

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para Detecção de DNA fetal circulante no sangue materno em gestantes com alto risco de aneuploidias fetais (UAT 152)

No dia 29 de abril de 2025, na 39ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para Detecção de DNA fetal circulante no sangue materno em gestantes com alto risco de aneuploidias fetais*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Illumina seguida da apresentação de contrapontos por representantes da UNIMED DO BRASIL. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA), o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e a Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) endossam a posição da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia FEBRASGO e são favoráveis à incorporação da tecnologia UAT 152.
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia FEBRASGO e da Sociedade Brasileira de Genética Médica SBGM e é favorável a incorporação da tecnologia UAT 152
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detecção de DNA fetal circulante no sangue materno em gestantes com alto risco de aneuploidias fetais (UAT 152) ao considerar que o potencial impacto orçamentário ao sistema de saúde suplementar não se justifica pelos benefícios sustentados pelas evidências científicas ora apresentadas. Há incertezas quanto à redução de abortos espontâneos e quanto à redução da necessidade de procedimento invasivo.
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - Considerando o cenário atual, o horizonte tecnológico apresentado (novos testes) e o modelo utilizado na submissão que não considera falso + e falso - no cálculo do RCEI, inclusive com falta de clareza quanto ao custo de realização do próprio teste, IO que

pode atingir 630 milhões, com um teste de triagem que não mostra claramente seu benefício clínico. Somos desfavoráveis a incorporação

- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Recomenda-se a incorporação da tecnologia avaliada. Considerando que: Os estudos apresentados apresentam boa qualidade metodológica, considerando-se as ferramentas de avaliação apropriadas (QUADAS-2 para estudos de acurácia; ROB 2.0 para ECR e ROBINS I para ECNR e estudo observacionais), ainda que com GRADE demonstrado na realidade qualidade de evidência entre moderada a baixa. Os estudos sugerem boa sensibilidade e especificidade do NIPT para as principais trissomias. A RCEI sugere ser baixa para os benefícios potencialmente alcançáveis na população de maior risco (gestantes com idade > 35 anos). O IOI sugere economia de recursos para o sistema, ainda que algumas dúvidas necessitem ser esclarecidas para mitigar as incertezas.
- A Unimed do Brasil posiciona-se preliminarmente contrária a incorporação do teste de rastreamento de aneuploidias NIPT, visto já haver no rol testes e exames de imagem indicados para rastrear estas e outras condições genéticas congênitas e o NIPT seria mais um teste de rastreio que ao fim ainda deveria ser confirmado por amniocentese. Na hipótese de incorporação do NIPT o custo incremental seria elevado para o sistema sem agregar valor à saúde das gestantes.
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) e Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanham a Unimed do Brasil e não recomendam na forma proposta a incorporação do teste. A incorporação traz custos adicionais ao sistema sem a demonstração do benefício clínico.
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) é favorável à incorporação
- O Conselho Federal de Medicina (CFM) se posiciona contrário à incorporação da UAT 152 por não haver provado que a forma proposta trará benefícios ao usuário e redução de custos.
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda, neste momento, a incorporação do teste pré-natal não invasivo (NIPT) para triagem de aneuploidias em gestantes de alto risco no rol da ANS. A decisão baseia-se na baixa certeza das evidências clínicas e em limitações importantes nas análises econômicas, que indicam impacto orçamentário elevado (até R\$ 630 milhões em cinco anos). Recomenda-se aguardar novos estudos mais robustos e reavaliação das premissas econômicas antes de considerar sua incorporação.
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanhamos posicionamento desfavorável da Unimed e da ABRAMGE
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) apoia a incorporação do Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT) para gestantes com alto risco de aneuploidias, considerando não apenas a eficácia do teste, mas sobretudo o benefício direto à paciente. O NIPT permite a detecção de alterações genéticas fetais de forma segura, precoce e sem riscos invasivos, respeitando a saúde física e emocional da gestante.
- Ministério de Estado do Desenvolvimento e Assistência Social (MDS) apoia a incorporação do Teste Pré Natal Não Invasivo (NIPT) para gestantes.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT)

Evidências para decisões clínicas seguras, rastreamento precoce e uso inteligente de recursos na saúde suplementar

ANS – Co-saude

Proposta de Atualização do Rol da ANS



Tecnologia: Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT)

Indicação: Triagem de aneuploidias fetais em gestantes de alto risco

Motivação: Reduzir procedimentos invasivos, aprimorar a segurança materno-fetal e aumentar a acurácia diagnóstica

Impacto das Aneuploidias Fetais na Saúde Materno-Fetal

As aneuploidias fetais, como a trissomia 21 (**síndrome de Down**), trissomia 18 (**síndrome de Edwards**) e trissomia 13 (**síndrome de Patau**), representam causas relevantes de morbimortalidade perinatal.¹



Idade materna (≥ 35 anos).²



Atualmente a limitação dos métodos convencionais de triagem possuem sensibilidade e especificidade reduzidas, gerando um número significativo de resultados falso-positivos.³



Procedimentos invasivos (amniocentese e a biópsia de vilosidades coriônicas)



Risco de complicações gestacionais, incluindo abortamento.

1. TabNet Win32 3.3: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
2. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. Am J Obstet Gynecol. 2016 Aug;215(2):227.e1-227.e16.
3. Bull MJ, Saal HM, Braddock SR, Enns GM, Gruen JR, Perrin JM, et al. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics [Internet]. 2011 [cited 2024 Aug 7];128(2):393–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788214/>

Prevalência das Aneuploidias Fetais no Brasil

Impacto clínico, emocional e econômico significativos, especialmente diante da limitação dos métodos convencionais de triagem.

Síndrome de Down (trissomia 21)

1 a cada **700** nascidos vivos.⁴

Síndrome de Edwards (trissomia 18)

2,3 a cada **10.000** nascimentos.⁵

Síndrome de Patau (trissomia 13)

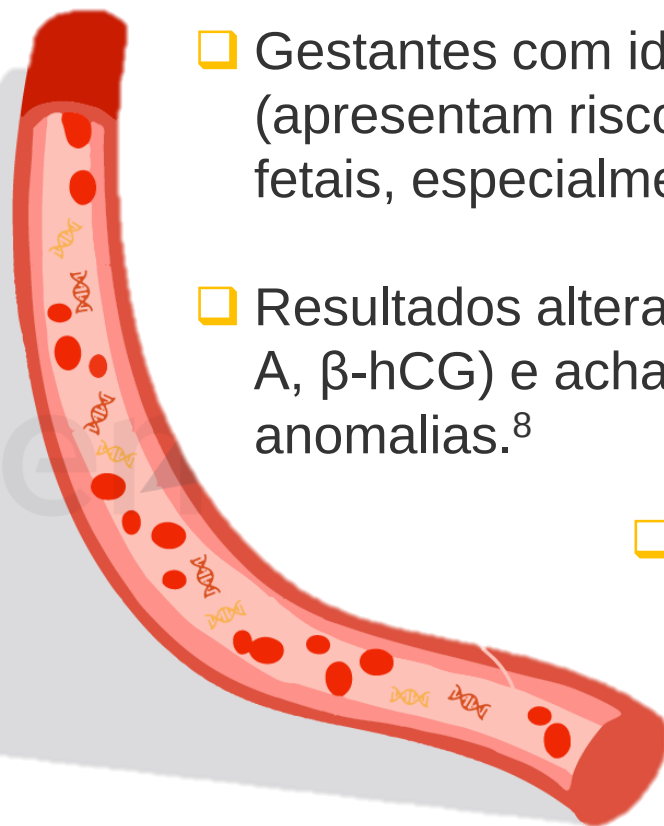
1,4 a cada **13.000** nascidos vivos.⁶



4. Síndrome de Down: características, sintomas, causas. [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://brasilecola.uol.com.br/doencas/sindrome-de-down.htm>
5. Resumo sobre síndrome de Edwards (completo) – Sanarflix - Sanarmed [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://sanarmed.com/resumo-sobre-sindrome-de-edwards/>
6. Síndrome de Patau: saiba mais sobre a trissomia do cromossomo 13 | Portal WeMEDS [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://portal.wemedes.com.br/sindrome-de-patau-trissomia-do-cromossomo-13/>

Critérios de Risco para Indicação do NIPT

Quem Deve Ser Avaliado?



- ☐ Gestantes com idade materna igual ou superior a 35 anos (apresentam risco aumentado para alterações cromossômicas fetais, especialmente trissomias como T21, T18 e T13).^{2,7}
- ☐ Resultados alterados em exames de triagem bioquímica (PAPP-A, β -hCG) e achados ultrassonográficos sugestivos de anomalias.⁸
- ☐ Histórico familiar de aneuploidias ou gestações anteriores com diagnóstico.⁹

2. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. Am J Obstet Gynecol. 2016 Aug;215(2):227.e1-227.e16.
7. Brigatti KW, Malone FD. First-trimester screening for aneuploidy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2004 Mar;31(1):1-20.
8. Zhao G, Dai P, Wang C, Liu L, Zhao X, Kong X. Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies in Central China. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 26;8.
9. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. Biomed Rep. 2016 Jun;4(6):715-8.

Características da Tecnologia NIPT

Análise do DNA fetal livre (cfDNA) presente na circulação materna, derivado principalmente da apoptose das células trofoblásticas da placenta. Detectado a partir da 10^a semana de gestação com alta estabilidade e representatividade do genoma fetal.⁷

Permite a quantificação relativa dos fragmentos cromossômicos e, com isso, a identificação de aneuploidias como T21, T18 e T13 com alta sensibilidade e especificidade.²

O NIPT é realizado por meio de uma amostra de sangue periférico da gestante, sem risco para o feto.

Para uso em gestações únicas, naturais ou assistidas, com e sem histórico genético, incluindo gestantes com idade avançada ou achados sugestivos em triagens iniciais.^{8,9}



2. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. Am J Obstet Gynecol. 2016 Aug;215(2):227.e1-227.e16.

7. Brigatti KW, Malone FD. First-trimester screening for aneuploidy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2004 Mar;31(1):1–20.

8. Zhao G, Dai P, Wang C, Liu L, Zhao X, Kong X. Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies in Central China. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 26;8.

9. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. Biomed Rep. 2016 Jun;4(6):715–8.

Inclusão do NIPT na Linha de Cuidado Pré-Natal



O teste NIPT se insere na linha de cuidado pré-natal como uma alternativa complementar à triagem convencional realizada no primeiro trimestre, que inclui a avaliação ultrassonográfica (translucência nuchal) e testes bioquímicos séricos (como PAPP-A e β -hCG).



Em gestantes com risco aumentado, definido por esses exames ou pela idade materna, o NIPT pode ser oferecido como etapa intermediária antes da indicação de exames invasivos confirmatórios.⁷



Sua introdução na rotina pré-natal possibilita a redução significativa da necessidade de procedimentos invasivos, como amniocentese e biópsia de vilosidades coriônicas, especialmente em casos com resultados falso-positivos nas triagens iniciais.¹⁰



O NIPT contribui, assim, para decisões clínicas mais seguras, reduz o estresse materno e promove maior aceitabilidade do rastreamento genético.⁸

Tecnologias presentes no Rol

Incluem:

- ❑ Ultrassonografia morfológica do primeiro trimestre, com avaliação da translucência nuchal.
- ❑ Testes bioquímicos maternos, como PAPP-A e β -hCG.

* Utilizadas em combinação para estimar o risco fetal para trissomias, especialmente a síndrome de Down.⁷

Quando os resultados indicam risco aumentado, as gestantes são frequentemente encaminhadas para exames invasivos, como a amniocentese ou a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC), que oferecem diagnóstico definitivo, **mas estão associados a riscos de complicações, incluindo aborto espontâneo.**³

Benefícios do NIPT

- 1 Alta sensibilidade e especificidade:** detecção das principais aneuploidias fetais (T21, T18 e T13), superando os testes bioquímicos e ultrassonográficos convencionais, que apresentam taxas mais elevadas de falsos positivos.^{2,7}
- 2 Redução expressiva da necessidade de exames invasivos:** menor risco de complicações gestacionais, como perda fetal associada à amniocentese ou à biópsia de vilosidades coriônicas. **Redução de 62% nas indicações de procedimentos invasivos.**¹⁰
- 3 Aceitabilidade pelas gestantes:** devido à natureza não invasiva do teste, que envolve apenas a coleta de sangue periférico materno. Isso contribui para maior adesão e menor ansiedade em relação ao rastreamento.⁸

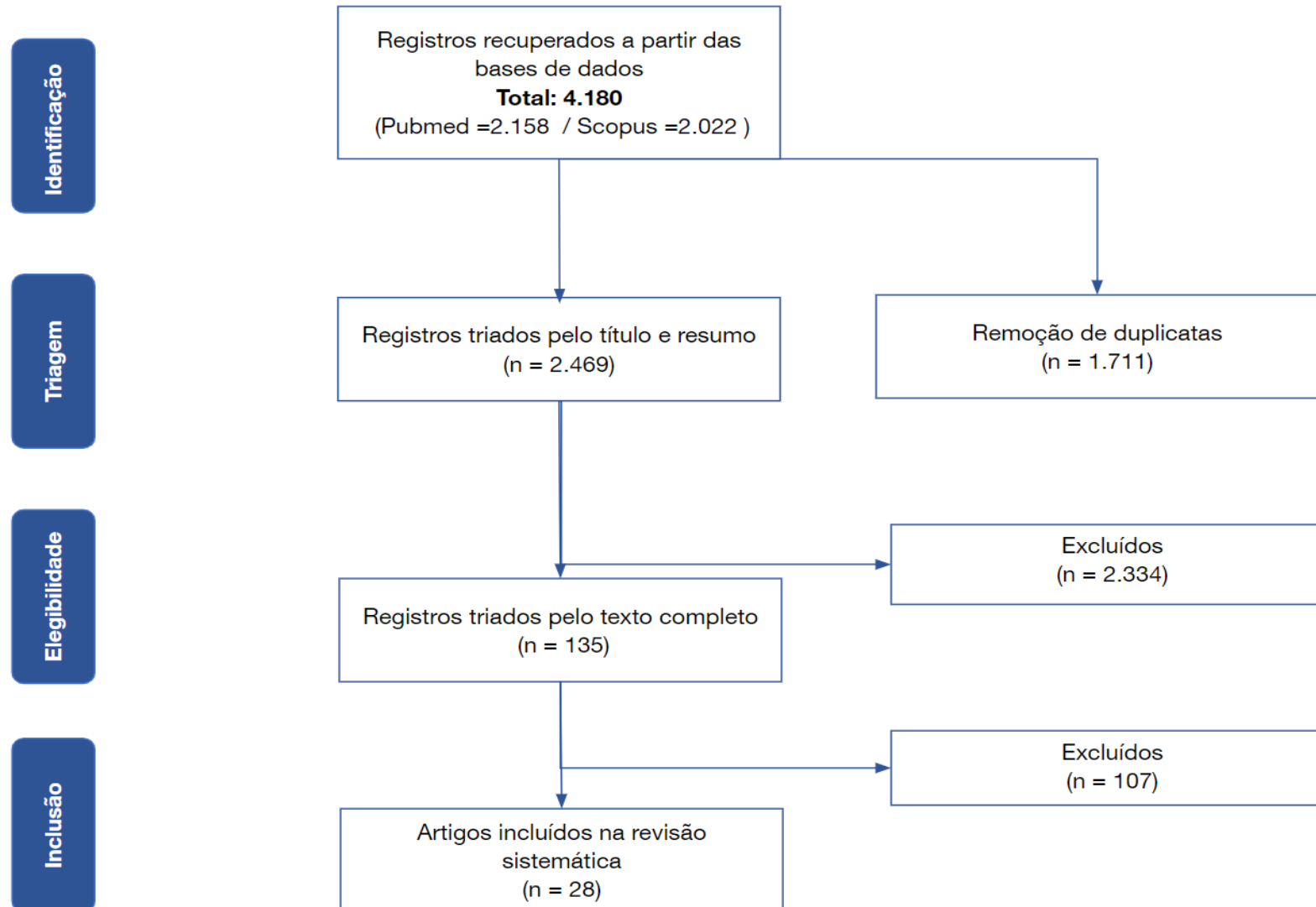


Revisão Sistemática

Revisão sistemática da literatura

P - População	Gestantes com alto risco de ter um filho com aneuploidia fetal.
I - Intervenção	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).
C - Comparação	Pré-natal convencional (Pré-natal convencional sem NIPT à Teste invasivo).
O - Desfecho	Desfechos de acurácia: •Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) •Taxas de falsos positivos e negativos. Desfechos de impacto clínico: •Taxa de testes com resultados inconclusivos e taxa de repetição de testes. •Procedimentos invasivos evitados (amniocentese e amostragem de vilosidades coriônicas (AVC). •Abortos evitados.
S – Delineamento do Estudo	Ensaio clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos transversais, estudos de acurácia.

Fluxograma de Seleção dos Estudos



Resumo dos Estudos Incluídos

Autor/ Ano	Delineamento do estudo	Local	Característica dos Participantes	Tecnologia avaliada e comparador	Desfechos avaliados
Norton et al., 2012	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	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	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 <u>translucência nuca</u> (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	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.

Resumo dos Estudos Incluídos

Lefkowitz et al., 2016	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, SCA, CNV, sexo fetal
Papageorgiou et al., 2016	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	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	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	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	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.

Resumo dos Estudos Incluídos

Universidade Médica de Nanjing, China.					
Malan et al., 2018	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	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	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	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	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.

Resumo dos Estudos Incluídos

		Universidade Médica de Nanjing, China.			
Malan et al., 2018	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	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	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	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	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.

Resumo dos Estudos Incluídos

Li et al., 2022	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	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	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	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	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	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	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 monogenéticas.

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.

Qualidade da Evidência

Estudos de acurácia para as aneuploidias gerais

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
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)	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
Falsos-positivos (Pacientes com Aneuploidias fetais incorretamente classificados)								10 (0 para 20)	10 (0 para 20)	10 (0 para 20)	

Qualidade da Evidência

Estudos de acurácia para Trissomia do 21

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 0.14%	Probabilidade pré-teste de 1%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com Aneuploidias fetais)	4 estudos 82.562 pacientes	estudos de coorte e caso-control	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-control	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 incorretamente classificados)								20 (20 para 40)	20 (20 para 40)	20 (20 para 40)	

Qualidade da Evidência

Estudos de acurácia para Trissomia do 18

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 0.0125%	Probabilidade pré-teste de 0.0174%	Probabilidade pré-teste de 0.04%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com Aneuploidias fetais)	3 estudos 74.828 pacientes	estudos de coorte e caso-control	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-control	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 (Incorretamente classificados)								30 (20 para 40)	30 (20 para 40)	30 (20 para 40)	

Qualidade da Evidência

Estudos de acurácia para Trissomia do 13

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)	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)	⊕⊕⊕⊕ 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)	2 estudos 30.565 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	não grave	não grave	grave ^a	Não grave	nenhum	990 (980 para 990)	990 (980 para 990)	990 (980 para 990)	⊕⊕○○ Baixa
Falsos-positivos (Pacientes com Aneuploidias fetais (Incorretamente classificados))								10 (10 para 20)	10 (10 para 20)	10 (10 para 20)	

Certeza da Evidência dos Estudos de Impacto Clínico

Certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ 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 clínicos 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

Risco de Viés – QUADAS-2

ESTUDO	RISCO DE VIÉS			
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo
Norton (2022)	😊	😊	😊	😊
Porreco (2024)	😊	😊	😊	😊
Zhang (2016)	?	😊	😊	😊
Papageorgiou (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)	😊	?	?	😊

Risco de Viés – RoB-2

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	Malan_2018	NIPT	Teste invasivo	Taxa de abortos	1						
2	Malan_2018	NIPT	Testes invasivos	Taxa de detecção T21	1						



Low risk



Some concerns



High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result



Avaliação Econômica

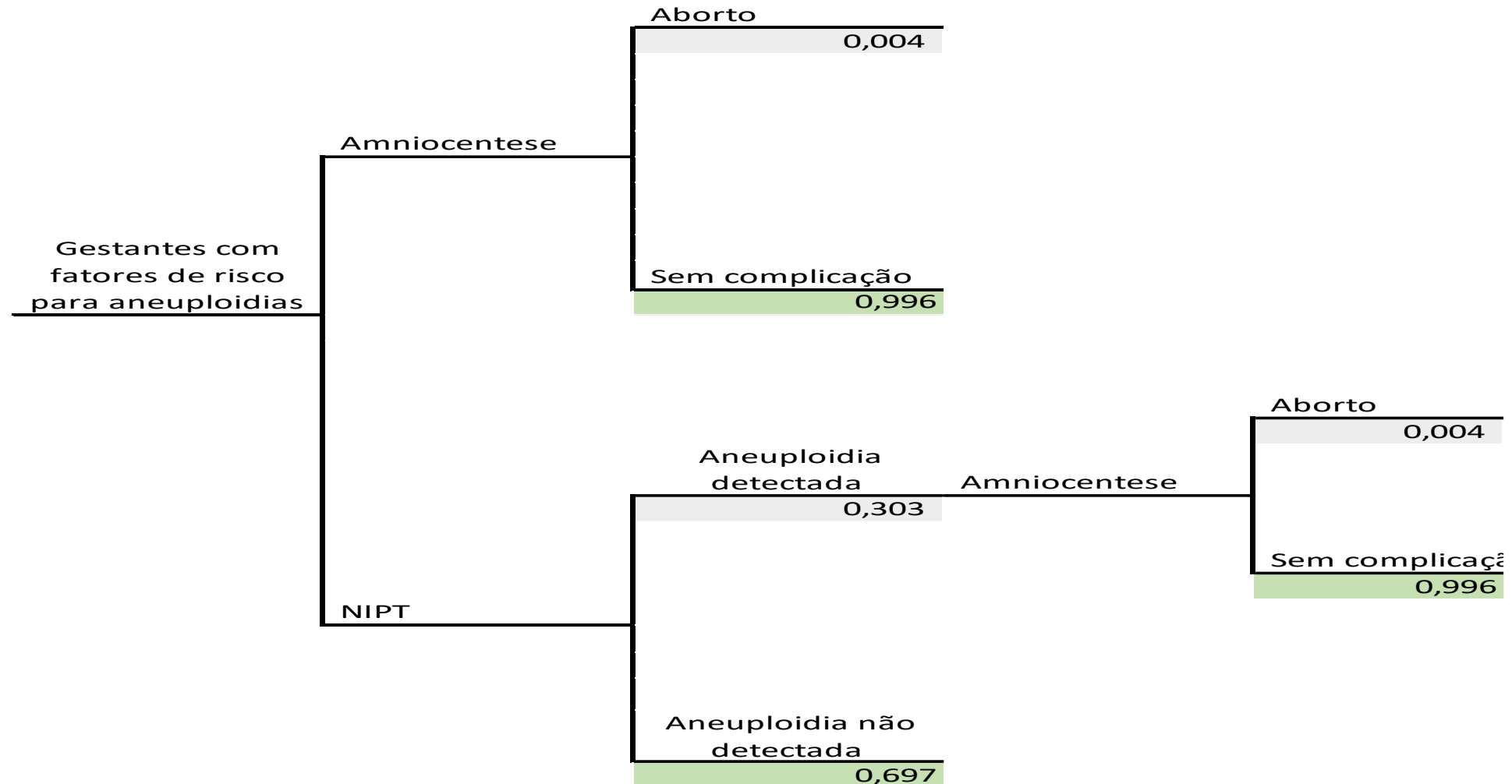
Avaliação econômica em saúde

Análise custo-efetividade

Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade
População-alvo	Gestantes com fatores de risco para aneuploidias fetais
Perspectiva	Saúde Suplementar
Intervenção	Teste pré-natal não invasivo (NIPT)
Comparador	Amniocentese
Horizonte temporal	1 ano
Desfecho de efetividade	Amniocenteses evitada
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de árvore de decisão

Avaliação econômica em saúde

Árvore de Decisão



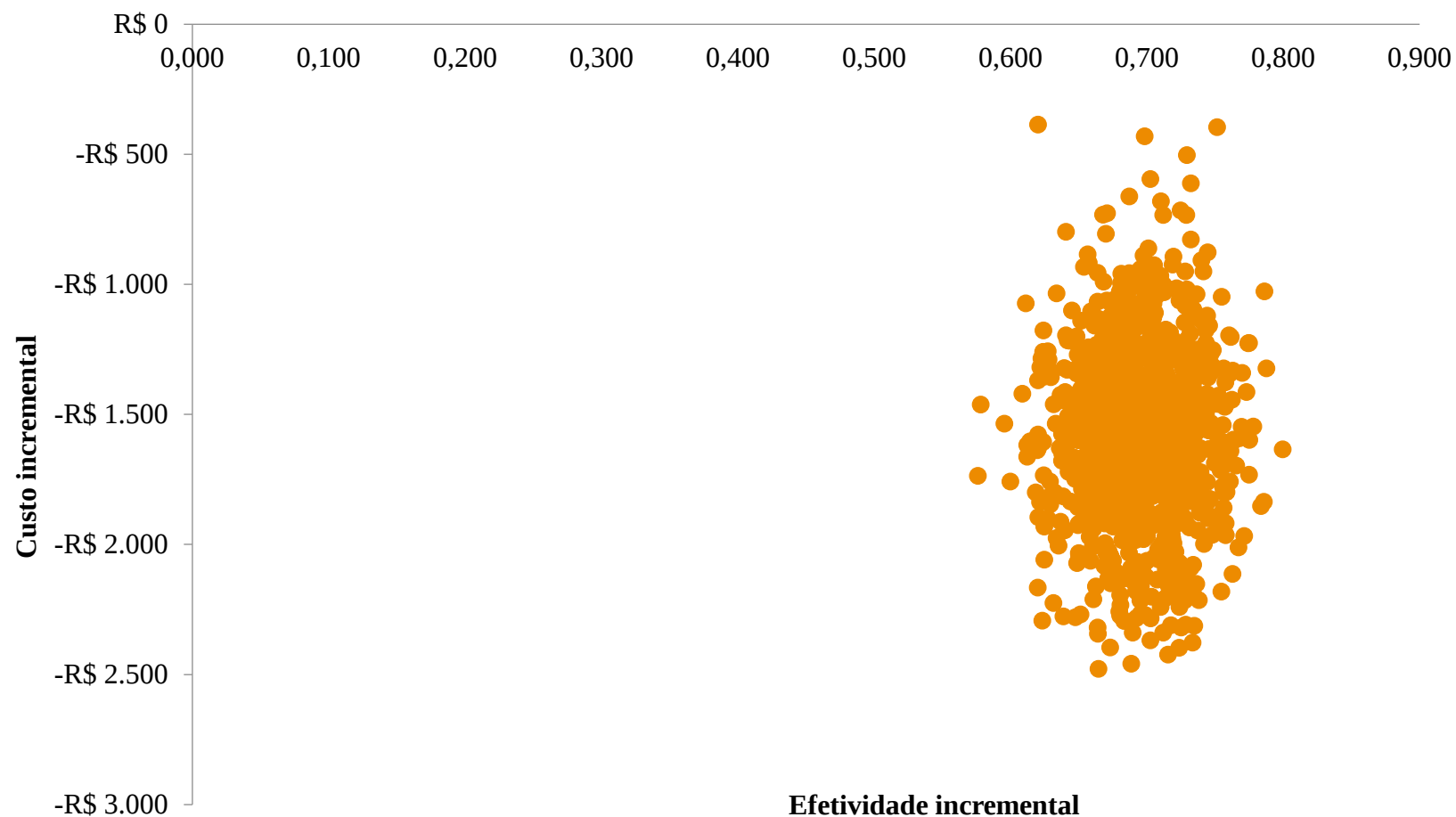
Avaliação econômica em saúde

Resultado RCEI

	Custo total	Aborto evitado (incremental)	Amniocentese evitada (incremental)
NIPT	R\$ 3.687,47		
Amniocentese	R\$ 5.239,69	0,28%	69,65%
Incremental	-R\$ 1.552,22		
RCEI		-R\$ 557.114,04	-R\$ 2.228,46

Avaliação econômica em saúde

Análise de Sensibilidade



Avaliação de impacto orçamentário

Análise de Impacto Orçamentário

Projeção da população entre os anos de 2025 e 2029 para o uso da tecnologia.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Mulheres de 35 a 54 anos*	32.161.296	32.457.583	32.729.371	32.974.949	33.192.385
Gestantes de 35 a 54 anos**	464.506	468.785	472.711	476.257	479.398
Gestantes atendidas pela ANS de 35 a 54 anos***	116.126	117.196	118.178	119.064	119.849

Avaliação de impacto orçamentário

Análise de Impacto Orçamentário

Market share de utilização da tecnologia proposta

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Amniocentese	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
NIPT	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário Proposto					
Amniocentese	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%
NIPT	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

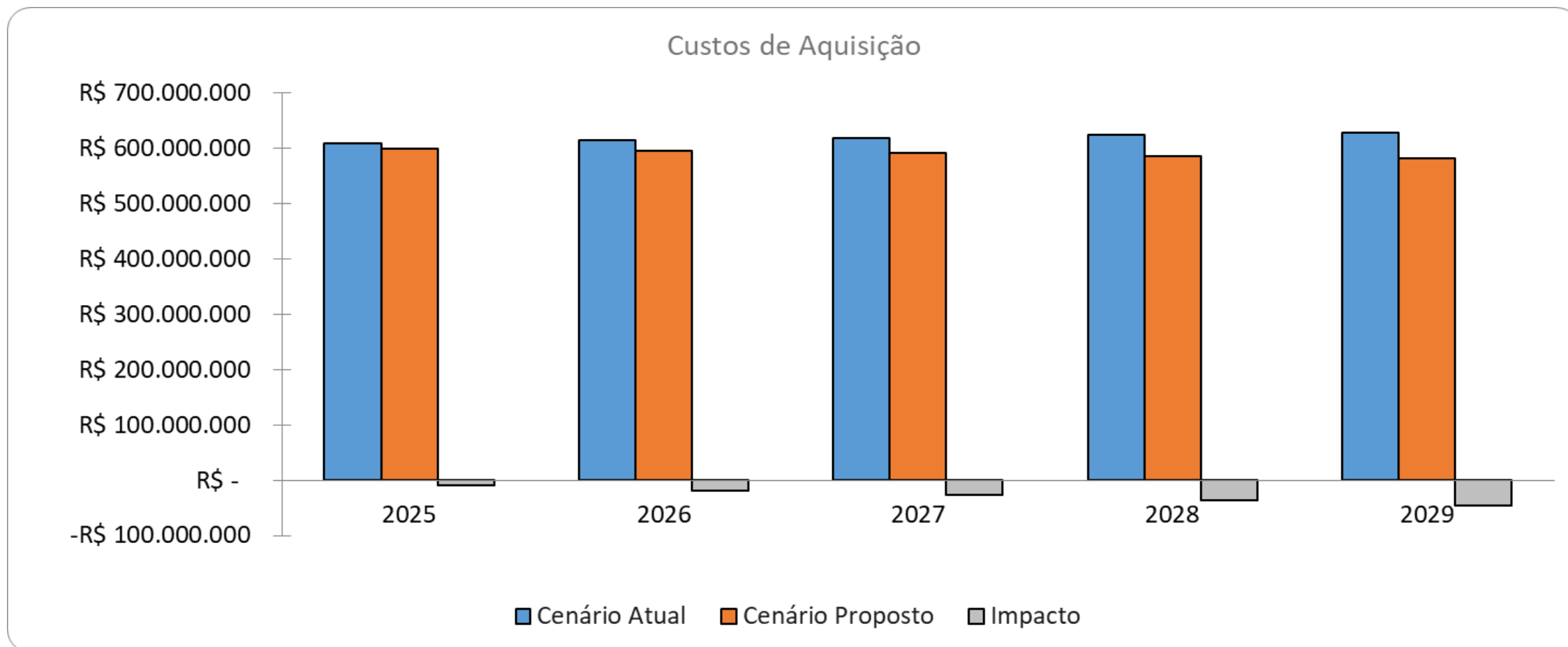
Avaliação de impacto orçamentário

Cenário atual *versus* Proposto

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 608.466.472	R\$ 614.071.989	R\$ 619.214.005	R\$ 623.860.148	R\$ 627.973.866	R\$ 3.093.586.480
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 5.962.448.672	R\$ 5.941.413.776	R\$ 5.920.428.569	R\$ 5.899.492.949	R\$ 5.878.606.815	R\$ 2.955.395.825
Impacto Orçamentário	-R\$ 9.012.682	-R\$ 18.191.424	-R\$ 27.515.628	-R\$ 36.962.781	-R\$ 46.508.141	-R\$ 138.190.655

Avaliação de impacto orçamentário

Cenário atual *versus* Proposto



Avaliação de impacto orçamentário

Análise de sensibilidade Probabilística - Cenário atual *versus* Proposto

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 606.978.148	R\$ 612.569.882	R\$ 617.699.248	R\$ 622.333.952	R\$ 626.437.535	R\$ 3.086.018.765
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 598.044.456	R\$ 594.537.889	R\$ 590.424.763	R\$ 585.695.101	R\$ 580.336.969	R\$ 2.949.039.178
Impacto Orçamentário	-R\$ 8.933.693	-R\$ 18.031.993	-R\$ 27.274.485	-R\$ 36.638.851	-R\$ 46.100.567	-R\$ 136.979.588
IC 95% menor	-R\$ 12.721.751	-R\$ 25.677.872	-R\$ 38.839.293	-R\$ 52.174.230	-R\$ 65.647.762	-R\$ 195.060.908
IC 95% maior	-R\$ 5.145.634	-R\$ 10.386.112	-R\$ 15.709.675	-R\$ 21.103.471	-R\$ 26.553.370	-R\$ 78.898.262

Capacidade instalada

O teste é realizado por meio de coleta de sangue periférico da gestante, um procedimento já amplamente disponível em serviços laboratoriais de rotina em todo o território nacional.

Laboratórios com estrutura para extração de DNA e plataformas de sequenciamento genético (NGS) estão presentes em diversas regiões do país, com capacidade de absorver a demanda populacional indicada para o uso do NIPT.

Laboratórios de apoio e grandes redes diagnósticas já oferecem o exame de forma privada, com logística estruturada para transporte de amostras, análise centralizada e emissão de laudos, o que facilita sua expansão sob demanda. A maioria dos testes é processada por laboratórios certificados que seguem protocolos internacionalmente validados, garantindo confiabilidade analítica.

Do ponto de vista operacional, o NIPT não exige recursos hospitalares nem equipamentos complexos nos pontos de coleta, e pode ser integrado com facilidade aos fluxos já existentes no pré-natal de alto risco, mediante treinamento básico das equipes assistenciais para adequada indicação, consentimento e acompanhamento pós-teste.

Considerações Finais

Com base nas evidências clínicas e econômicas reunidas, o Teste Pré-Natal Não Invasivo (NIPT) demonstra alta acurácia diagnóstica para identificação de aneuploidias fetais em gestantes de alto risco, com sensibilidade geral de até 98% e especificidade de 99%, e desempenho ainda superior para a trissomia 21. Além disso, o NIPT mostrou-se clinicamente eficaz na redução expressiva de procedimentos invasivos, mantendo as taxas de detecção e contribuindo para maior segurança e conforto das gestantes.

Do ponto de vista econômico, o NIPT apresenta-se como uma tecnologia dominante frente à amniocentese, com menor custo total e maior efetividade na prevenção de eventos adversos. A Análise de Impacto Orçamentário indica uma economia superior a R\$ 138 milhões em cinco anos para a Saúde Suplementar.

Diante desses resultados, solicita-se a incorporação do NIPT como opção complementar no cuidado pré-natal de gestantes com risco elevado para aneuploidias, desde que acompanhada por diretrizes claras de uso, capacitação dos profissionais envolvidos e estrutura laboratorial adequada para sua implementação.

Referências

1. TabNet Win32 3.3: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
2. Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):227.e1-227.e16.
3. Bull MJ, Saal HM, Braddock SR, Enns GM, Gruen JR, Perrin JM, et al. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2011 [cited 2024 Aug 7];128(2):393–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788214/>
4. Síndrome de Down: características, sintomas, causas. [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://brasilecola.uol.com.br/doencas/sindrome-de-down.htm>
5. Resumo sobre síndrome de Edwards (completo) – Sanarflix - Sanarmed [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://sanarmed.com/resumo-sobre-sindrome-de-edwards/>
6. Síndrome de Patau: saiba mais sobre a trissomia do cromossomo 13 | Portal WeMEDS [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://portal.wemedes.com.br/sindrome-de-patau-trissomia-do-cromossomo-13/>
7. Brigatti KW, Malone FD. First-trimester screening for aneuploidy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Mar;31(1):1–20.
8. Zhao G, Dai P, Wang C, Liu L, Zhao X, Kong X. Clinical Application of Noninvasive Prenatal Testing for Sex Chromosome Aneuploidies in Central China. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 26;8.
9. Zhang J, Zhang B. Second-generation non-invasive high-throughput DNA sequencing technology in the screening of Down's syndrome in advanced maternal age women. *Biomed Rep*. 2016 Jun;4(6):715–8.
10. Malan V, Bussi eres L, Winer N, Jais JP, Baptiste A, Le Lorc'h M, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21. *JAMA*. 2018 Aug 14;320(6):557.
11. Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):137.e1-137.e8.
12. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):365.e1-365.e12.

Referências

13. Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, Homfray T, Papageorgiou A, Bhide A, et al. Estimation of Detection Rates of Aneuploidy in High-Risk Pregnancy Using an Approach Based on Nuchal Translucency and Non-Invasive Prenatal Testing: A Cohort Study. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(4):254–61.
14. Song Y, Huang S, Zhou X, Jiang Y, Qi Q, Bian X, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015 Jan;45(1):55–60.
15. Papageorgiou AT, Khalil A, Forman M, Hulme R, Mazey R, Mousa HA, et al. Clinical evaluation of the IONA test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Feb 28;47(2):188–93.
16. Qi G, Yi J, Han B, Liu H, Guo W, Shi C, et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population. *Medicine*. 2016 Oct;95(41):e5126.
17. Gill L, Prosen T. Indications for Invasive Prenatal Testing before and after Noninvasive Prenatal Screening. *Am J Perinatol*. 2017 Sep 14;34(11):1084–7.
18. Yu B, Lu BY, Zhang B, Zhang XQ, Chen YP, Zhou Q, et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood. *Medicine*. 2017 Jul;96(27):e7114.
19. Martínez-Payo C, Bada-Bosch I, Martínez-Moya M, Pérez-Medina T. Clinical results after the implementation of cell-free fetal DNA detection in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Res [Internet]*. 2018 Aug 1 [cited 2024 Aug 19];44(8):1369–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29745012/>
20. Wang J, Wang ZW, Zhou Q, Zhang B, Yin T, Yu B, et al. Lower detectability of non-invasive prenatal testing compared to prenatal diagnosis in high-risk pregnant women. *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(14):319–319.
21. Zheng Y, Wan S, Dang Y, Song T, Chen B, Zhang J. Non-invasive prenatal testing for detection of trisomy 13, 18, 21 and sex chromosome aneuploidies in 8594 cases. *Ginekol Pol*. 2019 May 31;90(5):270–3.
22. Zhu Y, Shan Q, Zheng J, Cai Q, Yang H, Zhang J, et al. Comparison of Efficiencies of Non-invasive Prenatal Testing, Karyotyping, and Chromosomal Micro-Array for Diagnosing Fetal Chromosomal Anomalies in the Second and Third Trimesters. *Front Genet*. 2019 Mar 11;10.
23. Garshasbi M, Wang Y, Hantoosh Zadeh S, Giti S, Piri S, Reza Hekmat M. Clinical Application of Cell-Free DNA Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, 13 and Sex Chromosome Aneuploidy in a Mixed-Risk Population in Iran. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(3):220–7.
24. Zheng J, Lu H, Li M, Guan Y, Yang F, Xu M, et al. The Clinical Utility of Non-invasive Prenatal Testing for Pregnant Women With Different Diagnostic Indications. *Front Genet*. 2020 Jun 30;11.
25. Sasaki Y, Yamada T, Tanaka S, Sekizawa A, Hirose T, Suzumori N, et al. Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021 Oct 5;47(10):3437–46.
26. Li X, Wang L, Yao Z, Ruan F, Hu Z, Song W. Clinical evaluation of non-invasive prenatal screening in 32,394 pregnancies from Changzhi maternal and child health care hospital of Shanxi China. *J Med Biochem*. 2022;41(3):341–6.

Referências

27. Liu C, Zhou Y, Liu P, Geng Y, Zhang H, Dun Y, et al. Application of ultrasound combined with noninvasive prenatal testing in prenatal testing. *Transl Pediatr.* 2022 Jan;11(1):85–98.
28. Baranova EE, Sagaydak O V., Galaktionova AM, Kuznetsova ES, Kaplanova MT, Makarova M V., et al. Whole genome non-invasive prenatal testing in prenatal screening algorithm: clinical experience from 12,700 pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Aug 9;22(1):633.
29. Hu Y, Liu W, He G, Xu J, Peng Y, Wang J. Clinical utility of expanded NIPT for chromosomal abnormalities and etiology analysis of cytogenetic discrepancies cases. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Jan 9;39(1):267–79.
30. Zhang M, Tang J, Li J, Wang C, Wei R, Fang Y, et al. Value of noninvasive prenatal testing in the detection of rare fetal autosomal abnormalities. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2023 May;284:5–11.
31. Tian W, Yuan Y, Yuan E, Zhang L, Liu L, Li Y, et al. Evaluation of the clinical utility of extended non-invasive prenatal testing in the detection of chromosomal aneuploidy and microdeletion/microduplication. *Eur J Med Res.* 2023 Aug 30;28(1):304.
32. Zhang J, Wu Y, Chen S, Luo Q, Xi H, Li J, et al. Prospective prenatal cell-free DNA screening for genetic conditions of heterogenous etiologies. *Nat Med.* 2024 Jan 22;

Obrigado!



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



Os autores declaram ser colaboradores e consultores da Unimed do Brasil





Introdução

- Técnica de triagem pré-natal
- Análise do DNA fetal livre de células (cff-DNA)
- Identifica variantes genéticas que representam anormalidades cromossômicas

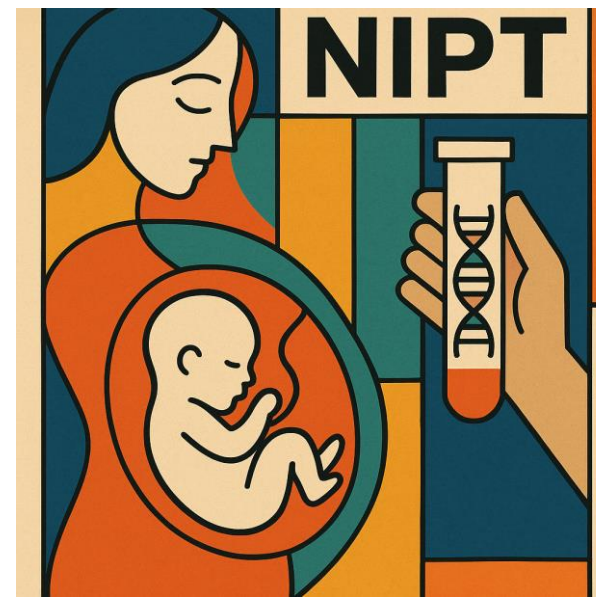


Imagem criada por IA

Lo et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997;350:485–487

Akolekar et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(1):16-26

Abedalthagafi et al. Non-invasive prenatal testing: a revolutionary journey in prenatal testing. Front Med (Lausanne). 2023;10:1265090



Dúvida Clínica

Dúvida clínica: Para gestações de feto único com risco variável de aneuploidia cromossômica fetal, o pré-natal convencional combinado a triagem pré-natal de trissomias autossômicas (T21, T18 e T13) e aneuploidias de cromossomos sexuais (ACS), aprimora a precisão diagnóstica e diminui a necessidade de procedimentos invasivos em comparação com o pré-natal convencional isolado?

P: Gestante de feto único e risco variável para aneuploidia fetal (triagem bioquímica positiva, anormalidades fetais evidenciadas à ultrassonografia, idade materna avançada, histórico pessoal ou familiar de aneuploidias)

I: Pré-natal convencional associado ao teste pré-natal não invasivo para aneuploidias de cromossomos sexuais (45,X0; 47,XXX; 47,XXY e 47,XYY) e trissomias autossômicas (T21, T18 e T13)

C: Pré-natal convencional

O: Acurácia

Fonte: Elaboração NATS.UB



Metodologia

- Bases eletrônicas consultadas
 - Medline/PubMed
 - Embase
 - Referências de revisões narrativas e sistemáticas
- Descritores e estratégias de busca

Medline

#1: (Prenatal Testing, Noninvasive OR Noninvasive Prenatal Diagnosis OR Prenatal Diagnosis, Noninvasive OR Noninvasive Prenatal Screening OR Prenatal Screening, Noninvasive OR Prenatal Cell-Free DNA Screening OR Prenatal Cell Free DNA Screening OR Prenatal cfDNA Screening OR cfDNA Screening, Prenatal OR Noninvasive Prenatal Testing) n=5.172

#2: (Trisomy* OR Trisomies OR Chromosomal Triplication OR Trisomy 18 Syndrome OR Trisomy 18 Syndromes OR Trisomy 18 OR Mosaic Trisomy 18 Syndrome OR Trisomy 13 Syndrome OR Chromosome 13 Trisomy Syndrome OR Patau's Syndrome OR Patau Syndrome OR Trisomy 13 Syndromes OR Bartholin-Patau Syndrome OR Down Syndrome OR Trisomy G OR 47,XX,+21 OR 47,XY,+21 OR Down Syndrome, Partial Trisomy 21 OR Chromosome Aberrations OR Chromosomal Abnormality OR Abnormalities, Chromosome OR Abnormality, Chromosome OR Chromosome Abnormality OR Chromosomal Aberrations OR Aberration, Chromosomal OR Cytogenetic Abnormality OR Autosomal Abnormalities OR Abnormality, Autosomal OR Autosomal Abnormality) n=270.799

Estratégia 1: #1 AND #2 n=2.531

Embase

#1: ('non-invasive prenatal test kit'/exp OR 'MaterniT21' OR 'NIPT kit' OR 'non-invasive prenatal test kit' 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') n=4.992

#2: ('aberration, chromosomal' OR 'abnormal chromosome' OR 'abnormal karyotype' OR 'abnormality, chromosomal' OR 'anomaly, chromosomal' OR 'chromosomal aberration' OR 'chromosomal abnormality' OR 'chromosomal anomaly' OR 'chromosome aberrations' OR 'chromosome abnormalities' OR 'chromosome abnormality' OR 'chromosome anomaly' OR 'chromosome defect' OR 'chromosome error' OR 'chromosome aberration' OR 'chromosome aberration'/exp OR 'trisomy'/exp OR 'Patau syndrome' OR 'Patau's syndrome' OR 'trisomy (d) 1' OR 'trisomy 13 15' OR 'trisomy 13 15 mosaicism' OR 'trisomy 13 15 syndrome' OR 'trisomy 13 syndrome' OR 'trisomy d (13-15)' OR 'trisomy d 1' OR 'trisomy d1' OR 'trisomy d1 mosaicism' OR 'trisomy d1 syndrome' OR 'trisomy 13 15 syndrome' OR 'trisomy 13' OR 'trisomy (e) 1' OR 'trisomy e 1' OR 'trisomy e1' OR 'trisomy e18' OR 'trisomy 18' OR 'trisomy (g) 1' OR 'trisomy g 1' OR 'trisomy g1' OR 'trisomy gm' OR 'trisomy 21') n=244.371

Estratégia 1: #1 AND #2 n=2.939

Fonte: Elaboração NATS.UB



Metodologia

- Março de 2025
- Não se fez restrição quanto a data da publicação
- Idiomas português, espanhol, inglês, francês, italiano e alemão
- Ensaios clínicos randomizados ou não e estudos observacionais de natureza prospectiva ou que incluíram os pacientes de maneira consecutiva
- Risco de viés avaliado por meio do instrumento QUADAS-2



Metodologia

Critérios inclusão

- Gestantes com risco variável para anomalias cromossômicas numéricas em gestações únicas
- Teste índice baseado na análise do cf-DNA no sangue materno
- Teste referência foi a verificação genética por meio de amniocentese, amostragem de vilosidades coriônicas, exame patológico fetal após abortamento ou avaliação fenotípica pós-natal

Critérios exclusão

- Doenças diferentes das previamente declaradas como as trissomias autossômicas raras e anormalidades cromossômicas estruturais
- Gestações múltiplas

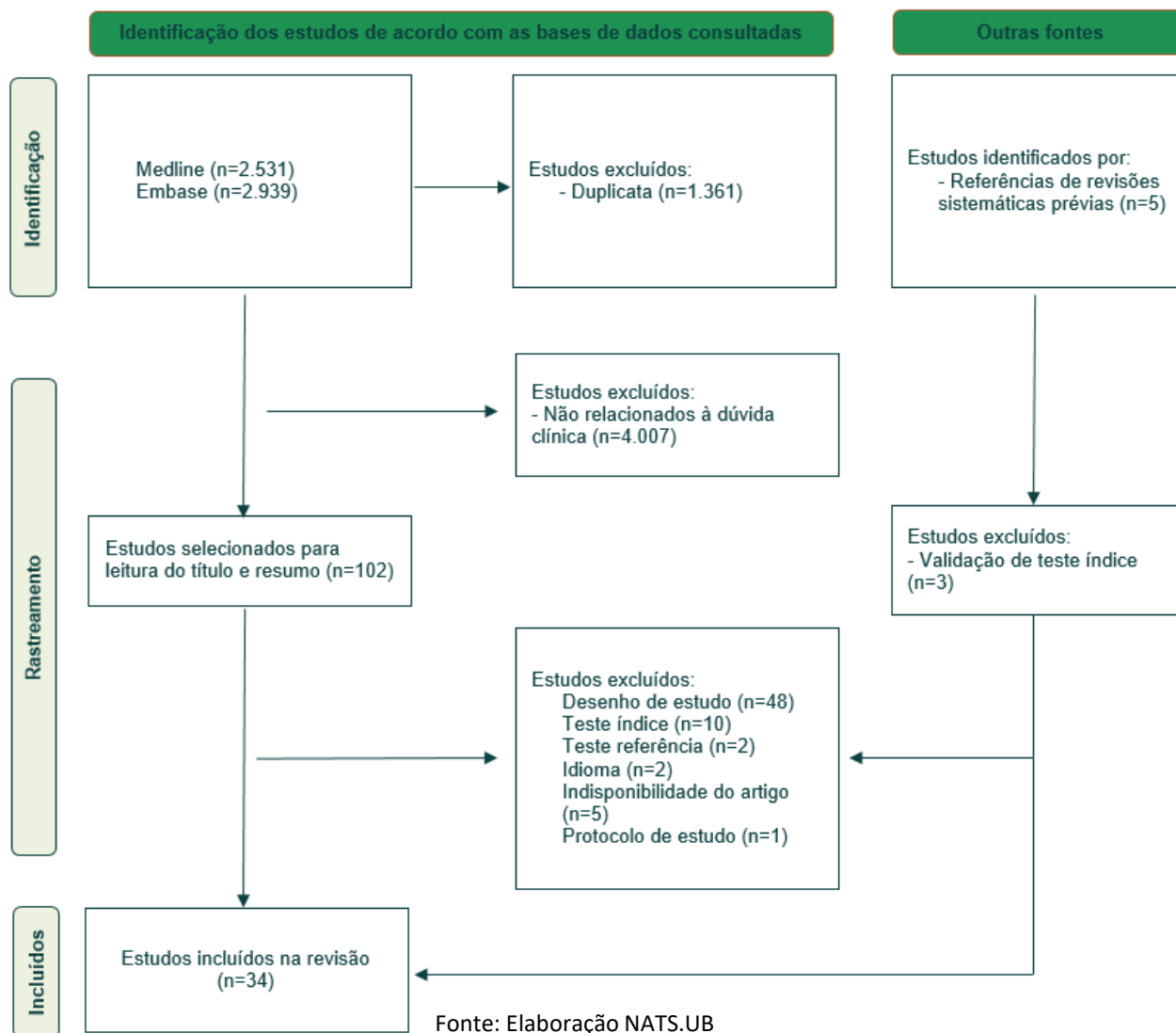


Metodologia

- *Software Review Manager*
- Apresentação dos dados por meio do *forest plot*
- Resultados de interesse: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa do cf-DNA na identificação de trissomias autossômicas e aneuploidias de cromossomos sexuais



Resultados: Processo de seleção dos estudos



Fonte: Elaboração NATS.UB



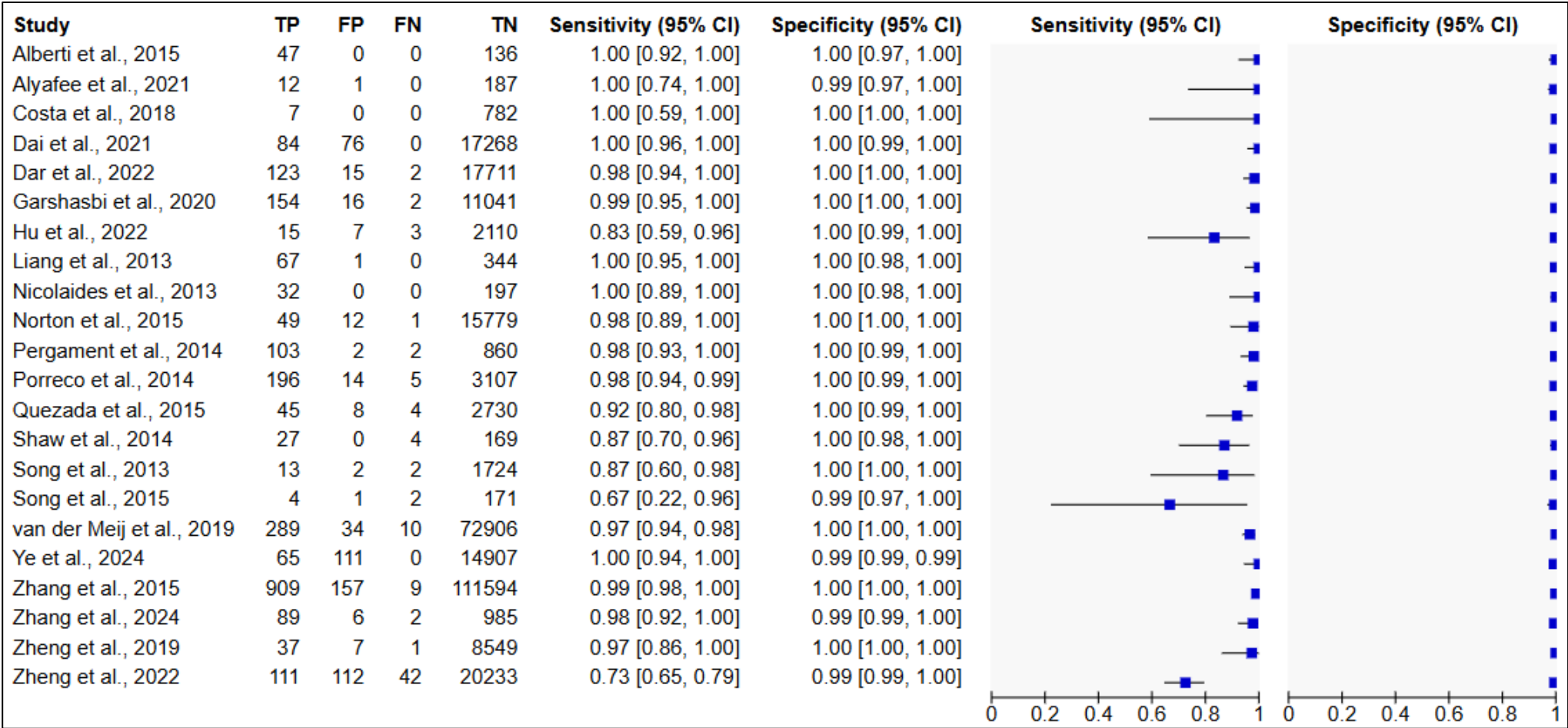
Resultados: Avaliação do risco de viés (QUADAS-2)



Fonte: Elaboração NATS.UB

Resultados

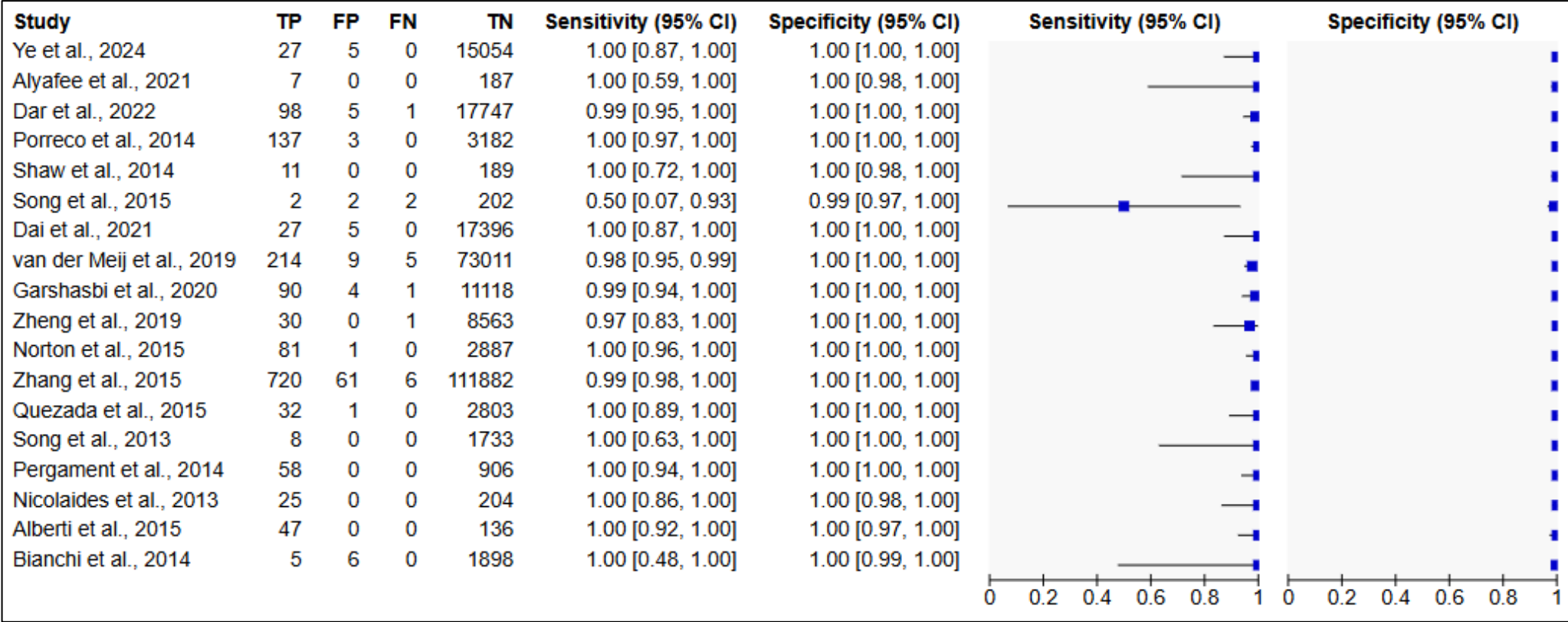
Figura 1: Metanálise de sensibilidade e especificidade do teste índice independentemente da condição examinada (trissomia autossômica dos cromossomos 21, 18, 13 e aneuploidias de cromossomos sexuais) em gestantes de risco variável



Fonte: Elaboração NATS.UB

Resultados

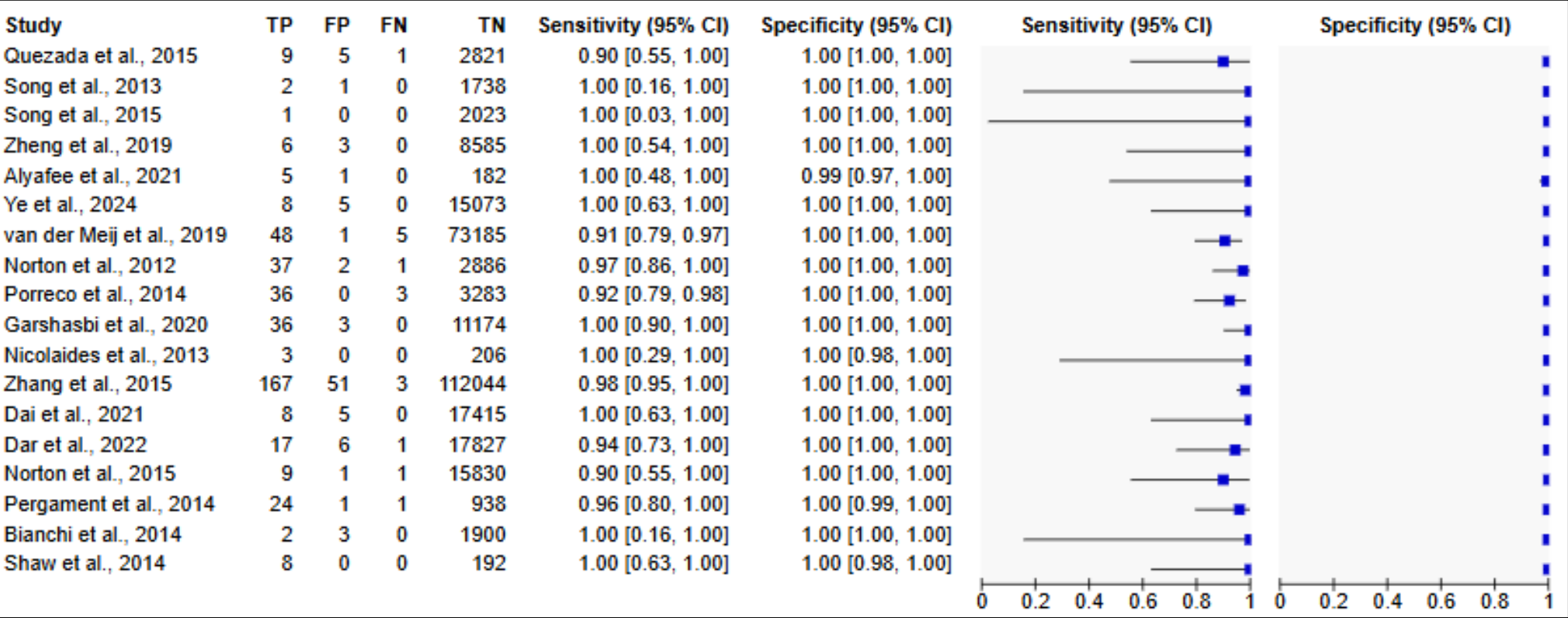
Figura 2: Metanálise de sensibilidade e especificidade do teste índice para detecção da trissomia autossômica do cromossomo 21 em gestantes de risco variável (baixo e alto risco)



Fonte: Elaboração NATS.UB

Resultados

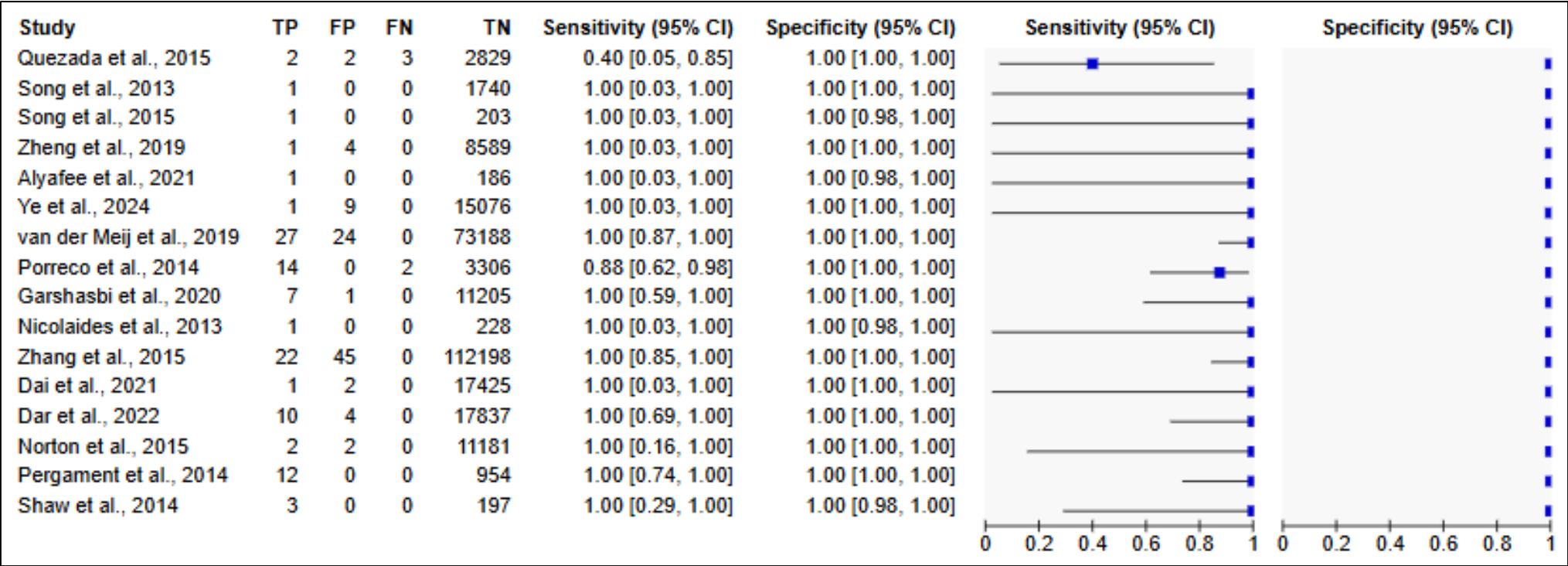
Figura 3: Metanálise de sensibilidade e especificidade do teste índice para detecção da trissomia autossômica do cromossomo 18 em gestantes de risco variável (baixo e alto risco)



Fonte: Elaboração NATS.UB

Resultados

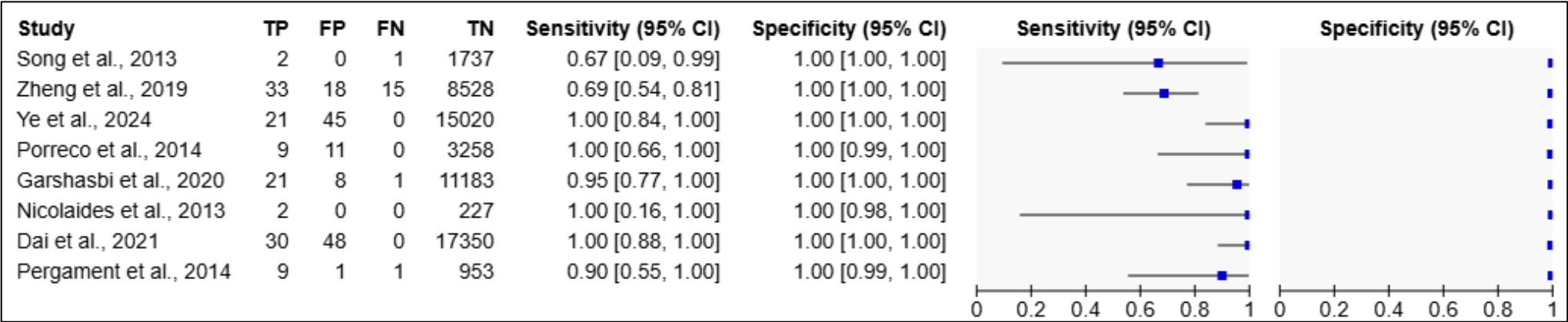
Figura 4: Metanálise de sensibilidade e especificidade do teste índice para detecção da trissomia autossômica do cromossomo 13 em gestantes de risco variável (baixo e alto risco)



Fonte: Elaboração NATS.SUB

Resultados

Figura 5: Metanálise de sensibilidade e especificidade do teste índice para detecção de aneuploidias de cromossomos sexuais em gestantes de risco variável (baixo e alto risco)



Fonte: Elaboração NATS.UB

Resultados

Aneuploidia cromossômica fetal	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP	VPN	LR+	LR-
Independentemente da condição examinada	0,94 (0,81 a 0,98)	0,99 (0,98 a 0,99)	0,81	0,99	94	0,06
T21 (risco variável)	0,99 (0,83 a 1,0)	0,99 (0,99 a 1,0)	0,93	0,99	97	0,03
T21 (baixo risco)	0,99 (0,82 a 1,0)	0,99 (1,0 a 1,0)	0,79	0,99	99	0,01
T21 (alto risco)	0,99 (0,84 a 1,0)	0,99 (0,99 a 1,0)	0,95	0,99	99	0,01
T18	0,97 (0,58 a 0,99)	0,99 (0,99 a 1,0)	0,96	1,0	97	0,03
T13	0,95 (0,31 a 0,98)	1,0 (0,99 a 1,0)	0,53	0,99	-	0,05
ACS	0,90 (0,56 a 1,0)	1,0 (0,99 a 1,0)	0,49	0,99	-	0,1

Fonte: Elaboração NATS.UB

Discussão

- Altos valores de sensibilidade e especificidade
- Alta capacidade de identificar corretamente os casos negativos



Aneuploidia cromossômica fetal	VPN	LR+	LR-
Independentemente da condição examinada	0,99	94	0,06
T21 (risco variável)	0,99	97	0,03
T21 (baixo risco)	0,99	99	0,01
T21 (alto risco)	0,99	99	0,01
T18	1,0	97	0,03
T13	0,99	-	0,05
ACS	0,99	-	0,1

Fonte: Elaboração NATS.UB

Belabbes et al. Cell-Free Fetal DNA for Prenatal Screening of Aneuploidies and Autosomal Trisomies: A Systematic Review. Int J Pediatr. 2024;2024:3037937

Iwarsson et al. 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;96(1):7-18

Mackie et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2017;124(1):32-46

Gil et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(3):302-314

Discussão

- Confiabilidade comprometida por fatores que contribuem para a ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos
- Quantidade insuficiente de DNA total e/ou fetal-placentário na amostra coletada

Raymond et al. Placental, maternal, fetal, and technical origins of false-positive cell-free DNA screening results. Am J Obstet Gynecol. 2024;230(4):381-389

Zaki-Dizaji et al. Maternal and Fetal Factors Affecting Cell-Free Fetal DNA (cffDNA) Fraction: A Systematic Review. J Reprod Infertil. 2023;24(4):219-231

van Kemenade FJ. Incidental findings in NIPT show potential for detecting hematological malignancies. Lancet Reg Health Eur. 2024;45:101045

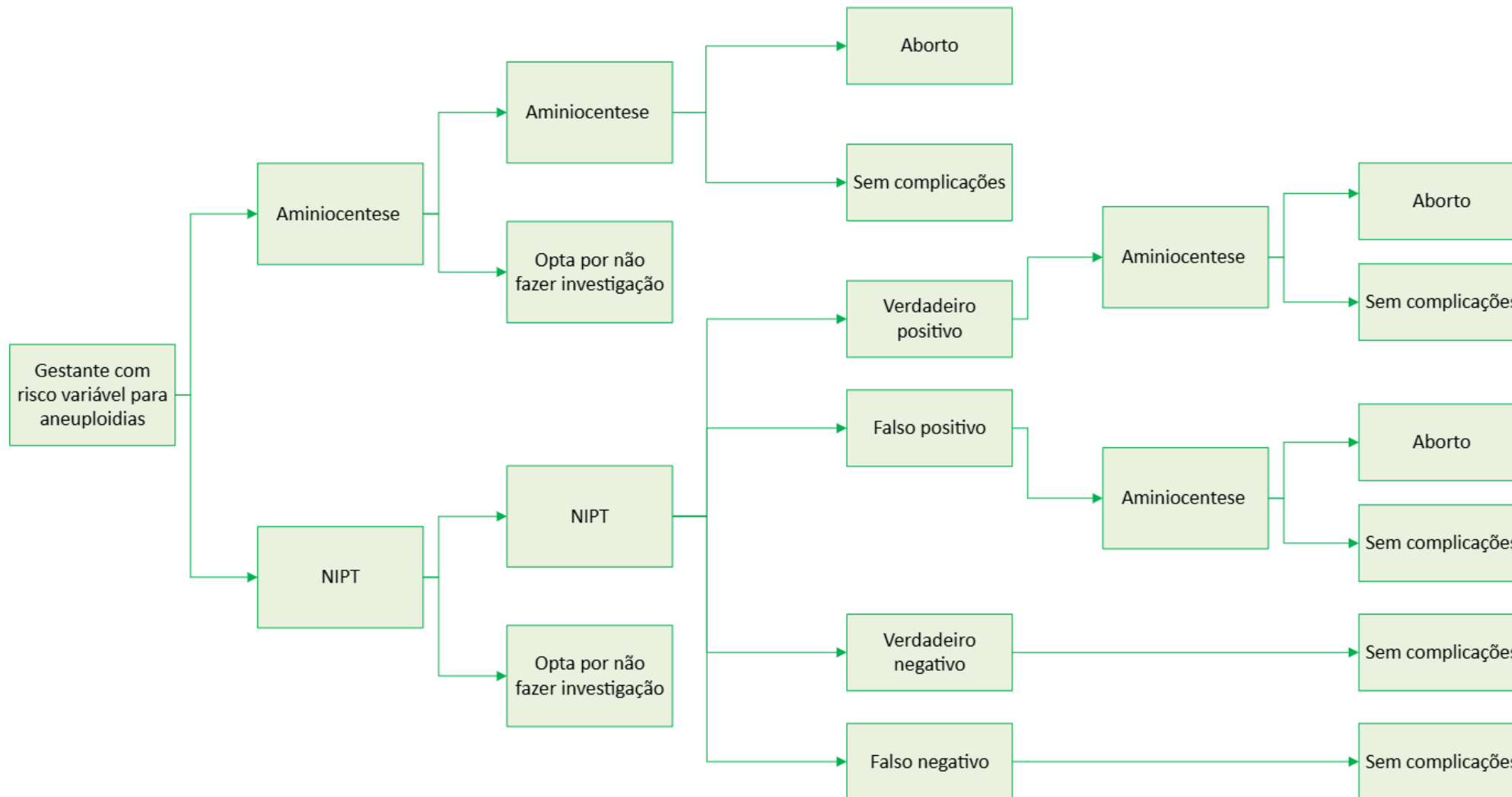
Lenaerts et al. Comprehensive genome-wide analysis of routine non-invasive test data allows cancer prediction: A single-center retrospective analysis of over 85,000 pregnancies. EclinicalMedicine. 2021;35:100856



Avaliação econômica

População-alvo	Mulheres com gestação e feto único com risco variável para aneuploidias cromossômicas fetais
Subgrupos avaliados	Alto risco para T21, definidas como gestantes com triagem padrão positiva, anormalidades fetais evidenciadas à ultrassonografia, idade materna avançada, histórico pessoal ou familiar de aneuploidias; Baixo Risco para T21: Sem fatores de risco considerados no grupo de alto risco
Perspectiva de análise	Sistema de Saúde Suplementa
Intervenção	Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para indicação de amniocentese
Comparador	Amniocentese direto
Horizonte temporal	1 ano
Medidas de efetividade	Amniocentese evitada e aborto evitado
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística (Deterministic Sensitivity Analysis – DSA) Análise probabilística com 5000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA).

Estrutura da árvore de decisão

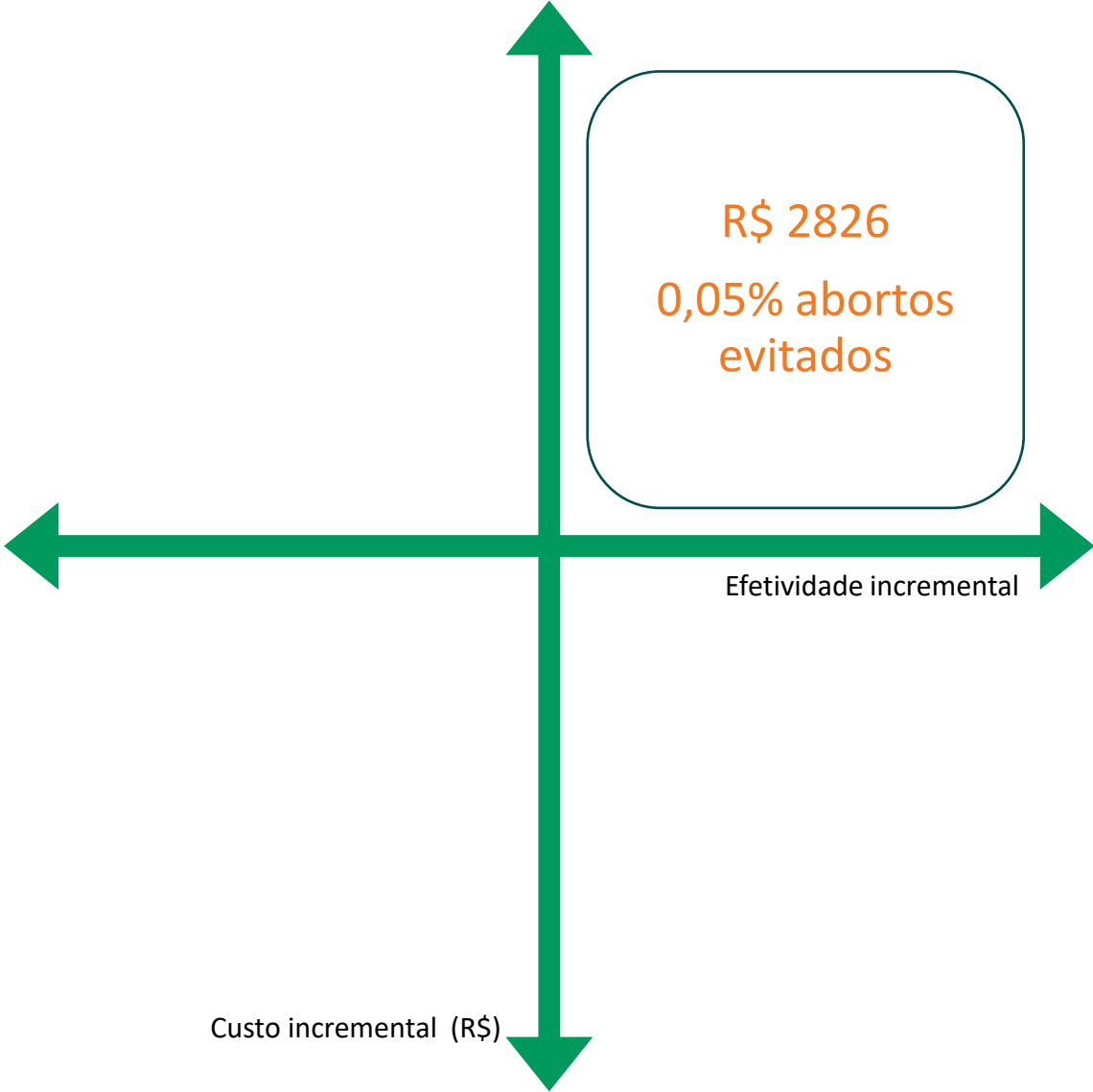


Parâmetros de entrada

- Probabilidade de testar positivo vs. Negativo:
 - Calculadas com base na meta-análise realizada pelo NATS UB utilizando os parâmetros de sensibilidade, especificidade e prevalência em cada grupo de risco
- Probabilidade de abortamento após amniocentese:
 - Obtido de revisão sistemática da literatura: 0,3% (IC 95% 0,11 a 0,49%) Salomon et al, 2019
- Aceitabilidade da investigação aneuploidias:
 - Aceitam fazer amniocentese direto: 20% (pressuposto)
 - Aceitam fazer NIPT+amniocentese: 91% das mulheres
 - baseado em Brajenović-Milić et al., 2018



Resultados (risco variável)



Custo efetividade

Custo incremental por ano por paciente

Abortos evitados por ano

Aminiocentese evitadas por ano

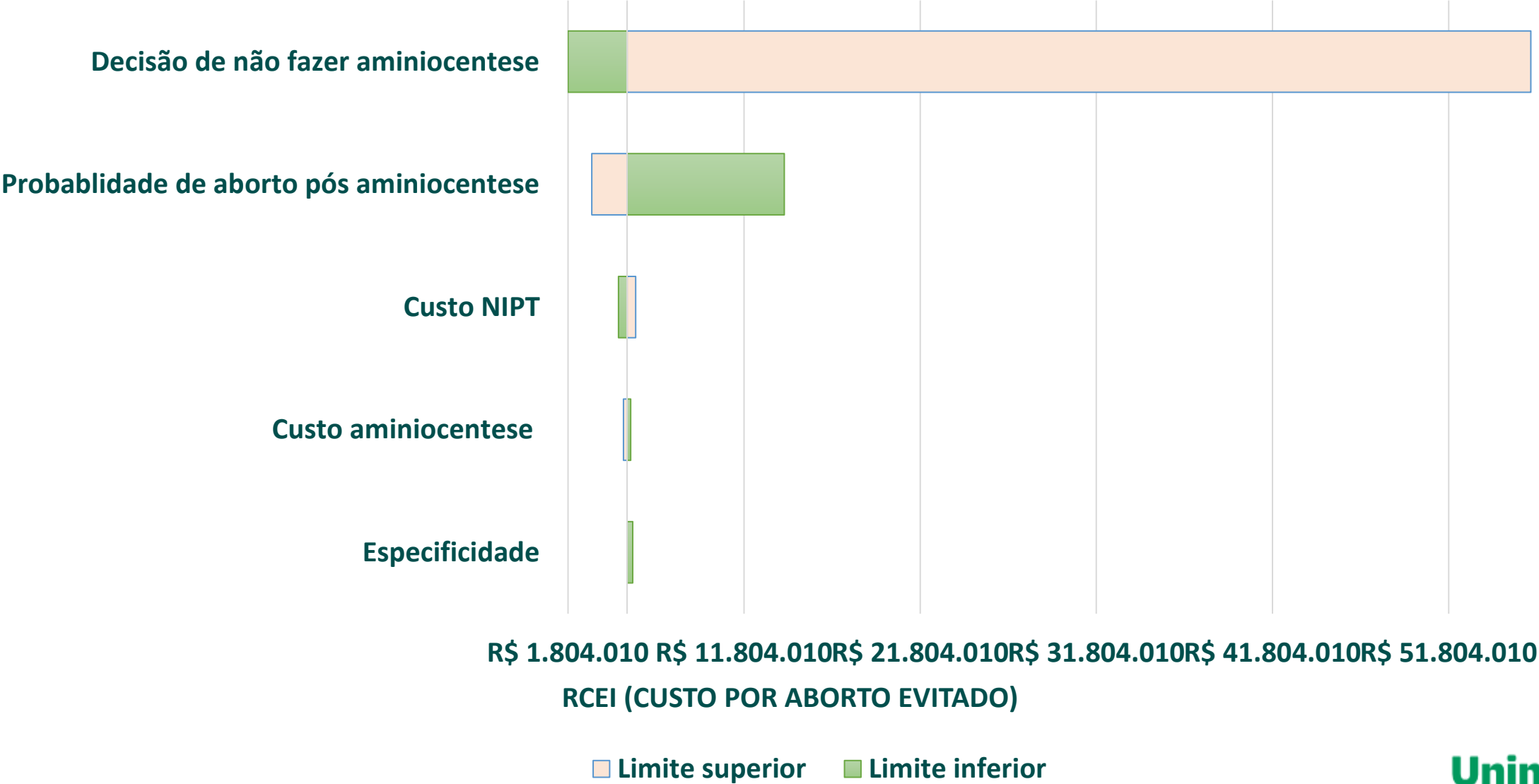
RCEI (R\$ por aborto evitado)

RCEI (R\$ por aminiocentese evitada)

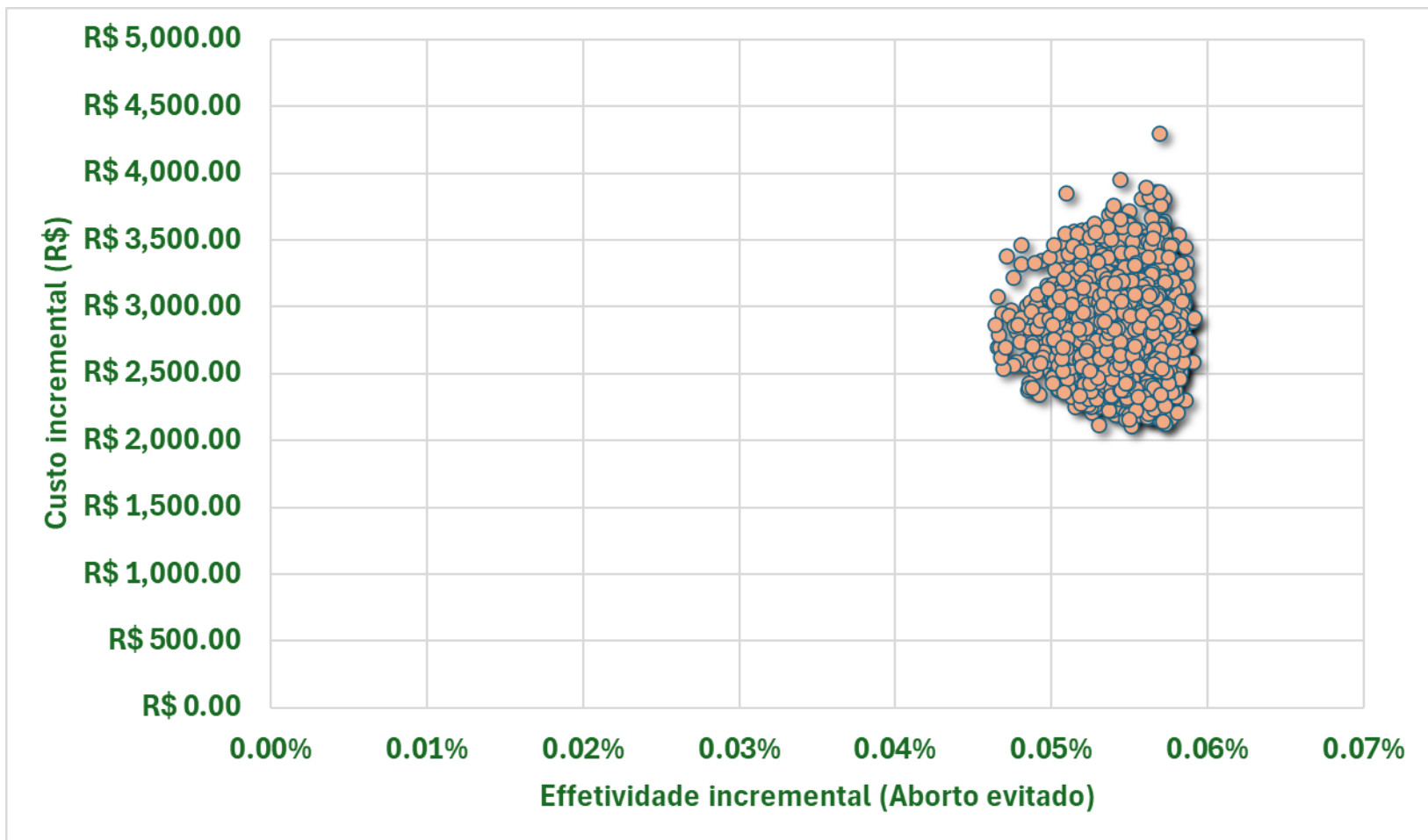
R\$ 2,826
0.05%
18.2%
R\$ 5,163,576
R\$ 15,491

Resultados muito semelhantes para subgrupos de gestantes de alto risco e baixo risco

Análise de sensibilidade determinística



Análise de sensibilidade probabilística



100% de probabilidade de custo incremental positivo



Avaliação de impacto orçamentário

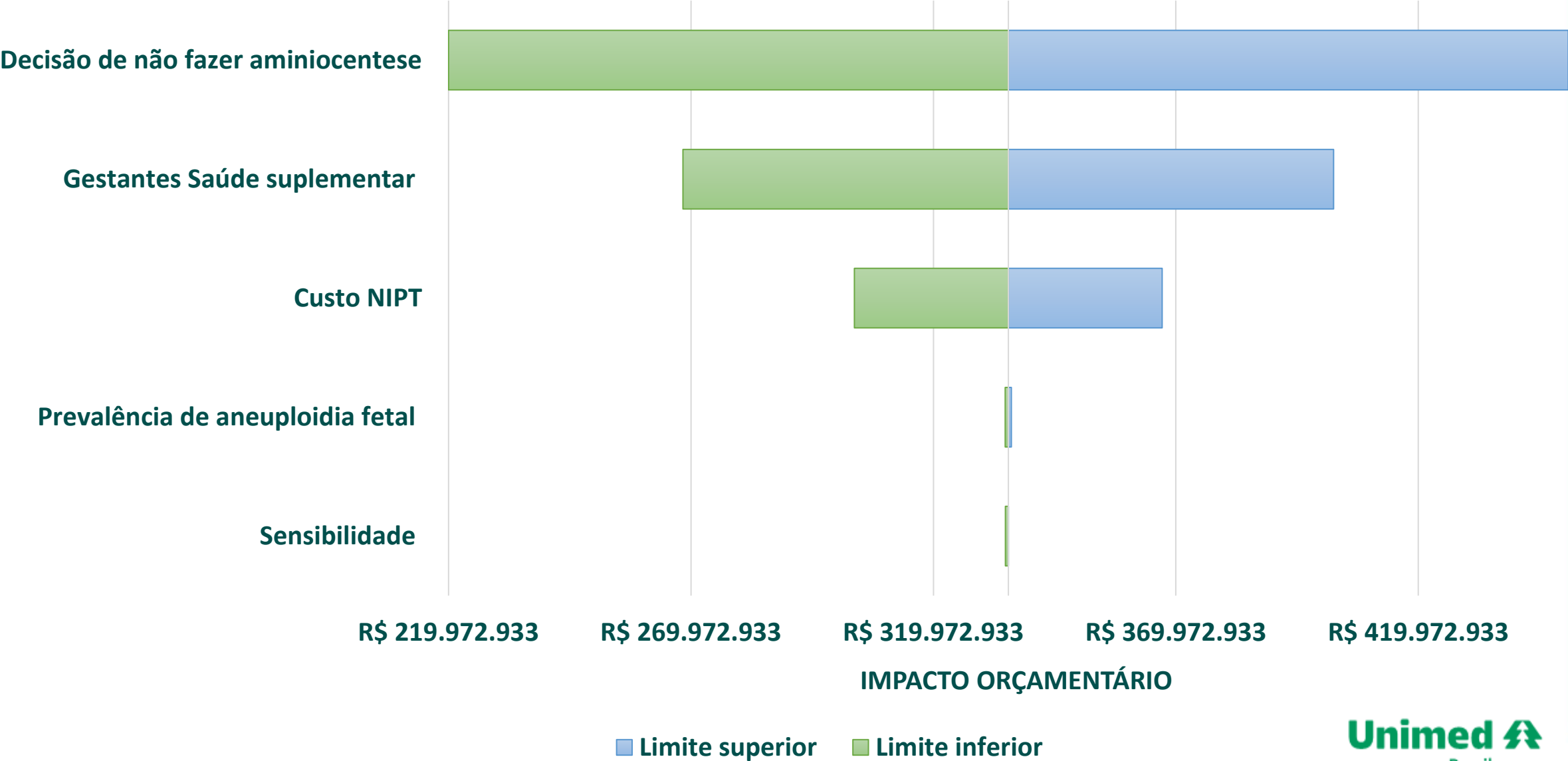
- Identificação do número de gestações
 - Estimado a partir do número de nascidos vivos Saúde Suplementar ano 2021, Indicadores do Programa de qualificação de Operadoras 2024 (ano-base 2023): **297.800 gestantes**
 - > de 35 anos: **53.955 gestantes (18%): SINASC**
- Market Share

Cenário atual		Ano1	Ano2	Ano3	Ano4	Ano5
Aminiocentese NIPT		100%	100%	100%	100%	100%
		0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto		Ano1	Ano2	Ano3	Ano4	Ano5
Aminiocentese NIPT		90%	80%	50%	40%	20%
		10%	20%	50%	60%	80%

Resultado Impacto orçamentário NATS UB

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Proporção de adesão ao NIPT	10%	20%	50%	60%	80%
Impacto orçamentário por ano	R\$ 15,245,246	R\$ 30,493,317	R\$ 76,231,880	R\$ 91,479,951	R\$ 121,973,268
Impacto orçamentário acumulado em 5 anos	R\$ 335,423,662				

Impacto orçamentário NATS UB



Procedimento 40902013 - US - Obstétrica: com amniocentese

Segmentação Todos UF Todos Sexo Todos Competência Todos Porte da Operadora Todos Faixa Etária Todos

Quantidade

377



Valor Total

R\$208,23 Mil



Valor Médio

R\$552,32



Quantidade de Prestadores

147



Quantidade de Procedimentos

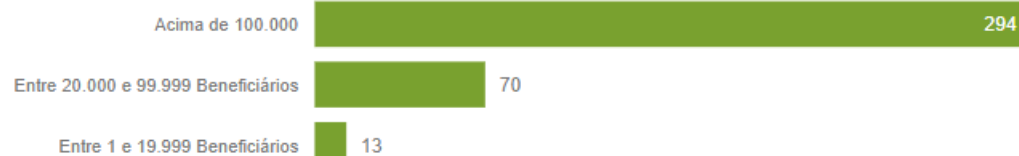
Por Estado



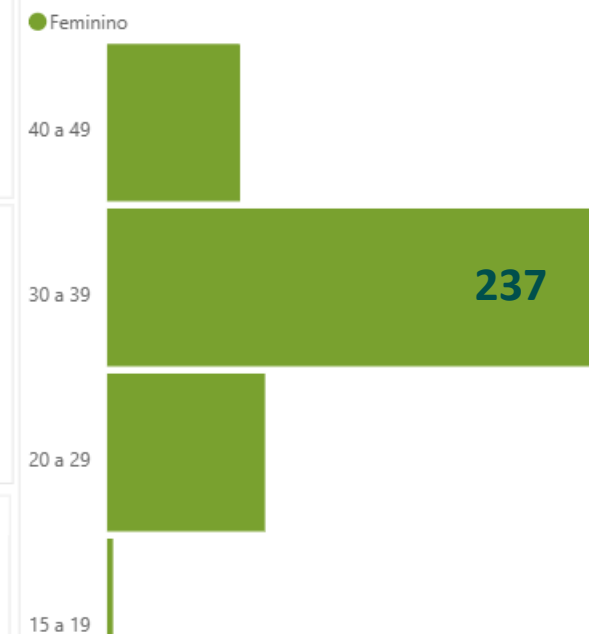
Por Mês e Ano



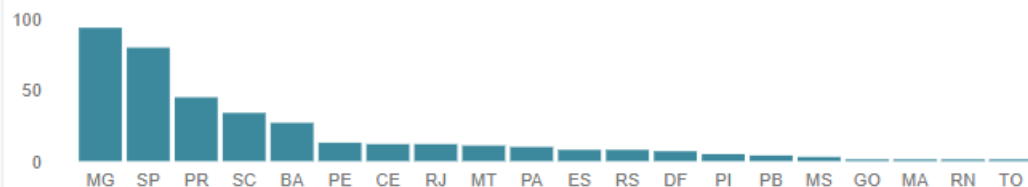
Porte da Operadora



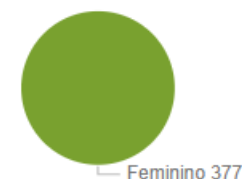
Faixa Etária (Anos)



Por UF



Por Sexo



Procedimento Seleções múltiplas

Segmentação Todos

UF

Todos

Sexo

Todos

Competência

Todos

Porte da Operadora

Todos

Faixa Etária

Todos

Quantidade

291,37 Mil



Valor Total

R\$517,06 Mi



Valor Médio

R\$1,77 Mil



Quantidade de Prestadores

7479

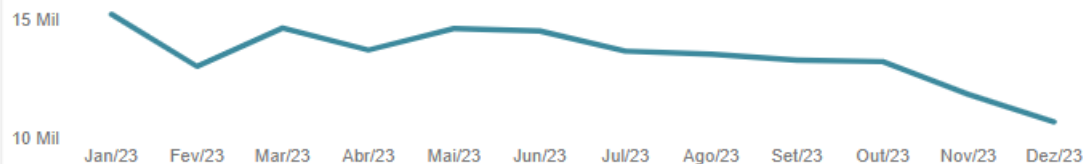


Quantidade de Procedimentos

Por Estado



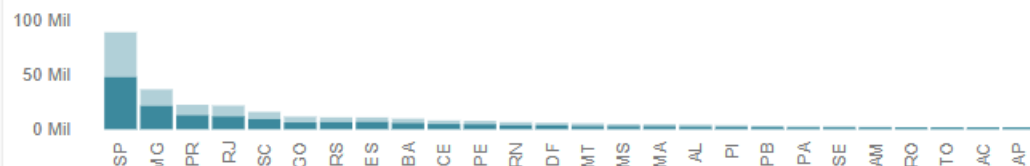
Por Mês e Ano



Porte da Operadora



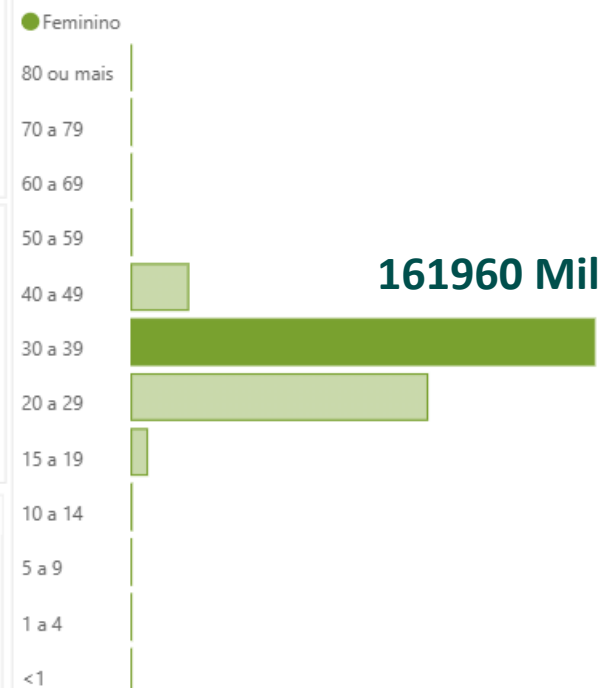
Por UF



Por Sexo



Faixa Etária (Anos)



Discussão avaliação econômica

- A custo-efetividade e o impacto orçamentários do NIPT depende fortemente da aceitabilidade atual da investigação com amniocentese-direto
- Dados da ANS sugerem que a minoria das mulheres > 35 anos optam por fazer investigação de aneuploidias, e a incorporação do NIPT tem o potencial de aumentar a procura por investigação
- Portanto, é esperado um custo incremental e impacto orçamentário positivo com a incorporação do NIPT

Ressaltam-se as seguintes limitações desta análise:

- Foi considerada apenas a amniocentese como teste invasivo, mas uma alternativa seria a biópsia vilo coriônica;



Agências de ATS

RECOMENDA a cobertura ou reembolso		
Haute Autorité de Santé - HAS	França	Rastreio de Síndrome de Down
Institute for Quality and Efficiency in Health Care - IQWiG	Alemanha	Gestantes com alto risco de aneuploidia fetal
National Institute for Clinical Excellence - NICE	Reino Unido	Programa de Triagem de Anomalias Fetais do Reino Unido
Scottish Medicines Consortium	Escócia	Programa de Triagem de Anomalias Fetais da Escócia
Instituto Holandês de Saúde - ZVW	Holanda	Gestantes com alto risco de aneuploidia fetal
Não avaliado ou avaliado para outra finalidade		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - SBU	Suécia	
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ	Estados Unidos	
Canada's Drug Agency - CDA	Canadá	
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud - CENETEC	México	
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC	Brasil	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS	Colômbia	
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC	Austrália	



Monitoramento do Horizonte Tecnológico para Aneuploidias

Observacional

NCT03831256

PErsonalized Genomics for Prenatal Abnormalities Screening USING Maternal Blood (PEGASUS-2)

Investiga o NIPT como primeira teste de rastreio de primeira opção comparado aos testes tradicionais

Observacional

NCT06141213

The Relationship Between Fetal Membrane Thickness and Fetal Chromosomal Aneuploidies (PLACE2102)

Investiga a relação entre a espessura da membrana amniótica e anormalidades cromossômicas fetais.

Observacional

NCT06147414

Development of Non-Invasive Prenatal Diagnosis for Single Gene Disorders (DANNigene)

NIPD - Diagnóstico pré-natal não invasivo para identificação de distúrbios de gene único (BB, CFTR, FMR1, SMN1, DMPK, DMD, NF1, HTT, F8, F9, GCK, L1CAM, PKHD1, ATP7A ou submetidos a aconselhamento pré-natal em um contexto de história materna de diabetes MODY-GCK)

Observacional

NCT05981521

Paternal Age and Fetal Aneuploidy

Busca Identificar a relação da idade paterna com o desenvolvimento de aneuploidias fetais.

Observacional

NCT05004337

Verification of Risk Assignment for Whole Chromosome Using SNP-based NIPT in Vanishing Twin Pregnancies (VANISH)

Busca identificar a possibilidade de rastreio de condições cromossômicas fetais do gêmeo vivo em gestação gemelar com óbito de um dos fetos.



Conclusão

- A acurácia do NIPT mostra desempenho consistente e elevado em relação à detecção dos casos negativos
- O desempenho do teste é maior para T21 do que o observado para T18, T13 e ACS
- A taxa de resultados falso-positivos foi mais elevada em pacientes classificadas como de **baixo risco** para aneuploidia cromossômica fetal quando comparadas às pacientes classificadas como de alto risco , especialmente em relação à T21
- A avaliação econômica mostra que haverá um incremento de custo e impacto orçamentário positivo em relação ao cenário atual (em que poucas mulheres realizam investigação de aneuploidias)



Conclusão

A Unimed do Brasil se posiciona contra a incorporação do NIPT no Rol da ANS



nats.ub@unimed.coop.br



NATS
Núcleo de
Avaliação de
Tecnologia
em Saúde
UB

UAT 152

TESTE PRÉ-NATAL NÃO-INVASIVO (NIPT) PARA IDENTIFICAÇÃO DE ANEUPLOIDIAS FETAIS

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

39ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

29/04/2025

- **Protocolo:** 2024.1.000241
- **Proponente:** Illumina.
- **Nº UAT:** 152
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Teste pré-natal não-invasivo de detecção de aneuploidias fetais por meio de DNA trofoblástico ou fetal circulando no sangue materno.
- **Indicação de uso, conforme dossiê:** Detecção de aneuploidias fetais em gestantes de alto risco de acordo com resultados da ultrassonografia e/ou outros fatores clínicos.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Amniocentese seguida de estudo citogenético de células fetais, biópsia de vilosidades coriônicas.

- **O que é?** 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.
- **O que é feito hoje?** A idade materna, antecedentes familiares de aneuploidias e condições médicas são considerados juntamente com o teste combinado do primeiro trimestre que envolve a realização de uma ultrassonografia e exames de sangue materno para dosagens bioquímicas. Os resultados permitem calcular um risco individualizado para aneuploidias fetais. 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%. Nos casos de resultados indicativos de alto risco, a amniocentese e a Biopsia de Vilosidades Coriônicas (BVC), procedimentos invasivos, podem ser realizados para a confirmação das aneuploidias fetais.
- **O que se propõe?** A PAR em análise pretende incluir o NIPT para casos de resultados do teste combinado do primeiro trimestre (ou equivalentes) indicativos de alto risco a fim de evitar a realização dos testes invasivos confirmatórios em casos de resultados negativos do NIPT.

ANÁLISE TÉCNICA

PERGUNTA DE PESQUISA: 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)?

P (população)	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
I (Teste índice)	Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas + amniocentese e/ou biopsia de vilosidades coriônicas (BVC)
R (teste referência)	Amniocentese e/ou Biopsia de vilosidades coriônicas (BVC)
O (desfecho)	Primários: acurácia, sensibilidade, especificidade Secundários: Secundário: valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falsos negativos, e falsos positivos
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas de teste diagnóstico, e estudos de acurácia diagnóstica.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - ACURÁCIA

Estudo	[Badeau 2017] ¹⁵
Desenho	○ Revisão sistemática
População de interesse (n)	○ Mulheres grávidas de qualquer idade, etnia e idade gestacional com gravidez única ou multifetal ○ 65 estudos, totalizando 86139 participantes
Condição avaliada	○ 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	○ Teste genético pré-natal não invasivo
Comparador/Teste de referência	○ 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	○ Verdadeiros positivos, falsos positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos, ou estatísticas resumidas das quais os dados foram derivados.
Principais critérios de inclusão e exclusão	○ 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	○ National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to Cochrane Pregnancy and Childbirth.

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

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.

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DE ACURÁCIA

Especificidade, % (IC 95%)		Trissomias combinadas (32 estudos) 99,9 (99,7 a 100)		Trissomias combinadas (7 estudos) 99,9 (99,8 a 100)
		Trissomia 21 (30 estudos) 99,9 (99,8 a 100)		Trissomia 21 (6 estudos) 100 (99,8 a 100)
		Trissomia 18 (28 estudos) 99,9 (IC 95% 99,8 a 100)		Trissomia 18 (5 estudos) 100 (IC 95% 99,8 a 100)
		Trissomia 13 (20 estudos) 99,8 (99,8 a 99,9)		Trissomia 13 (2 estudos) 100 (98,7 a 100)
		Aneuploidias cromossômicas <u>sexuais</u> ^a (12 estudos)  99,5 (98,8 a 99,8)		Aneuploidias cromossômicas <u>sexuais</u> ^a (4 estudos) 99,6 (98,1 a 99,9)
		<u>45,X</u> (12 estudos) 99,6 (98,9 a 99,8)		<u>45,X</u> (4 estudos) 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.

- ❑ No estudo de Badeau 2017 incluído pelos no RAC, dos 65 estudos, 42 incluíram gestantes de alto risco e 18 recrutaram coortes com uma mistura de risco prévio de aneuploidia fetal. Entre os 65 estudos, 44 utilizaram a técnica do MPSS (*massively parallel shotgun sequencing*) e 21 avaliaram o TMPS (*targeted massively parallel sequencing*); 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.

QUALIDADE METODOLÓGICA E CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Ferramenta AMSTAR-2	Badeau 2017
1. Pergunta da pesquisa (PICO)	Sim
2. Protocolo registrado antes do início da revisão	Sim
3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo	Sim
4. Estratégias de busca adequadas	Sim
5. Seleção de estudo em duplicata	Sim
6. Extração de dados em duplicata	Sim
7. Relato e justificativa dos estudos excluídos	Sim
8. Descrição detalhada dos estudos incluídos	Sim
9. Avaliação do risco de viés	Sim
10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Sim
11. Métodos estatísticos apropriados	Sim
12. Impacto do risco de viés nas metanálises	Sim
13. Risco de viés na interpretação e resultados	Sim
14. Discussão e explicação da heterogeneidade	Sim
15. Investigação e discussão de viés de publicação	Sim
16. Conflito de interesse dos autores da revisão	Sim
Confiança geral nos resultados	Alta

GRADE –
certeza geral da evidência : baixa,
tanto para trissomias como para
aneuploidias sexuais (independente
da técnica de avaliação das células
fetais), especialmente devido às
limitações metodológicas.

➤ Para **trissomia 21, 18 e 13 combinadas - MPSS:**

- Sensibilidade do NIPT foi de **98,8 %** (intervalo de confiança [IC] 95% 97,2% a 99,5%);
- Especificidade foi de **99,9%** (IC 95% 99,7% a 100%).
- O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar trissomias combinadas, quando comparado com amniocentese ou amostragem de vilo corial com **baixa** certeza da evidência.

➤ Para **aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas (45,X; 47,XXY; 47,XXX ; 47,XYY):**

- Sensibilidade do NIPT foi de **91,9%** (IC 95% 73,8% a 97,9%);
- Especificidade foi de **99,5%** (IC 95% 98,8% a 99,8%).
- O teste NIPT pode ter alta sensibilidade e especificidade para detectar aneuploidias cromossômicas sexuais combinadas, quando comparado com amniocentese ou amostragem de vilo corial com **baixa** certeza da evidência.

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

P (população)	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
I (intervenção)	Teste pré-natal não invasivo (NIPT) para detectar aneuploidias fetais específicas + amniocentese e/ou biopsia de vilosidades coriônicas (BVC)
C (comparadores)	Amniocentese e/ou Biopsia de vilosidades coriônicas (BVC)
O (desfecho)	Abortos evitados Procedimentos invasivos evitados
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados.

Estudo (NCT)	SAFE 21 (NCT02127515) ²²
Publicação (Autor, ano)	Malan 2018
Pais, cenário	○ França (64 centros)
Desenho	○ Ensaio clínico aberto, randomizado
População de interesse (n)	○ 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%. ○ (n = 2111 mulheres randomizadas)
Intervenção	NIPT
Comparador	Cariótipo fetal direto por procedimentos de teste invasivos

U

**Desfechos e
time point de
avaliação
(conforme
relatado pelo
estudo)**

- 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

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.

Principais critérios de inclusão e exclusão

Critérios 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.

Critérios de exclusão: translucência nucal 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" (vanishing twin); conhecimento prévio de qualquer translocação equilibrada parental.

Fontes de financiamento

French Ministry of Health

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.

Marian	
+	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

Alto risco de viés:

- mascaramento de participantes e equipe (desfecho procedimentos invasivos evitados);
- mascaramento de avaliadores (desfecho procedimentos invasivos evitados);
- dados incompletos (ambos desfechos).

- **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).
- **Procedimentos invasivos evitados:** a estimativa pontual 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).
- **Limitações:** 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.

- ❑ **CDA-AMC** (Canadá): Sem recomendação. Em 2014 foi publicada uma “*rapid response report*” sobre o uso do NIPT como estratégia de screening em mulheres grávidas, comparado à amniocentese, incluindo diretrizes e custo-efetividade. A oferta do exame depende de decisões de cada província.

- ❑ **NICE** (Inglaterra) e **SMC** (Escócia): **Incorporado**. Em 2021 o NHS Screening recomendou a oferta de triagem através do NIPT para T21, T18 e T13, em gestações únicas e gemelares, como parto do *Fetal Anomaly Screening Programme* (FASP) pathways para gestantes com risco aumentado para aneuploidias fetais.

- ❑ **MSAC** (Austrália): **Não incorporado**. Em 2021 a não recomendação ocorreu por razões de custo-efetividade.

- ❑ **HAS** (França): **Incorporado**. Em outubro de 2024 para gestantes com alto risco para aneuploidias feitas.

- ❑ **CONITEC** (Brasil): Tecnologia **não avaliada** para a população proposta até o momento.

Avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- ❑ **Tipo de estudo:** custo-efetividade.
- ❑ **Comparador:** amniocentese.
- ❑ **Razão de custo-efetividade incremental (RCEI):**
 - -R\$ 557.114,04 por aborto evitado;
 - -R\$ 2.228,46 por amniocentese evitada.
- ❑ **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**
 - O modelo não considerada a ocorrência de falsos-positivos e falsos-negativos.
 - Falta clareza na escolha de parâmetros importantes, incluindo o custo de realização do NIPT (R\$ 1.438,56). É importante notar que este é um parâmetro sensível no modelo apresentado e alterações no valor assumido mudam substancialmente a razão de custo-efetividade.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- ☐ **População-alvo:** calculada pelo método de demanda aferida (dados da plataforma integrada de vigilância em saúde do MS), sendo estimada uma média anual de 113.821 gestantes com idade > 34 anos.
- ☐ **Comparador:** amniocentece.
- ☐ **Difusão:**
 - NIPT - de 30% a 90% no 5º ano (média anual de 68.292 gestantes que fariam uso da tecnologia).
- ☐ **Impacto orçamentário incremental:**
 - Cenário com custo de aquisição do teste igual à assumida pelo proponente (R\$ 1.438,56): R\$ 370,3 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 74,1 milhões).
 - Cenário com custo de aquisição baseado em média realizada por pesquisa informal em sites de 3 laboratórios (R\$ 2.200,00): R\$ 630,3 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 126,1 milhões).

Considerações sobre a AIO

- ☐ O cenário avaliado é complexo, o que faz com que as análises realizadas possuam limitações.
- ☐ Tanto o proponente como o parecerista realizaram uma estimativa indireta do número de gestantes elegíveis, que considerou apenas o número estimado de gestantes com idade ≥ 35 anos na saúde suplementar.
- ☐ Também é difícil estimar o cenário atual, pois a taxa de adoção de amniocentese na saúde suplementar não está clara. 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**, considerando que **20%** das gestantes elegíveis fazem a amniocentese). A divergência no impacto total do cenário referência explica a direção oposta dos impactos orçamentários estimados.

Considerações sobre a AIO

- ☐ 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.
- ☐ Assim como o proponente, a reanálise não considerou custos e implicações de falsos positivos e negativos na análise de impacto orçamentário.

- ❑ A avaliação econômica apresentada pelo proponente resultou em uma RCEI de -R\$ 557.114,04 por aborto evitado e de -R\$ 2.228,46 por amniocentese evitada. Uma das principais ressalvas é a falta de clareza na escolha de parâmetros importantes, incluindo o custo de realização do NIPT.
- ❑ A reanálise do impacto orçamentário efetuada pelos pareceristas estimou um gasto incremental que varia de R\$ 370,3 a R\$ 630,3 milhões (média anual de R\$ 74,1 a R\$ 126,1 milhões) em caso de incorporação do NIPT, considerando uma difusão de 30% a 90% e média de população elegível de 113.821 gestantes no período de cinco anos.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

39ª Reunião Técnica - COSAÚDE
29/04/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	NATS - HCFMRP-USP
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CAROLINA DE SOUZA LEAL	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME.
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
17	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
19	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
20	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
21	EDGARD TORRES DOS REIS NETO	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO / ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
22	EMILIA INOUE SATO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS

24	FERNANDA VAISMAN BALIEIRO	INCA
25	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	HENRIQUE HELSON HERTER DALMOLIN	ABRASTA
28	ISABELA PASA	SBGM / HUSM-UFSM
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS
31	JULIA SIMÕES CORREA GALENDI	NATS UB
32	LELIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO	LELIA MARIA DE ALMEIDA CARVALHO
33	LEONARDO MOTTA SOARES	LEONARDO MOTTA SOARES
34	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	HCFMUSP
35	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
36	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
37	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
38	MARIA CECÍLIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG - ASSOC DOS FAM AMIG E P DOENÇAS GRAVES
39	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
40	MARIO HENRIQUE BURLACCHINI DE CARVLAHO	FEBRASGO/AMB E ILUMINA
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MÍRIAN CARVALHO LOPES	ANS
43	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
44	RAFAEL SELBACH SCHEFFEL	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
45	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
46	RICARDO DOS SANTOS SIMÕES	NATS UB
47	RODRIGO AMBROSIO FOCK	SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA
48	ROGÉRIO HOEFLE	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
49	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
50	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TALITA GARRIDO DE ARAUJO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	THIAGO BUENO DE OLIVEIRA	SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
55	VANIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS