado para aneuploidias fetais, incluindo: (a) Idade materna avançada (≥ 35 anos no parto);</p> <p>(b) Histórico pessoal ou familiar de aneuploidias; (c) Triagem bioquímica de primeiro ou segundo trimestre com risco aumentado; (d) achados</p> | Alinhado ao PICOS/PIRD: Sim. |

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| | <p>ultrassonográficos sugestivos de aneuploidias.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 6]</p> | |
| Tecnologia | <p>" A intervenção proposta neste dossiê econômico é o Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT), caracterizado por ser um método avançado de rastreamento de aneuploidias fetais baseado na análise do DNA fetal livre circulante no sangue materno.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 6]</p> | Alinhado ao PICOS/PIRD: Sim. |
| Comparador | <p>“O comparador neste estudo é a Amniocentese, um método invasivo amplamente reconhecido na prática clínica para o diagnóstico definitivo de aneuploidias fetais. (...) sendo considerado o padrão-ouro para confirmação de aneuploidias. Contudo, sua aplicação pode ser limitada pelo risco, ainda que pequeno, de complicações como perda fetal (0,1-0,3%), além do desconforto associado ao procedimento invasivo. Nesse sentido, a amniocentese seria aplicada apenas nos casos em que o resultado no NIPT é positivo ou inconclusivo.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 7]</p> | <p>Alinhado ao PICOS/PIRD: Sim.</p> <p>A árvore de decisão foi baseada em um cenário atual (amniocentese como primeira opção) e um cenário alternativo (NIPT antes da amniocentese). Deste modo, ela representa o cenário em análise.</p> |
| Taxa de desconto anual | Não aplicado. | Adequado para o modelo e horizonte temporal em análise. |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| Desfechos de saúde | <p>“O desfecho utilizado para a mensuração da efetividade é a amniocentese evitada, baseada na avaliação da acurácia do Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT). (...) Neste contexto, a amniocentese seria realizada apenas para fins de confirmação nos casos em que o NIPT apresentasse resultado positivo ou inconclusivo para aneuploidias fetais.”</p> <p>“Por outro lado, um falso negativo do NIPT, ao não identificar corretamente uma aneuploidia fetal, pode levar a uma falsa sensação de segurança, potencialmente resultando na não realização da amniocentese quando necessária. Isso pode resultar em diagnósticos tardios, intervenções não realizadas e possíveis complicações na gestação ou após o nascimento, aumentando significativamente os custos de cuidados de saúde a longo prazo. Um falso positivo, embora leve à realização de uma amniocentese confirmatória, pode gerar ansiedade desnecessária e custos adicionais com procedimentos que poderiam ter sido evitados.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 9]</p> | <p>Adequado.</p> <p>Os desfechos são clinicamente relevantes e compatíveis com o modelo desenhado e a proposta de incorporação.</p> |
| Mensuração da efetividade | Não adotado. | O modelo adotado não considerada a ocorrência de falsos-positivos e |

| | | |
|---|--|---|
| | | falsos-negativos. Deste modo, o resultado apresentado não considera custos e complicações derivadas de um erro diagnóstico. Esta característica impede uma interpretação adequada dos resultados da análise de custo-efetividade. |
| Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility) | Não adotado. | Adequado em uma análise de custo-efetividade. |
| Estimativa de recursos e custos | <p>“Os valores referentes aos custos das tecnologias avaliadas, como a consulta pré-natal, ultrassonografia obstétrica morfológica, foram extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), que oferece dados atualizados e confiáveis sobre os custos dos serviços de saúde no Brasil. Além disso, os custos associados à amniocentese, incluindo consultas, ultrassonografias e exames complementares, também foram obtidos da CBHPM. Por fim, os custos relacionados as diárias de internação obstetrícia por aborto foram elaborados com base em informações de especialistas na área, conforme demonstrado na Tabela 10.”</p> | <p>Os custos adotados seguiram a CBHPM, exceto pela diária de internação obstétrica (Opinião de especialista) e o custo da realização do NIPT (referenciado como “demandante”).</p> <p>O custo assumido pela realização do NIPT foi de R\$ 1.438,56</p> <p>[20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, tabela 2, página 11]. Não foi apresentada nenhuma referência ou justificava para este valor. É importante notar que este parâmetro é sensível no modelo apresentado e alterações no valor assumido mudarão substancialmente a razão de custo-efetividade incluída. Já o custo da</p> |

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| | [20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 10] | diária de internação, por ocorrer com baixa frequência na árvore de decisão, tem pouco impacto na razão estimada. |
| Unidade monetária | Moeda Real (R\$) [20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 6] | Adequado. |
| Método de modelagem | “A escolha do modelo de árvore de decisão para a avaliação de custo-efetividade do NIPT se justifica pela sua capacidade de representar de forma clara e estruturada as diferentes alternativas de intervenção, bem como os desfechos associados a cada uma delas.” [20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 7] | A realização de análise por meio de uma árvore de decisão é adequada, no entanto a árvore utilizada desconsidera a ocorrência de falsos-positivos e negativos. Deste modo, seria necessária a realização do desenho de uma árvore considerando essas possibilidades. |
| Pressupostos do modelo | “As árvores de decisão permitem a visualização dos caminhos possíveis a partir de uma decisão inicial, incluindo as probabilidades de ocorrência de diferentes eventos e os custos associados a cada desfecho.” [20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 7] | A descrição dos pressupostos do modelo não está completa e está incoerente em alguns aspectos. A lista de referências está incompleta e despadronizada. Um exemplo disso é a citação de um dos parâmetros mais relevantes do modelo, "Aborto em amniocentese", que não segue normas técnicas: faltam informações essenciais (como tipo de publicação—livro, capítulo—e detalhes da obra). Embora o link disponível na aba "Parâmetros" permita acessar o documento, a |

| | | |
|---|---|--|
| | | <p>referência em si está incorreta. Eis a transcrição atual:</p> <p>“76. Luiz A, Fonseca A.</p> <p>INTERVENÇÕES ORIENTADAS PELA ULTRA-SONOGRAFIA-BIÓPSIA DE VILOSIDADES CORIÔNICAS.</p> <p>AMNIOCENTESE E CORDOCENTESE.”</p> <p>[20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 21]</p> |
| Métodos analíticos | Não mencionada | Não se aplica. |
| Planilha (transparência e reprodutibilidade) | 20241000241_Planilha Modelo Econômico – AES | A planilha apresentada é reprodutível, mas as referências dos parâmetros utilizados não estão claramente apresentadas. |

| Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente |
|--|
| Não há. |

9.2 Resultados

Quadro 38. Principais resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

| Parâmetro | Proponente | Análise da proposta |
|-----------------------------|---|---|
| Parâmetros do estudo | <ul style="list-style-type: none"> <u>Partos tardios</u>: caso base 1,44% (Fonte: SINASC) <u>Porcentagem de usuários na saúde suplementar</u>: caso base 25,0% (Fonte: ANS) | Os parâmetros são apresentados em duas tabelas: a Tabela 1 (página 10) apresenta as probabilidades do caso base, porém não apresenta intervalos de confiança. |

| | | |
|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Aborto em amniocentese</u>: caso base 0,40% (Fonte: Fonseca et al, 2009) • <u>Amniocentese evitadas</u>: caso base 69,65% (Fonte: Gill, 2015) [20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 10] • Tecnologia avaliada <u>Consulta pré-natal</u>: R\$ 224,90 (Fonte: CBHPM) <u>Ultrassonografia Obstétrica Morfológica</u>: R\$ 819,03 (Fonte: CBHPM) <u>Teste Não Invasivo (NIPT)</u>: R\$ 1.438,56 (Fonte: Demandante) • Amniocentese (Fonte: CBHPM) <u>Consulta pré-natal</u>: R\$ 449,80 <u>Ultrassonografia Obstétrica Morfológica</u>: R\$ 819,03 <u>Ultrassonografia Obstétrica com amniocentese</u>: R\$ 662,12 <u>Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular</u>: R\$ 1.126,63 <u>Cariótipo de sangue por cordocentese pré-natal</u>: R\$ 1.336,72 <u>Aconselhamento genético</u>: R\$ 837,29 | <p>Da mesma forma, a tabela 2 (página 11) apresenta os parâmetros de custo do caso base e a fonte da informação, mas também não apresenta intervalos de confiança.</p> <p>A lista de referências está incompleta e despadronizada. Um exemplo disso é a citação de um dos parâmetros mais relevantes do modelo, "Aborto em amniocentese", que não segue normas técnicas: faltam informações essenciais (como tipo de publicação—livro, capítulo—e detalhes da obra). Embora o link disponível na aba "Parâmetros" permita acessar o documento, a referência em si está incorreta. Eis a transcrição atual:</p> <p>“76. Luiz A, Fonseca A. INTERVENÇÕES ORIENTADAS PELA ULTRA-SONOGRAFIA-BIÓPSIA DE VILOSIDADES CORIÔNICAS. AMNIOCENTESE E CORDOCENTESE. “</p> <p>[20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 21]</p> |
|--|---|---|

| | | |
|--|--|-----------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Amniocentese pós NIPT (Fonte: CBHPM) <u>Ultrassonografia Obstétrica com amniocentese:</u> R\$ 662,12 <u>Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular:</u> R\$ 1.126,63 <u>Cariótipo de sangue por cordocentese pré-natal:</u> R\$ 1.336,72 <u>Aconselhamento genético:</u> R\$ 837,29 • Aborto pós amniocentese <u>Diária de internação obstetrícia aborto (Fonte: opinião de especialista):</u> R\$ 615,25 <u>Curetagem ginecológica semiótica ou terapêutica (Fonte: CBHPM):</u> R\$ 1.409,24 [20241000241_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 12] | |
| Estimativa do custo e da efetividade incrementais | <p>“O NIPT apresenta um custo total de R\$ 3.687,47, enquanto a amniocentese tem um custo de R\$ 5.239,69, resultando em uma diferença incremental de -R\$ 1.552,22.”</p> <p>“Em termos de efetividade, a tabela mostra duas métricas importantes. A amniocentese está associada a um risco de aborto de 0,28%, enquanto o uso do NIPT evita 69,65% das amniocenteses.”</p> | Adequado. |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>“Para abortos evitados, a RCEI é de -R\$ 557.114,04, indicando que o NIPT é dominante, pois é menos custoso e mais efetivo na prevenção de abortos.</p> <p>Da mesma forma, a RCEI para amniocenteses evitadas é de -R\$ 2.228,46, novamente mostrando que o NIPT se destaca como uma opção superior.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 12 e 13]</p> | |
| Análise de sensibilidade | <p>“A análise de sensibilidade probabilística realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações), considerando os parâmetros do modelo (resultado apresentado como gráfico de dispersão). Parâmetros cuja natureza variaram entre 0 e infinito foram atribuídas curvas de distribuição Gama ao passo que para parâmetros cuja natureza variaram entre 0 e 1 foram utilizadas curvas de distribuição Beta.</p> <p>Os valores determinísticos foram variados em $\pm 20\%$.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 12]</p> | <p>Inadequado, pois os parâmetros utilizados na análise probabilística não estão claros. Segundo o quadro “Parâmetros” do documento submetido, os parâmetros de custo não foram referenciados. Não está claro o motivo da escolha de R\$ 400,00 para o parâmetro alfa de todos os parâmetros de custo.</p> |
| Caracterização da heterogeneidade | Não mencionada. | Adequado. |

| Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Considera-se adequada a justificativa do PROPONENTE de que a horizonte temporal de 1 ano é suficiente para capturar as consequências imediatas do parto e puerpério. ○ O Quadro 1, página 6, do anexo 20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES cita apenas amniocentese evitada como desfecho de efetividade, não condiz com a Tabela 3, página 12, que também mostra “aborto evitado” como desfecho de efetividade. |

Quadro 39. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

| Tecnologias | Custo de tratamento anual | Diferença de custos - anual |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Tecnologia-Intervenção NIPT | R\$ 3.687,47 | |
| Comparador Amniocentese | R\$ 5.239,69 | -R\$ 1.552,22 |

Quadro 40. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE, desfecho aborto evitado.

| Item | Efetividade | Diferença de efetividade | Custo | Diferença de custo | RCEI |
|-------------------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------------|-----------------|
| Tecnologia-Intervenção (NIPT) | Não informado | | R\$ 3.687,47 | | |
| Comparador (amniocentese) | Não informado | 0,28% | R\$ 5.239,69 | -R\$ 1.552,22 | -R\$ 557.114,04 |

Quadro 41. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE, desfecho amniocentese evitada.

| Item | Efetividade | Diferença de efetividade | Custo | Diferença de custo | RCEI |
|-------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|--------------------|------------------|
| Tecnologia-Intervenção (NIPT) | Não informado | | R\$ 3.687,47 | | |
| Comparador (amniocentese) | Não informado | 69,65% | R\$ 5.239,69 | -R\$ 1.552,22 | -R\$ 2.228,46 |

| Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente |
|---|
| Não há. |

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 42. Componentes da discussão e conclusões

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|---------------------------|---|--|
| Principais achados | <p>“Os dados apresentados demonstram que o NIPT não apenas apresenta um custo total inferior em comparação à amniocentese, mas também oferece uma efetividade significativamente maior na prevenção de complicações, como abortos e a necessidade de intervenções invasivas.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 13, 14]</p> | <p>As razões de custo-efetividade incremental indicam economia por aborto e amniocentese evitada. No entanto, as limitações estruturais do modelo e dos parâmetros adotados impedem conclusões robustas.</p> |

| | | |
|---|--|--|
| Limitações | Não mencionado. | O modelo utilizado apresenta limitações importantes pois não considerada a ocorrência de falsos-positivos e falsos-negativos. Conforme explicitado nos quadros 42 e 43, falta clareza na escolha de parâmetros importantes, incluindo o custo de realização do NIPT que foi considerado como R\$ 1.438,56. |
| Generalização dos achados Implicações para a prática | <p>“A análise de sensibilidade reforça a robustez dos resultados, evidenciando que, mesmo diante de variações nos parâmetros considerados, o NIPT mantém uma relação de custo-efetividade favorável. Isso sugere que a adoção desse teste poderia resultar em economias substanciais para o sistema de saúde, além de proporcionar benefícios clínicos importantes para as gestantes, ao minimizar os riscos associados a procedimentos invasivos.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 14]</p> | As incertezas e limitações referentes a análise apresentada precisam ser consideradas no processo de tomada de decisão. A estimativa de impacto orçamentário incremental e a capacidade instalada do sistema de saúde suplementar também são fatores importantes. |

| Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente |
|--|
| Não há. |

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 43. Elementos pós-texto

| Critério | Proponente | Análise da proposta |
|--|-------------------|--|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica. | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento. |
| Referências | Inadequadas | A lista de referências apresentadas pelo PROPONENTE não está padronizada e algumas referências não podem ser acessadas. |

| Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente |
|---|
| Não há. |

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

10.1 Métodos

Quadro 44. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Parâmetros | Proponente | Análise da proposta | Pareceristas |
|----------------------------------|---|---------------------|---|
| <i>Informações Gerais</i> | | | |
| Software utilizado | Microsoft Excel® | Adequado | Microsoft Excel® |
| Modelo | Estático | Adequado | Estático |
| Perspectiva | Saúde Suplementar do Brasil | Adequado | Saúde Suplementar do Brasil |
| Horizonte temporal | 5 anos | Adequado | 5 anos |
| <i>Tecnologia e comparadores</i> | | | |
| Tecnologia | Teste pré-natal não invasivo (NIPT) | Adequado | Idem. |
| Comparador | Amniocentese | Adequado | Idem. |
| Cenários | Cenário atual: realização direta de amniocentese. Cenário proposto: incorporação progressiva do NIPT como opção diagnóstica. | Adequado | Cenário atual: realização direta de amniocentese. Cenário proposto: incorporação progressiva do NIPT como opção diagnóstica. |
| Participação no mercado | Cenário atual: amniocentese: 100%; | Inadequado. | Na reanálise, foi adotada uma menor taxa de |

| | | | |
|------------------|---|---|--|
| | <p>NIPT: 0%; em todos os anos.</p> <p>Cenário proposto: amniocentese: 95% no Ano 1 até 75% no Ano 5; NIPT: 5% no Ano 1 até 25% no Ano 5.</p> | <p>Na análise, o PROPONENTE adotou a premissa de que, no cenário atual, 100% das gestantes entre 35 e 54 anos realizam amniocentese. Considerando que a amniocentese é um exame invasivo, é razoável assumir que uma parcela significativa dessas gestantes realize a amniocentese apenas diante de alterações no ultrassom morfológico ou outros fatores clínicos relevantes. A incorporação de um exame menos invasivo e de coleta mais simples, como o NIPT, pode aumentar a adesão ao rastreamento precoce.</p> | <p>realização da amniocentese no cenário atual e uma maior difusão do NIPT em 5 anos no cenário projetado.</p> <p>Cenário atual: amniocentese: 20%; NIPT: 0%; em todos os anos. Este cenário assume que 20% das gestantes com mais de 35 anos realizam amniocentese, o que é uma premissa assumida, mas conservadora.</p> <p>Cenário proposto: amniocentese: 20% no ano 1 até 8% no Ano 5; NIPT: 30% no Ano 1 até 90% no Ano 5.</p> <p>Este cenário assume que a maior parte das gestantes com mais de 35 anos realizarão o NIPT, uma vez que este teste é de fácil coleta e menos invasivo.</p> |
| <i>População</i> | | | |
| População | <p>“A população-alvo do NIPT é composta por gestantes de alto risco</p> | <p>Adequado. A definição da população para a</p> | <p>Adotou-se a mesma abordagem na reanálise.</p> |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | <p>atendidas pela Saúde Suplementar. A análise dos dados extraídos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), geridos pelo Ministério da Saúde (MS) por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVSA), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).”</p> <p>[20241000241_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 5]</p> | <p>análise de impacto orçamentário é complexa, uma vez que os critérios para determinar a gestação de alto risco pode estar presentes simultaneamente e estarem correlacionados entre si. A estratégia adotada pelo proponente foi considerar como população-alvo todas as gestantes entre 35 e 54 anos. Embora essa abordagem represente uma simplificação, trata-se de uma premissa lógica, pois essa faixa etária concentra a maior parte dos fatores de risco para aneuploidias.</p> | |
| <p>Cálculo da população elegível</p> | <p>Cálculo para Ano 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres de 35 a 54 anos: 32.161.296 • Gestantes de 35 a 54 anos: 464.506 | <p>O PROPONENTE utilizou dados de demanda aferida, utilizando a taxa de nascido vivos como um indicativo do número de gestação.</p> | <p>Foi utilizada a mesma abordagem por demanda aferida, com base nos dados da plataforma integrada de vigilância em saúde do ministério da saúde</p> |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Gestantes atendidas pela ANS de 35 a 54 anos: 116.126 [20241000241_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 5] | <p>Esta estratégia é uma aproximação lógica, pois a taxa de abortos é bem inferior à de nascido vivos.</p> <p>O PROPONENTE considerou a taxa de crescimento populacional para os anos de 2025-2029. No entanto, não foi considerada a queda da taxa de fecundidade, o que resultaria em uma queda no número de gestante no período projetado.</p> | <p>(http://plataforma.saude.gov.br/). Foi aplicada uma taxa de 25% para estimar a base referente à saúde suplementar.</p> <p>Os valores foram similares aos encontrados pelo PROPONENTE.</p> <p>Devido às incertezas entre a relação de aumento populacional e queda na taxa de fecundidade projetada, não foi realizado ajuste populacional para o horizonte de 5 anos.</p> |
| Subgrupos | Não realizado. | Adequado. | Idem. |
| Custos | | | |
| Componentes e fontes (tecnologia) | <ul style="list-style-type: none"> Tecnologia avaliada Consulta pré-natal: R\$ 224,90 (Fonte: CBHPM) Ultrassonografia Obstétrica Morfológica: R\$ 819,03 (Fonte: CBHPM) Teste Não Invasivo (NIPT): R\$ 1.438,56 (Fonte: Demandante) [20241000241_Estudo de Análise de Impacto | <p>Conforme descrito no quadro 42, o custo de realização do teste adotado na análise foi de R\$ 1.438,56.</p> <p>Alterações neste valor podem mudar substancialmente o impacto orçamentário incremental.</p> <p>É importante destacar a dificuldade de se precificar o custo de</p> | <p>Foram considerados dois cenários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Custo de aquisição do teste igual à assumida pelo proponente (R\$ 1.438,56) Custo de aquisição de R\$ 2.200,00, com base em média realizada por pesquisa informal |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | <p>Orçamentário – AIO, página 6]</p> <ul style="list-style-type: none"> Amniocentese (Fonte: CBHPM) | <p>aquisição de um teste diagnóstico no sistema de saúde suplementar.</p> | <p>em sites de 3 laboratórios.</p> |
| <p>Componentes e fontes (comparadores)</p> | <p>Consulta pré-natal: R\$ 449,80</p> <p>Ultrassonografia Obstétrica Morfológica: R\$ 819,03</p> <p>Ultrassonografia Obstétrica com amniocentese: R\$ 662,12</p> <p>Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular: R\$ 1.126,63</p> <p>Cariótipo de sangue por cordocentese pré-natal: R\$ 1.336,72</p> <p>Aconselhamento genético: R\$ 837,29</p> <ul style="list-style-type: none"> Amniocentese pós NIPT (Fonte: CBHPM) <p>Ultrassonografia Obstétrica com amniocentese: R\$ 662,12</p> | <p>Conforme descrito no quadro 42, existem limitações no relato e no racional de parâmetros de custo adotados.</p> | <p>Para fins de reanálise, foram adotados os seguintes parâmetros propostos pelo PROPONENTE para compor o custo da amniocentese (Fonte: CBHPM):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ultrassonografia Obstétrica com amniocentese: R\$ 662,12 - Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular: R\$ 1.126,63 - Cariótipo de sangue por cordocentese pré-natal: R\$ 1.336,72 <p>No entanto, não foi incluído os custos de acompanhamento genético (R\$ 837,29) e consulta pré-natal (R\$ 224,90) pois entende-se que este custo estaria previsto independente do teste realizado (NIPT ou amniocentese).</p> |

| | | | |
|-----------------------------|---|-----------|-------|
| | <p>Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular: R\$ 1.126,63</p> <p>Cariótipo de sangue por cordocentese pré-natal: R\$ 1.336,72</p> <p>Aconselhamento genético: R\$ 837,29</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aborto pós amniocentese <p>Diária de internação obstetrícia aborto (fonte: opinião de especialista): R\$ 615,25</p> <p>Curetagem ginecológica semiótica ou terapêutica (Fonte CBHPM): R\$ 1.409,24</p> <p>[20241000241_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 12]</p> | | |
| Custos associados | Não considerados. | Adequado. | Idem. |
| Custos não incluídos | Não considerados. | Adequado. | Idem. |
| Ajustes | Não realizados. | Adequado. | Idem. |

| Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente | |
|--|--|
| Não há. | |

Quadro 45. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Proponente | | Pareceristas | |
|-------------|------------|--------------|------------|
| Ano | População | Ano | População |
| 2025 | 116.126,00 | 2025 | 113.821,00 |
| 2026 | 117.196,00 | 2026 | 113.821,00 |
| 2027 | 118.178,00 | 2027 | 113.821,00 |
| 2028 | 119.064,00 | 2028 | 113.821,00 |
| 2029 | 119.849,00 | 2029 | 113.821,00 |
| 2030 | 590.414,00 | 2030 | 113.821,00 |
| Média anual | 118.083,00 | Média anual | 113.821,00 |

| Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente | |
|--|--|
| Não há. | |

Quadro 46. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

| Cenário A – atual | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| NIPT | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Amniocentese | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cenário B – projetado | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| NIPT | 5% | 10% | 15% | 20% | 25% |
| Amniocentese | 95% | 90% | 85% | 80% | 75% |

Quadro 47. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

| Cenário A – atual | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| NIPT | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Amniocentese | 20% | 20% | 20% | 20% | 20% |
| Cenário B – projetado | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| NIPT | 30% | 45% | 60% | 75% | 90% |
| Amniocentese | 20% | 16% | 12% | 10% | 8% |

Quadro 48. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Proponente | | | Pareceristas | | |
|------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|
| Ano | População Amniocentese | População NIPT | Ano | População Amniocentese | População NIPT |
| 2025 | 110.320,00 | 5.806,00 | 2025 | 22.764,20 | 34.146,30 |
| 2026 | 105.477,00 | 11.720,00 | 2026 | 18.211,36 | 51.219,45 |
| 2027 | 100.451,00 | 17.727,00 | 2027 | 13.658,52 | 68.292,60 |
| 2028 | 95.251,00 | 23.813,00 | 2028 | 11.382,10 | 85.365,75 |
| 2029 | 89.887,00 | 29.962,00 | 2029 | 9.105,68 | 102.438,90 |
| Total | 501.386,00 | 89.028,00 | Total | 75.121,86 | 341.463,00 |
| Média anual | 100.277,00 | 17.806,00 | Média anual | 15.024,372 | 68.292,6 |

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

As diferenças na população abrangida se devem às divergências no *market share* adotado entre as duas análises.

10.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova

análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no **Quadro 48**.

Quadro 49. Resumo dos resultados da AIO

| Critério | AIO Proponente | Comentário sobre a AIO proponente | AIO do relatório |
|----------------------------|---|--|---|
| Preço da tecnologia | <ul style="list-style-type: none"> Tecnologia avaliada Teste Não Invasivo (NIPT): R\$ 1.438,56 (Fonte: Demandante) | Parâmetro assumido pelo PROPONENTE. | Foram considerados dois cenários: <ul style="list-style-type: none"> ○ Custo de aquisição do teste igual à assumida pelo proponente (R\$ 1.438,56) Custo de aquisição de R\$ 2.200,00, com base em média realizada por pesquisa informal em sites de 3 laboratórios. |
| Impacto por cenário | Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 3.093.586.480,00 Alternativo (custo do teste R\$ 1.438,56): R\$ 2.955.395.825,00 | O impacto total foi apresentado por cenário. | Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 355.744.120,87 Alternativo 1 (custo do teste R\$ 1.438,56): R\$ 726.006.133,05 Alternativo 2 |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| | | | (custo do teste R\$ 2.200,00): 986.009.719,77 |
| Impacto incremental | Alternativo - Atual -R\$ 138.190.655,00 | O impacto incremental foi apresentado por cenário. | Alternativo 1 – Atual: 370.262.012,18 Alternativo 2 – Atual: 630.265.598,90 |
| Caracterização da incerteza | <p>“Na análise de sensibilidade probabilística do impacto orçamentário temos que a incorporação da tecnologia pode gerar, ao longo dos 5 anos, um impacto orçamentário acumulado no valor em média de 138 milhões de reais de economia, podendo variar entre 79 milhões e 195 milhões de reais conforme a Tabela 15.”</p> <p>[20241000241_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 8]</p> | Conforme apresentado no quadro 43, os parâmetros de custo utilizados na análise de sensibilidade não foram claramente descritos. | O incremento do custo de teste em R\$ 761,44 (diferença dos valores do teste assumidos nos cenários) resultou em um aumento no impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 260.003.586,72. |

Quadro 50. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Proponente | | | |
|--------------------|------------|---------------------------|-----------------|
| Custo | Valor | Intervalo (se pertinente) | Referência |
| Consulta pré-natal | R\$ 224,90 | - | CBHPM, 10101012 |

| | | | |
|--|--------------|----------------------------------|---|
| Ultrasonografia Obstrétrica Morfológica | R\$ 819,03 | - | CBHPM, 40901262 |
| Teste Não Invasivo (NIPT) | R\$ 1.438,56 | - | Demandante |
| Ultrasonografia Obstrétrica com amniocentese | R\$ 662,12 | - | CBHPM, 40902013 |
| Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular | R\$ 1.126,63 | - | CBHPM, 40902014 |
| Cariótico de sangue por cordocentese pré-natal | R\$ 1.336,72 | - | CBHPM, 40501060 |
| Aconselhamento genético | R\$ 837,29 | - | CBHPM, 10106014 |
| Diária de internação obstetrícia aborto | R\$ 615,25 | - | Opinião de especialista |
| Curetagem ginecológica semiótica ou terapêutica | R\$ 1.409,24 | - | CBHPM, 31303056 |
| Pareceristas | | | |
| Custo | Valor | Intervalo (se pertinente) | Referência |
| Teste Não Invasivo (NIPT) | R\$ 1.438,56 | - | Demandante |
| Teste Não Invasivo (NIPT) | R\$ 2.200,00 | - | Média realizada por pesquisa informal em sites de 3 laboratórios. |
| Ultrasonografia Obstrétrica com amniocentese | R\$ 662,12 | - | CBHPM, 40902013 |
| Líquido amniótico, vilosidades coriônicas para dosagem bioquímica ou molecular | R\$ 1.126,63 | - | CBHPM, 40902014 |
| Cariótico de sangue por cordocentese pré-natal | R\$ 1.336,72 | - | CBHPM, 40501060 |

| Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados | | | |
|---|--|--|--|
| Não há. | | | |

Quadro 51. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Proponente | | | |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Período | Cenário de Referência | Cenário 1 | Cenário 2 |
| 2025 | R\$ 606.978.148,00 | R\$ 598.044.456,00 | - |
| 2026 | R\$ 612.569.882,00 | R\$ 594.537.889,00 | - |
| 2027 | R\$ 617.699.248,00 | R\$ 590.424.763,00 | - |
| 2028 | R\$ 622.333.952,00 | R\$ 585.695.101,00 | - |
| 2029 | R\$ 626.437.535,00 | R\$ 580.336.969,00 | - |
| Total | R\$ 3.086.018.765,00 | R\$ 2.949.039.178,00 | - |
| Pareceristas | | | |
| Período | Cenário de Referência | Cenário 1 | Cenário 2 |
| 2025 | R\$ 71.148.824,17 | R\$ 120.270.325,50 | R\$ 146.270.684,17 |
| 2026 | R\$ 71.148.824,17 | R\$ 130.601.311,33 | R\$ 169.601.849,34 |
| 2027 | R\$ 71.148.824,17 | R\$ 140.932.297,16 | R\$ 192.933.014,50 |
| 2028 | R\$ 71.148.824,17 | R\$ 158.378.165,41 | R\$ 223.379.062,09 |
| 2029 | R\$ 71.148.824,17 | R\$ 175.824.033,65 | R\$ 253.825.109,67 |
| Total | R\$ 355.744.120,87 | R\$ 726.006.133,05 | R\$ 986.009.719,77 |

| Comentários sobre o impacto orçamentário total | | |
|--|--|--|
| <p>A diferença no impacto orçamentário total se deve aos custos associados considerados pelo PROPONENTE e pelo fato do mesmo ter assumido que 100% das gestantes elegíveis no cenário atual realizam amniocentese.</p> | | |

Quadro 2. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

| Proponente | | |
|--------------|----------------------------|---------------------------|
| Período | Cenário 1 - Referência | Cenário 2 - Referência |
| 2025 | -R\$ 8.933.693,00 | - |
| 2026 | -R\$ 18.031.993,00 | - |
| 2027 | -R\$ 27.274.485,00 | - |
| 2028 | -R\$ 36.638.851,00 | - |
| 2029 | -R\$ 46.100.567,00 | - |
| Total | -R\$ 136.979.588,00 | - |
| Médio | -R\$ 27.395.917,80 | - |
| Pareceristas | | |
| Período | Cenário 1 - Referência | Cenário 2 - Referência |
| 2025 | R\$ 49.121.501,33 | R\$ 75.121.860,00 |
| 2026 | R\$ 59.452.487,16 | R\$ 98.453.025,17 |
| 2027 | R\$ 69.783.472,99 | R\$ 121.784.190,33 |
| 2028 | R\$ 87.229.341,23 | R\$ 152.230.237,91 |
| 2029 | R\$ 104.675.209,48 | R\$ 182.676.285,50 |
| Total | R\$ 370.262.012,18 | R\$ 630.265.598,90 |

| | | |
|-------|-------------------|--------------------|
| Médio | R\$ 74.052.402,44 | R\$ 126.053.119,78 |
|-------|-------------------|--------------------|

| Comentários sobre o impacto orçamentário incremental |
|--|
| As diferenças no impacto orçamentário incremental se devem às premissas de <i>market share</i> e custeio adotadas. |

10.3 Discussão e conclusões

Quadro 33. Componentes da discussão e das conclusões

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|---------------------------|---|--|
| Principais achados | <p>“A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) projetou uma economia significativa para a Saúde Suplementar com a implementação do NIPT. Ao longo de cinco anos, o impacto orçamentário total do cenário proposto indicou uma economia superior a R\$ 138 milhões. A análise de sensibilidade probabilística reforçou a robustez desses resultados, com Intervalos de Confiança (IC) de 95% variando de -R\$ 195.060.908 a -R\$ 78.898.262.”</p> | <p>A reanálise efetuada neste relatório considerando a introdução do NIPT na perspectiva da saúde suplementar estimou impacto orçamentário incremental positivo. O <i>market share</i> adotado para o NIPT foi de 30% a 90% e a média populacional considerada foi de 113.821,00 no período de 5 anos.</p> <p>No cenário que considerou o custo do teste de R\$ 1.438,56, o impacto incremental acumulado foi de R\$ 370.262.012,18 (média anual de R\$ 74.052.402,44)</p> <p>Quando considerado o custo do teste em R\$ 2.200,00, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$</p> |

| | | |
|-------------------|---|---|
| | [Trecho retirado de 20241000241_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 10] | 630.265.598,90 (média anual de R\$ 126.053.119,78). |
| Limitações | Não relatado. | <p>O cenário avaliado é complexo, o que faz com que as análises realizadas possuam limitações. Primeiro, tanto o PROPONENTE como o PARECERISTA realizaram uma estimativa indireta do número de gestantes elegíveis, que considerou apenas o número estimado de gestantes maior ou igual a 35 anos. Também é difícil estimar o cenário atual, pois a estimativa da taxa de adoção de amniocentese na saúde suplementar não está clara.</p> <p>O PROPONENTE adotou que todas as mulheres elegíveis no horizonte temporal atualmente fazem a amniocentese, o que parece ser irrealista. Essa escolha faz com que o impacto total do cenário referência apresentado pelo PROPONENTE seja de R\$ 3.086.018.765,00, significativamente maior ao apresentado na reanálise (R\$ 355.744.120,87). A discrepância decorre da adoção do critério adotado pelos pareceristas de que 20% das gestantes com 35 anos ou mais serão elegíveis para encaminhamento à amniocentese, e não 100% das gestantes entre 35 e 54 anos, conforme proponente. É importante destacar que a reanálise apresentada não considera custos de amniocentese posterior à realização do NIPT. Como a prevalência de aneuploidia é baixa, o impacto de custos</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | | <p>adicionais deve ser relativamente pequeno no impacto orçamentário estimado. Por este motivo, o impacto apresentado pode estar subestimado.</p> <p>Assim como o PROPONENTE, a reanálise não considerou custos e implicações de falsos positivos e negativos na análise de impacto orçamentário.</p> |
| Generalização dos achados Implicações para a prática | <p>“Estes resultados sugerem que o NIPT apresenta potencial para melhorar a detecção de aneuploidias fetais em gestantes de alto risco, reduzir procedimentos invasivos e gerar economia de recursos no sistema de saúde suplementar. No entanto, a implementação de novas tecnologias em saúde requer consideração cuidadosa de fatores adicionais, como capacidade de infraestrutura, treinamento profissional e aceitabilidade pelos pacientes e provedores de saúde.”</p> <p>[Trecho retirado de 20241000241_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 10]</p> | <p>É importante considerar as limitações estruturais na análise de impacto orçamentário. As estimativas apresentadas não consideram custos relacionados à implementação de capacidade instalada, o que pode ser um fator limitante importante à difusão do teste no sistema de saúde suplementar.</p> |

| Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente |
|---|
| Não há. |

10.4 Elementos pós-texto

Quadro 4. Elementos pós-texto

| Critério | Proponente | Análise da proposta |
|--|-------------------|--|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica. | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento. |
| Referências | Inadequadas | A lista de referências apresentadas pelo PROPONENTE não está padronizada e algumas referências não podem ser acessadas. |

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

11.1 Avaliação por outras agências de ATS

O PROPONENTE não apresenta as referências bibliográficas das fontes de onde retirou as informações sobre a disponibilidade do teste por outras agências internacionais. Segue abaixo as avaliações apresentadas pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS.

Quadro 55. Avaliação de outras agências de ATS

| Agência | Proponente | Pareceristas [acesso em 03/01/2025] |
|---|--|--|
| <p>CDA-AMC, Canadá http://www.cadthca/</p> | <p>“O CADTH realizou uma revisão rápida sobre o NIPT em 2014 e uma atualização em 2019. Embora não tenha feito uma recomendação formal para reembolso, o relatório reconhece o valor do NIPT como uma opção de triagem para aneuploidias fetais.</p> <p>No Canadá, a cobertura do NIPT varia por província, com algumas oferecendo cobertura para gestantes de alto risco”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24 e 25].</p> | <p>Ano da avaliação: fevereiro, 2014</p> <p>Status: não foi avaliada até o momento.</p> <p>Publicada uma “<i>rapid response report</i>” onde foi realizada uma revisão rápida sobre o uso do NIPT como estratégia de screening em mulheres grávidas, comparado à amniocentese, incluindo diretrizes e custo-efetividade.</p> <p>[Non-invasive Prenatal Testing, A Review of the Cost Effectiveness and Guidelines]</p> |
| <p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p> | <p>“Até o momento, a CONITEC não emitiu uma recomendação formal sobre a incorporação do NIPT no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. O teste ainda não é coberto pelo sistema público de saúde brasileiro.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24 e 25].</p> | <p>Tecnologia não foi avaliada até o momento para a população proposta.</p> |
| <p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p> | <p>“O NICE publicou diretrizes em 2016 (atualizadas em 2021) recomendando o NIPT como uma opção para triagem de trissomias 21, 18 e 13 em gestações únicas para mulheres</p> | <p>Ano da avaliação: junho, 2021</p> <p>Status: o NHS Screening recomenda a oferta de triagem através do NIPT para T21, T18 e T13, em gestações únicas e gemelares, como parto do <i>Fetal</i></p> |

| | | |
|---|--|--|
| | <p>que receberam um resultado de alto risco na triagem combinada do primeiro trimestre. O NHS (National Health Service) da Inglaterra começou a oferecer o NIPT gratuitamente para gestantes de alto risco a partir de 2018.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24 e 25].</p> | <p><i>Anomaly Screening Programme</i> (FASP) pathways.</p> <p>Experimental FASP NIPT metrics - GOV.UK</p> |
| <p>MSAC, Austrália</p> <p>http://www.msac.gov.au</p> | <p>“O Medical Services Advisory Committee (MSAC) da Austrália avaliou o NIPT em 2016 e não recomendou seu financiamento público naquele momento. Desde então, tem havido discussões contínuas sobre a possibilidade de cobertura pública, mas até o momento, o NIPT permanece como um teste pago privadamente na Austrália “</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24 e 25].</p> | <p>Ano da avaliação: novembro, 2019</p> <p>Status: não incorporada por razões de custo-efetividade. Avaliou os dados relacionados as trissomias 21, 18 e 13.</p> <p>[Non-invasive prenatal testing (NIPT) Medical Services Advisory Committee]</p> |
| <p>SMC, Escócia</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p> | <p>“O NHS Scotland segue diretrizes similares às do NICE e oferece o NIPT como parte do programa de triagem pré-natal para gestantes de alto risco desde 2020”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24 e 25].</p> | <p>Ano da avaliação: junho, 2021</p> <p>Status: o NHS Screening recomenda a oferta de triagem através do NIPT para T21, T18 e T13, em gestações únicas e gemelares, como parte do <i>Fetal Anomaly Screening Programme</i> (FASP) pathways.</p> |

| | | Experimental FASP NIPT metrics - GOV.UK |
|--------------------|---|---|
| HAS, França | <p>“A HAS emitiu recomendações positivas para o uso do NIPT em 2017. Desde janeiro de 2019, o NIPT é reembolsado pelo sistema de saúde francês para gestantes com risco aumentado de trissomia 21 (risco $\geq 1/1000$) após a triagem padrão do primeiro trimestre”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000241_PTC - Revisão Sistemática, páginas 24 e 25].</p> | <p>Ano da avaliação: outubro, 2024</p> <p>Status: incorporado sob as seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mulheres que preencham as condições do decreto publicado em 2018 para realização de testes de anomalias cromossômicas compatíveis com uma gravidez em curso e suscetíveis (trissomias 2, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 18, 21 e 22 e anormalidades segmentares não críticas) ou – História de gravidez com aneuploidia, - Um dos pais for portador de translocação Robertsoniana envolvendo o cromossomo 13, -Perfil de marcador sérico materno no primeiro trimestre sugestivo de trissomia do cromossomo 13 ou 18. <p>[Haute Autorité de Santé - Tests based on cell-free DNA in the context of screening for trisomy 21: appropriateness of detecting other chromosomal abnormalities]</p> |

CDA-AMC: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; HAS: Haute Autorité de Santé, NICE: National Institute for Health and Care Excellence; MSAC: The Medical Services Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium

11.2 Considerações sobre a implementação

A implementação do teste de triagem proposto requer uma análise detalhada da capacidade instalada do sistema de saúde suplementar no Brasil.

É fundamental avaliar tanto a infraestrutura laboratorial disponível quanto a necessidade de capacitação profissional para a realização adequada do procedimento. Por ser um teste “*in house*”, os resultados podem apresentar variações em qualidade e precisão, exigindo validação rigorosa e certificação para garantir confiabilidade clínica. Caso o teste não seja adequadamente validado, há risco de falsos positivos ou negativos, o que pode influenciar decisões médicas e reprodutivas.

11.3. Conclusões

Há evidências de certeza baixa quanto à **acurácia do teste**, provenientes de uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica, que comparou NIPT e um teste padrão de referência. Os principais achados foram:

- O NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar *trissomias combinadas*.
- O NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar *aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas*.

Há evidências de certeza baixa a muito baixa quanto à **eficácia do NIPT** versus testes invasivos, originadas de um ECR (SAFE 21). Os principais achados foram:

- Frequência de aborto espontâneo em 24 semanas: a estimativa pontual foi de uma redução de risco de 4%, com intervalo de confiança de 95%, compatível de uma redução de 64% a aumento de 2,6 vezes (certeza da evidência muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão).
- A estimativa pontual para o desfecho procedimentos invasivos evitados foi de uma redução de risco 88%, com intervalo de confiança compatível com redução de 86% a 91% (certeza da evidência baixa devido às limitações metodológicas).

Nota-se que a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, os resultados são limitados e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-efetividade considerando um modelo em árvore de decisão na perspectiva da saúde suplementar. As razões de custo-efetividade incremental indicam economia por aborto (-R\$ 557.114,04) e amniocentese (-R\$ 2.228,46) evitados. No entanto, as limitações estruturais do modelo e dos parâmetros adotados impedem conclusões robustas.

A reanálise efetuada neste relatório considerando a introdução do NIPT na perspectiva da saúde suplementar estimou impacto orçamentário incremental positivo. O *market share* adotado para o NIPT foi de 30% a 90% e a média populacional considerada foi de 113.821,00 no período de 5 anos. No cenário que considerou o custo do teste de R\$ 1.438,56, o impacto incremental acumulado foi de R\$ 370.262.012,18 (média anual de R\$ 74.052.402,44). Quando considerado o custo do teste em R\$ 2.200,00, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 630.265.598,90 (média anual de R\$ 126.053.119,78).

13. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 116 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>. Acessado em 28 de fevereiro de 2024.

Estudos de acurácia excluídos

6. Acreman, Melissa L.; Bussolaro, Sofia; Raymond, Yvette C.; Fantasia, Ilaria; Rolnik, Daniel L.; Costa, Fabricio Da Silva. The Predictive Value of Prenatal Cell-Free DNA Testing for Rare Autosomal Trisomies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrical & Gynecological Survey* 78(9):p 517-519, September 2023.

7. Belabbes KB, Tufanisco EB, Sheth CC. Cell-Free Fetal DNA for Prenatal Screening of Aneuploidies and Autosomal Trisomies: A Systematic Review. *Int J Pediatr.* 2024 Oct 23;2024:3037937.
8. Buijtendijk MFJ, Bet BB, Leeftang MMG, Shah H, Reuvekamp T, Goring T, Docter D, Timmerman MGMM, Dawood Y, Lugthart MA, Berends B, Limpens J, Pajkrt E, van den Hoff MJB, de Bakker BS. Diagnostic accuracy of ultrasound screening for fetal structural abnormalities during the first and second trimester of pregnancy in low-risk and unselected populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024, Issue 5. Art. No.: CD014715.
9. Chen Y, Wang C, Wang Y, Peng X, Li R, Pan F. Association of fetal fraction and cell-free fetal DNA with adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Nov;167(2):479-490.
10. Geppert J, Stinton C, Johnson S, Clarke A, Grammatopoulos D, Taylor-Phillips S. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2020 Mar;40(4):454-462.
11. Raymond Y.C.; Acreman M.L.; Bussolaro S.; Mol B.W.; Fernando S.; Menezes M.; Da Silva Costa F.; Fantasia I.; Rolnik D.L. The accuracy of non-invasive prenatal testing for fetal segmental copy number variants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2023 59 (41-42) Supplement 1
12. Shear, Matthew A.; Swanson, Kate; Garg, Ria; Jelin, Angie C.; Boscardin, John; Norton, Mary E.; Sparks, Teresa N.. A Systematic Review and Meta-analysis of Cell-Free DNA Testing for Detection of Fetal Sex Chromosome Aneuploidy. *Obstetrical & Gynecological Survey* 78(8):p 464-466, August 2023.
13. Yang H, Xu HB, Liu TT, He XL. Systematic review of noninvasive prenatal diagnosis for abnormal chromosome genetic diseases using free fetal DNA in maternal plasma. *Genet Mol Res.* 2015 Sep 9;14(3):10603-8.

Estudos de acurácia incluídos

14. Acreman ML, Bussolaro S, Raymond YC, Fantasia I, Rolnik DL, Da Silva Costa F. The predictive value of prenatal cell-free DNA testing for rare autosomal trisomies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Mar;228(3):292-305.e6.
15. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, Légaré F, Giguère Y, Turgeon AF, Witteman W, Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 10;11(11):CD011767.

16. Bussolaro S, Raymond YC, Acreman ML, Guido M, Da Silva Costa F, Rolnik DL, Fantasia I. The accuracy of prenatal cell-free DNA screening for sex chromosome abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Mar;5(3):100844.
17. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jan;96(1):7-18.
18. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*. 2017 Jan;124(1):32-46.
19. Soukkhaphone B, Lindsay C, Langlois S, Little J, Rousseau F, Reinhartz D. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021 May;9(5):e1654.
20. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, Quenby S, Clarke A. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jan 18;6(1):e010002.
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Estudos de eficácia e segurança incluídos

22. Malan V, Bussi res L, Winer N, Jais JP, Baptiste A, Le Lorc'h M, Elie C, O'Gorman N, Fries N, Houfflin-Debarge V, Sentilhes L, Vekemans M, Ville Y, Salomon LJ; SAFE 21 Study Group. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Aug 14;320(6):557-565.