Conitec

Relatório de **recomendação**

Nº 792

PROCEDIMENTO

Novembro / 2022

Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório
COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos
NÚCLEO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM MEDICAMENTOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (NUCLIMED/HCPA)
Bruna Bento dos Santos – HCPA
Alicia Dorneles Dornelles – HCPA
Dévora Natalia Randon – HCPA
Monica Vinhas de Souza – HCPA
Ana Paula Pedroso Junges – HCPA
Eduardo Augusto Schutz - HCPA
Ida Vanessa Doederlein Schwartz – HCPA/UFRGS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO ESTRATÉGICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGGTS/DGITS/SCTIE/MS
Daniele de Almeida Cardoso

Revisão
Stéfani Sousa Borges – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população[1].

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1. Diferentes estudos sobre a frequência da deficiência de acil-coa desidrogenase de cadeia média no Brasil... 12
Quadro 2. Pergunta PICO (População, Intervenção, Comparação e "Outcomes" [Desfechos]). 13
Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos (n = 7). 16
Quadro 4. Número de mortes acima de 7 dias de vida para pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal (fase assintomática) e por diagnóstico em fase sintomática. 17
Quadro 5. Taxas de utilização de serviços de saúde por grupo de participantes. 19
Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos. 21
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico a partir de triagem neonatal ao diagnóstico sintomático na deficiência de acil-coa desidrogenase de cadeia média (MCADD). 23
Quadro 8. Características principais da avaliação econômica. 24
Quadro 9. Parâmetros de interesse (epidemiologia, utilidade, probabilidades de quadros clínicos e custo. 27
Quadro 10. Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções de triagem avaliadas. 28
Quadro 11. Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrometria de massas em tandem (MS/MS) apenas para MCADD, com e sem custos evitados. 31
Quadro 12. Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para MCADD, com e sem custos evitados (incluindo-se a economia com a substituição da triagem de PKU por imunofluorimetria). 34
Quadro 13. Dados encontrados sobre a tecnologia MS/MS para detecção de MCADD. 37
Quadro 14. Caracterização geral dos respondentes que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 70/2022 44
Quadro 15. Argumentos favoráveis à incorporação presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP Nº 70/2022 44
Quadro 16. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 60/2022 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada. 45

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas. 15
Figura 2. Curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade/CE (utilidade) em contraponto ao Willingness-to-pay (através de uma simulação de Monte Carlo). 29
Figura 3. Número projetado de indivíduos das coortes de triagem neonatal e clinicamente identificadas que irão evoluir a óbito em 10 anos de seguimento. 29

Figura 4 - Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 70/2022 -Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD). 47

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO *8*

2. CONFLITOS DE INTERESSE *8*

3. RESUMO EXECUTIVO *9*

4. INTRODUÇÃO *11*

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 11

5. TECNOLOGIA *12*

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS *13*

6.1 Pergunta de pesquisa 13

6.2 Busca por evidências 13

6.3 Caracterização dos estudos 15

6.4 Síntese dos resultados 17

6.4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia 17

6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia 19

6.4.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 21

6.5 Avaliação do risco de viés 21

6.6 Avaliação da certeza da evidência 22

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS *24*

7.1 Avaliação Econômica 24

7.2 Análise de Impacto Orçamentário 30

8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS *35*

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO *36*

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS *37*

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC *39*

12. CONSULTA PÚBLICA *39*

12.1 Contribuições técnico-científicas 40

12.2 Contribuições de experiência e opinião 43

13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC *48*

14. DECISÃO *48*

15. REFERÊNCIAS *49*

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS *54*

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA *84*

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO *106*

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório de recomendação refere-se à análise das evidências científicas acerca dos efeitos (benefícios e riscos) da detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*) em recém-nascidos assintomáticos, na triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) em sangue seco, colhido em papel-filtro.

Indicação: deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*)

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS)

Introdução: a MCADD é o distúrbio mais frequente da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos. No Brasil, a comparação de estudos epidemiológicos nacionais com dados da experiência do Distrito Federal com a triagem neonatal por MS/MS para MCADD sugerem um subdiagnóstico dessa condição no Brasil. A MCADD é uma doença grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam no primeiro ano de vida. Os sintomas mais comuns incluem hipoglicemia hipocetótica recorrente, letargia, vômitos, disfunção hepática aguda, episódios semelhantes à síndrome de Reye, convulsões, coma e morte súbita. O seu diagnóstico precoce, possibilitado pela triagem neonatal por MS/MS, representa uma estratégia importante para a realização do tratamento oportuno e prevenção de óbitos e sequelas.

Perguntas de pesquisa: a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por MS/MS, para a detecção da MCADD, em recém-nascidos assintomáticos, é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo naqueles recém-nascidos nos quais a doença é detectada, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas?

Evidências Clínicas: em uma revisão sistemática da literatura, realizada em 26 de abril de 2022, foram encontradas 1037 referências, das quais 7 atendiam aos critérios de inclusão deste relatório (6 avaliaram desfechos primários e 1 avaliou desfechos secundários). Considerando os 4 desfechos primários avaliados, não foram encontrados estudos sobre apenas um deles (qualidade de vida). Os estudos incluídos descrevem maior frequência de morte súbita ou por complicações da doença, e de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações no grupo comparador (indivíduos com suspeita clínica ou com manifestações clínicas de MCADD). Com relação à incidência de complicações ou condições resultantes da doença, independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos, indicando a eficácia/eficiência da intervenção.

Avaliação Econômica: propôs-se uma análise de custo-utilidade construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde, na perspectiva do SUS, tendo como população alvo todos os recém-nascidos no país. De acordo com a análise empreendida, o custo da triagem por MS/MS para MCADD foi de R$ 1.952,88, havendo um incremento em custos de cerca de R$ 1.949,00 em comparação à não-realização da triagem neonatal para esta doença. No entanto, a efetividade comparada da triagem por MS/MS foi superior à estratégia de não triar esta doença, mais do que o dobro daquela associada à não-triagem, havendo um incremento de cerca de 78 pontos nesta. Por fim, a Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) encontrada foi de R$ 24,99/QALY.

Análise de Impacto Orçamentário: foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do referido teste (MS/MS) ao longo de 5 anos, junto com a substituição da testagem para fenilcetonúria (PKU) pelo método de imunofluorimetria (o atualmente usado) pela mesma metodologia (MS/MS), conforme as Diretrizes Metodológicas de análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. A realidade atual de inexistência de testagem de MCADD gera um custo anual em teste de triagem de zero. No entanto, a não identificação de indivíduos com MCADD, gera, por sua vez, custos de internação. Sendo assim, no primeiro caso o custo anual e em 5 anos seria zero. Porém se fossem considerados os custos gerados a partir dos pacientes sem diagnóstico neonatal que evoluíram a sintomas e internação no primeiro ano de vida, a estimativa em cinco anos seria de um gasto de pouco mais de R$ 100 mil. A triagem para MCADD por MS/MS descontados apenas os custos das internações evitadas com a identificação precoce daqueles com esta doença pela triagem, ficaria em cerca de R$ 288 milhões ao longo de 5 anos, sendo a média anual aproximadamente R$ 57 milhões. No entanto, considerando que a triagem por fenilcetonúria (PKU), hoje realizada por imunofluorimetria, com a adoção da triagem por MS/MS, poderia ser feita por esta última metodologia, sem que com isso houvesse acréscimo no gasto do exame realizado para MCADD (ou seja, o mesmo teste, triaria ao mesmo tempo MCADD e PKU) haveria uma economia adicional advinda dos custos salvos pela não realização da imunofluorimetria para PKU. Assim, ao

considerar-se a triagem neonatal por MS/MS para MCADD e PKU ao longo de 5 anos, com todos os custos evitados (possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida e utilização da imunofluorimetria como método da triagem para a fenilcetonúria), este valor seria cerca de R$ 222 milhões, resultando num dispêndio anual médio de cerca de R$ 44 milhões, ou seja, uma economia média anual adicional de 13 milhões apenas com a inclusão da triagem de PKU na mesma metodologia utilizada para triagem de MCADD.

Recomendações Internacionais: a triagem neonatal por MS/MS para MCADD é recomendada por agências de avaliação de tecnologia em saúde do Uruguai, França e Canadá**.** Documentos não oficiais (teses e artigos científicos) sugerem a efetividade e/ou custo-efetividade da triagem neonatal por MS/MS para MCADD na Holanda e na Austrália.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram identificadas duas tecnologias, do mesmo fabricante, ambas possuem registro na ANVISA e uso na triagem por meio de espectrometria de massa em papel filtro cuja amostra é em sangue seco.

Considerações Finais: os resultados sugerem que os indivíduos com MCADD são beneficiados com a inclusão da triagem neonatal para a detecção dessa doença. A avaliação econômica mostra que a efetividade da triagem neonatal por MS/MS é de cerca de 153, sendo este valor mais que o dobro da efetividade associada à não-triagem (cerca de 75); a efetividade incremental é de 78. Já a RCEI encontrada foi de R$ 24,99/QALY. Esta análise indica ganhos evidentes da estratégia de adoção de triagem neonatal por MS/MS para MCADD. Em relação ao impacto econômico, ao longo de 5 anos, com todos os custos evitados (referentes às possíveis internações por sintomas da doença nos primeiros anos de vida e testagem conjunta de MCADD e PKU por MS/MS), este valor seria cerca de R$ 222 milhões, um dispêndio anual médio de cerca de R$ 44 milhões, uma economia média anual adicional de 13 milhões apenas com a inclusão da triagem de PKU na mesma metodologia utilizada para triagem de MCADD.

Recomendação preliminar da Conitec: na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 05 de outubro de 2022, os membros presentes no Plenário deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS), para a detecção da deficiência de MCADD. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a detecção precoce por triagem neonatal da MCADD é eficaz, segura e custo-efetiva, estando de acordo com os critérios estabelecidos na Lei Nº 14.154, de 26 de maio de 2021, que dispõe sobre a ampliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

Consulta pública: a consulta pública n° 70 ficou vigente no período entre 25/10/2022 e 14/11/2022. Foram recebidas 10 contribuições, sendo 4 da categoria técnico-científicas e 6 de experiência ou opinião. Todos os participantes estiveram de acordo com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) no SUS. A consulta pública não adicionou elementos que alterassem o conteúdo deste relatório de recomendação.

Recomendação final da Conitec: os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 12ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 789/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD), conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 179, publicada no Diário Oficial da União nº 244, seção 1, página 304, em 28 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; OMIM #20145) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva ocasionado por variantes patogênicas no gene acil-CoA desidrogenase de cadeia média (*ACADM*), que codifica essa enzima (cuja sigla é MCAD, EC 1.3.8.7).[2,3] A MCADD é um distúrbio da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, resultando na incapacidade de utilizar gordura como fonte de energia, principalmente durante os períodos de jejum e estresse metabólico.[4] A MCAD converte ácidos graxos de cadeia média (de 6 a 10 carbonos) em ácidos graxos de cadeia curta, acetil-CoA e transportadores de íons de hidrogênio (NADH e FADH2). O defeito enzimático compromete o fornecimento de acetil-CoA, a produção de cetonas e do ATP necessário para a gliconeogênese no fígado. Por outro lado, o subsequente acúmulo de acil-CoA de ácidos graxos de cadeia média dentro das mitocôndrias é responsável pela acidose láctica que leva a episódios de descompensação metabólica.[5,6]

Mais de 180 variantes patogênicas foram identificadas no gene *ACADM*, sendo a transição c.985A>G, traduzida na substituição do resíduo de lisina por um ácido glutâmico na posição 329 na proteína madura (p.Lys329Glu), a mais frequente. Independentemente do genótipo do paciente, as manifestações clínicas da MCADD geralmente iniciam no primeiro ano de vida, podendo se apresentar em qualquer idade e em decorrência de períodos de jejum ou outras situações que envolvem estresse metabólico. Os sintomas mais comuns incluem hipoglicemia hipocetótica recorrente, letargia, vômitos, disfunção hepática aguda, episódios semelhantes à síndrome de Reye, convulsões, coma e morte súbita.[5,7,8]

O tratamento para MCADD tem como principal objetivo a prevenção do desenvolvimento de déficit cognitivo, problemas neurológicos e morte súbita. Ele consiste em fornecer a ingestão adequada de calorias e em evitar o jejum, as situações de catabolismo e os episódios infecciosos.[9,10]

A MCADD representa o defeito mais comum de beta-oxidação de ácidos graxos na maioria dos países, principalmente na Europa, com uma incidência que oscila globalmente entre 1:10.000 e 1:27.000 nascidos vivos (NV).[11,12] Estudos mostram que a península Ibérica apresenta uma incidência de 1:11.945 NV, com um valor de 1:8.380 para Portugal.[13] Na Alemanha, por sua vez, a incidência depende da localização geográfica, variando de 1:4.900 NV na região norte para 1:13.400 na região sudoeste do país.[12,14] Na parte central da Itália, a incidência de MCADD é de 1:23.000 NV.[15] Um estudo de meta-regressão, abarcando 43 estudos, mostrou que os países do sul e leste da Europa apresentam uma frequência menor da variante patogênica c.985A>G (gene *ACADM*) quando comparados com os países do oeste europeu (1:79 indivíduos).[16] A literatura aponta que essa variante teve origem no norte da Europa (entre 1:40 e 1:100 indivíduos), sugerindo um efeito fundador para a mesma.[16-18]

No Brasil, a triagem neonatal no SUS inclui, atualmente, a MS/MS no Distrito Federal, havendo programas específicos ou em fase de pesquisa em estados como São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul. O Quadro 1 resume os estudos e diferentes metodologias utilizadas para avaliar a frequência da MCADD no Brasil.

Quadro 1. Diferentes estudos sobre a frequência da deficiência de acil-coa desidrogenase de cadeia média no Brasil.

Autor (ano)	Método para a estimativa da frequência da MCADD	Indivíduos analisados	Procedência dos indivíduos	Período analisado	Resultado e observações
Netto[19] (1997)	Genotipagem da variante patogênica c.985A>G	243 indivíduos hígidos	Rio Grande do Sul	1996	- Ausência da variante
Ferreira e cols.[20] (2009)	Genotipagem da variante patogênica c.985A>G	1.722 indivíduos referidos por suspeita clínica de MCADD	- Norte = 438 - Nordeste = 260 - Centro-Oeste = 231 - Sudeste = 709 - Sul = 84	2003-2007	- Variante c.985A>G identificada em heterozigose em 7 indivíduos (1:246) - Prevalência mínima estimada para MCADD = 1:250.000
dos Santos e cols.[21] (2022)	Genotipagem das variantes patogênicas c.199T>C e c.985A>G	1.000 indivíduos hígidos	Rio Grande do Sul	2017-2019	- Ausência da variante c.199T>C - Variante c.985A>G identificada em heterozigose em 3 indivíduos (1:333) - Prevalência mínima estimada para a MCADD = 1:444.444
Naves e cols. (dados apresentados em aula virtual para a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo, em 2021)	Triagem neonatal por MS/MS	5.879	Brasília	2014-2019	- 2 indivíduos detectados com MCADD - Incidência para MCADD = 1:131.470 recém-nascidos

Portanto, é possível que exista subdiagnóstico para MCADD no Brasil. Os dados disponíveis sugerem que essa condição pode ser classificada na categoria de doença rara ou ultrarrara no país.[22]

5. TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório refere-se à avaliação quantitativa do perfil de acilcarnitinas, individuais e de suas relações, a partir de amostras de sangue seco de recém-nascidos colhidas em papel-filtro, em equipamento de MS/MS. Diferentes padrões deste perfil permitem a identificação dos distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos antes mesmo da aparição dos primeiros sintomas.[23-26] O teste tem como objetivo a triagem neonatal para a detecção de

MCADD. Reino Unido[27], Austrália[28], Japão[29], Alemanha[30], Estados Unidos[31], Canadá[32], França[33], Holanda[34] e Uruguai[35] são alguns dos países que incorporaram a triagem neonatal de MCADD.

A MS/MS é uma técnica da química analítica usada para a identificação de compostos, a quantificação de substâncias e análise das estruturas e propriedades físicas dos íons. Nesta técnica dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. O sistema separa e quantifica os íons com base na relação peso molecular/carga e os resultados são apresentados em forma de espectro que mostra cada molécula de uma maneira específica, o que permite avaliar simultaneamente várias espécies iônicas com alta sensibilidade e rendimento.[24,25]

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Pergunta de pesquisa

A triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção da MCADD é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico sintomático?

O Quadro 2 ilustra a pergunta PICO para nortear o desenvolvimento deste PTC.

Quadro 2. Pergunta PICO (População, Intervenção, Comparação e "Outcomes" [Desfechos]).

População	Recém-nascidos elegíveis à triagem neonatal
Intervenção (tecnologia)	Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro.
Comparador	Indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de MCADD.
Desfechos (*outcomes*)	**Desfechos primários** 1 - Morte súbita ou por complicações da doença. 2 - Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações. 3 - Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar. Complicações de interesse para os desfechos 1, 2 e 3: hipoglicemia, crises convulsivas, coma, perda de consciência, qualquer atraso no desenvolvimento neuropsicomotor encefalopatia, rabdomiólise, complicações hepáticas, complicações cardiovasculares e complicações renais. 4 - Qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. **Desfechos secundários** 5 - Efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado). 6 - Todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso negativo. 7 - Todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos).
Delineamento de estudo	Ensaios clínicos controlados e estudos observacionais prospectivos com *n* igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção *vs* comparador).

6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão sistemática, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS), PROSPERO e ClinicalTrials.gov. A busca (anexo 1) foi realizada em 26 de abril de 2022, sem restrição para comparadores, desfechos e tipos de estudo.

Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos apenas estudos clínicos ou observacionais que comparassem os resultados para os desfechos de interesse de pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal por MS/MS com os de pacientes diagnosticados clinicamente para MCADD, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 5. Devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis mesmo os estudos que coletaram retrospectivamente os dados do grupo comparador. Adicionalmente, visando o relato dos desfechos secundários, foram rastreados: (1) estudos prospectivos ou retrospectivos; (2) sem grupo comparador ou com comparador diferente do estabelecido na pergunta PICO; (3) que incluíram ao menos 5 participantes.

Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não incluir pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal; (b) não avaliar os desfechos elencados neste PTC; (c) ter tamanho amostral menor que 5 por grupo (intervenção *vs* comparador); (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas ou sistemáticas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais; e (e) outros idiomas, que não português, inglês e espanhol.

Seleção dos estudos

Foram encontradas 1037 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas (via Mendeley) e elegibilidade por título e resumo, restaram 128 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 7 estudos observacionais. Destes, 6 avaliaram prospectivamente os desfechos primários para pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal; enquanto 1 avaliou retrospectivamente um desfecho secundário. A Figura 1 resume o processo de elegibilidade.

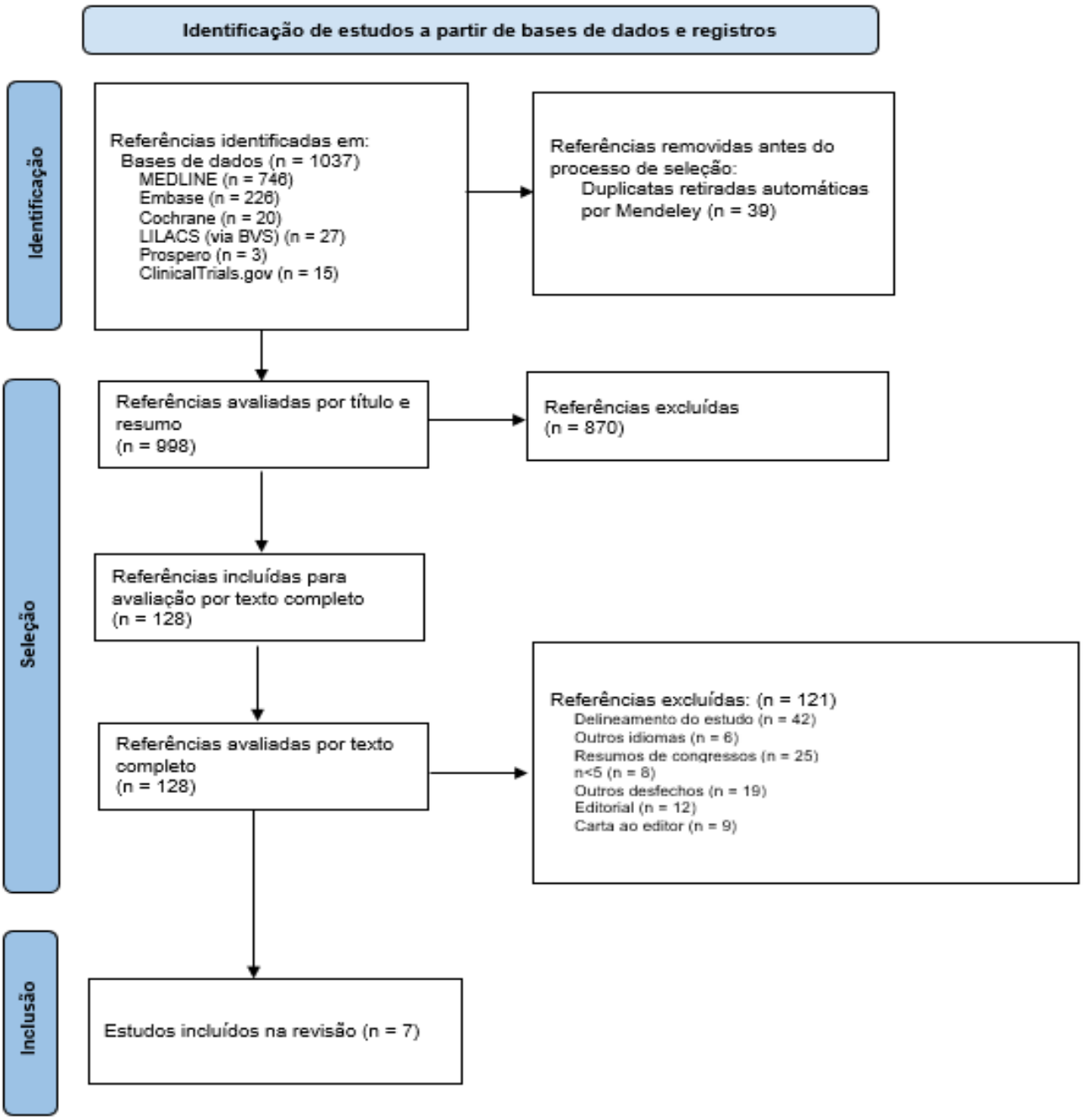


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.

6.3 Caracterização dos estudos

O Quadro 3 mostra as principais características dos estudos incluídos, enquanto o Anexo 1 apresenta uma caracterização mais completa.

Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos (n = 7).

Autores (país)	Delineamento	Grupo triagem neonatal		Grupo comparador		Desfechos avaliados
		Coleta de dados	Características da amostra[a]	Coleta de dados	Características da amostra[a]	
Hoffmann e cols.[36], 2004 (Alemanha)	Observacional	Prospectivo	n = 29	Prospectivo	n = 19, mediana de idade ao diagnóstico: 420 dias (26 – 2950).	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Nennstiel-Ratzel e cols.[37], 2005 (Alemanha)	Observacional	Prospectivo	n = 30 (todos homozigotos para c.985A>G)	Retrospectivo	n = 7 (todos homozigotos para c.985A>G)	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença
Wilcken e cols.[38], 2007 (Austrália)	Observacional	Prospectivo	Coorte 1994-2002 (n = 24), mediana de idade ao diagnóstico: 0,5 meses (0,1–3) + Coorte 2002-2004 (n = 17)	Retrospectivo	Coorte 1994-2002 (n = 35), mediana de idade ao diagnóstico: 16 meses (0,1–93) + Coorte 2002-2004 (n = 5)	Morte; Internações hospitalares; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Joy e cols.[39], 2009 [b] (Austrália)	Observacional	Prospectivo	n = 19, média de idade no estudo: 53,26 meses (± 9,62)	Prospectivo	n = 19, média de idade no estudo: 88 meses (± 23,86)	Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Purevsuren e cols.[40], 2012 (Japão)	Observacional	Prospectivo	n = 8, diagnóstico aos 5 dias de vida.	Prospectivo	n = 7, idade média ao diagnóstico: 1 ano e 3 meses (8 meses – 2 anos e 2 meses)	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Prasad e cols.[32], 2012 (Canadá)	Observacional	Prospectivo	n = 34	Prospectivo	n = 8	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença
Karaceper e cols.[41], 2016 (Canadá)	Observacional	Retrospectivo	n = 43	Retrospectivo	Crianças com resultado verdadeiro-negativo na triagem neonatal (n = 420)	Efeitos adversos da triagem
Total			**n = 204**	–	**n = 100[c]**	–

a. a maior parte dos estudos não apresentou resultados de idade de diagnóstico; b. resultados de coortes iguais (indivíduo identificado por triagem neonatal *vs* indivíduo com diagnóstico sintomático ou de risco), para desfechos diferentes; c. número total de pacientes com MCADD no grupo comparador. No estudo de Karaceper e cols.[41] (n = 420) o grupo comparador é formado por crianças com resultado verdadeiro-negativo na triagem neonatal (análise de desfechos secundários).

6.4 Síntese dos resultados

6.4.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução do número de eventos de morte súbita ou de óbitos por complicações da doença

Cinco estudos apresentaram resultados para esse desfecho e os resultados do corpo de evidências encontram-se no Quadro 4. Os resultados mostram uma maior frequência de morte em pacientes MCADD diagnosticados em fase sintomática. Uma vez que pacientes que apresentam complicações antes dos 7 dias de vida podem não se beneficiar da triagem neonatal, optou-se por excluir esses pacientes da análise. No estudo de Prasad e cols.[32] (2012), no entanto, não foi possível identificar a idade em que os óbitos aconteceram.

Quadro 4. Número de mortes acima de 7 dias de vida para pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal (fase assintomática) e por diagnóstico em fase sintomática.

Estudo	Triagem neonatal		Diagnóstico em fase sintomática	
	Tamanho amostral (n)	Número de óbitos (%)	Tamanho amostral (n)	Número de óbitos (%)
Hoffmann e cols.[36] (2004)	29	0 (0%)	19[a]	2 (11%)
Nennstiel-Ratzel e cols.[37] (2005)	30	2 (7%)	7	1 (14%)
Wilcken e cols.[38] (2007)	24[b] 17[c]	0 (0%) 0 (0%)	35[b,d] 5[c]	4 (11%)[b] 0 (0%)[c]
Purevsuren e cols.[40] (2012)	8	0 (0%)	7	1 (14%)
Prasad e cols.[32] (2012)	34	0 (0%)	8	2 (25%)

a. Dados sobre a apresentação clínica não estavam disponíveis para 1 paciente; b. Coorte de 1994-2002; c. Coorte de 2002-2004; d. inclui participantes diagnosticados por triagem familiar, sem especificar se houve presença de sintomas para todos.

Redução do número de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações

Wilcken e cols.[38] (2007) foi o único estudo que avaliou esse desfecho. Das 24 crianças diagnosticadas pela triagem entre 1998-2002, 10 (42%) foram internadas nos primeiros 4 anos, resultando em 43 internações. Exceto em um caso, as internações foram profiláticas durante doenças intercorrentes ou baixa aceitação da alimentação. Para o grupo não triado (1994-2002; n = 35), foram 22 (63%) crianças que necessitaram de internação, resultando em 74 admissões. No geral, a taxa de admissão para o grupo rastreado foi de 1,8 por criança e para o grupo não rastreado 2,1 por criança. A diferença do tempo de internação não foi significativa entre os grupos (p = 0,44).

Redução da incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar

Seis estudos relataram as complicações apresentadas por pacientes MCADD triados e não triados (diagnóstico em fase sintomática). Alguns autores apresentaram as manifestações da doença sob o termo "crise metabólica". No entanto, as definições do que seria uma crise metabólica e, especialmente, as definições acerca da sua gravidade, diferiram ou não foram descritas pelos autores, dificultando a avaliação conjunta dos resultados. Em Hoffmann e cols.[36] (2004), enquanto os pacientes triados permaneceram assintomáticos, 13/18 pacientes com MCADD diagnosticados em fase sintomática apresentaram crise metabólica, com evolução letal em dois. Outras manifestações clínicas em pacientes com MCADD não triados incluem: atraso no desenvolvimento (3 casos) e convulsões (1 caso). Um paciente apresentou hepatite/anemia, que pode não estar causalmente relacionada à MCADD.

Em Nennstiel-Ratzel e cols.[37] (2005), um dos 30 participantes triados apresentou crise metabólica grave, trata-se de um paciente de 12 meses de idade que apresentou hipoglicemia, letargia e convulsões durante uma infecção viral. Na coorte retrospectiva (n=7), foram registradas três crises metabólicas graves. Os autores descrevem o número de crises metabólicas graves como significativamente menor no grupo triado em comparação com o grupo não triado (Logrank test: $\chi 2$ 7,42; df 1; p = <0,01). No entanto, as limitações na metodologia do estudo exigem que esses resultados sejam analisados com cautela.

Wilcken e cols.[38] (2007) descrevem que na coorte de pelo menos 4 anos de acompanhamento (1994-2002) foram registradas 20 descompensações graves (n = 35; não foram mostradas as idades das crises); entre os pacientes triados foram observadas duas descompensações graves (n = 24; uma antes dos sete dias de vida). O único paciente do grupo triado que manifestou episódio grave depois dos 7 dias de vida foi um menino de 3 anos que perdeu a consciência 2 dias após se recuperar de uma gastroenterite. Entre os casos identificados por triagem neonatal na coorte de 2002-2004 (n = 17), todos eram saudáveis até o momento da avaliação. Entre os 5 casos diagnosticados clinicamente no mesmo período, 3 tiveram descompensações graves (não foram mostradas as idades das crises).

Em Joy e cols.[39] (2009), que avaliaram parte da coorte de Wilcken e cols.[38] (2007), os escores médios ± desvio padrão (DP) de habilidade intelectual geral pelo teste WJIII foram 103,62 ± 11,75 para os pacientes triados e 104,92 ± 14,79 para os pacientes não triados (p=0,809). Apenas 2/25 pacientes (1 de cada grupo) tiveram uma pontuação maior que um DP abaixo da média. Uma diferença significativa foi encontrada entre os grupos rastreados e não rastreados no subteste planejamento (p = 0,003), com o grupo rastreado tendo uma pontuação média maior. Esse teste mede a capacidade de varredura espacial (velocidade no levantamento visual de um campo espacial complicado) e raciocínio sequencial geral.[42] Os escores gerais de comportamento adaptativo também foram semelhantes: 101,58 ± 17,80 para os pacientes triados e 98,37 ± 14,62 para pacientes não triados (p = 0,547). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em qualquer um dos domínios da Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland. Não foram encontradas correlações significativas entre a idade ao diagnóstico e resultado cognitivo ou de comportamento adaptativo.

Em Purevsuren e cols.[40] (2012), o grupo de triagem neonatal (n = 8) não apresentou sintomas da doença e todos permaneciam saudáveis até o momento da análise. Enquanto isso, o grupo de diagnóstico sintomático (n=7) apresentou média de início de sintomas de 1 ano e 3 meses (intervalo: 8 meses – 2 anos e 2 meses), os mesmos valores foram

apresentados para idade de diagnóstico. A hipoglicemia esteve presente nos 5 dos 7 casos com dados disponíveis para o momento do diagnóstico (intervalo: 1 ano – 2 anos e 2 meses). Um paciente apresentou convulsão (1 ano e 4 meses), 2 apresentaram inconsciência (1 ano e 3 meses e 1 ano e 7 meses) e 1 apresentou regressão do desenvolvimento (1 ano e 1 mês). Outros sintomas relatados foram: parada cardiorrespiratória (2 casos; 8 meses e 1 ano), dispneia e má alimentação (1 ano), apneia e vômito (1 ano e 3 meses) e febre (1 ano e 7 meses). Além disso, 3 pacientes apresentaram hiperamonemia (intervalo: 8 meses – 1 ano e 7 meses). As crises metabólicas foram desencadeadas por resfriado comum ou gastroenterite em 5 casos. Como resultado da descompensação metabólica, houve 1 morte súbita, 3 pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento, 1 apresentou deficiência grave e 2 casos evoluíram normalmente.

Em Prasad e cols.[32] (2012), os casos identificados pelos programas de triagem neonatal (n = 34) eram assintomáticos ao diagnóstico e continuavam bem no momento em que os questionários foram enviados. Os 8 casos diagnosticados clinicamente eram sintomáticos com hipoglicemia e alterações sensoriais. Destes, dois casos morreram após apresentarem sintomas clínicos (não foram mostradas as idades de início dos sintomas).

Em resumo, apesar da heterogeneidade das amostras e de outras limitações metodológicas, sugere-se que a triagem neonatal para MCADD leva a redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados. Adicionalmente, o estudo de Joy e cols.[39] (2009) mostra que não parece haver diferenças no funcionamento neuropsicológico entre pacientes triados e não triados.

6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Efeitos adversos da triagem

Em Karaceper e cols.[41] (2016) foram avaliados 43 participantes que receberam resultados falso-positivos da triagem neonatal para MCADD e 420 participantes verdadeiro-negativos para todas as condições triadas. A média de tempo de acompanhamento foi de 49 meses (<1 a 67 meses) na coorte falso positivo e de 48 meses (< 1 a 77 meses) no grupo comparador primário (n = 420). Um segundo grupo comparador (n = 10), que visava controlar confundidores, foi avaliado. O Quadro 5 apresenta os resultados do estudo.

Quadro 5. Taxas de utilização de serviços de saúde por grupo de participantes.

Variáveis (indivíduo/ano)	Grupo falso-positivo (n=43)	Grupo comparador primário (n=420)	Grupo comparador secundário (n=10)
Consultas médicas	10,98	8,44	9,00
< 1 ano de idade	26,1	14,7	18,0
> 1 ano de idade	6,3	6,3	6,6
Consultas emergência	0,60	0,66	0,72

Variáveis (indivíduo/ano)	Grupo falso-positivo (n=43)	Grupo comparador primário (n=420)	Grupo comparador secundário (n=10)
< 1 ano de idade	1,0	0,8	0,9
> 1 ano de idade	0,5	0,6	0,7
Internações	0,15	0,06	0,08
< 1 ano de idade	0,5	0,1	0,2
> 1 ano de idade	0,05	0,04	0,05

Após ajuste para os fatores de confusão (sexo, período de nascimento [janeiro a abril, maio a agosto ou setembro a dezembro], peso ao nascer, idade gestacional, status socioeconômico, status de residência), no primeiro ano de vida, as crianças com resultados falso-positivos tiveram uma taxa significativamente mais alta de consultas médicas (1,42 [IC 95%: 1,21–1,67]) e internações hospitalares (2,32 [IC 95%: 1,22–4,34]) em relação ao grupo de comparação primária; não houve diferença significativa na frequência de consultas de emergência (1,27 [IC 95%: 0,80-2,03]). Não houve diferenças estatisticamente significativas para esses grupos nas crianças com mais de 1 ano de idade.

Os resultados foram semelhantes para os grupos falso-positivo e comparador pareado, com exceção das consultas de emergência durante o primeiro ano de vida, onde as crianças com resultados falso-positivos tiveram uma frequência relativamente menor de visitas ao pronto-socorro (0,81 [IC 95%: 0,52- 1,27]), ainda que esta diferença não tenha sido significativa.

Quando os modelos estratificados por idade foram restritos às crianças com nascimentos a termo, os participantes com resultados falso-positivos tiveram uma taxa estatisticamente significativa mais alta de consultas médicas no primeiro ano de vida (1,35 [IC 95%: 1,13–1,63]) em comparação com o grupo de comparação primária. Ao excluir os resultados do primeiro mês de vida, quando a maioria dos cuidados diagnósticos para crianças com resultados falso-positivos ocorreria, o grupo falso-positivo ainda apresentava taxas mais altas de atendimento médico (1,31 [IC 95%: 1,11–1,57]).

Em resumo, os participantes com resultados falso-positivos da triagem neonatal para MCCAD experimentaram uma frequência significativamente mais alta de consultas médicas e internações, mas não de consultas de emergência, em comparação com participantes verdadeiro-negativos para as condições triadas em Ontário, no primeiro ano da vida. No entanto, os autores não consideraram informações sobre doenças subjacentes além daquelas que fazem parte do painel de triagem neonatal, sendo possível que as diferenças fisiológicas, além as avaliadas no estudo, possam estar associadas aos marcadores bioquímicos utilizados no teste de triagem, influenciando o uso de serviços de saúde durante o primeiro ano de vida.

6.4.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados dos estudos avaliados sugerem que a triagem neonatal por MS/MS para MCADD reduz a morbidade e mortalidade dos pacientes com a doença. No entanto, existem fatores que limitam a comparação entre os estudos, e, portanto, impedem conclusões mais robustas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia.

Os efeitos indesejáveis da tecnologia foram identificados na literatura como um aumento na frequência de consultas médicas e internações no primeiro ano de vida, mas não de consultas de emergência, para pacientes com resultados falso-positivos na triagem neonatal por MS/MS para MCADD em comparação com participantes verdadeiro-negativos para as condições triadas em Ontário, Canadá. Não foram descritas outras repercussões e o estudo apresenta problemas metodológicos, de forma que os resultados não são suficientes para contraindicar a realização da triagem.

6.5 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais e está demonstrado no Quadro 6. As publicações incluídas apresentaram um risco de viés grave a moderado.

Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos.

Estudo Observacional	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio intervenção pretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Hoffmann e cols.[36] (2004)	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Grave[1]
Nennstiel-Ratzela e cols.[37] (2005)	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado[2]
Wilcken e cols.[38] (2007)*	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado[3]
Joy e cols.[39] (2009)*	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico[4]
Purevsuren e cols.[40] (2012)	Crítico	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico[5]
Prasad e cols.[32] (2012)	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado[6]
Karaceper e cols.[41] (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado[7]

*Indicam estudos com a mesma população. [1]Fatores de confusão não medidos e não controlados podem enviesar os resultados. Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [2]Idades grupo controle e intervenção não comparáveis, fatores de confusão não medidos e não controlados. [3]Idades grupo controle e intervenção não comparáveis. [4]Perdas importantes de seguimento semelhante em ambos os grupos. Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [5]Pequeno tamanho amostral. Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [6]Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [7]Estudo não cegado.

6.6 Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Todos os desfechos tiveram certeza de evidência *muito baixa*, principalmente devido às limitações metodológicas. Uma análise completa está disponível no Quadro 7.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico a partir de triagem neonatal ao diagnóstico sintomático na deficiência de acil-coa desidrogenase de cadeia média (MCADD).

Avaliação							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro	Diagnóstico sintomático de MCADD	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Morte súbita ou por complicações da doença												
5	estudo observacional	muito grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	2/142 (1.4%)	10/81 (12.3%)	**RR 0.11** (0.02 para 0.50)	**110 menos por 1.000** (de 121 menos para 62 menos)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações												
1	estudo observacional	grave[d]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	A taxa de internação para o grupo triado foi de 1,8 por participante e 2,1 para o grupo não triado. A diferença do tempo de internação não foi significativa entre os grupos (p = 0,44).				⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar												
6	estudo observacional	muito grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	A triagem neonatal para MCADD leva a redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados. No entanto, não parece haver diferenças no funcionamento neuropsicológico entre pacientes triados e não triados.				⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança; **RR:** Risco Relativo; a. corpo de evidências com alto risco de viés, devido à ausência de controle para fatores de confusão e outros problemas metodológicos; b. Wilcken e colsl.[38] (2007) e Joy e cols.[39] (2009) incluem participantes diagnosticados por triagem familiar e não é possível saber se todos eram sintomáticos. No estudo de Prasad e cols.[32] (2012) não foi possível identificar se foram incluídos eventos de participantes abaixo de 7 anos de idade; c. Pequeno tamanho amostral; d. Risco de viés devido à diferença importante de idade entre os grupos controle e intervenção.

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação da triagem neonatal da MCADD por MS/MS, propôs-se uma análise de custo-utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde.[43,44] As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no Quadro 8 (abaixo). A avaliação econômica, detalhada se encontra no ANEXO II.

Quadro 8. Características principais da avaliação econômica.

População-alvo e subgrupos	Todos os recém-nascidos no país
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-utilidade
Perspectiva do estudo	SUS
Horizonte temporal	77 anos, a atual expectativa média de vida do brasileiro segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)
Taxa de desconto	5 % ao ano.
Escolha dos desfechos de saúde	A frequência de complicações (doença sintomática não fatal e óbitos) naqueles com MCADD, comparando-se os grupos: submetidos a triagem neonatal para a doença e não submetidos a triagem neonatal (prática atual).
Mensuração da efetividade	A efetividade (na forma de utilidade) foi avaliada com base na comparação das frequências das complicações da MCADD nos grupos submetidos a triagem com aqueles não triados para esta doença.
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Anos de vida ajustado por qualidade (QALY)
Estimativa de recursos e custos	Os custos diretos de avaliações ou consultas médicas e de demais profissionais de saúde, de internação na emergência, no setor de internação hospitalar e da reabilitação foram obtidos no DATASUS, SIGTAB, da portaria 981/2014 e da literatura avaliada. Em relação ao custo da triagem com MS/MS, os valores foram fornecidos pela equipe da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, do Ministério da Saúde (CGSH/DAET/SAES/MS).
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	Real (R$).
Método de modelagem	Optou-se por um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com 2 opções de triagem neonatal possíveis. Com ciclos anuais.

Comparadores

Foram definidos 2 grupos de comparação:

a) Recém-nascidos com MCADD que não foram submetidos à triagem neonatal para MCADD (= cenário atual do Programa Nacional da Triagem Neonatal [PNTN]), e que foram diagnosticados a partir de suspeita clínica ou de manifestações clínicas;
b) Recém-nascidos com MCADD identificados em fase assintomática, a partir de triagem neonatal MS/MS.

Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de 77 anos, a expectativa de vida média do brasileiro, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).[45]

Taxa de desconto.

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicou-se taxas de 5% de desconto ao ano.

Desfechos de interesse propostos

Foram utilizados no modelo: morte (significando a morte súbita nos casos sem diagnóstico como morte tendo o diagnóstico da doença por triagem neonatal ou após diagnóstico sintomático), sintomas/complicações não fatais (incluindo sequelas neurológicas severas, sequelas neurológicas leves, desenvolvimento de crises agudas) e estado assintomático.

O estado "sintomas/complicações não fatais" é uma combinação dos padrões de sintomas mais comuns da doença: complicações ou sequelas neurológicas graves; complicações ou sequelas neurológicas leves; e desenvolvimento de crises agudas.

Utilidade

A unidade utilizada no modelo para avaliar a efetividade da triagem neonatal foi de anos de vida ajustado por qualidade (QALY), este cálculo foi obtido multiplicando-se a probabilidade de vida nos estados de saúde no modelo de Markov construído, pela utilidade dos estados, obtidos na literatura.[19,46-49] Estes valores são apresentados no Quadro 9.

As probabilidades para os desfechos pré-estabelecidos foram analisadas e utilizadas no modelo construído. A estrutura do modelo de estados transicionais adotados está representada na figura 2. Para os cálculos utilizou-se o programa TreeAge Pro 2020.

Custos

Não foram encontrados dados dos custos de exames de MS/MS no Banco de Preços em Saúde (BPS) ou em nenhum banco de preços abertos para consulta de caráter público, privado ou misto. Sendo assim utilizou-se a estimativa fornecida pela SAES/MS (no valor de R$ 25,00).

O valor do equipamento não foi incluído nos custos, uma vez que, caso o teste seja incorporado ao SUS, a aquisição do equipamento é de responsabilidade de outras esferas e formas de financiamento público, que é precedida de solicitação da sua inclusão na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis pelo para o SUS (RENEM), junto ao Fundo Nacional de Saúde. O papel filtro, por sua vez, já é regularmente usado na testagem feita atualmente no PNTN do Governo Federal.

Os custos adotados para hospitalizações advindas das complicações não fatais foram obtidos da tabela SUS, TABNET-DATASUS.[50] O valor da consulta de avaliação genética para aqueles que recebem o diagnóstico de MCADD foi extraída da portaria 981/2014.[51]

Pressupostos do Modelo

I. A história natural e possíveis eventos foi considerada semelhante independente do sexo.

II. A literatura indica que as taxas de mortalidade e as morbidades associadas a esta doença variam ao longo do tempo, sendo bem mais altas nos 3 primeiros meses de vida, ocorre uma certa redução nestas entre 3 meses e dois anos e idade. Ao longo da infância e adolescência e assim sucessivamente. Adotou-se, no entanto, para o modelo de Markov (que por definição tem ciclos temporais fixos) taxas médias, relatadas na literatura tanto para mortalidade, quanto para as morbidades associadas.

III. A despeito da complexidade da MCADD, adotou-se o princípio de que os pacientes apresentavam um tipo de padrão de manifestação da doença MCADD: morte, sintomas não fatais (compreendendo complicações ou sequelas neurológicas graves, complicações ou sequelas neurológicas leves, desenvolvimento de crises agudas) e estado assintomático, durante o tempo de cada ciclo.

IV. Assumiu-se que a sensibilidade e especificidade de todos os testes eram semelhantes e próximas de 100% (a probabilidade na testagem de MCADD de verdadeiro positivo foi assumida como sendo 0,99995 e a de falso negativo de 0,00005). Considerou-se ainda o número de falsos positivos desprezível. As taxas adotadas se basearam em Wilcken e cols.[52] (2003) e Hamers e Rumeau-Pichon[53] (2012).

V. Definiu-se que as probabilidades para cada evento não se alteravam ao longo do tempo ou do momento em que ocorriam.

VI. As probabilidades de transição utilizadas foram aquelas encontradas na literatura, no artigo de Insigna e cols.[48] (2002).

VII. As utilidades adotadas foram aquelas encontradas na literatura, na dissertação de Munaretto[49] (2015).

VIII. Os ciclos utilizados no modelo foram de 1 ano, pois os desfechos de maior interesse no modelo foram em sua maioria reportados como taxas de ocorrência ao longo de 1 ano.

IX. Para os custos adotou-se uma distribuição gama, para as probabilidades e utilidades uma distribuição beta.

Quadro 9. Parâmetros de interesse (epidemiologia, utilidade, probabilidades de quadros clínicos e custo.

Variável-Parâmetro	Valor	Fonte
Epidemiologia		
Prevalência MCADD global máxima	1:10.000 = 10 por 100 mil	12,48
Prevalência MCADD global mínima	1:27.000 = 3,7 por 100 mil	12,48
Utilidade p.cálculo de Anos de vida ajustado por qualidade (QALY)		
Utilidade_assinto (quadro assintomático)	0,98	49
Utilidade_seq_leve (quadro neurológico leve)	0,70	49
Utilidade_seq_severa (quadro neurológico grave)	0,58	49
Utilidade_crise_metabol (crise metabólica)	0,76	49
Utilidade quadro sintomático*	0,64	*
Probabilidades		
Dando neurológico grave sem detecção precoce	0,078	23,47,48
Dando neurológico leve sem detecção precoce	0,078	23,47,48
Quadro agudo apenas sem detecção precoce	0,738	23,47,48
Sintomas (em geral) sem detecção precoce	0,43	12,23,47,48
Ser assintomático sem detecção precoce	0,378	23,47,48
Morte sem detecção precoce	0,24	23,47,48
Dano neurológico grave com diagnóstico na triagem neonatal	0	23,47,48
Dano neurológico leve com diagnóstico na triagem neonatal	0	23,47,48
Quadro agudo apenas, com diagnóstico na triagem neonatal	0,09	23,47,48
Ser assintomático com diagnóstico na triagem neonatal	0,88	23,47,48
Morte com diagnóstico triagem neonatal	0,03	23,47,48
Exames		
Valor do exame para MCADD para **MS/MS** no espectrômetro de massas (para a primeira e segunda coleta para MCADD)	25,00	SAES/MS

Obs.: no caso dos exames realizados por MS/MS considerou-se os mesmos valores (custos) para as confirmações diagnósticas
*para esta utilidade, em particular, não encontrada desta forma na literatura, utilizou-se arbitrariamente uma média ponderada daquelas de quadros neurológicos leves e graves e manifestações agudas (ponderados de acordo com a probabilidade de ocorrência de cada um)

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade (utilidade). Uma análise de sensibilidade, conduzida através de uma simulação de Monte Carlo, no TreeAge, foi realizada a fim de verificar possíveis mudanças no Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) final.

Análise de sobrevida

Além do modelo de Markov, descrito acima. Construiu-se uma análise de sobrevida a partir de duas coortes hipotéticas, fixas e fechadas, paralelas. Uma delas acompanhou recém-nascidos triados para MCADD num programa de triagem neonatal e, outra delas, acompanhou crianças não submetidas à triagem neonatal para MCADD (situação atual do

programa brasileiro de triagem neonatal), nesta segunda aqueles com MCADD irão a óbito sem identificação da doença ou após a identificação por surgimento de sintomas clínicos associados.

Cada uma das coortes conta com uma população inicial de 10 milhões de recém-nascidos (esta população foi definida por ser aproximadamente o equivalente a 10 anos de 2 milhões de nascidos vivos). Ambas foram seguidas ao longo de 10 anos. A taxa de prevalência de MCADD utilizada foi de 3,7 por 100 mil nascidos vivos (QUADRO 10). As taxas de mortalidade adotadas nesta análise, variaram de acordo com o tempo de vida, foram escolhidos dois períodos de vida: entre o nascimento e os 2 anos de vida; entre 2 anos+1 dia e os 10 anos de idade. Todos estes dados foram extraídos da literatura e estão descritos no QUADRO 10.

Ao final quantificou-se o número total de óbitos que seriam evitados, no referido intervalo de tempo a partir da triagem neonatal, assim como o custo investido por óbito evitado. Para esta análise não foram considerados riscos concomitantes ou outras causas de morte, assumiu-se que apenas ocorreriam óbitos por MCADD.

Resultados

De acordo com o modelo de Markov e a análise empreendida, o custo da triagem por MS/MS para MCADD foi de R$ 1.952,88 (QUADRO 10), havendo um incremento de cerca de R$ 1.949 em comparação com a não-realização da triagem neonatal para esta doença, no entanto, a efetividade comparada da triagem por MS/MS foi superior à estratégia de não triar esta doença, mais do que o dobro daquela associada à não-triagem, havendo um incremento de cerca de 78 pontos nesta. Por fim, a RCEI encontrada foi de R$ 24,99/QALY.

Quadro 10. Razão de custo-efetividade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER) entre as opções de triagem avaliadas.

Rank	Estratégia	Custo (R$)	Custo incremental (R$)	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	ICER
Não-dominado						
1	**Sem Triagem MCADD (atual)**	3,55	0	75,46	0	0
2	**Triagem MCADD por MS/MS**	1.952,88	1.949,33	153,45	77,99	R$ 24,99/QALY

A FIGURA 2 representa a comparação dos dois cenários de triagem neonatal avaliados. Esta indica de forma clara que a triagem de MCADD por MS/MS é custo-efetiva dentro do cenário avaliado. A simulação de Monte Carlo, realizada para análise de sensibilidade, resultou numa curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade *versus willingness-to-pay* (Figura 2) favorável à triagem por MS/MS para MCADD.

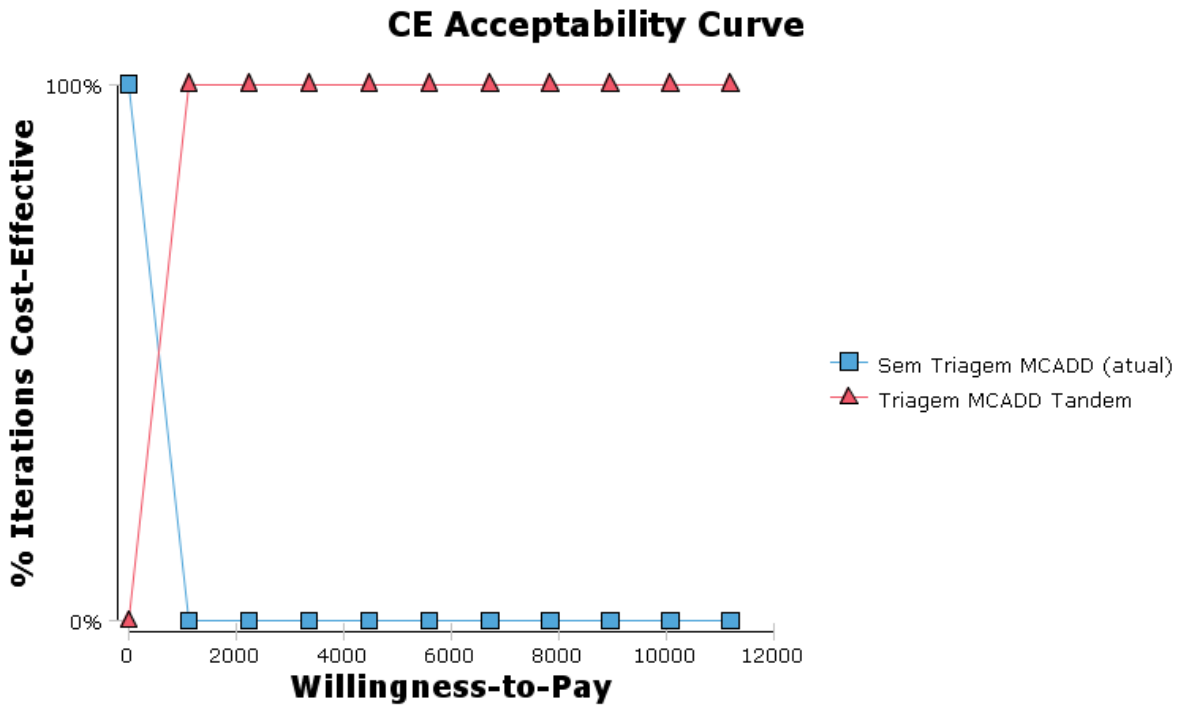


Figura 2. Curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade/CE (utilidade) em contraponto ao Willingness-to-pay (através de uma simulação de Monte Carlo).

Ao analisarmos, por sua vez, a análise de sobrevida realizada (Figura 3, abaixo), observa-se que a diferença no número de óbitos que ocorrem nas coortes hipotéticas, ao longo de 10 anos, ou seja, o número de óbitos evitados com a triagem para MCADD é de 238 crianças. Isso se traduz, num custo por indivíduo salvo de R$ 105.045,90 ao ano, por cada vida salva, ou ainda, a um gasto mensal por vida salva, de R$8.753,83 nos 10 anos projetados, sem computar-se nesta estimativa qualquer tipo de custo salvo.

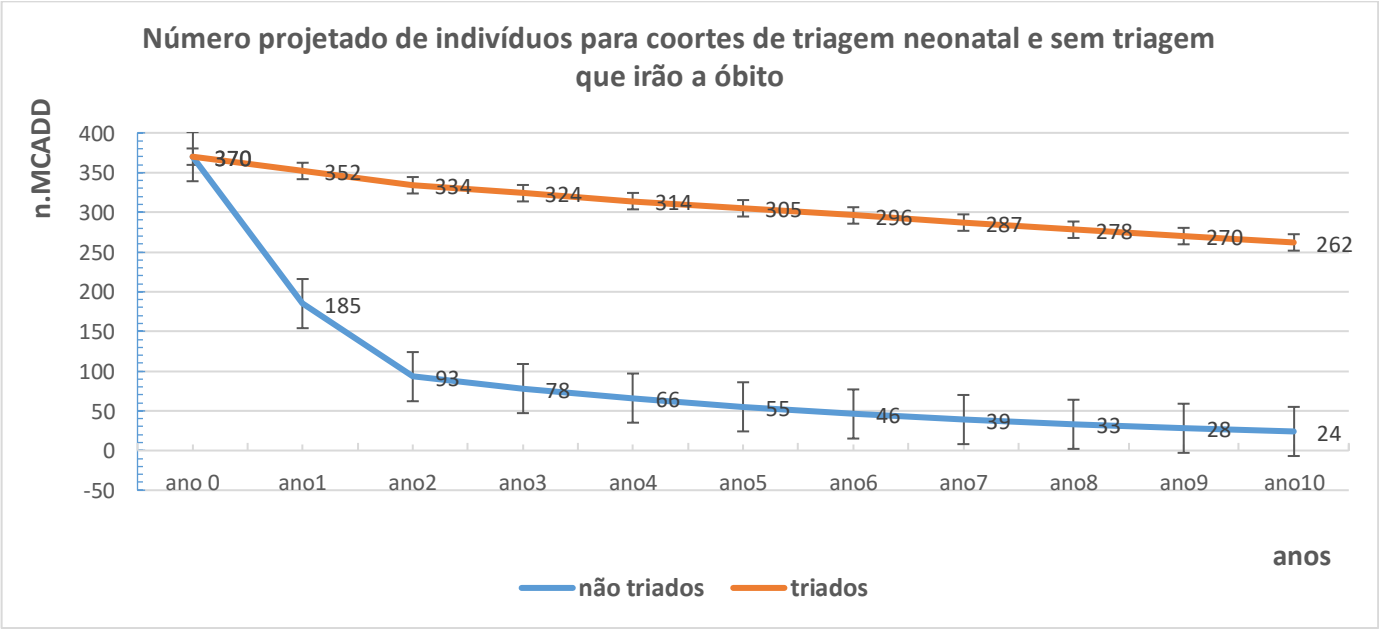


Figura 3. Número projetado de indivíduos das coortes de triagem neonatal e clinicamente identificadas que irão evoluir a óbito em 10 anos de seguimento.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

Foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do referido teste ao longo de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário (AIO), do Ministério da Saúde.[54] A análise de impacto orçamentário detalhada se encontra no ANEXO III.

Segundo o IBGE, em 2021 o Brasil teve 2.673.913 nascidos vivos, sendo a taxa de natalidade estimada no mesmo ano de 13,79/1mil habitantes.[45] Ainda, segundo dados do MS são submetidos aos testes de triagem neonatal anualmente, cerca de 80% dos nascidos vivos no país[55], segundo esta mesma fonte, em 2020 foram testados cerca de 2,4 milhões de recém-nascidos (RNs) no país.[55]

Além do cenário atual, foi inicialmente construído mais um cenário alternativo, para a triagem neonatal para MCADD (MS/MS).

Foram feitas estimativas da seguinte forma:

1) A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;

2) No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta se iniciaria em 60% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 10% anualmente e atingindo 100% desta no 5º ano.

3) A população inicial a ser atingida foi calculada como 60% de cerca de 2,6 milhões de nascidos vivos.

4) Acrescentou-se sobre este número inicial estimado a possibilidade de demandas adicionais: pais de crianças que não realizaram a triagem no período neonatal (mas com menos de 2 anos de idade) de 10%, acrescido de 10% de migração daqueles que faziam teste na saúde suplementar e mais 10% de judicialização, tendo sido assim a população inicial estimada em 2.028.000 recém-nascidos.

5) A realidade atual de inexistência de testagem de MCADD gera um custo anual em teste de triagem que foi assumido como zero. Mas a não identificação de indivíduos com MCADD, gera, por sua vez, custos de internação para elucidação diagnóstica, para tal assumiu-se um valor anual em torno de R$ 20 mil, baseado na internação em emergência e em hospital de pacientes com MCADD, sintomáticos.

Resultados

O QUADRO 11 (a seguir) mostra os resultados da análise de AIO empreendida, considerando-se apenas triagem para MCADD.

A triagem para MCADD por MS/MS ao longo de 5 anos, com custos evitados (referentes às possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida), este valor seria cerca de R$ 288 milhões, um dispêndio anual médio de cerca de R$ 57 milhões com a realização desta.

Ressalta-se ainda que os custos evitados foram abordados de forma conservadora na análise, sendo possivelmente, maiores e há que se considerar ainda que neste tipo de análise de impacto orçamentário, o custo de óbitos evitados não é computado.

Quadro 11. Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrometria de massas em tandem (MS/MS) apenas para MCADD, com e sem custos evitados.

	População testada	Situação atual, sem triagem MCADD (apenas com custo de triagem)	Situação atual, sem triagem MCADD (com custos gerados por MCADD sintomáticos)	Cenário triagem por MS/MS para MCADD (sem custos evitados)	Cenário espectrometria de massas para MCADD (com custos de internações evitados)
2023 (novo teste 60%)	2.028.000	R$ 0,00	R$ 19.000,00	R$ 50.700.000,00	R$ 50.681.000,00
2024 (novo teste 70%)	2.157.995	R$ 0,00	R$ 19.950,00	R$ 53.949.875,00	R$ 53.929.925,00
2025(novo teste 80%)	2.296.322	R$ 0,00	R$ 20.500,00	R$ 57.408.050,00	R$ 57.387.550,00
2026 (novo teste 90%)	2.443.517	R$ 0,00	R$ 21.450,00	R$ 61.087.925,00	R$ 61.066.475,00
2027 (novo teste 100%)	2.600.146	R$ 0,00	R$ 22.500,00	R$ 65.006.055,14	R$ 64.983.555,14
Em 5 anos	**11.525.980**	**R$ 0,00**	**R$ 103.400,00**	**R$ 288.151.905,14**	**R$ 288.048.505,14**

Solicitação de informações adicionais: Durante a apreciação inicial da matéria, os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, solicitaram informações adicionais para subsidiar a Recomendação Preliminar da Comissão a respeito deste Relatório de Recomendação, para esclarecimento dos seguintes pontos: a) como se dá a composição do custo de 25 reais do teste de triagem por espectrometria de massas em tandem, se engloba outros custos além da aquisição do kit, se haveria economia na incorporação do teste para outras doenças e porque apenas avaliar sua incorporação apenas uma das muitas doenças que poderiam ser beneficiadas na triagem neonatal por meio deste método e imputar neste valor o custo referente ao envio das amostras em papel filtro aos centros que realização o exame; b) realização de novos cenários na análise de impacto orçamentário, considerando o número de laboratórios capacitados para a realização do teste caso este seja incorporado e apresentar tal análise também para a migração da triagem para a fenilcetonúria (substituição do método atual de imunofluorimetria), considerando a possibilidade de economia em caso de ampliação do uso; c) a avaliação concomitante da triagem neonatal por meio da espectrometria em tandem para a homocistinúria, apontada como custo-efetiva para incorporação do mesmo método.

Para os pontos supracitados, apresentam-se as informações a seguir:

a) Sobre a composição do custo do teste incluindo o envio das amostras aos centros: foram solicitados, via e-mail, esclarecimentos da área técnica (Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados) da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS). De acordo com as informações recebidas pela Secretaria-Executiva da Conitec:

> *"[...] há dificuldades de imputar esse valor, pois a logística de envio de amostras não tem destinação de recurso federal. No modelo implantado, hoje no PNTN, essa logística é financiada por estados e/ou municípios, a depender dos acordos locais. Inclusive cada estado adota uma modalidade diferente na logística dessas amostras. Outro ponto a ser considerado é que os estados que realizam essa logística através dos Correios estão passando por um processo de modificação da modalidade de envio imposta pela EBCT, tornando obrigatório o SEDEX como modalidade de envio, o que irá acarretar em custos bem elevados para a realização dessa logística. Estamos pleiteando reunião de entendimento com os Correios para trabalharmos nessa demanda. Mas, de qualquer forma, ressaltamos que o valor da logística não está atrelado ao valor do procedimento, conforme explicitado acima."*

b) Sobre realização de novos cenários na análise de impacto orçamentário, foram calculados e apresentados a seguir:

Além do cenário atual, foram construídos mais dois cenários alternativos, para a triagem neonatal para MCADD (MS/MS).

Foram feitas estimativas da seguinte forma:

1) A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;
2) No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta se iniciaria em 60% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 10% anualmente e atingindo 100% desta no 5º ano.
3) A população inicial a ser atingida foi calculada como 60% de cerca de 2,6 milhões de nascidos vivos.
4) Acrescentou-se sobre este número inicial estimado a possibilidade de demandas adicionais: pais de crianças que não realizaram a triagem no período neonatal (mas com menos de 2 anos de idade) de 10%, acrescido de 10% de migração daqueles que faziam teste na saúde suplementar e mais 10% de judicialização, tendo sido assim a população inicial estimada em 2.028.000 recém-nascidos.
5) A realidade atual de inexistência de testagem de MCADD gera um custo anual em teste de triagem que foi assumido como zero. Mas a não identificação de indivíduos com MCADD, gera, por sua vez, custos de internação para elucidação diagnóstica, para tal assumiu-se um valor anual em torno de R$ 20 mil, baseado na internação em emergência e em hospital de pacientes com MCADD, sintomáticos.

6) As estimativas dos valores da testagem em tandem (MS/MS) e do teste atualmente feito para PKU, foram fornecidas pela SAES/MS.
7) A prevalência adotada para MCADD foi 3,7:100.000 e a para PKU foi 1:25.000, estas taxas foram utilizadas para calcular a 2ª testagem necessária para a confirmação das doenças. No caso da MCADD foi também utilizada para calcular os custos gerados por aqueles não identificados ao nascer.

Resultados

O QUADRO 12 (a seguir) mostra os resultados da nova análise de AIO empreendida, considerando-se que a triagem de PKU fosse também feita por MS/MS e não por imunofluorimetria.

A triagem para MCADD por MS/MS descontados apenas os custos das internações evitadas com a identificação precoce daqueles com esta doença pela triagem, ficaria em cerca de R$ 288 milhões ao longo de 5 anos, sendo a média anual aproximadamente R$ 57 milhões.

No entanto, considerando que a triagem por fenilcetonúria (PKU), hoje realizada por imunofluorimetria, com a adoção da triagem por MS/MS, poderia ser feita por esta última metodologia, sem que com isso houvesse acréscimo no gasto do exame realizado para MCADD (ou seja, o mesmo teste, triaria ao mesmo tempo MCADD e PKU) haveria uma economia adicional advinda dos custos salvos pela não realização da imunofluorimetria para PKU.

Assim, ao considerar-se a triagem neonatal por MS/MS para MCADD e PKU ao longo de 5 anos, com todos os custos evitados (possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida e utilização da imunofluorimetria como método da triagem para a fenilcetonúria), este valor seria cerca de R$ 222 milhões, resultando num dispêndio anual médio de cerca de R$ 44 milhões, ou seja, uma economia média anual adicional de 13 milhões apenas com a inclusão da triagem de PKU na mesma metodologia utilizada para triagem de MCADD.

Quadro 12. Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para MCADD, com e sem custos evitados (incluindo-se a economia com a substituição da triagem de PKU por imunofluorimetria).

	População testada	Situação atual, sem triagem MCADD (apenas com custo de triagem)	Situação atual, sem triagem MCADD (com custos gerados por MCADD sintomáticos)	Custos da triagem para PKU, com a triagem atualmente realizada.	Cenário triagem por MS/MS para MCADD (sem custos evitados)	Cenário espectrômetro de massas para MCADD (com custos de internações evitados)	Cenário espectrômetro de massas para MCADD (com custos de internações evitados e economia com a substituição da triagem de PKU por imunofluorimetria)
1º ano (novo teste 60%)	2.028.000	R$ 0,00	R$ 19.000,00	R$ 10.296.414,00	R$ 50.700.000,00	R$ 50.681.000,00	R$ 40.384.586,00
2º ano (novo teste 70%)	2.157.995	R$ 0,00	R$ 19.950,00	R$ 11.686.068,00	R$ 53.949.875,00	R$ 53.929.925,00	R$ 42.243.857,00
3º ano (novo teste 80%)	2.296.322	R$ 0,00	R$ 20.500,00	R$ 12.854.676,00	R$ 57.408.050,00	R$ 57.387.550,00	R$ 44.532.874,00
4º ano (novo teste 90%)	2.443.517	R$ 0,00	R$ 21.450,00	R$ 14.723.868,00	R$ 61.087.925,00	R$ 61.066.475,00	R$ 46.342.607,00
5º ano (novo teste 100%)	2.600.146	R$ 0,00	R$ 22.500,00	R$ 16.196.256,00	R$ 65.006.055,14	R$ 64.983.555,14	R$ 48.787.299,14
Em 5 anos	11.525.980	**R$ 0,00**	**R$ 103.400,00**	**R$ 65.757.282,00**	**R$ 288.151.905,14**	**R$ 288.048.505,14**	**R$ 222.291.223,14**

PKU- fenilcetonúria. Obs: taxa de prevalência de MCADD e PKU utilizadas foram, respectivamente 3,7:100.000 e 1:25.000.

c) Sobre a avaliação concomitante da triagem neonatal, por meio da espectrometria em tandem, para a homocistinúria, informa-se que foi encaminhada à Secretaria-Executiva da Conitec, pela área técnica da SAES, Nota Técnica com subsídio de informações e solicitação de elaboração de estudos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (parecer técnico-científico, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário). A demanda a ser avaliada pela Conitec deverá obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017.

8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Fez-se uma busca por recomendações acerca do uso de MS/MS em sangue seco colhido em papel-filtro para triagem neonatal de MCADD por outras instituições e agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). A seguir uma análise das recomendações identificadas:

Foi encontrado um relatório de avaliação da tecnologia em saúde desenvolvido pelo *Ministerio de Salud Pública da República Oriental do Uruguay* que discorre sobre a decisão favorável de incorporar a MCADD no programa nacional de triagem neonatal.[56] Um resumo apresentado no XII *Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal* (SLEIMPN) descreveu os resultados do programa de triagem neonatal no Uruguai, incorporado como programa piloto em 2009 e, como mandatório, em 2013. Desde 2009, 6 casos verdadeiro-positivos foram identificados. Atualmente os pacientes triados são acompanhados por um programa protocolar e nenhum caso apresentou algum tipo de descompensação.[57]

Além deste, foi identificado um documento com recomendações para a expansão da triagem neonatal da *Haute Autorité de Santé* da França de junho de 2011, o qual visou a implementação progressiva da triagem para MCADD, uma vez que previam que a expansão da triagem neonatal irá prevenir 5 mortes a cada ano e sequelas neurológicas de 2 crianças abaixo de 5 anos de idade, com custo-efetividade abaixo de €10.000,00 por ano de vida e por qualidade de vida ajustada a anos de vida ganhados (QALY).[58] Em relação ao Reino Unido, a Universidade de Sheffield concluiu que a adição de MCADD no programa nacional de triagem neonatal de PKU resultaria em uma economia de €17.298,00 para cada coorte de 100.000 neonatos selecionados, levando a um ganho incremental médio de 57,3 anos de vida.[27]

Foi identificado um relatório da *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment,* atual *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), de março de 2006, que descreve uma revisão sistemática da literatura na qual foram avaliados dados clínicos e econômicos da MCADD, com a conclusão de que a triagem neonatal resulta em maior QALY, menor morbidade e mortalidade comparada a pacientes que não a realizaram. Já a análise econômica realizada pela mesma agência concluiu que a triagem neonatal é custo-efetiva, quando o custo por QALY for US$50.000,00; uma análise anterior com dados canadenses apresentou uma razão de custo-efetividade por QALY de US$20.000,00.[59]

Não foram encontrados documentos de agências oficiais da Holanda, entretanto uma tese relata que a MCADD foi incluída no programa nacional de triagem neonatal em 2007 e anteriormente a essa data, apenas pacientes com alterações clínicas ou com familiares já com diagnóstico eram testados. Desde o início da triagem neonatal, o diagnóstico é geralmente realizado no recém-nascido ainda assintomático.[60] Além disso, um artigo que avaliou a custo-efetividade da implementação da triagem neonatal para MCADD na Holanda concluiu que o rastreio gera uma relação custo-efetividade incremental dentro dos limites aceitos para intervenções custo-efetivas, mesmo após análise de sensibilidade.[61] Por fim, também não foram encontrados relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde da Austrália, entretanto um estudo retrospectivo que comparou os custos dos cenários com e sem triagem neonatal para MCADD concluiu que nos primeiros quatro anos de vida, os pacientes triados gastam, em média, US$ 1.297,00 por ano em internação, idas ao pronto-socorro e consultas ambulatoriais, frente a US$ 1.796,00 gastos por ano com crianças com diagnóstico clínico.[28]

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, seguem informações encontradas acerca da tecnologia "Espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da eficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia media (MCADD)".

Com o intuito de realizar o Monitoramento do Horizonte Tecnológico de dispositivos de triagem neonatal por espectrometria de massa em tandem em sangue seco, colhido em papel filtro, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados do *Clinical Trials*[2], Cortellis[3], *Espacenet*[4], *Patentscope*[5].

Em complemento foram realizadas buscas no site do FDA, afim de se obter dados dos testes com registros sanitários vigentes.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: ""*Tandem Mass Spectrometry AND Screening newborn*", "*Mass Spectrometry-Mass Spectrometry AND Screening newborn*", "*Tandem Mass Spectrometry AND Screening neonatal*", "*Mass Spectrometry-Mass Spectrometry AND Screening neonatal*", "*MCAD Deficiency AND Screening newborn*" e "*MCAD Deficiency AND Screening neontal*".

Tipos de Filtros:

a- Clinical Trials
   I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting e Completed;
   II. Study Type: Interventional (Clinical Trials);

[2] CLINICAL trials. Database, 2021. Disponível em: < https://www.clinicaltrials.gov/>. Acesso em 22 de agosto de 2022.
[3] CLARIVATE analytics CORTELLIS, 2022. Disponível em: < https://www.cortellis.com>. Acesso em 22 de agosto de 2022.
[4] ESPACENET. Patent Search, 2022. Disponível em: < https://worldwide.espacenet.com>. Acesso em 23 de agosto de 2022.
[5] PATENTSCOPE. Wipo IP Portal, 2021. Disponível em: < https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 24 de agosto de 2022.

III. Study Phase: Phase 2, 3 e 4

b- Cortellis (Clinical Trials)

I. Phase: Phase 2 e 3

c- Cortellis (Patent)

I. Patent Type: Product

No Quadro 12 são apresentadas as tecnologias encontradas, bem como informações quanto aos seus registros sanitários ANVISA e FDA, conforme pertinentes.

Quadro 13. Dados encontrados sobre a tecnologia MS/MS para detecção de MCADD.

Modelo	Fabricante	ANVISA	Representante legal	FDA	Características
QSight MD Screening Systems	Perkin Elmer, Inc	10298910140	Perkinelmer do Brasil Ltda	510 (K) Isento	Triagem expandida de espectrometria de massa de alto rendimento. Utilizado com os kits MSMS NeoLSD e NeoBase 2
QSight 225 MD UHPLC		10298910148			Opção para testes de nível 2, por meio de um único cartão de sangue seco. Utilizado com os kits MSMS NeoLSD e NeoBase 2

Fonte: CLINICAL TRIALS, CORTELLIS, ANVISA[6] e FDA 2022[7].

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MCADD é uma doença rara, grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam no primeiro ano de vida em decorrência de períodos de jejum ou outras situações que envolvem estresse metabólico. Seu tratamento tem como principal objetivo a prevenção do desenvolvimento de déficit cognitivo e de morte súbita, através de alimentação frequente e da ingestão adequada de calorias, e da prevenção de situações de catabolismo (inclusive de episódios infecciosos).[9,10] A interpretação da evidência disponível deve levar esses fatos em consideração, como abaixo exposto.

Foram incluídos 6 estudos observacionais que avaliaram os desfechos primários elencados neste parecer (exceto qualidade de vida), com evidência de benefícios da triagem neonatal para MCADD para todos eles. Os estudos descrevem maior frequência de morte súbita ou por complicações da doença em pacientes com diagnóstico na fase sintomática em todos os estudos incluídos. Isso foi observado para a frequência de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações, sem diferença significativa entre os grupos para tempo de internação. Com relação à incidência de

[6] ANVISA. Consulta – produtos para a saúde, 2022. Disponível em: < https://consultas.anvisa.gov.br>. Acesso em 23 de agosto de 2022.

[7] FDA. Medical Devices, 2022. Disponível em: < https://www.fda.gov/medical-devices>. Acesso em 24 de agosto de 2022.

complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos. Para citar alguns exemplos, Hoffmann e cols.[36] (2004) descrevem que, enquanto no grupo triado não há relato de crise metabólica, no grupo dos pacientes não triados, 13/18 apresentaram crise metabólica, 3/18 atraso no desenvolvimento e 1/18 crise convulsiva. Purevsuren e cols.[40] (2012) também apresentam resultados semelhantes: grupo de triagem neonatal (n=8) sem sintomas da doença *vs* apenas 2/7 casos com diagnóstico sintomáticos evoluíram normalmente, sendo que os demais apresentaram hipoglicemia, crises convulsivas, parada cardiorrespiratória ou apneia.

Com relação aos efeitos adversos da triagem, avaliado em apenas 1 estudo, os participantes com resultados falso-positivos experimentaram uma frequência significativamente mais alta de consultas médicas e internações no primeiro ano de vida, mas não de consultas de emergência, em comparação a participantes com resultados verdadeiro-negativos da triagem neonatal. Não foram descritas outras repercussões, de forma que os resultados não são suficientes para contraindicar a realização da triagem.

De acordo com os autores dos estudos incluídos, a triagem neonatal por MS/MS permitiu a detecção precoce de MCADD e, portanto, o manejo profilático para essas crianças foi realizado de maneira mais adequada e oportuna durante situações de estresse metabólico, como febre, infecção viral e outros procedimentos médicos. É importante ressaltar que a tomada de decisão definitiva sobre a expansão dos programas de triagem neonatal também requer informações sobre os resultados potenciais do tratamento precoce dessas condições por meio de estudos de acompanhamento de crianças identificadas a partir do momento da instalação da ampliação do programa. Além disso, conforme mencionado por Wilcken e cols.[38] (2007), e levado em consideração na avaliação do risco de vieses, quão comparáveis são os pacientes diagnosticados clinicamente ou por triagem em termos de genótipo e fenótipo bioquímico ao longo dos estudos incluídos é de difícil avaliação, também por diferenças no tempo de seguimento entre os grupos.

Assim, a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção da MCADD reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico em fase sintomática. Esses resultados são baseados em evidências de certeza *muito baixa*, conforme revelado pela avaliação GRADE.

A avaliação econômica empreendida indica que o custo efetividade (utilidade) da tecnologia de R$ 1.952,88/153,45, resultando em 12,73, com uma RCEI de R$ 24,99/QALY. Valor este muito inferior àquele proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (que é de 3 vezes o valor do Produto Interno Bruto per capita), sendo o ganho oferecido àqueles com MCADD muito relevante, posto que há um incremento relevante em anos de vida associados à melhor qualidade de vida. Não ocorre apenas um acréscimo nos anos de vida ajustados por qualidade de vida com a adoção desta tecnologia, a um custo incremental baixo (R$ 1.949,00). Existe também uma redução relevante no número de óbitos, a análise de sobrevida realizada indica que ao longo de 10 anos de uso de MS/MS para o diagnóstico neonatal de MCADD, cerca de 240 crianças terão óbito evitado.

Com o diagnóstico precoce, estas crianças sobrevivem e têm grandes probabilidades de se desenvolverem normalmente do ponto de vista neuropsicomotor, sem sequelas, se tornando adultos produtivos, sem que seja ainda

necessário para estas, nenhum tipo de suplementação alimentar ou tratamento medicamentoso. Um ganho relevante para a sociedade como um todo.

A análise de impacto orçamentário, por sua vez, indica que a testagem para MCADD por MS/MS, ao longo de 5 anos, com custos evitados (possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida e utilização da imunofluorimetria como método da triagem para a fenilcetonúria), este valor seria cerca de R$ 222 milhões, resultando num dispêndio anual médio de cerca de R$ 44 milhões, ou seja, uma economia média anual adicional de 13 milhões apenas com a inclusão da triagem de PKU na mesma metodologia utilizada para triagem de MCADD. Ressalta-se ainda, que os custos evitados foram abordados de forma conservadora na análise, sendo possivelmente bem maiores. Há que se considerar ainda que neste tipo de análise de impacto orçamentário, o custo de óbitos evitados não é computado e os ganhos advindos para a sociedade, através da produtividade das crianças com MCADD que detectadas precocemente, que se tornaram adultos plenamente produtivos, não são também aqui avaliados.

Por fim, ressalta-se que tão importante quanto à inclusão da triagem neonatal com MS/MS para a detecção da MCADD é a correta orientação por equipe especializada do tratamento adequado a fim de evitar as complicações da doença.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 05 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS), para a detecção da deficiência de MCADD. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a detecção precoce por triagem neonatal da MCADD é eficaz, segura e custo-efetiva, estando de acordo com os critérios estabelecidos na Lei Nº 14.154, de 26 de maio de 2021, que dispõe sobre a ampliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública n° 70 ficou vigente no período entre 25/10/2022 e 14/11/2022. Foram recebidas 10 contribuições, sendo 4 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 6 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes: a primeira contém questões sobre características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta. Trata-se de um

formulário estruturado em cinco blocos de perguntas: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

a) leitura de todas as contribuições,

b) identificação e categorização das ideias centrais, e

c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Todas as contribuições (N=4; 100%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de incorporar a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) no SUS. Nenhum anexo foi enviado.

Perfil dos participantes

Os participantes eram igualmente divididos entre pessoa física (n=2; 50%) e representantes de organização da sociedade civil (n=2;50%). Todos os participantes eram do sexo feminino e autodeclarados brancos (N=4; 100%). Dois participantes residiam na região sudeste (n=2; 50%), um na região sul (1; 25%) e um na região nordeste (1;25%). Predominou a participação de contribuintes na faixa etária de 40 a 59 anos (3; 75%), enquanto apenas um participante apresentava 60 anos ou mais (1; 25%).

Contribuições acerca da Recomendação da Conitec

Todos os participantes (N=4; 100%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável para a incorporação da triagem neonatal de MCADD no SUS. As alegações foram as seguintes:

"O diagnóstico precoce é determinante para a boa evolução, diminuindo a morbidade e o risco de morte. Com orientações precoces mínimas, após o diagnóstico, podemos modificar a evolução natural da deficiência."

"Devido à lei 14.154, de 26/05/2021, que prevê a inclusão da TNA (sic) *para os EIM* (sic)*, conforme a etapa 2 esta pesquisa deveria entrar em conjunto com os demais exames de espectrometria de massas, já que o kit comercial disponível testa 38 doenças ao mesmo tempo, não tendo como separá-las."*

"MCADD trata-se de patologia que causa graves consequências neurológicas, hepáticas e metabólicas nos primeiros dias de vida, frequentemente evoluindo para a morte. Dados da literatura demonstram eficácia da triagem neonatal no diagnóstico precoce, reduzindo as comorbidades em grande parte dos casos."

Contribuições acerca das evidências clínicas

Três (75%) participantes contribuíram nessa categoria, destacando os benefícios clínicos da triagem neonatal para MCADD. Nenhuma contribuição solicitou ou trouxe conteúdo que demandasse alteração do texto do relatório.

"Os benefícios da triagem por MS/MS superam os custos e, que os benefícios líquidos eram significativos cenários, com várias premissas subjacentes e bem conservadoras e contribuiria com a redução da mortalidade infantil no Brasil. Ou seja, é mais eficiente e barato tratar desde o nascimento."

"A Espectrometria de massa em Tandem é o padrão-ouro com teste de diagnóstico para Deficiência de MCADD. o Protocolo técnico foi explícito."

"Foram bem descritas no Protocolo de incorporação tecnológica."

Contribuições acerca da Avaliação econômica

As contribuições acerca da avaliação econômica trouxeram questionamentos sobre o custo dos testes (R$ 25,00), que, segundo os participantes, estaria abaixo do custo real. Destaca-se, no entanto, que o valor usado foi estabelecido pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, considerando os custos com insumos e custos médios de operação do equipamento, por amostra triada. Não cabendo, neste momento, revisões na avaliação econômica realizada.

"O diagnóstico precoce modifica muito a morbidade e consequentemente o gasto público."

"O valor unitário de R$ 25,00 não paga pelo custo do exame ao considerar todo fluxo do teste do pezinho ampliado. O valor mínimo por exame unitário (TANDEM) ficaria em R$ 70,00."

"Importante destacar ressaltar que, no Brasil existem kits comerciais, aprovados pela ANVISA, que possibilitam analisar vários analitos primários e secundários ao mesmo tempo na amostra

de triagem neonatal, o Valor de R$ 25 reais é absolutamente abaixo do valor real da testagem para esse analito."

"Os valores definidos por teste devem ser reavaliados, tendo em vista a complexidade da metodologia, necessidade de testes confirmatórios bioquímicos diante de uma (sic) resultado positivo, bem como fatores associados à tecnologia do MS/MS.

"O custo por amostra, R$ 25,00, em se tratando de metodologia de alta complexidade, da utilização de aparelho de alto custo, da necessidade de profissionais altamente qualificados, este valor poderá comprometer o adequado fluxo da triagem neonatal. Portanto deve ser reavaliado. ,ressaltar que dev, (sic)*."*

Contribuições acerca do Impacto Orçamentário

Uma contribuição vinculada à Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo questiona o impacto orçamentário descrito no relatório, conforme abaixo:

"No artigo de Feuchtbaum e Cunningham (2006), a TNN (sic) *por MSMS* (sic)*. produziu uma relação benefício/custo em média de US $ 9,32/vida salva (US $ 11,67 - melhor conjunto de premissas | US $ 4,34 - pior). Nessa análise, os benefícios da triagem excederam os custos totais do programa em US $ 47,1 milhões."*

Os valores mencionados no comentário, vindos do artigo Feuchtbaum e Cunningham (2006) são referentes a um projeto piloto de triagem neonatal com tandem (MS/MS) para um conjunto de 8 doenças, diverso do que foi por nós analisado (2 doenças, MCADD+PKU). Outro aspecto, os autores do artigo utilizaram no cálculo uma economia de mais de 1 milhão de dólares por pessoa (estabelecido como o dispêndio com retardo de desenvolvimento ao longo da vida), um valor elevado. Os próprios autores do artigo ressaltam que os custos do projeto piloto diferem muito dos custos de um programa estatal de triagem neonatal por MS/MS.

Ressalta-se aqui que o impacto orçamentário é extremamente dependente dos valores e variáveis imputados no seu cálculo. A AIO apresentada seguiu a metodologia preconizada pela CONITEC.

Outras contribuições

Uma participante citou sua experiência profissional com um paciente MCADD diagnosticado precocemente:

"Paciente que acompanho que teve a triagem positiva e a confirmação da deficiência e realizou orientação precoce tem evoluído muito bem, com desenvolvimento adequado."

12.2 Contribuições de experiência e opinião

Foram recebidas seis contribuições de experiência e opinião, todas com manifestações favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada e à recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis, foram destacados a garantia de acesso a tratamento como responsabilidade do SUS, o fato de a triagem neonatal por espectrometria MS/MS configurar-se uma ferramenta de diagnóstico precoce da doença metabólica hereditária rara, a melhoria da assistência ao usuário e a viabilidade e a confiabilidade do método envolvido no procedimento em avaliação. A respeito dos efeitos positivos e facilidades do procedimento em avaliação, houve referência ao diagnóstico e ao tratamento precoce associados à melhora de prognóstico para o paciente, a realização de monitoramento epidemiológico da condição de saúde, a diminuição da frequência de comorbidades e da mortalidade relacionada à doença metabólica hereditária e a facilidade de manejo da técnica de triagem neonatal com MS/MS. O impacto econômico da incorporação e o alto custo do equipamento foram citados como efeitos negativos e dificuldades da tecnologia avaliada. Nas contribuições, não houve alusão à experiência ou opinião sobre outras tecnologias para detecção de MCADD.

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 70/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

No contexto da Consulta Pública nº 70/2022, aberta pela Conitec entre 25/10/2022 e 14/11/2022, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas seis contribuições de experiência e opinião, sendo todas de pessoa física. Entre os respondentes, destacaram-se profissionais de saúde (5), do sexo feminino (6), com idade entre 25 e 39 anos (4), autodeclaradas brancas (3) e pardas (3), residentes na região Sudeste do país (4) (Quadro 14).

Quadro 14. Caracterização geral dos respondentes que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 70/2022

		N
Sexo	Feminino	6
	Masculino	0
Faixa etária (em anos)	18 a 24	0
	25 a 39	4
	40 a 59	2
	60 ou mais	0
Cor	Branca	3
	Preta	0
	Parda	3
	Amarela	0
	Indígena	0
Região brasileira	Norte	0
	Nordeste	2
	Sul	0
	Sudeste	4
	Centro-Oeste	0

Todos os participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada, concordando com a recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis à incorporação, foram destacados os seguintes: a) a garantia de acesso a tratamento como responsabilidade do SUS; b) o fato de a triagem neonatal por espectrometria MS/MS configurar-se uma ferramenta de diagnóstico precoce de deficiência de MCADD; c) a melhoria da assistência ao usuário; e d) a viabilidade e a confiabilidade do método envolvido no procedimento em avaliação (Quadro 15).

Quadro 15 - Argumentos favoráveis à incorporação presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP Nº 70/2022

Argumentos favoráveis à incorporação da Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)	**Trechos ilustrativos de contribuições**
Garantia de acesso a tratamento como responsabilidade do SUS	"[...] É de total responsabilidade do SUS." (Profissional de saúde)
Ferramenta de diagnóstico precoce de deficiência de MCADD	"[..] Após a introdução da triagem neonatal para MCADD por MS/MS, houve [...] a possibilidade do tratamento precoce e prevenção dos danos." (Profissional de saúde)

Argumentos favoráveis à incorporação da Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)	Trechos ilustrativos de contribuições
Melhoria da assistência ao usuário	"Acho que deve ser incorporado para garantir melhor assistência ao usuário." (Profissional de saúde)
Viabilidade e a confiabilidade do método	"A espectometria de massas é um método de análise viável com alta confiabilidade." (Interessado no tema)

Fonte: CP Nº 70/2022 Conitec.

Sobre a experiência com a tecnologia avaliada, três respondentes afirmaram ter tido experiência com triagem neonatal com MS/MS para detecção da deficiência de MCADD como profissionais de saúde e três indicaram não ter vivência com o procedimento em análise. No que se refere aos efeitos positivos e facilidades, considerando as características da condição de saúde e a tecnologia em avaliação, as participantes mencionaram a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoce associada à melhora de prognóstico para o paciente, a realização de monitoramento epidemiológico da condição de saúde a partir da triagem neonatal, a diminuição da frequência de comorbidades relacionadas à doença metabólica hereditária, a redução de mortalidade por deficiência de MCADD e a facilidade de manejo da técnica de triagem neonatal com MS/MS. Por outro lado, na opinião das respondentes, o possível impacto econômico da incorporação do procedimento aplicado a todos os casos de triagem neonatal e o alto custo do equipamento utilizado consistem nos efeitos negativos e dificuldades associadas à tecnologia avaliada (Quadro 16).

Quadro 16 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 60/2022 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

	Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos e facilidades	Diagnóstico e tratamento precoce de deficiência de MCADD	"A triagem neonatal permite o diagnóstico precoce." (Profissional de saúde) "O diagnóstico e o início do tratamento precoces têm o potencial de melhorar o prognóstico dos pacientes." (Profissional de saúde) "o MCAD, ocorre 1 caso a cada 50.000 pessoas em média, é grave e a identificação [precoce] é essencial, quando tem a suspeita já começa a se tornar difícil tratamento." (Profissional de saúde)
	Monitoramento epidemiológico da condição de saúde	"Após a introdução da triagem neonatal para MCADD por MS/MS, houve um acompanhamento da frequência e da incidência dessa patologia." (Profissional de saúde)

	Diminuição da frequência de comorbidades relacionadas à deficiência de MCADD	“A triagem neonatal permite o diagnóstico precoce e diminui a frequência de comorbidades.” (Profissional de saúde)
	Redução de mortalidade por deficiência de MCADD	“Observou-se uma significativa redução da mortalidade associada à doença.” (Profissional de saúde)
	Facilidade de manejo da técnica	“O espectrômetro de massas é qualitativo e quantitativo, de fácil manuseio da técnica.” (Interessado no tema)
Efeitos negativos e dificuldades	Impacto econômico da incorporação	“Ao meu ver não vejo no atual momento ter em todo teste do pezinho, mas acho que deveria ter a liberação em teste de *screening* de doenças metabólicas quando suspeitarmos do quadro clinico sem burocracia, não sei se valeria o impacto econômico fazer um teste em todos.” (Profissional de saúde)
	Alto custo do equipamento	“O custo do aparelho é um fator negativo.” (Interessado no tema)

Fonte: CP Nº 70/2022 Conitec

As participantes não reportaram experiência ou opinião sobre outras tecnologias para detecção de MCADD, assim como não fizeram alusão a nenhuma outra tecnologia de saúde destinada a esse fim.

Diante do exposto, as contribuições de experiência e opinião tematizaram opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada no SUS, bem como efeitos positivos e facilidades e efeitos negativos e dificuldades relativos ao procedimento em análise, conforme sintetizado na Figura 4.

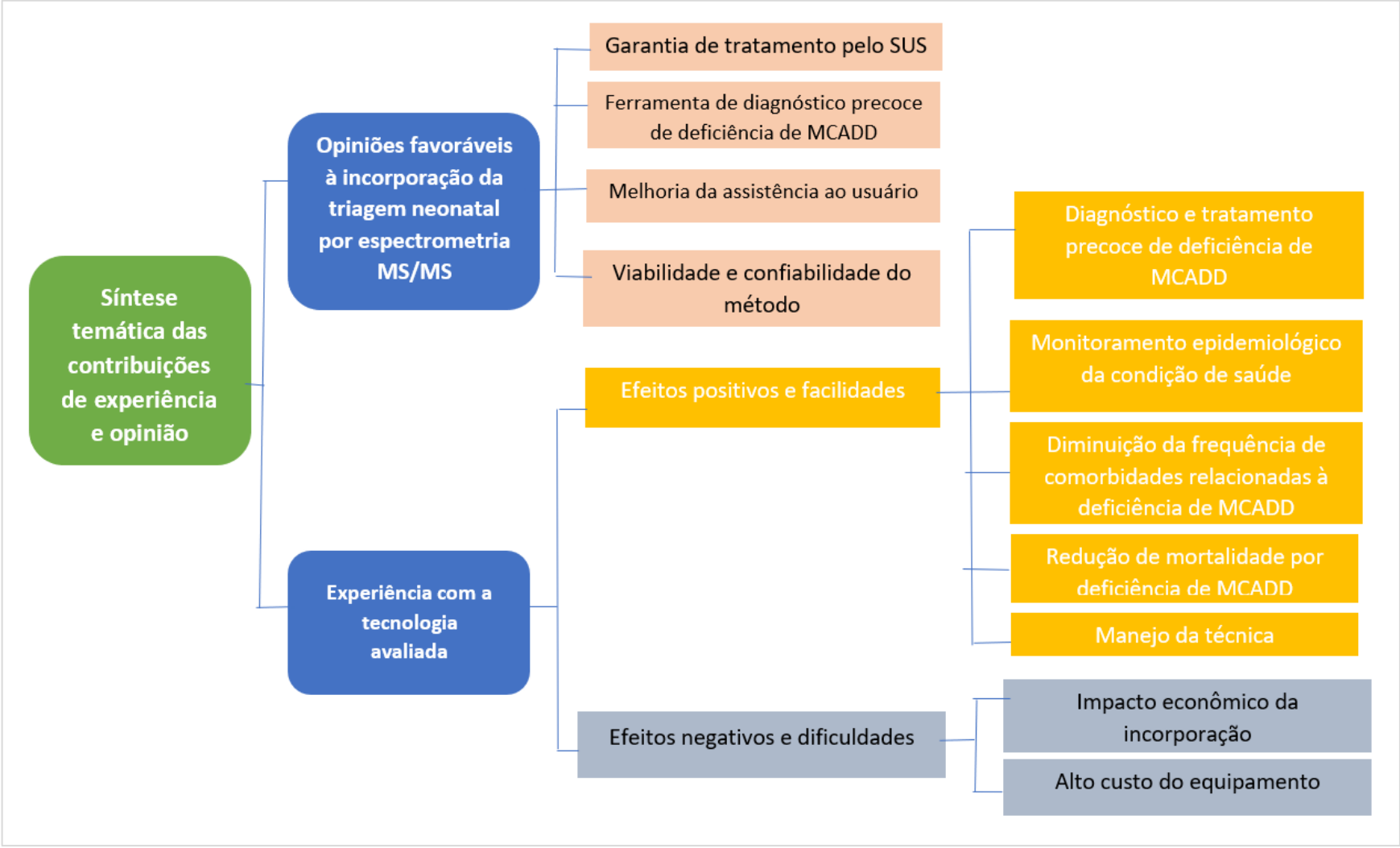


Figura 4 - Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 70/2022 -Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD).
Fonte: CP Nº 70/2022 Conitec

Avaliação global das contribuições

Todas as contribuições estiveram de acordo com a recomendação preliminar da Conitec. A maior parte das contribuições refletem o que foi apresentado neste relatório. Os únicos pontos de divergência entre as contribuições técnico-cientificas e a consulta pública e o presente relatório foram o custo do exame de triagem neonatal para MCADD e o impacto orçamentário. No entanto, a consulta pública não adicionou elementos que alterassem o conteúdo deste relatório de recomendação.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 12ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 789/2022.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 179, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD).

Ref.: 25000.049639/2022-38, 0031005742.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da deficiência de acilCoA desidrogenase de cadeia média (MCADD).

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

15. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série B. Textos Básicos em Saúde).

2. Kolvraa S, Gregersen N, Christensen E, Hobolth N. In vitro fibroblast studies in a patient with C6–C10-dicarboxylic aciduria: evidence for a defect in general acyl-CoA dehydrogetnase. Clinica Chimica Acta. 1982;126-53.

3. Zhang ZF, Kelly DP, Kim JJ, et al. Structural organization and regulatory regions of the human medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene. Biochemistry. 1992;31:81-9.

4. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. Genet Med. 2021;23(5):816-29.

5. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2 ed. Nova Iorque: McGraw Hill; 2001. p. 2297-2326.

6. Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. Journal of Inherited Metabolic Diseas. 2010;33:413-520.

7. Maier EM, Liebl B, Röschinger W, Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemöller B, Busch U, Krone N, v Kries R, Roscher AA. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Hum Mutat. 2005 May;25(5):443-52.

8. Ruitenbeek W, Poels PJ, Turnbull DM, Garavaglia B, Chalmers RA, Taylor RW, Gabreëls FJ. Rhabdomyolysis and acute encephalopathy in late onset medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58(2):209-14.

9. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. Seminars in Pediatrics Neurology. 2008;15:140-9.

10. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. Bioscience Reports. 2015;36:e00281.

11. Gregersen N, Lauritzen R, Rasmussen K. Suberrylglycine excretion in the urine from a patient with dicarboxylic aciduria. Clinica Chimica Acta. 1997;70:417-25.

12. Lindner M, Hoffman GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2010;33:521-6.

13. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, Conde M, González I, Rueda I, Rello L, Vilarinho L, Cocho J. Birth Prevalence of Fatty Acid β-Oxidation Disorders in Iberia. JIMD Rep. 2014;16:89-94.

14. Sander S, Janzen N, Janetzky B, Scholl S, Steuerwald U, Schäfer J, Sander J. Neonatal screening for medium chain acyl-CoA deficiency: high incidence in Lower Saxony (northern Germany). Eur J Pediatr. 2001;160(5):318-9.

15. Catarzi S, Caciotti A, Thusberg J, Tonin R, Malvagia S, la Marca G, Pasquini E, Cavicchi C, Ferri L, Donati MA, Baronio F, Guerrini R, Mooney SD, Morrone A. Medium-chain acyl-CoA deficiency: outlines from newborn screening, in silico predictions, and molecular studies. ScientificWorldJournal. 2013;2013:625824.

16. Leal J, Ades Ae, Wordsworth S, Dezateaux C. Regional differences in the frequency of the c.985A>G ACADM mutation: findings from a meta-regression of genotyping and screening studies. Clinical Genetics. 2014;85:253-9.

17. Gregersen N, Winter V, Curtis D, Deufel T, Mack M, Hendrickx J, Willems PJ, Ponzone A, Parrella T, Ponzone R, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: the prevalent mutation G985 (K304E) is subject to a strong founder effect from northwestern Europe. Hum Hered. 1993;43(6):342-50.

18. Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, Kim J, Kølvraa S, Winter V, Eiberg H, Martinez G, Deufel T, Leifert B, Santer R, François B, Pronicka E, László A, Kmoch S, Kremensky I, Kalaydjicva L, Ozalp I, Ito M. A survey of the newborn populations in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey, and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain Acyl-CoA dehydrogenase gene locus: clinical and evolutionary consideration. Pediatr Res. 1997;41(2):201-9.

19. Netto CBO. Deficiência de MCAD no sul do Brasil: uma abordagem molecular (master's thesis). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1997.

20. Ferreira AC, Orlandi MP, Oliveira VC, Malta FS, Caxito FA, Gomes KB, Valadares ER, Godard AL. A985G mutation incidence in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in Brazil. Genet Mol Res. 2009;8(2):487-93.

21. dos Santos ML, Randon DN, de Bitencourt FH, Sperb-Ludwig F, Vianna FSL, Vargas CR, Sitta A, Schwartz IVD. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: prevalence of ACADM pathogenic variants c.985A>G and c.199T>C in a healthy population in Rio Grande do Sul, Brazil. Reprod Dev Med 2022;6(2):92-97.

22. Brasil. Conselho Nacional de Saúde; Resolução Normativa (RN) n° 563, de 10 de novembro de 2017. regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras.

23. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Virdi NK. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assess. 1997;1(7):i-iv, 1-202.

24. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. Pathology. 2008;40:104-15.

25. De Jesús VR, Mei JV, Bell CJ, Hannon WH. Improving and assuring newborn screening laboratory quality worldwide: 30-year experience at the Centers for Disease Control and Prevention. Semin Perinatol. 2010;34(2):125-33.

26. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med. 2013;51(1):157-76.

27. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. Int J Technol Assess Health Care. 2006 Summer;22(3):321-6.

28. Haas M, Chaplin M, Joy P, Wiley V, Black C, Wilcken B. Healthcare use and costs of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: screening versus no screening. J Pediatr. 2007;151(2):121-6, 126.e1.

29. Tajima G. Newborn screening in Japan: more than 40 years of experience. Japan: National Center for Child Health and Development, Division of Neonatal Screening; 2018.

30. Alemanha. National Screening Report. Munique: German Society for Neonatal Screening (DGNS); 2018.

31. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. Genet Med. 2006;8(4):205-12.

32. Prasad C, Speechley KN, Dyack S, Rupar CA, Chakraborty P, Kronick JB. Incidence of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Canada using the Canadian Paediatric Surveillance Program: Role of newborn screening. Paediatr Child Health. 2012;17(4):185-9.

33. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. BMC Pediatr. 2012;12:60.

34. Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, Mulder MF, Gozalbo ER, Visser G, de Vries M, Williams M, Waterham HR, van Spronsen FJ, Schielen PCJI, Derks TGJ. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. J Inherit Metab Dis. 2019;42(5):890-7.

35. Uruguai. Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Montevideo: República Oriental del Uruguay, Ministerio de Salud Pública; 2013.

36. Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, Röschinger W, Liebl B, Mayatepek E, Roscher AA. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. Eur J Pediatr. 2004;163(2):76-80.

37. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, Knerr I, Baumkötter J, Röschinger W, Liebl B, Hadorn HB, Roscher AA, von Kries R. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. Mol Genet Metab. 2005;85(2):157-9.

38. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, Fletcher J, McGill J, Boneh A. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. Lancet. 2007;369(9555):37-42.

39. Joy P, Black C, Rocca A, Haas M, Wilcken B. Neuropsychological functioning in children with medium chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD): the impact of early diagnosis and screening on outcome. Child Neuropsychol. 2009;15(1):8-20.

40. Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):237-40.

41. Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, Davies C, Brownell M, Dodds L, Feigenbaum A, Fell DB, Grosse SD, Guttmann A, Laberge AM, Mhanni A, Miller FA, Mitchell JJ, Nakhla M, Prasad C, Rockman-Greenberg C, Sparkes R, Wilson BJ, Potter BK; Canadian Inherited Metabolic Diseases Research Network. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:12.

42. Schrank FA. Woodcock-Johnson III Tests of Cognitive Abilities. In: Davis AS. The Handbook of Pediatric Neuropsychology. Nova Iorque: Springer; 2010.

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

44. Ribeiro RA, Neyllof JL, Itria A, Santos VCC, Viana CMM, da Silva EN, Elias FTS, Wichmann RM, Souza KM, Cruz LN, Azeredo-da-Silva ALF. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. Bras Econ Saúde. 2016;8(3):174-84.

45. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Projeção da expectativa média de vida do Brasileiro [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php.

46. Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. Arch Dis Child. 1998;79:116-9.

47. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. Arch Dis Child. 1999;80:459-62.

48. Insinga RP, BA, Laessig RH, PhD, Hoffman, GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. J Pediatr. 2002;141:524-31.

49. Munaretto JRS. Avaliação do custo efetividade da incorporação do Espectrômetro de massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil para a triagem de fenilcetonúria e MCADD. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva] - Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2015.

50. TABNET DATASUS [homepage da internet]. Conecte SUS [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/.

51. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 981, de 21 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União 21 mai 2014;Seção 1.

52. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. N Engl J Med. 2003;348(23):2304-12.

53. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. BMC Pediatr. 2012;12:60.

54. 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. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).

55. Brasil. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Educomunicação em doenças raras: Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) [acesso em 7 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho.

56. Uruguai. Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Montevideo: República Oriental del Uruguay, Ministerio de Salud Pública; 2013.

57. Méndez MS, González F, Zabala C, Machado M, Segovia B, González V, Astapenco V, Lemes A, Queijo C. Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): Newborn screening results in Uruguay. In: JIEMS Supplement with

SLEIMPN 2022 Abstracts; 2022 May 4-7; Punta Cana, República Dominicana. Porto Alegre: Latin American Society of Inborn Errors of Metabolism and Newborn Screening; 2022. p. 94.

58. França. Haute Autorité de Santé; Public health recommendations: Recommendations for the expansion of newborn screening to MCAD deficiency. France: HAS; 2011.

59. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani H, Mensinkai S, Dooley K. Newborn screening for medium chain acyl~CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry [Technology overview no 19]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.

60. Touw N. MCAD deficiency: To be, or not to be at risk [dissertation]. Groningen: University of Groningen; 2014. p. 173.

61. van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. J Pediatr. 2007;151(2):115-20, 120.e1-3.

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências acerca dos efeitos (benefícios e riscos) da detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas. Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO): A triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), para a detecção da Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) em recém-nascidos assintomáticos, é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo naqueles recém-nascidos nos quais a doença é detectada, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas.

Título/pergunta: Triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) para a detecção da MCADD.

População-alvo: Recém-nascidos elegíveis à triagem neonatal.

Tecnologia: Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro.

Comparador: Indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de MCADD.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram encontradas 1037 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, LILACS (via BVS), PROSPERO e ClinicalTrials.gov, em uma busca realizada em 26 de abril de 2022. A seleção e avaliação dos estudos foram realizadas em duas etapas (título/resumo e texto completo), por dois revisores treinados e de forma independente. Foram identificados 7 estudos observacionais que atendiam aos critérios de inclusão deste PTC, sendo que 6 avaliaram desfechos primários e 1 avaliou desfechos secundários.

Síntese das evidências: Considerando os 4 desfechos primários avaliados, não foram encontrados estudos sobre apenas um deles (qualidade de vida). Os estudos incluídos descrevem maior frequência de morte súbita ou por complicações da doença, e de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações, no grupo comparador (indivíduos com suspeita clínica ou com manifestações clínicas de MCADD). Com relação à incidência de complicações ou condições resultantes da doença, independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos, sendo a mesma inferior no grupo que recebeu a intervenção. Os resultados sugerem, portanto, que os indivíduos com MCADD seriam beneficiados com a inclusão da triagem neonatal para a detecção dessa doença, mas com uma certeza de evidência *muito baixa*.

Qualidade da evidência (GRADE):

Morte súbita ou por complicações da doença	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa
Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	(X) Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste PTC é avaliar, através de evidências científicas, se a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), para a detecção da Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD), é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo naqueles recém-nascidos nos quais a doença é detectada, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas.

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em: (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real, enquanto eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde[1]. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS)[2].

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC (Quadro 1):

Pergunta: A triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção da MCADD é custo-efetiva e reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é

detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico sintomático?

Quadro 1. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfechos]).

População	Recém-nascidos elegíveis à triagem neonatal
Intervenção (tecnologia)	Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro.
Comparador	Indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de MCADD.
Desfechos (*outcomes*)	**Desfechos primários** 1 - Morte súbita ou por complicações da doença. 2 - Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações. 3 - Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar. Complicações de interesse para os desfechos 1, 2 e 3: hipoglicemia, crises convulsivas, coma, perda de consciência, qualquer atraso no desenvolvimento neuropsicomotor encefalopatia, rabdomiólise, complicações hepáticas, complicações cardiovasculares e complicações renais. 4 - Qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. **Desfechos secundários** 5 - Efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado). 6 - Todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso negativo. 7 - Todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos).
Delineamento de estudo	Ensaios clínicos controlados e estudos observacionais prospectivos com *n* igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção *vs* comparador).

5.1 População

Definição

A deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD, do inglês *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*; OMIM #20145) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva ocasionado por variantes patogênicas no gene acil-CoA desidrogenase de cadeia média (*ACADM*), que codifica essa enzima (cuja sigla é MCAD, EC 1.3.8.7).[3,4] A MCADD representa o distúrbio mais frequente da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, resultando na incapacidade de utilizar gordura como fonte de energia, principalmente durante os períodos de jejum e

estresse metabólico.[5] A MCAD converte ácidos graxos de cadeia média (de 6 a 10 carbonos) em ácidos graxos de cadeia curta, acetil-CoA e transportadores de íons de hidrogênio (NADH e FADH2). O defeito enzimático compromete o fornecimento de acetil-CoA, a produção de cetonas e do ATP necessário para a gliconeogênese no fígado. Por outro lado, o subsequente acúmulo de acil-CoA de ácidos graxos de cadeia média dentro das mitocôndrias é responsável pela acidose láctica que leva a episódios de descompensação metabólica.[6,7]

Mais de 180 variantes patogênicas foram identificadas no gene *ACADM*, sendo a transição c.985A>G, traduzida na substituição do resíduo de lisina por um ácido glutâmico na posição 329 na proteína madura (p.Lys329Glu), a mais frequente. Em torno de 80% dos pacientes de ascendência europeia clinicamente identificados com MCADD são homozigotos para c.985A>G, 18% apresentam a variante em heterozigose com outra variante patogênica, e 2% apresentam ambos os alelos com variantes raras associadas à doença.[8,9] Tucci e cols.[10] (2021) avaliaram a atividade residual da MCAD *in vivo* em indivíduos identificados com MCADD a partir de diferentes programas de triagem neonatal, determinando valores médios consistentes de 0,52% em indivíduos homozigotos para c.985A>G e de 18,89% em indivíduos heterozigotos compostos. No entanto, a associação entre genótipo e fenótipo (marcadores bioquímicos e manifestações clínicas) não é sempre consistente.[11-14]

Independentemente do genótipo, as manifestações clínicas da MCADD geralmente iniciam no primeiro ano de vida, podendo se apresentar em qualquer idade e em decorrência de períodos de jejum ou outras situações que envolvem estresse metabólico. Os sintomas mais comuns incluem hipoglicemia hipocetótica recorrente, letargia, vômitos, disfunção hepática aguda, episódios semelhantes à síndrome de Reye, convulsões, coma e morte súbita.[6,11,15]

O tratamento para MCADD tem como principal objetivo a prevenção do desenvolvimento de déficit cognitivo, problemas neurológicos e morte súbita. O mesmo consiste em fornecer a ingestão adequada de calorias e em evitar o jejum, as situações de catabolismo e os episódios infecciosos.[16,17]

Aspectos epidemiológicos

A MCADD representa o defeito mais comum de beta-oxidação de ácidos graxos na maioria dos países, principalmente na Europa, com uma incidência que oscila globalmente entre 1:10.000 e 1:27.000 nascidos vivos (NV).[18,19] Estudos mostram que a península Ibérica apresenta uma incidência de 1:11.945 NV, com um valor de 1:8.380 para Portugal.[20] Na Alemanha, por sua vez, a incidência depende da localização geográfica, variando de 1:4.900 NV na região norte para 1:13.400 na região sudoeste do país.[19,21] Na parte central da Itália, a incidência de MCADD é de 1:23.000 NV.[22] Um estudo de meta-regressão, abarcando 43 estudos, mostrou que os países do sul e leste da Europa apresentam uma frequência menor da variante patogênica c.985A>G (gene *ACADM*) quando comparados com os países do oeste europeu (1:79 indivíduos).[23] A literatura aponta que essa variante teve origem no norte da Europa (entre 1:40 e 1:100 indivíduos), sugerindo um efeito fundador para a mesma.[23-25]

No Brasil, a triagem neonatal no SUS inclui, atualmente, a MS/MS no Distrito Federal, havendo programas específicos ou em fase de pesquisa em estados como São Paulo, Minas Gerais e Rio Grande do Sul. Um levantamento dos

dados resultantes da triagem do Distrito Federal no período compreendido entre 2014 e 2019 mostra uma incidência de 1:131.470 para esta condição (dados apresentados em aula virtual para a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo, em 2021). Por outro lado, três estudos brasileiros estimaram a frequência da MCADD a partir da análise da variante c.985A>G (*ACADM*). Ferreira e cols.[26] (2009) avaliaram retrospectivamente 1.722 indivíduos de diferentes regiões do país e encontraram uma frequência de heterozigotos de 1:246 para dita variante, enquanto a prevalência mínima estimada para MCADD foi de 1:250.000 indivíduos. Outro estudo brasileiro não identificou a variante em uma amostra de 243 indivíduos do sul do Brasil.[27] dos Santos e cols.[28] (2022) identificaram três heterozigotos para c.985A> (frequência de 1:333) a partir de uma amostra de 1.000 indivíduos hígidos do sul do Brasil. Adicionalmente, os autores reportaram nessa amostra a ausência da segunda variante patogênica mais frequente do gene *ACADM*, associada à MCADD: c.199T>C, resultando em uma prevalência mínima estimada de 1:444.444 indivíduos para esta condição. O Quadro 2 resume os estudos e diferentes metodologias utilizadas para avaliar a frequência da MCADD no Brasil.

Quadro 2. Diferentes estudos sobre a frequência da Deficiência de acyl-CoA desidrogenase de cadeia média no Brasil.

Autor (ano)	Método para a estimativa da frequência da MCADD	Indivíduos analisados	Procedência dos indivíduos	Período analisado	Resultado e observações
Netto[27] (1997)	Genotipagem da variante patogênica c.985A>G (*ACADM*)	243 indivíduos hígidos	Rio Grande do Sul	1996	- Ausência da variante
Ferreira e cols.[26] (2009)	Genotipagem da variante patogênica c.985A>G (*ACADM*)	1.722 indivíduos referidos por suspeita clínica de MCADD	- Norte = 438 - Nordeste = 260 - Centro-Oeste = 231 - Sudeste= 709 - Sul = 84	2003-2007	- Variante c.985A>G identificada em heterozigose em 7 indivíduos (1:246) - Prevalência mínima estimada para MCADD = 1:250.000
dos Santos e cols.[28] (2022)	Genotipagem das variantes patogênicas c.199T>C e c.985A>G (*ACADM*)	1.000 indivíduos hígidos	Rio Grande do Sul	2017-2019	- Ausência da variante c.199T>C - Variante c.985A>G identificada em heterozigose em 3 indivíduos (1:333) - Prevalência mínima estimada para a MCADD = 1:444.444
Naves e cols. (dados apresentados em aula virtual para a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo, em 2021)	Triagem neonatal por MS/MS	262.940	Brasília	2014-2019	- 2 indivíduos detectados com MCADD - Incidência para MCADD = 1:131.470

Portanto, é possível que exista subdiagnóstico para MCADD no Brasil. Os dados disponíveis sugerem que essa condição pode ser classificada na categoria de doença rara ou ultrarrara no país.[29]

Aspectos diagnósticos

Diagnóstico de MCADD em indivíduos com suspeita clínica ou sintomáticos

Durante os períodos de descompensação metabólica, os indivíduos com MCADD apresentam excreção urinária de ácidos dicarboxílicos de 6 a 10 carbonos e conjugados de acilcarnitinas e acilglicinas.[6,30] O diagnóstico bioquímico para esses indivíduos pode ser baseado na análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/MS). O teste permite a detecção de ácidos dicarboxílicos de cadeia média, que se encontram elevados com um padrão característico – hexanoilglicina (C6) > octanoilglicina (C8) > decanoilglicina (C10) – em conjunção com baixos níveis de cetonas. Adicionalmente, a análise de acilglicinas na urina por CG/MS é realizada para a detecção da excreção exacerbada de n-hexanoilglicina, 3-fenilpropionilglicina e suberilglicina.[31,32]

Diagnóstico de MCADD em indivíduos assintomáticos

Como a excreção urinária de ácidos dicarboxílicos e conjugados de acilcarnitinas e acilglicinas é extremamente baixa em ausência de descompensação metabólica, a análise de ácidos orgânicos na urina não permite a detecção de indivíduos assintomáticos. Portanto, para triagem familial - trata-se de uma condição de herança autossômica recessiva e o risco de recorrência na irmandade de um indivíduo afetado é de 25% - e triagem neonatal, a avaliação dos indivíduos em risco dá-se através da análise do perfil de acilcarnitinas em amostras de sangue colhido em papel-filtro, a ser efetuada por MS/MS em sangue seco colhido em papel-filtro.[3, 33]

Em decorrência do bloqueio da via de beta-oxidação de ácidos graxos, o perfil de acilcarnitinas de indivíduos com MCADD, mesmo que assintomáticos, é caracterizado pelo acúmulo de espécies de hexanoilcarnitina (C6) a decanoilcarnitina (C10), com proeminente concentração de octanoilcarnitina (C8).[33,34] O método baseado em MS/MS por ser rápido, automatizável, altamente sensível e específico, tem sido a base para a detecção de MCADD em programas de triagem neonatal em vários países, a partir de amostras de sangue impregnado em papel filtro e, inclusive, para o diagnóstico de indivíduos com suspeita clínica.[8]

No contexto da triagem neonatal, em caso de perfil de acilcarnitinas sugestivo de MCADD, uma nova amostra é coletada e a análise é repetida. Se o resultado permanecer alterado na coleta 2, a triagem é considerada positiva, e o indivíduo deve seguir investigação complementar, já prevista na Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras.[35]

Aspectos prognósticos

Estudos mostram que uma das manifestações mais frequentes da MCADD é a morte súbita.[6,36,37] Em ausência de tratamento - quando os sintomas não são detectados - aproximadamente 20-25% dos indivíduos irão a óbito no primeiro

ano de vida ou sofrerão de danos neurológicos permanentes como consequência da primeira descompensação metabólica aguda.[11] Apesar do prognóstico ser contundentemente favorável quando o diagnóstico é rapidamente estabelecido, a morte súbita ainda pode ocorrer na idade adulta como consequência de um estresse metabólico. Achados em autópsia incluem edema cerebral e infiltração gordurosa hepática, renal e cardíaca.[38]

5.2 Tecnologia

A tecnologia avaliada neste relatório refere-se à avaliação quantitativa do perfil de acilcarnitinas, individuais e de suas relações, a partir de amostras de sangue seco de recém-nascidos colhidas em papel-filtro, em equipamento de MS/MS. Diferentes padrões deste perfil permitem a identificação dos distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos antes mesmo da aparição dos primeiros sintomas.[39-42] O teste tem como objetivo a triagem neonatal para a detecção de MCADD. Reino Unido[43], Austrália[44], Japão[45] Alemanha[46], Estados Unidos[47], Canadá[48], França[49], Holanda[50] e Uruguai[51] são alguns dos países que incorporaram a triagem neonatal de MCADD.

A MS/MS é uma técnica da química analítica usada para a identificação de compostos, a quantificação de substâncias e análise das estruturas e propriedades físicas dos íons. Nesta técnica dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, separados por uma câmara de colisão. O sistema separa e quantifica os íons com base na relação peso molecular/carga e os resultados são apresentados em forma de espectro que mostra cada molécula de uma maneira específica, o que permite avaliar simultaneamente várias espécies iônicas com alta sensibilidade e rendimento.[39,40]

Disponibilidade no SUS

O perfil de acilcarnitinas, por MS/MS, é disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para auxílio diagnóstico em casos suspeitos de acidemias orgânicas, defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos e doenças do metabolismo energético em geral. O exame está disponível para a modalidade de atendimento ambulatorial e faz parte dos procedimentos relativos à atenção à pessoa com doença rara no SUS, de acordo com a portaria nº 981, de 21 de maio de 2014.[52]

Atualmente, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), inclui o rastreamento de 6 doenças nos recém-nascidos, nenhuma delas por MS/MS (Quadro 3). Adicionalmente, a triagem da Toxoplasmose Congênita está em implementação. A Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021, que regulamenta a ampliação do teste de triagem neonatal no SUS, prevê a inclusão de distúrbios da betaoxidação dos ácidos graxos, como a MCADD, na etapa II da ampliação, desde que, com base em evidências científicas, sejam comprovados os benefícios do rastreamento, diagnóstico e tratamento precoce.[53]

Quadro 3. Doenças atualmente incluídas na Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde do Brasil e métodos de triagem.

Doença	Biomarcador analisado	Técnica utilizada para investigação do biomarcador nas coletas 1 e 2 (sangue seco em papel-filtro)
Fenilcetonúria	Fenilalanina	Imunofluorimetria
Hipotireoidismo congênito	TSH	Imunofluorimetria
Doença falciforme	Perfil de Hemoglobina	Cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e focalização isoelétrica (IEF)
Fibrose cística	Tripsina Imunorreativa	Imunofluorimetria
Hiperplasia adrenal congênita	17-OH-Progesterona	Imunofluorimetria
Deficiência de Biotinidase	Atividade da Biotinidase	Imunofluorimetria

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O procedimento de triagem neonatal por MS/MS para a detecção da MCADD não faz parte do rol da Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS). A avaliação de metabólitos por MS/MS para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo, incluindo o perfil de acilcarnitinas para MCADD, faz parte do rol da ANS sob código 40502201.[53]

Conforme a ANS, o perfil qualitativo e/ou quantitativo de acilcarnitinas, por MS/MS, tem cobertura obrigatória quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios: a) crianças de qualquer idade que apresentem um episódio ou episódios recorrentes de hipoglicemia hipocetótica ou deterioração neurológica rápida (letargia, ataxia, convulsões ou coma), precipitada por jejum prolongado, ou baixa ingestão, como por exemplo, por vômitos, ou por aumento das necessidades energéticas (exercício prolongado, febre, infecções); b) crianças de qualquer idade com síndrome de Reye ou “Reye-like” (encefalopatia aguda não inflamatória com hiperamonemia e disfunção hepática); c) pacientes de qualquer idade com cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica sem diagnóstico etiológico; d) pacientes de qualquer idade com miopatia esquelética (fraqueza e dor muscular, episódios de rabdomiólise) ou doenças neuromusculares.

Além dessas situações, a cobertura obrigatória também existe para pacientes assintomáticos, de qualquer idade, quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios: a) história de irmão afetado por defeito de beta-oxidação dos ácidos graxos ou acilcarnitinas; b) história de irmão com morte súbita de etiologia não definida; c) história de mãe ter apresentado, durante a gestação do paciente, síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas aumentadas e baixa contagem de plaquetas) ou Fígado Gorduroso Agudo da Gravidez.

5.3 Comparador

O comparador neste PTC são os indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas de MCADD. Devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis estudos sem grupo comparador ou com um comparador diferente do estabelecido na pergunta PICO para a avaliação dos desfechos secundários.

5.4 Desfechos

Os desfechos de maior relevância (primários) deste PTC são: (1) morte súbita ou por complicações da doença; (2) internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações; (3) incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar; e (4) qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. As complicações consideradas de interesse para os desfechos 1, 2 e 3 são: hipoglicemia, crises convulsivas, coma, perda de consciência, atraso no desenvolvimento, complicações hepáticas, complicações cardiovasculares e complicações renais. Desfechos considerados de menor relevância nesta avaliação (secundários) são: (5) efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado); (6) todos os efeitos adversos da triagem, incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso negativo; e (7) todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos).

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos controlados e estudos observacionais prospectivos com tamanho amostral igual ou superior a 5 indivíduos por grupo (intervenção *vs* comparador). Visando ampliar o corpo de evidências, estudos que utilizaram coortes históricas como grupo comparador também foram incluídos. Para avaliação dos desfechos secundários foram considerados, também, (1) estudos prospectivos ou retrospectivos; (2) sem grupo comparador ou com comparador diferente do estabelecido na pergunta PICO; (3) que incluíram ao menos 5 participantes.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre os efeitos (benefícios e riscos) da triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) por MS/MS para a detecção de MCADD.

6.1 Termos de busca e bases de dados

Identificação dos estudos

Com base na pergunta PICO estabelecida para esta revisão, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; LILACS (via BVS), Prospero e ClinicalTrials.gov. A busca

foi realizada em 26 de abril de 2022, sem restrição para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O Quadro 4 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	("Acyl-CoA Dehydrogenase/deficiency"[Mesh] OR "Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency" [Supplementary Concept] OR (Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency) OR (Carnitine Deficiency Secondary To Medium-Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency) OR (MCAD Deficiency) OR (Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency) OR (Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency) OR (ACADM Deficiency) OR (MCADH Deficiency) OR (Acyl-CoA dehydrogenase, medium chain, deficiency of) OR (Acyl-Coa Dehydrogenase, Medium-Chain, Deficiency of) OR (Dehydrogenase, Medium-Chain Acyl-CoA) OR (Acyl-CoA Dehydrogenase, Medium-Chain) OR (Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase) OR (Medium Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase) OR (Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase) OR (Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase) OR (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase)) AND ("Neonatal Screening"[Mesh] OR (Neonatal Screenings) OR (Screening, Neonatal) OR (Screenings, Neonatal) OR (Infant, Newborn, Screening) OR (Newborn Infant Screening) OR (Newborn Infant Screenings) OR (Screening, Newborn Infant) OR (Screenings, Newborn Infant) OR (Newborn Screening) OR (Newborn Screenings) OR (Screening, Newborn) OR (Screenings, Newborn) OR "Tandem Mass Spectrometry"[Mesh] OR (Mass Spectrometry, Tandem) OR (Mass Spectrometry-Mass Spectrometry) OR (Mass Spectrometry Mass Spectrometry))	746
EMBASE (via Elsevier)	('medium chain acyl coa dehydrogenase deficiency'/exp OR (medium AND chain AND acyl AND coenzyme AND A AND dehydrogenase) OR (acyl AND coenzyme AND a AND dehydrogenase, AND medium AND chain) OR (medium AND chain AND acyl AND coa AND dehydrogenase) (medium AND chain AND acyl AND dehydrogenase)) AND ('newborn screening'/exp OR (mass AND screening, AND newborn) OR (neonatal AND screening) OR (screening, AND newborn) OR 'tandem mass spectrometry'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	226
Cochrane Library	**#1** MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenases] explode all trees **#2** (Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency) OR (Carnitine Deficiency Secondary To Medium-Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency) OR (MCAD Deficiency) OR (Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency) OR (Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency) OR (ACADM Deficiency) OR (MCADH Deficiency) OR (Acyl-CoA dehydrogenase, medium chain, deficiency of) OR (Acyl-Coa Dehydrogenase, Medium-Chain, Deficiency of) OR (Dehydrogenase, Medium-Chain Acyl-CoA) OR (Acyl-CoA Dehydrogenase, Medium-Chain) OR (Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase) OR (Medium Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase) OR (Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase) OR (Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase) OR (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase) **3#** #1 OR #2	20
LILACS (via BVS)	(MH:"Acyl-CoA Dehydrogenase" OR (Acyl-CoA Dehydrogenase) OR (Acil-CoA Desidrogenase) OR (Acil-CoA Deshidrogenasa) OR (Acyl-CoA dehydrogenase) AND (MH:"Neonatal Screening") OR (Neonatal Screening) OR (Tamizaje Neonatal) OR (Triagem Neonatal) OR (Infant, Newborn, Screening) OR (Neonatal Screenings) OR (Newborn Infant Screening) OR (Newborn Infant Screenings) OR (Newborn Screening) OR (Newborn Screenings) OR (Screening, Neonatal) OR (Screening, Newborn) OR (Screening, Newborn Infant) OR (Screenings, Neonatal) OR (Screenings, Newborn) OR (Screenings, Newborn Infant) OR MH:E01.370.225.910$ OR MH:E01.370.500.580$ OR MH:E05.200.910$ OR	27

	MH:E05.318.308.980.438.580.580$ OR MH:N02.421.726.233.443.816$ OR MH:N05.715.360.300.800.438.500.575$ OR MH:N06.850.520.308.980.438.580.580$ OR MH:N06.850.780.500.580$ OR MH:"Tandem Mass Spectrometry" OR (Tandem Mass Spectrometry) OR (Espectrometría de Masas en Tándem) OR (Espectrometria de Massas em Tandem) OR (Mass Spectrometry Mass Spectrometry) OR (Mass Spectrometry, Tandem) OR (Mass Spectrometry-Mass Spectrometry) OR MH:E05.196.566.880$)	
Prospero	Acyl-CoA Dehydrogenase OR Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency	3
ClinicalTrials.Gov	Medium-chain Acyl CoA dehydrogenase	15
Total		**1037**

6.2 Seleção de estudos

Elegibilidade

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada uma avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Critérios de inclusão

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos apenas estudos clínicos ou observacionais que comparassem os resultados para os desfechos de interesse de pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal por MS/MS com os de pacientes diagnosticados clinicamente para MCADD, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a 5. Devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis mesmo os estudos que coletaram retrospectivamente os dados do grupo comparador. Adicionalmente, visando o relato dos desfechos secundários, foram rastreados: (1) estudos prospectivos ou retrospectivos; (2) sem grupo comparador ou com comparador diferente do estabelecido na pergunta PICO; (3) que incluíram ao menos 5 participantes.

Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: (a) não incluir pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal; (b) não avaliar os desfechos elencados neste PTC; (c) ter tamanho amostral menor que 5 por grupo (intervenção *vs* comparador); (d) ter outros delineamentos de estudo, como revisões narrativas ou sistemáticas, estudos com animais e *in vitro*, cartas ao editor e editoriais; e (e) outros idiomas, que não português, inglês e espanhol.

Seleção dos estudos

Foram encontradas 1.037 referências através da estratégia de busca descrita neste documento. Após a exclusão das duplicatas (via Mendeley) e elegibilidade por título e resumo, restaram 128 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 7 estudos observacionais. Destes, 6 avaliaram prospectivamente os desfechos primários para pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal; enquanto 1 avaliou retrospectivamente um desfecho secundário. A Figura 1 resume o processo de elegibilidade.

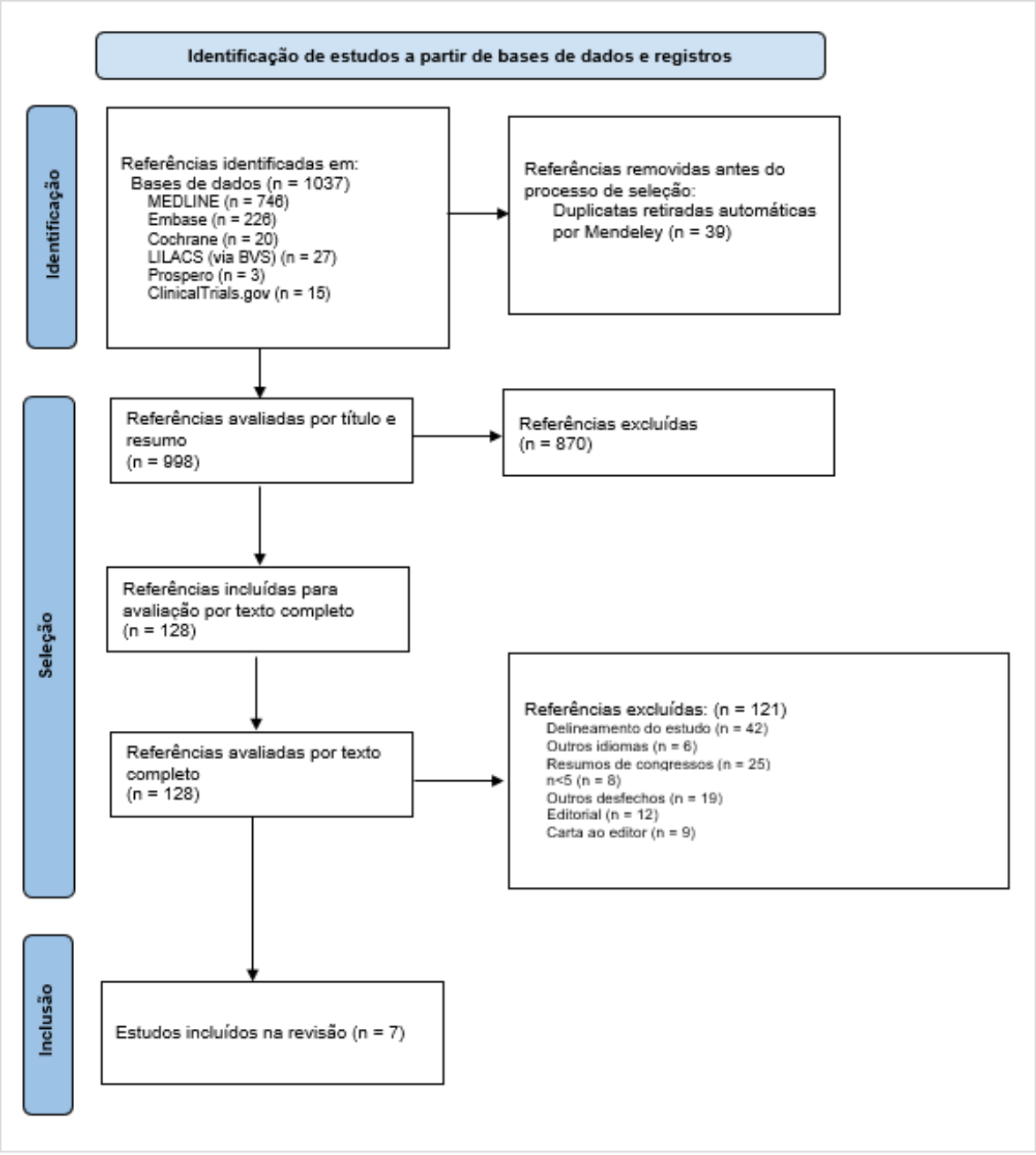


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas.
Fonte: Autoria própria.

Caracterização dos estudos

O Quadro 5 apresenta as principais características dos estudos incluídos.

Hoffmann e cols.[54] (2004) compararam, entre janeiro de 1999 e dezembro 2000, a frequência de acidemias orgânicas e distúrbios de transporte e oxidação de ácidos graxos para casos sintomáticos com mais de 7 dias de vida, em uma coorte de 844.575 crianças nascidas em estados sem programas de triagem neonatal expandida, com a frequência encontrada em uma coorte de 382.247 rastreadas no período neonatal por MS/MS nos estados da Baviera e Baden-Württemberg, Alemanha. Vale destacar que casos sintomáticos em 1999 e 2000 podem ter nascido antes de 1999 e, portanto, podem ter surgido de coortes de nascimentos anteriores, enquanto as crianças nascidas entre 1999 e 2000 poderiam ainda ser muito jovens para manifestar sintomas da doença. Foram encontrados 39 casos sintomáticos de acidúrias orgânicas ou distúrbios de transporte e oxidação de ácidos graxos. Destes, 6 foram excluídos desta análise pois apresentaram manifestações das doenças durante os primeiros 7 dias de vida e podem não se beneficiar da triagem neonatal. Entre esses seis casos está um caso de MCADD (convulsões hipoglicêmicas). Dos 33 casos restantes, 19 tinham MCADD. O número de casos de MCADD identificados pela triagem MS/MS foi 29.

Nennstiel-Ratzel e cols.[55] (2005) compararam o número de crises metabólicas graves em pacientes MCADD homozigotos para c.985A>G (*ACADM*) identificados pela triagem neonatal com o de uma coorte retrospectiva. Foram incluídos 74 pacientes com MCADD, dos quais 30 eram homozigotos para c.985A>G e, portanto, avaliados clinicamente. Destes, 29 foram acompanhados por um período médio de 24 meses (7 a 66 meses). O seguimento de um participante foi perdido por falta de comunicação. A coorte retrospectiva incluiu 7 pacientes (6 sintomáticos), todos já com 7 a 9 anos de idade, que foram identificados pela análise das amostras de sangue impregnadas em papel filtro. Trata-se, de acordo com o relato dos autores, de uma coorte de nascimento anterior à estudada no grupo triado (dado não apresentado).

Wilcken e cols.[56] (2007) avaliaram pacientes com MCADD nascidos entre abril de 1994 e março de 2004 na Austrália. Os pacientes foram divididos em três grupos: pacientes com histórico de diagnóstico clínico nascidos entre abril de 1994 e março de 1998; pacientes contemporâneos diagnosticados clinicamente, nascidos entre abril de 1998 e março de 2002 em estados que não fizeram triagem na época; e recém-nascidos entre abril de 1998 e março de 2002 que foram testados pela triagem neonatal. Além disso, foram registradas mortes e episódios graves de descompensação metabólica em todos os recém-nascidos triados e não triados com MCADD, nascidos entre abril de 2002 e março de 2004. Na coorte de pelo menos quatro anos de acompanhamento (1994-2002), foram incluídos 24 participantes triados e 35 pacientes não triados. O grupo de pacientes não triados inclui participantes com diagnóstico clínico (n=25) e por triagem familiar (n=10). Uma vez que não é possível saber se todos os pacientes da triagem familiar eram sintomáticos no momento do diagnóstico, esses resultados serão considerados como evidência indireta. Sabe-se através dos relatos dos autores que ao menos 3/10 casos eram sintomáticos. A mediana de idade ao diagnóstico foi substancialmente maior nos pacientes não triados do que naqueles que foram triados (Quadro 5). Dezessete casos de MCADD foram identificados por triagem

neonatal na coorte de 2002-2004, quando mais estados da Austrália estavam realizando triagem para essa condição, e outros 5 por diagnóstico clínico.

Joy e cols.[57] (2009) avaliaram o funcionamento intelectual geral e o comportamento de crianças com MCADD na mesma coorte de pacientes de 1994-2002 da publicação de Wilcken e cols.[56] (2007). O estudo ainda avaliou se existe uma relação entre a idade no diagnóstico de MCCAD e os resultados cognitivos ou de comportamento adaptativo.

Neste estudo, foram utilizados para a avaliação dos desfechos:

- Teste de Woodcock Johnson-III (WJIII): consiste em uma bateria de testes cognitivos (13 subtestes) e uma de testes de desempenho (4 subtestes). Como nem todos os subtestes admitem todas as idades, 2 subtestes cognitivos foram omitidos para as crianças de 4 anos e os testes de desempenho foram administrados apenas para crianças de 5 anos ou mais, apenas os resultados de testes cognitivos foram descritos.
- Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland – entrevista: é uma escala padronizada utilizada para medir o comportamento adaptativo em crianças e adolescentes. É administrado aos pais ou cuidadores por meio de uma entrevista semiestruturada. Uma vez que o domínio de habilidades motoras da ferramenta é administrado apenas a crianças menores de 6 anos, os autores apresentam apenas os resultados dos domínios comunicação, de atividades de vida diária e de socialização.

Dos 35 participantes não triados e 24 participantes triados: 7 morreram, 4 pais não permitiram que seus filhos fossem testados e 10 não puderam ser testados devido à distância ou problemas de comunicação. Diante das restrições apresentadas, 13 participantes triados completaram o teste cognitivo e 19 o teste adaptativo. Entre os não triados, 12 completaram os testes cognitivos e 19 o teste adaptativo. A idade dos pacientes triados no momento da coleta de dados foi inferior à dos pacientes não triados (p = < 0,001).

O estudo de Purevsuren e cols.[58] (2012) avaliou 16 pacientes com MCADD. Destes, 8 foram diagnosticados por triagem neonatal por MS/MS e 7 foram diagnosticados após crise metabólica. Um último paciente foi diagnosticado por triagem de risco, aos 5 anos e 5 meses, uma vez que o irmão, incluído neste estudo, foi diagnosticado após crise metabólica (1 ano e 4 meses). Uma vez que o paciente permaneceu assintomático e, portanto, não se enquadra em nenhum dos grupos estabelecidos nesta síntese (triagem neonatal ou diagnóstico sintomático), seus resultados não serão descritos. A amostra pequena e a não apresentação da idade dos pacientes no momento da avaliação do estudo limita a interpretação dos resultados, uma vez que há a possibilidade de diferenças significativas de idade entre os grupos, que pode levar a conclusões equivocadas acerca do prognóstico desses pacientes, especialmente se o grupo triado foi significativamente mais jovem.

Prasad e cols.[48] (2012) descrevem os resultados de um estudo de base populacional de três anos que usou dados do sistema nacional de vigilância do *Canadian Pediatric Surveillance Program* (CPSP). Setenta e um casos de MCADD foram notificados durante o estudo. Os casos excluídos eram duplicados ou sintomáticos sem confirmação. Dos 46 participantes, 34 casos foram identificados em programas de triagem neonatal, enquanto 8 casos foram clinicamente diagnosticados.

Os outros 4 casos eram de indivíduos assintomáticos detectados por triagem familiar e, portanto, não foram incluídos nesta síntese. Assim como em outras publicações incluídas neste PTC, os autores não apresentaram a idade dos pacientes no momento da avaliação do estudo, o que limita a interpretação dos resultados, devido à possibilidade de diferenças significativas de idade entre os grupos.

Karaceper e cols.[59] (2016) avaliaram se as crianças que receberam resultados falso-positivos da triagem neonatal para MCCAD (n=43) tiveram taxas mais altas de uso de serviços de saúde no início da vida em relação a uma coorte negativa para todos as condições triadas (n=420), em Ontário, Canadá. Com o objetivo de controlar confundidores, uma coorte de comparação secundária incluiu 10 controles do grupo verdadeiro-negativo pareados com base no sexo, ano de nascimento, status da residência (urbano ou rural) e status socioeconômico.

Quadro 5. Principais características dos estudos incluídos (n = 7)

Autores (país)	Delineamento	Grupo triagem neonatal		Grupo comparador		Desfechos avaliados
		Coleta de dados	Características da amostra[a]	Coleta de dados	Características da amostra[a]	
Hoffmann e cols.[54], 2004 (Alemanha)	Observacional	Prospectivo	n = 29	Prospectivo	n = 19, mediana de idade ao diagnóstico: 420 dias (26 – 2950).	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Nennstiel-Ratzel e cols.[55], 2005 (Alemanha)	Observacional	Prospectivo	n = 30 (todos homozigotos para c.985A>G)	Retrospectivo	n = 7 (todos homozigotos para c.985A>G)	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença
Wilcken e cols.[56], 2007 (Austrália)	Observacional	Prospectivo	Coorte 1994-2002 (n = 24), mediana de idade ao diagnóstico: 0,5 meses (0,1–3) + Coorte 2002-2004 (n = 17)	Retrospectivo	Coorte 1994-2002 (n = 35), mediana de idade ao diagnóstico: 16 meses (0,1–93) + Coorte 2002-2004 (n = 5)	Morte; Internações hospitalares; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Joy e cols.[57], 2009 [b] (Austrália)	Observacional	Prospectivo	n = 19, média de idade no estudo: 53,26 meses (± 9,62)	Prospectivo	n = 19, média de idade no estudo: 88 meses (± 23,86)	Incidência de complicações ou condições resultantes da doença.
Purevsuren e cols.[58], 2012 (Japão)	Observacional	Prospectivo	n = 8, diagnóstico aos 5 dias de vida.	Prospectivo	n = 7, idade média ao diagnóstico: 1 ano e 3 meses (8	Morte; Incidência de complicações ou

					meses – 2 anos e 2 meses)	condições resultantes da doença.
Prasad e cols.[48], 2012 (Canadá)	Observacional	Prospectivo	n = 34	Prospectivo	n = 8	Morte; Incidência de complicações ou condições resultantes da doença
Karaceper e cols.[59], 2016 (Canadá)	Observacional	Retrospectivo	n = 43	Retrospectivo	Crianças com resultado verdadeiro-negativo na triagem neonatal (n = 420)	Efeitos adversos da triagem
Total			**n = 204**	–	**n = 100[c]**	–

a. a maior parte dos estudos não apresentou resultados de idade de diagnóstico; b. resultados de coortes iguais (indivíduo identificado por triagem neonatal *vs* indivíduo com diagnóstico sintomático ou de risco), para desfechos diferentes; c. número total de pacientes com MCADD no grupo comparador. No estudo de Karaceper e cols.[59] (n = 420) o grupo comparador é formado por crianças com resultado verdadeiro-negativo na triagem neonatal (análise de desfechos secundários).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais e está demonstrado no Quadro 6. As publicações incluídas apresentaram um risco de viés grave a moderado.

Quadro 6. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, com grupo comparador, considerando todos os desfechos de interesse nos respectivos estudos.

Estudo Observacional	Domínio 1 Controle da confusão	Domínio 2 Seleção	Domínio 3 Classificação intervenção	Domínio 4 Desvio intervençãopretendida	Domínio 5 Perdas	Domínio 6 Medida desfecho	Domínio 7 Resultados reportados	Risco de viés geral
Hoffmann e cols.[54] (2004)	Grave	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Grave[1]
Nennstiel-Ratzela e cols.[55] (2005)	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado[2]
Wilcken e cols.[56] (2007)*	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado[3]

Joy e cols.[57] (2009)*	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico[4]
Purevsuren e cols.[58] (2012)	Crítico	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico[5]
Prasad e cols.[48] (2012)	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado[6]
Karaceper e cols.[59] (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado[7]

*Indicam estudos com a mesma população. [1]Fatores de confusão não medidos e não controlados podem enviesar os resultados. Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [2]Idades grupo controle e intervenção não comparáveis, fatores de confusão não medidos e não controlados. [3]Idades grupo controle e intervenção não comparáveis. [4]Perdas importantes de seguimento semelhante em ambos os grupos. Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [5]Pequeno tamanho amostral. Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [6]Idades na avaliação do desfecho e de seguimento não comparáveis. [7]Estudo não cegado.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Neste PTC, foram definidos como desfechos primários: morte súbita ou por complicações da doença, internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações, incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar e qualidade de vida, medida por um sistema de pontuação validado. Destes, não foram encontradas evidências apenas para qualidade de vida.

Como desfechos secundários foram incluídos: efeitos adversos resultantes do diagnóstico (incluindo efeitos psicológicos e nas relações familiares por questionário validado), todos os efeitos adversos da triagem (incluindo diagnóstico tardio da doença, resultantes de um resultado falso negativo) e todos os efeitos adversos resultantes de dificuldades na comunicação dos resultados (positivos ou negativos). Para estes, foram encontrados apenas evidências sobre os efeitos adversos da triagem.

Os dados para todos os desfechos de interesse foram extraídos das publicações originais e apresentados sem restrição de tempo de acompanhamento. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados em todos os desfechos, optou-se por não realizar metanálise, portanto os resultados são apresentados descritivamente.

Redução do número de eventos de morte súbita ou de óbitos por complicações da doença

Cinco estudos apresentaram resultados para esse desfecho e os resultados do corpo de evidências encontram-se no Quadro 7. Os resultados mostram uma maior frequência de morte em pacientes MCADD diagnosticados em fase sintomática. Uma vez que pacientes que apresentam complicações antes dos 7 dias de vida podem não se beneficiar da

triagem neonatal, optou-se por excluir esses pacientes da análise. No estudo de Prasad e cols.[48] (2012), no entanto, não foi possível identificar a idade em que os óbitos aconteceram.

Quadro 7. Número de mortes acima de 7 dias de vida para pacientes com MCADD identificados por triagem neonatal (fase assintomática) e por diagnóstico em fase sintomática .

Estudo	Triagem neonatal		Diagnóstico em fase sintomática	
	Tamanho amostral (n)	Número de óbitos (%)	Tamanho amostral (n)	Número de óbitos (%)
Hoffmann e cols.[54] (2004)	29	0 (0%)	19[a]	2 (11%)
Nennstiel-Ratzel e cols.[55] (2005)	30	2 (7%)	7	1 (14%)
Wilcken e cols.[56] (2007)	24[b] 17[c]	0 (0%) 0 (0%)	35[b,d] 5[c]	4 (11%)[b] 0 (0%)[c]
Purevsuren e cols.[58] (2012)	8	0 (0%)	7	1 (14%)
Prasad e cols.[48] (2012)	34	0 (0%)	8	2 (25%)

a. Dados sobre a apresentação clínica não estavam disponíveis para 1 paciente; b. Coorte de 1994-2002; c. Coorte de 2002-2004; d. inclui participantes diagnosticados por triagem familiar, sem especificar se houve presença de sintomas para todos.

Redução do número de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações

Wilcken e cols.[56] (2007) foi o único estudo que avaliou esse desfecho. Das 24 crianças diagnosticadas pela triagem entre 1998-2002, 10 (42%) foram internadas nos primeiros 4 anos, resultando em 43 internações. Exceto em um caso, as internações foram profiláticas durante doenças intercorrentes ou baixa aceitação da alimentação. Para o grupo não triado (1994-2002; n = 35), foram 22 (63%) crianças que necessitaram de internação, resultando em 74 admissões. No geral, a taxa de admissão para o grupo rastreado foi de 1,8 por criança e para o grupo não rastreado 2,1 por criança. A diferença do tempo de internação não foi significativa entre os grupos (p = 0,44).

Redução da incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar

Seis estudos relataram as complicações apresentadas por pacientes MCADD triados e não triados (diagnóstico em fase sintomática). Alguns autores apresentaram as manifestações da doença sob o termo “crise metabólica”. No entanto, as definições do que seria uma crise metabólica e, especialmente, as definições acerca da sua gravidade, diferiram ou não foram descritas pelos autores, dificultando a avaliação conjunta dos resultados. Em Hoffmann e cols.[54] (2004), enquanto

os pacientes triados permaneceram assintomáticos, 13/18 pacientes com MCADD diagnosticados em fase sintomática apresentaram crise metabólica, com evolução letal em dois. Outras manifestações clínicas em pacientes com MCADD não triados incluem: atraso no desenvolvimento (3 casos) e convulsões (1 caso). Um paciente apresentou hepatite/anemia, que pode não estar causalmente relacionada à MCADD.

Em Nennstiel-Ratzel e cols.[55] (2005), um dos 30 participantes triados apresentou crise metabólica grave, trata-se de um paciente de 12 meses de idade que apresentou hipoglicemia, letargia e convulsões durante uma infecção viral. Na coorte retrospectiva (n=7), foram registradas três crises metabólicas graves. Os autores descrevem o número de crises metabólicas graves como significativamente menor no grupo triado em comparação com o grupo não triado (Logrank test: $\chi 2$ 7,42; df 1; p = <0,01). No entanto, as limitações na metodologia do estudo exigem que esses resultados sejam analisados com cautela.

Wilcken e cols.[56] (2007) descrevem que na coorte de pelo menos 4 anos de acompanhamento (1994-2002) foram registradas 20 descompensações graves (n = 35; não foram mostradas as idades das crises); entre os pacientes triados foram observadas duas descompensações graves (n = 24; uma antes dos sete dias de vida). O único paciente do grupo triado que manifestou episódio grave depois dos 7 dias de vida foi um menino de 3 anos que perdeu a consciência 2 dias após se recuperar de uma gastroenterite. Entre os casos identificados por triagem neonatal na coorte de 2002-2004 (n = 17), todos eram saudáveis até o momento da avaliação. Entre os 5 casos diagnosticados clinicamente no mesmo período, 3 tiveram descompensações graves (não foram mostradas as idades das crises).

Em Joy e cols.[57] (2009), que avaliaram parte da coorte de Wilcken e cols.[56] (2007), os escores médios ± desvio padrão (DP) de habilidade intelectual geral pelo teste WJIII foram 103,62 ± 11,75 para os pacientes triados e 104,92 ± 14,79 para os pacientes não triados (p=0,809). Apenas 2/25 pacientes (1 de cada grupo) tiveram uma pontuação maior que um DP abaixo da média. Uma diferença significativa foi encontrada entre os grupos rastreados e não rastreados no subteste planejamento (p = 0,003), com o grupo rastreado tendo uma pontuação média maior. Esse teste mede a capacidade de varredura espacial (velocidade no levantamento visual de um campo espacial complicado) e raciocínio sequencial geral.[60] Os escores gerais de comportamento adaptativo também foram semelhantes: 101,58 ± 17,80 para os pacientes triados e 98,37 ± 14,62 para pacientes não triados (p = 0,547). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em qualquer um dos domínios da Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland. Não foram encontradas correlações significativas entre a idade ao diagnóstico e resultado cognitivo ou de comportamento adaptativo.

Em Purevsuren e cols.[58] (2012), o grupo de triagem neonatal (n = 8) não apresentou sintomas da doença e todos permaneciam saudáveis até o momento da análise. Enquanto isso, o grupo de diagnóstico sintomático (n=7) apresentou média de início de sintomas de 1 ano e 3 meses (intervalo: 8 meses – 2 anos e 2 meses), os mesmos valores foram apresentados para idade de diagnóstico. A hipoglicemia esteve presente nos 5 dos 7 casos com dados disponíveis para o momento do diagnóstico (intervalo: 1 ano – 2 anos e 2 meses). Um paciente apresentou convulsão (1 ano e 4 meses), 2

apresentaram inconsciência (1 ano e 3 meses e 1 ano e 7 meses) e 1 apresentou regressão do desenvolvimento (1 ano e 1 mês). Outros sintomas relatados foram: parada cardiorrespiratória (2 casos; 8 meses e 1 ano), dispneia e má alimentação (1 ano), apneia e vômito (1 ano e 3 meses) e febre (1 ano e 7 meses). Além disso, 3 pacientes apresentaram hiperamonemia (intervalo: 8 meses – 1 ano e 7 meses). As crises metabólicas foram desencadeadas por resfriado comum ou gastroenterite em 5 casos. Como resultado da descompensação metabólica, houve 1 morte súbita, 3 pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento, 1 apresentou deficiência grave e 2 casos evoluíram normalmente.

Em Prasad e cols.[48] (2012), os casos identificados pelos programas de triagem neonatal (n = 34) eram assintomáticos ao diagnóstico e continuavam bem quando os questionários foram enviados. Os 8 casos diagnosticados clinicamente eram sintomáticos com hipoglicemia e alterações sensoriais. Destes, dois casos morreram após apresentarem sintomas clínicos (não foram mostradas as idades de início dos sintomas).

Em resumo, apesar da heterogeneidade das amostras e de outras limitações metodológicas, sugere-se que a triagem neonatal para MCADD leva a redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados. Adicionalmente, o estudo de Joy e cols.[57] (2009) mostra que não parece haver diferenças no funcionamento neuropsicológico entre pacientes triados e não triados.

Efeitos adversos da triagem

Em Karaceper e cols.[59] (2016) foram avaliados 43 participantes que receberam resultados falso-positivos da triagem neonatal para MCADD e 420 participantes verdadeiro-negativos para todas as condições triadas. O tempo médio de acompanhamento foi de 49 meses (<1 a 67 meses) na coorte falso positivo e de 48 meses (< 1 a 77 meses) no grupo comparador primário (n = 420). Um segundo grupo comparador (n = 10), que visava controlar confundidores, foi avaliado. O Quadro 8 apresenta os resultados do estudo.

Quadro 8. Taxas de utilização de serviços de saúde por grupo de participantes.

Variáveis (indivíduo/ano)	Grupo falso-positivo (n=43)	Grupo comparador primário (n=420)	Grupo comparador secundário (n=10)
Consultas médicas	10,98	8,44	9,00
< 1 ano de idade	26,1	14,7	18,0
> 1 ano de idade	6,3	6,3	6,6
Consultas emergência	0,60	0,66	0,72
< 1 ano de idade	1,0	0,8	0,9
> 1 ano de idade	0,5	0,6	0,7
Internações	0,15	0,06	0,08
< 1 ano de idade	0,5	0,1	0,2

Variáveis (indivíduo/ano)	Grupo falso-positivo (n=43)	Grupo comparador primário (n=420)	Grupo comparador secundário (n=10)
> 1 ano de idade	0,05	0,04	0,05

Após ajuste para os fatores de confusão (sexo, período de nascimento [janeiro a abril, maio a agosto ou setembro a dezembro], peso ao nascer, idade gestacional, status socioeconômico, status de residência), no primeiro ano de vida, as crianças com resultados falso-positivos tiveram uma taxa significativamente mais alta de consultas médicas (1,42 [IC 95%: 1,21–1,67]) e internações hospitalares (2,32 [IC 95%: 1,22–4,34]) em relação ao grupo de comparação primária; não houve diferença significativa na frequência de consultas de emergência (1,27 [IC 95%: 0,80-2,03]). Não houve diferenças estatisticamente significativas para esses grupos nas crianças com mais de 1 ano de idade.

Os resultados foram semelhantes para os grupos falso-positivo e comparador pareado, com exceção das consultas de emergência durante o primeiro ano de vida, onde as crianças com resultados falso-positivos tiveram uma frequência relativamente menor de visitas ao pronto-socorro (0,81 [IC 95%: 0,52- 1,27]), ainda que esta diferença não tenha sido significativa.

Quando os modelos estratificados por idade foram restritos às crianças com nascimentos a termo, os participantes com resultados falso-positivos tiveram uma taxa estatisticamente significativa mais alta de consultas médicas no primeiro ano de vida (1,35 [IC 95%: 1,13–1,63]) em comparação com o grupo de comparação primária. Ao excluir os resultados do primeiro mês de vida, quando a maioria dos cuidados diagnósticos para crianças com resultados falso-positivos ocorreria, o grupo falso-positivo ainda apresentava taxas mais altas de atendimento médico (1,31 [IC 95%: 1,11–1,57]).

Em resumo, os participantes com resultados falso-positivos da triagem neonatal para MCCAD experimentaram uma frequência significativamente mais alta de consultas médicas e internações, mas não de consultas de emergência, em comparação com participantes verdadeiro-negativo para as condições triadas em Ontário, no primeiro ano da vida. No entanto, os autores não consideraram informações sobre doenças subjacentes além daquelas que fazem parte do painel de triagem neonatal, sendo possível que as diferenças fisiológicas, além as avaliadas no estudo, possam estar associadas aos marcadores bioquímicos utilizados no teste de triagem, influenciando o uso de serviços de saúde durante o primeiro ano de vida.

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise apenas os desfechos primários para qualquer tempo de seguimento. Todos os desfechos tiveram certeza de evidência muito baixa, principalmente devido às limitações metodológicas. Uma análise completa está disponível no Quadro 9.

QUADRO 9. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários, comparando diagnóstico a partir de triagem neonatal ao diagnóstico sintomático na deficiência de acil-coa desidrogenase de cadeia média (MCADD)

Avaliação							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Triagem neonatal por MS/MS em sangue seco, colhido em papel-filtro	Diagnóstico sintomático de MCADD	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Morte súbita ou por complicações da doença												
5	estudo observacional	muito grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	2/142 (1.4%)	10/81 (12.3%)	**RR 0.11** (0.02 para 0.50)	**110 menos por 1.000** (de 121 menos para 62 menos)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações												
1	estudo observacional	grave[d]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	A taxa de internação para o grupo triado foi de 1,8 por participante e 2,1 para o grupo não triado. A diferença do tempo de internação não foi significativa entre os grupos (p = 0,44).				⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar												
6	estudo observacional	muito grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	A triagem neonatal para MCADD leva a redução da morbidade pela doença, em comparação com pacientes não triados. No entanto, não parece haver diferenças no funcionamento neuropsicológico entre pacientes triados e não triados.				⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança; **RR:** Risco Relativo; a. corpo de evidências com alto risco de viés, devido à ausência de controle para fatores de confusão e outros problemas metodológicos; b. Wilcken e cols.[56] (2007) e Joy e cols.[57] (2009) incluem participantes diagnosticados por triagem familiar e não é possível saber se todos eram sintomáticos. No estudo de Prasad e cols.[48] (2012) não foi possível identificar se foram incluídos eventos de participantes abaixo de 7 anos de idade; c. Pequeno tamanho amostral; d. Risco de viés devido à diferença importante de idade entre os grupos controle e intervenção.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MCADD é uma doença rara, grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam no primeiro ano de vida em decorrência de períodos de jejum ou outras situações que envolvem estresse metabólico. Seu tratamento tem como principal objetivo a prevenção do desenvolvimento de déficit cognitivo e de morte súbita, através de alimentação frequente e da ingestão adequada de calorias, e da prevenção de situações de catabolismo (inclusive de episódios infecciosos).[16,17] A interpretação da evidência disponível deve levar esses fatos em consideração, como abaixo exposto.

Foram incluídos 6 estudos observacionais que avaliaram os desfechos primários de eficácia elencados neste parecer (exceto qualidade de vida), com evidência de benefícios da triagem neonatal para MCADD para todos eles. Os estudos descrevem maior frequência de morte súbita ou por complicações da doença em pacientes com diagnóstico na fase sintomática em todos os estudos incluídos. Isso foi observado para a frequência de internações hospitalares decorrentes da doença ou de suas complicações, sem diferença significativa entre os grupos para tempo de internação. Com relação à incidência de complicações ou condições resultantes da doença independente da necessidade de admissão hospitalar, também há uniformidade entre os resultados dos estudos incluídos. Para citar alguns exemplos, Hoffmann e cols.[54] (2004) descrevem que, enquanto no grupo triado não há relato de crise metabólica, no grupo dos pacientes não triados, 13/18 apresentaram crise metabólica, 3/18 atraso no desenvolvimento e 1/18 crise convulsiva. Purevsuren e cols.[58] (2012) também apresentam resultados semelhantes: grupo de triagem neonatal (n=8) sem sintomas da doença *vs* apenas 2/7 casos com diagnóstico sintomáticos evoluíram normalmente, sendo que os demais apresentaram hipoglicemia, crises convulsivas, parada cardiorrespiratória ou apneia.

Com relação aos efeitos adversos da triagem, avaliado em apenas 1 estudo, os participantes com resultados falso-positivos experimentaram uma frequência significativamente mais alta de consultas médicas e internações no primeiro ano de vida, mas não de consultas de emergência, em comparação a participantes com resultados verdadeiro-negativos da triagem neonatal. Não foram descritas outras repercussões, de forma que os resultados não são suficientes para contraindicar a realização da triagem.

De acordo com os autores dos estudos incluídos, a triagem neonatal por MS/MS permitiu a detecção precoce de MCADD e, portanto, o manejo profilático para essas crianças foi realizado de maneira mais adequada e oportuna durante situações de estresse metabólico, como febre, infecção viral e outros procedimentos médicos. É importante ressaltar que a tomada de decisão definitiva sobre a expansão dos programas de triagem neonatal também requer informações sobre os resultados potenciais do tratamento precoce dessas condições por meio de estudos de acompanhamento de crianças identificadas a partir do momento da instalação da ampliação do programa. Além disso, conforme mencionado por Wilcken e cols.[56] (2007), e levado em consideração na avaliação do risco de vieses, quão comparáveis são os pacientes diagnosticados clinicamente ou por triagem em termos de genótipo e fenótipo bioquímico ao longo dos estudos incluídos é de difícil avaliação, também por diferenças no tempo de seguimento entre os grupos.

Assim, a triagem neonatal (em sangue seco, colhido em papel-filtro) com MS/MS para a detecção da MCADD reduz a mortalidade e as complicações de curto e longo prazo para aqueles nos quais a doença é detectada, sem produzir efeitos adversos ou riscos inaceitáveis na população rastreada, em comparação ao diagnóstico em fase sintomática. Esses resultados são baseados em evidências de certeza muito baixa, conforme revelado pela avaliação GRADE. Por fim, tão importante quanto à inclusão da triagem neonatal com MS/MS para a detecção da MCADD é a correta orientação por equipe especializada do tratamento adequado a fim de evitar as complicações da doença.

11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento.

Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS, Brasília, maio de 2009. Brasília: MS; 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

3. Kolvraa S, Gregersen N, Christensen E, Hobolth N. In vitro fibroblast studies in a patient with C6–C10-dicarboxylic aciduria: evidence for a defect in general acyl-CoA dehydrogetnase. Clinica Chimica Acta. 1982;126-53.

4. Zhang ZF, Kelly DP, Kim JJ, et al. Structural organization and regulatory regions of the human medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene. Biochemistry. 1992;31:81-9.

5. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. Genet Med. 2021;23(5):816-29.

6. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2 ed. Nova Iorque: McGraw Hill; 2001. p. 2297-2326.

7. Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. Journal of Inherited Metabolic Diseas. 2010;33:413-520.

8. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, Udvari S, Bross P, Knudsen I, Banas R, Chace DH, Engel P, Naylor EW, Gregersen N. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. Am J Hum Genet. 2001;68(6):1408-18.

9. Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, Corydon TJ, Olsen RK, Bolund L, Bross P. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. Hum Mutat. 2001;18(3):169-89.

10. Tucci S, Wagner C, Grünert SC, Matysiak U, Weinhold N, Klein J, Porta F, Spada M, Bordugo A, Rodella G, Furlan F, Sajeva A, Menni F, Spiekerkoetter U. Genotype and residual enzyme activity in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: Are predictions possible? J Inherit Metab Dis. 2021 Jul;44(4):916-925.

11. Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, Erbe R, Devincentis E, Kronn D, Mofidi S, Wasserstein M, Pellegrino JE, Levy PA, Adams DJ, Nichols M, Caggana M. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. Mol Genet Metab. 2010;99(3):263-8.

12. Maier EM, Liebl B, Röschinger W, Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemöller B, Busch U, Krone N, v Kries R, Roscher AA. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Hum Mutat. 2005 May;25(5):443-52.

13. Sturm M, Herebian D, Mueller M, Laryea MD, Spiekerkoetter U. Functional effects of different medium-chain acyl-CoA dehydrogenase genotypes and identification of asymptomatic variants. PLoS One. 2012;7(9):e45110.

14. Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, Wilcken B. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations. Mol Genet Metab. 2006 Jan;87(1):32-9.

15. Ruitenbeek W, Poels PJ, Turnbull DM, Garavaglia B, Chalmers RA, Taylor RW, Gabreëls FJ. Rhabdomyolysis and acute encephalopathy in late onset medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58(2):209-14.

16. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. Seminars in Pediatrics Neurology. 2008;15:140-9.

17. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. Bioscience Reports. 2015;36:e00281.

18. Gregersen N, Lauritzen R, Rasmussen K. Suberrylglycine excretion in the urine from a patient with dicarboxylic aciduria. Clinica Chimica Acta. 1997;70:417-25.

19. Lindner M, Hoffman GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2010;33:521-6.

20. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, Conde M, González I, Rueda I, Rello L, Vilarinho L, Cocho J. Birth Prevalence of Fatty Acid β-Oxidation Disorders in Iberia. JIMD Rep. 2014;16:89-94.

21. Sander S, Janzen N, Janetzky B, Scholl S, Steuerwald U, Schäfer J, Sander J. Neonatal screening for medium chain acyl-CoA deficiency: high incidence in Lower Saxony (northern Germany). Eur J Pediatr. 2001;160(5):318-9.

22. Catarzi S, Caciotti A, Thusberg J, Tonin R, Malvagia S, la Marca G, Pasquini E, Cavicchi C, Ferri L, Donati MA, Baronio F, Guerrini R, Mooney SD, Morrone A. Medium-chain acyl-CoA deficiency: outlines from newborn screening, in silico predictions, and molecular studies. ScientificWorldJournal. 2013;2013:625824.

23. Leal J, Ades Ae, Wordsworth S, Dezateaux C. Regional differences in the frequency of the c.985A>G ACADM mutation: findings from a meta-regression of genotyping and screening studies. Clinical Genetics. 2014;85:253-9.

24. Gregersen N, Winter V, Curtis D, Deufel T, Mack M, Hendrickx J, Willems PJ, Ponzone A, Parrella T, Ponzone R, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: the prevalent mutation G985 (K304E) is subject to a strong founder effect from northwestern Europe. Hum Hered. 1993;43(6):342-50.

25. Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, Kim J, Kølvraa S, Winter V, Eiberg H, Martinez G, Deufel T, Leifert B, Santer R, François B, Pronicka E, László A, Kmoch S, Kremensky I, Kalaydjicva L, Ozalp I, Ito M. A survey of the newborn populations in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey, and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain Acyl-CoA dehydrogenase gene locus: clinical and evolutionary consideration. Pediatr Res. 1997;41(2):201-9.

26. Ferreira AC, Orlandi MP, Oliveira VC, Malta FS, Caxito FA, Gomes KB, Valadares ER, Godard AL. A985G mutation incidence in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in Brazil. Genet Mol Res. 2009;8(2):487-93.

27. Netto CBO. Deficiência de MCAD no sul do Brasil: uma abordagem molecular (master's thesis). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1997.

28. dos Santos ML, Randon DN, de Bitencourt FH, Sperb-Ludwig F, Vianna FSL, Vargas CR, Sitta A, Schwartz IVD. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: prevalence of ACADM pathogenic variants c.985A>G and c.199T>C in a healthy population in Rio Grande do Sul, Brazil. Reprod Dev Med 2022;6(2):92-97.

29. Brasil. Conselho Nacional de Saúde; Resolução Normativa (RN) n° 563, de 10 de novembro de 2017. regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras.

30. Derks TG, Boer TS, van Assen A, Bos T, Ruiter J, Waterham HR, Niezen-Koning KE, Wanders RJ, Rondeel JM, Loeber JG, Ten Kate LP, Smit GP, Reijngoud DJ. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. J Inherit Metab Dis. 2008;31(1):88-96.

31. Rinaldo P, Raymond K, al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. Curr Opin Pediatr. 1998;10(6):615-21.

32. Vargas CR, Deon M, Sitta A, Coelho D, Silva P, Marussi L, Fleith L, Gravina L, Crespo C, Wajner M, Sanseverino M. The value of fasting in the diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Bras Patol Med Lab. 2020;56:e1402020.

33. Lehotay DC, LePage J, Thompson JR, Rockman-Greenberg. Blood acylcarnitine levels in normal newborns and heterozygotes for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a relationship between genotype and biochemical phenotype? Journal of Inherited Metabolic Disease. 2004;27:81-8.

34. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. Clinical Chemistry. 1997;43:2106-113.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. 2014; Diário Oficial da República Federativa do Brasil.

36. Yusupov R, Finegold DN, Naylor EW, Sahai I, Waisbren S, Levy HL. Sudden death in medium chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD) despite newborn screening. Molecular Genetics and Metabolism. 2010;101:33-39.

37. Lovera C, Porta F, Caciotti A, Catarzi S, Cassanello M, Caruso U, Gallina M, Morrone A, Spada M. Sudden unexpected infant death (SUDI) in a newborn due to medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency with an unusual severe genotype. Ital J Pediatr. 2012;24:38:59.

38. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acids disorders in post-mortem liver of 418 cases of sudden infant death in the first year of live. Journal of Pediatrics. 1998;132:924-33.

39. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Virdi NK. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assess. 1997;1(7):i-iv, 1-202.

40. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. Pathology. 2008;40:104-15.

41. De Jesús VR, Mei JV, Bell CJ, Hannon WH. Improving and assuring newborn screening laboratory quality worldwide: 30-year experience at the Centers for Disease Control and Prevention. Semin Perinatol. 2010;34(2):125-33.

42. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med. 2013;51(1):157-76.

43. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. Int J Technol Assess Health Care. 2006 Summer;22(3):321-6.

44. Haas M, Chaplin M, Joy P, Wiley V, Black C, Wilcken B. Healthcare use and costs of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: screening versus no screening. J Pediatr. 2007;151(2):121-6, 126.e1.

45. Tajima G. Newborn screening in Japan: more than 40 years of experience. Japan: National Center for Child Health and Development, Division of Neonatal Screening; 2018.

46. Alemanha. National Screening Report. Munique: German Society for Neonatal Screening (DGNS); 2018.

47. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. Genet Med. 2006;8(4):205-12.

48. Prasad C, Speechley KN, Dyack S, Rupar CA, Chakraborty P, Kronick JB. Incidence of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Canada using the Canadian Paediatric Surveillance Program: Role of newborn screening. Paediatr Child Health. 2012;17(4):185-9.

49. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. BMC Pediatr. 2012;12:60.

50. Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, Mulder MF, Gozalbo ER, Visser G, de Vries M, Williams M, Waterham HR, van Spronsen FJ, Schielen PCJI, Derks TGJ. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. J Inherit Metab Dis. 2019;42(5):890-7.

51. Uruguai. Plan Integral de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras. Montevideo: República Oriental del Uruguay, Ministerio de Salud Pública; 2013.

52. Brasil. Ministério da Saúde; Lei nº. 14,154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências. 2021; Diário Oficial da União.

53. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar; Resolução Normativa (RN) n° 465/2021, de 24 de fevereiro de 2021. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

54. Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, Röschinger W, Liebl B, Mayatepek E, Roscher AA. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. Eur J Pediatr. 2004;163(2):76-80.

55. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, Knerr I, Baumkötter J, Röschinger W, Liebl B, Hadorn HB, Roscher AA, von Kries R. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. Mol Genet Metab. 2005;85(2):157-9.

56. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, Fletcher J, McGill J, Boneh A. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. Lancet. 2007;369(9555):37-42.

57. Joy P, Black C, Rocca A, Haas M, Wilcken B. Neuropsychological functioning in children with medium chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD): the impact of early diagnosis and screening on outcome. Child Neuropsychol. 2009;15(1):8-20.

58. Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):237-40.

59. Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, Davies C, Brownell M, Dodds L, Feigenbaum A, Fell DB, Grosse SD, Guttmann A, Laberge AM, Mhanni A, Miller FA, Mitchell JJ, Nakhla M, Prasad C, Rockman-Greenberg C, Sparkes R, Wilson BJ, Potter BK; Canadian Inherited Metabolic Diseases Research Network. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cohort study. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:12.

60. Schrank FA. Woodcock-Johnson III Tests of Cognitive Abilities. In: Davis AS. The Handbook of Pediatric Neuropsychology. Nova Iorque: Springer; 2010.

Avaliação Econômica

Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação econômica da detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas. Esta avaliação foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3.RESUMO EXECUTIVO

Avaliação Econômica: propôs-se uma análise de custo-utilidade construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde, na perspectiva do SUS, tendo como população alvo todos os recém-nascidos no país. De acordo com a análise empreendida, o custo da triagem por MS/MS para MCADD foi de R$ 1.952,88, havendo um incremento em custos de cerca de R$ 1.949,00 em comparação à não-realização da triagem neonatal para esta doença. No entanto, a efetividade comparada da triagem por MS/MS foi superior à estratégia de não triar esta doença, mais do que o dobro daquela associada à não-triagem, havendo um incremento de cerca de 78 pontos nesta. Por fim, a Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) encontrada foi de R$ 24,99/QALY.

Foi ainda realizada uma análise de sobrevida realizada, na qual observou-se que, ao longo de 10 anos, ou seja, o número de óbitos evitados com a triagem para MCADD foi de 238 crianças. Traduzindo-se, num gasto mensal por vida salva, de R$ 8.753,83 em 10 anos projetados, sem computar-se nesta estimativa qualquer tipo de custo salvo.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Como já mencionado, a MCADD é o distúrbio mais frequente da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos. No Brasil, a comparação de estudos epidemiológicos nacionais com dados preliminares da experiência do Distrito Federal com a triagem neonatal por MS/MS para MCADD sugerem um subdignóstico dessa condição no Brasil. A MCADD é uma doença grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam no primeiro ano de vida. Os sintomas mais comuns incluem hipoglicemia hipocetótica recorrente, letargia, vômitos, disfunção hepática aguda, episódios semelhantes à síndrome de Reye, convulsões, coma e morte súbita. O seu diagnóstico precoce, possibilitado pela triagem neonatal por MS/MS, representa uma estratégia importante para a realização do tratamento oportuno.

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na incorporação da triagem neonatal por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS), propôs-se uma análise de custo-utilidade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde.[1,2] As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no QUADRO 1 (abaixo):

QUADRO 1. Características principais da avaliação econômica

População-alvo e subgrupos	Todos os recém-nascidos no país
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-utilidade
Perspectiva do estudo	SUS
Horizonte temporal	77 anos, a atual expectativa média de vida do brasileiro segundo o IBGE
Taxa de desconto	5 % ao ano.
Escolha dos desfechos de saúde	A frequência de complicações (doença sintomática não fatal e óbitos) naqueles com MCADD, comparando-se os grupos: submetidos a triagem neonatal para a doença e não submetidos a triagem neonatal (prática atual).
Mensuração da efetividade	A efetividade (na forma de utilidade) foi avaliada com base na comparação das frequências das complicações da MCADD nos grupos submetidos a triagem com aqueles não triados para esta doença.
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Anos de vida ajustado por qualidade (QALY)
Estimativa de recursos e custos	Os custos diretos de avaliações ou consultas médicas e de demais profissionais de saúde, de internação na emergência, no setor de internação hospitalar e da reabilitação foram obtidos no DATASUS, SIGTAB, da portaria 981/2014 e da literatura avaliada. Em relação ao custo da triagem por MS/MS, os valores foram fornecidos pela equipe da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, do Ministério da Saúde (CGSH/DAET/SAES/MS).
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	Real (R$).
Método de modelagem	Optou-se por um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com 2 opções de triagem neonatal possíveis. Com ciclos anuais.

5. METODOLOGIA

População alvo

A população alvo corresponde a todos os recém-nascidos, nascidos no Brasil. Segundo dados do IBGE o número de nascidos vivos no Brasil em 2021 foi de 2.673.913, a taxa de natalidade brasileira estimada em foi de 13,79/1.000 habitantes.[3]

Ainda, segundo o Ministério da Saúde, atualmente são testadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) cerca de 2,4 milhões de crianças ao ano, cerca de 80% de todos os nascidos vivos no país.[4]

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS

Comparadores

Foram definidos 2 grupos de comparação:

a) Recém-nascidos com MCADD que não foram submetidos à triagem neonatal para MCADD (= cenário atual do PNTN), e que foram diagnosticados a partir de suspeita clínica ou de manifestações clínicas;

b) Recém-nascidos com MCADD identificados em fase assintomática, a partir de triagem neonatal por MS/MS.

Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de 77 anos, a expectativa de vida medida do brasileiro, segundo o IBGE.[3]

Taxa de desconto.

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicou-se taxas de 5% de desconto ao ano.

Desfechos de interesse propostos

Foram utilizados no modelo: morte (significando a morte súbita nos casos sem diagnóstico como morte tendo o diagnóstico da doença- por triagem neonatal ou após diagnóstico sintomático), sintomas/complicações não fatais (incluindo sequelas neurológicas severas, sequelas neurológicas leves, desenvolvimento de crises agudas) e estado assintomático.

O estado “sintomas/complicações não fatais” é uma combinação dos padrões de sintomas mais comuns da doença: complicações ou sequelas neurológicas graves; complicações ou sequelas neurológicas leves; e desenvolvimento de crises agudas.

Utilidade

A unidade utilizada no modelo para avaliar a efetividade da triagem neonatal foi de anos de vida ajustado por qualidade (QALY), este cálculo foi obtido multiplicando-se a probabilidade de vida nos estados de saúde no modelo de Markov construído, pela utilidade dos estados, obtidos na literatura.[5-9] A utilidade atribuída ao estado 'sintomas/complicações não fatais' foi calculada a partir de uma média ponderada dos três grupos de sintomas mais prevalentes (sequelas neurológicas severas, sequelas neurológicas leves e desenvolvimento de crises agudas), de acordo com a literatura analisada. Estes valores são apresentados no QUADRO 1.

As probabilidades para os desfechos pré-estabelecidos foram analisadas e utilizadas no modelo construído. A estrutura do modelo de estados transicionais adotados está representada na FIGURA 1. Para os cálculos utilizou-se o programa TreeAge Pro 2020. Foi calculada também, através do TreeAge Pro 2020 a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as duas opções avaliadas.

Custos

Não foram encontrados dados dos custos dos exames MS/MS no Banco de Preços em Saúde (BPS) ou em nenhum banco de preços abertos para consulta de caráter público, privado ou misto. Sendo assim utilizou-se a estimativa fornecida pelo MS advinda de cotação feita pelo SAES/MS (no valor de R$ 25,00).

Para análise de sensibilidade do custo do referido exame, foi usada uma cotação em um fornecedor de kit de testes de triagem para uso em MS/MS, que provê um laboratório de um centro de referência de genética num hospital de referência (testes feitos em ambiente de pesquisa- comunicação pessoal). Um kit de cerca de R$ 30 mil, deveria ser capaz de realizar 900 testes, adotou-se, no entanto, uma perda de cerca de 10-12%, tendo sido calculado então que cada kit realizaria 800 testes, sendo o valor em torno de R$ 40,00 por teste de espectrometria de massas em tandem (MS/MS) considerado como o custo máximo (FIGURA 1).

O valor do equipamento não foi incluído nos custos, uma vez que, caso o teste seja incorporado ao SUS, a aquisição do equipamento é de responsabilidade de outras esferas e formas de financiamento público, aquisição que é ainda precedida de solicitação da sua inclusão na RENEM, junto ao Fundo Nacional de Saúde. O papel filtro, por sua vez, já é regularmente usado na testagem feita atualmente no Programa de Triagem Neonatal.

Os custos adotados para hospitalizações advindas das complicações não fatais foram obtidos da tabela SUS, TABNET-DATASUS.[10]

O valor da consulta de avaliação genética para aqueles que recebem o diagnóstico de MCADD foi extraída da portaria 981/2014.[11]

Adicionalmente para uso no modelo de Markov foram calculados custos para o grupo de 'sintomas/complicações não fatais', estes foram baseados em dados da literatura sobre o quadro clínico destes pacientes.[5-8] Foram estas as definições de custos estabelecidas para este grupo: 3x internação de 1 dia na emergência, avaliação inicial na emergência em cada uma destas vezes+ 1 internação ano, valor de R$ 1.296,89.

Todas as variáveis construídas e utilizadas no modelo de Markov se encontram nos QUADROS de 2 a 4.

QUADRO 2. Parâmetros de interesse (epidemiologia, utilidade, probabilidades de quadros clínicos e custo dos exames)

Variável-Parâmetro	Valor	Fonte
Epidemiologia		
Prevalência MCADD global máxima	1:10.000 = 10 por 100 mil	7,8
Prevalência MCADD global mínima	1:27.000 = 3,7 por 100 mil	7,8
Utilidade p.cálculo de Anos de vida ajustado por qualidade (QALY)		
Utilidade_assinto (quadro assintomático)	0,98	9
Utilidade_seq_leve (quadro neurológico leve)	0,70	9
Utilidade_seq_severa (quadro neurológico grave)	0,58	9
Utilidade_crise_metabol (crise metabólica)	0,76	9
Utilidade quadro sintomático*	0,64	*
Probabilidades		
Dando neurológico grave sem detecção precoce	0,078	5,6,7
Dando neurológico leve sem detecção precoce	0,078	5,6,7
Quadro agudo apenas sem detecção precoce	0,738	5,6,7
Sintomas (em geral) sem detecção precoce	0,43	5,6,7,8
Ser assintomático sem detecção precoce	0,378	5,6,7
Morte sem detecção precoce	0,24	5,6,7
Dano neurológico grave com diagnóstico na triagem neonatal	0	5,6,7
Dano neurológico leve com diagnóstico na triagem neonatal	0	5,6,7
Quadro agudo apenas, com diagnóstico na triagem neonatal	0,09	5,6,7
Ser assintomático com diagnóstico na triagem neonatal	0,88	5,6,7
Morte com diagnóstico triagem neonatal	0,03	5,6,7
Exames		
Valor do exame para MCADD para **MS/MS** no espectrômetro de massas (para a primeira e segunda coleta para MCADD)	25,00	SAES/MS

Obs.: no caso dos exames realizados em MS/MS considerou-se que os mesmos valores (custos) para as confirmações diagnósticas
*-para esta utilidade, em particular, não encontrada desta forma na literatura, utilizou-se arbitrariamente uma média ponderada daquelas de quadros neurológicos leves e graves e manifestações agudas (ponderados de acordo com a probabilidade de ocorrência de cada um)

Pressupostos do Modelo

I. A história natural e possíveis eventos foram considerados semelhante independente do sexo.

II. A literatura indica que as taxas de mortalidade e as morbidades associadas a esta doença variam ao longo do tempo, sendo bem mais altas nos 3 primeiros meses de vida, ocorre certa redução nestas entre 3 meses e dois anos de idade. Ao longo da infância e adolescência e assim sucessivamente. Adotou-se, no entanto, para o modelo de Markov (que por definição tem ciclos temporais fixos) taxas médias, relatadas na literatura tanto para mortalidade, quanto para as morbidades associadas.

III. A despeito da complexidade da MCADD, adotou-se o princípio de que os pacientes apresentavam um tipo de padrão de manifestação da doença MCADD: morte, sintomas não fatais (compreendendo complicações ou seqüelas neurológicas graves, complicações ou seqüelas neurológicas leves, desenvolvimento de crises agudas) e estado assintomático, durante o tempo de cada ciclo.

IV. Assumiu-se que a sensibilidade e especificidade de todos os testes eram semelhantes e próximas de 100% (a probabilidade na testagem de MCADD de verdadeiro positivo foi assumida como sendo 0,99995 e a de falso negativo de 0,00005). Considerou-se ainda o número de falsos positivos desprezível. As taxas adotadas se basearam em Wilcken e cols.[12] (2003) e Hamers e Rumeau-Pichon[13] (2012).

V. Definiu-se que as probabilidades para cada evento não se alteravam ao longo do tempo ou do momento em que ocorriam.

VI. As probabilidades de transição utilizadas foram aquelas encontradas na literatura, no artigo de Insigna e cols.[7] (2002).

VII. As utilidades adotadas foram aquelas encontradas na literatura, na dissertação de Munaretto[9] (2015).

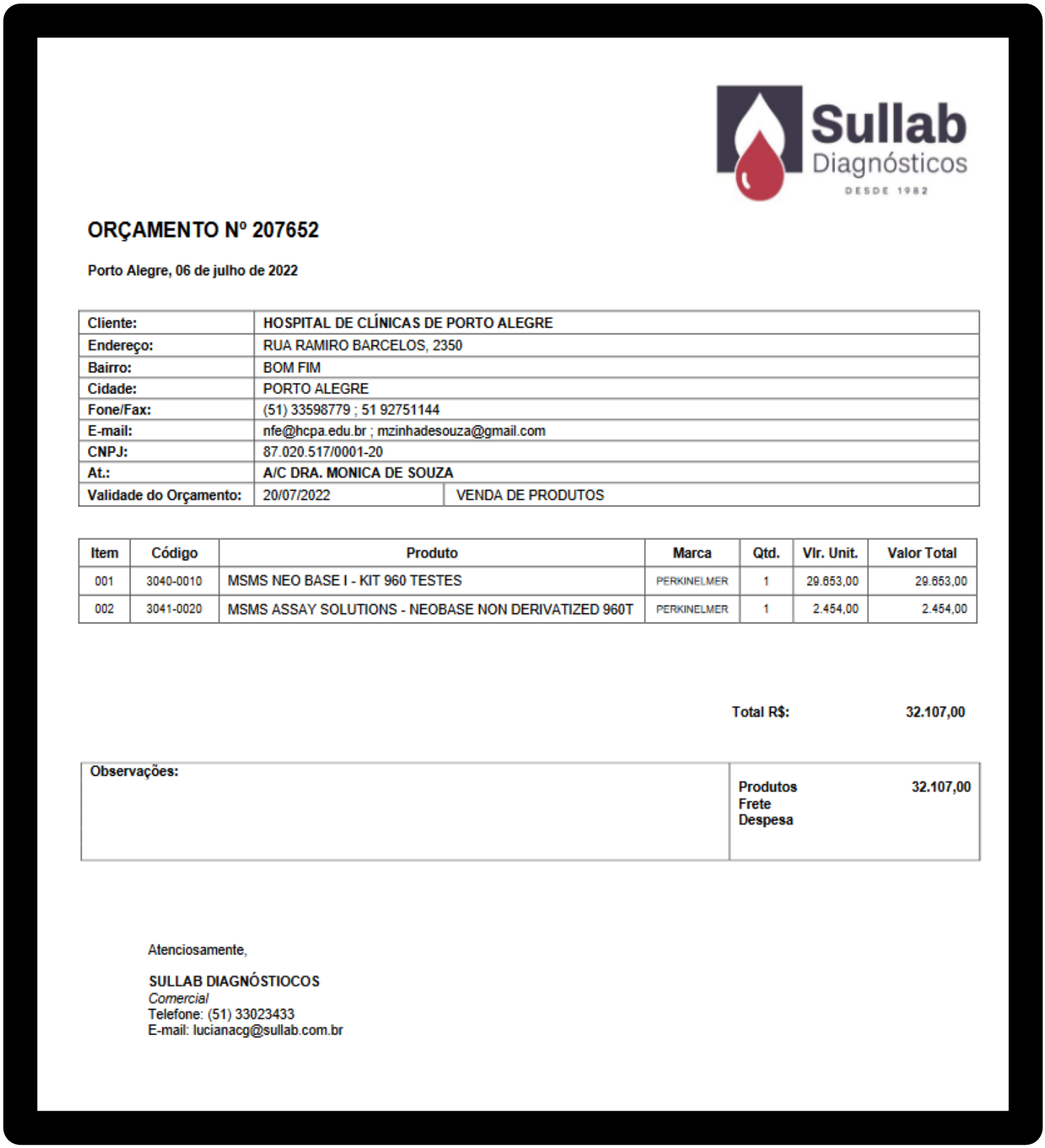
VIII. Os ciclos utilizados no modelo foram de 1 ano, pois os desfechos de maior interesse no modelo foram em sua maioria reportados como taxas de ocorrência ao longo de 1 ano.

IX. Para os custos adotou-se uma distribuição gama, para as probabilidades e utilidades uma distribuição beta.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade, conduzida através de uma simulação de Monte Carlo, no TreeAge, foi realizada a fim de verificar possíveis mudanças no RCEI final.

Para os valores mínimos e máximos foram utilizados os descritos na literatura; os custos foram variados em ±10% de forma arbitrária (exceto pelo custo da MS/MS, cujo valor máximo escolhido foi baseado na cotação realizada pela equipe elaboradora do PTC— FIGURA 1). As probabilidades foram também submetidas a variações de ± 10% e os valores de utilidade a ±0,05. Toda a modelagem foi feita no programa TreeAge Pro 2020.



Sullab Diagnósticos
DESDE 1982

ORÇAMENTO Nº 207652

Porto Alegre, 06 de julho de 2022

Cliente:	**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**	
Endereço:	RUA RAMIRO BARCELOS, 2350	
Bairro:	BOM FIM	
Cidade:	PORTO ALEGRE	
Fone/Fax:	(51) 33598779 ; 51 92751144	
E-mail:	nfe@hcpa.edu.br ; mzinhadesouza@gmail.com	
CNPJ:	87.020.517/0001-20	
At.:	**A/C DRA. MONICA DE SOUZA**	
Validade do Orçamento:	20/07/2022	VENDA DE PRODUTOS

Item	Código	Produto	Marca	Qtd.	Vlr. Unit.	Valor Total
001	3040-0010	MSMS NEO BASE I - KIT 960 TESTES	PERKINELMER	1	29.653,00	29.653,00
002	3041-0020	MSMS ASSAY SOLUTIONS - NEOBASE NON DERIVATIZED 960T	PERKINELMER	1	2.454,00	2.454,00

Total R$: **32.107,00**

Observações:	**Produtos** **32.107,00** **Frete** **Despesa**

Atenciosamente,

SULLAB DIAGNÓSTIOCOS
Comercial
Telefone: (51) 33023433
E-mail: lucianacg@sullab.com.br

FIGURA 1- Reprodução do orçamento do kit de testes de triagem para uso em MS/MS, que provê um laboratório de um centro de referência de genética num hospital

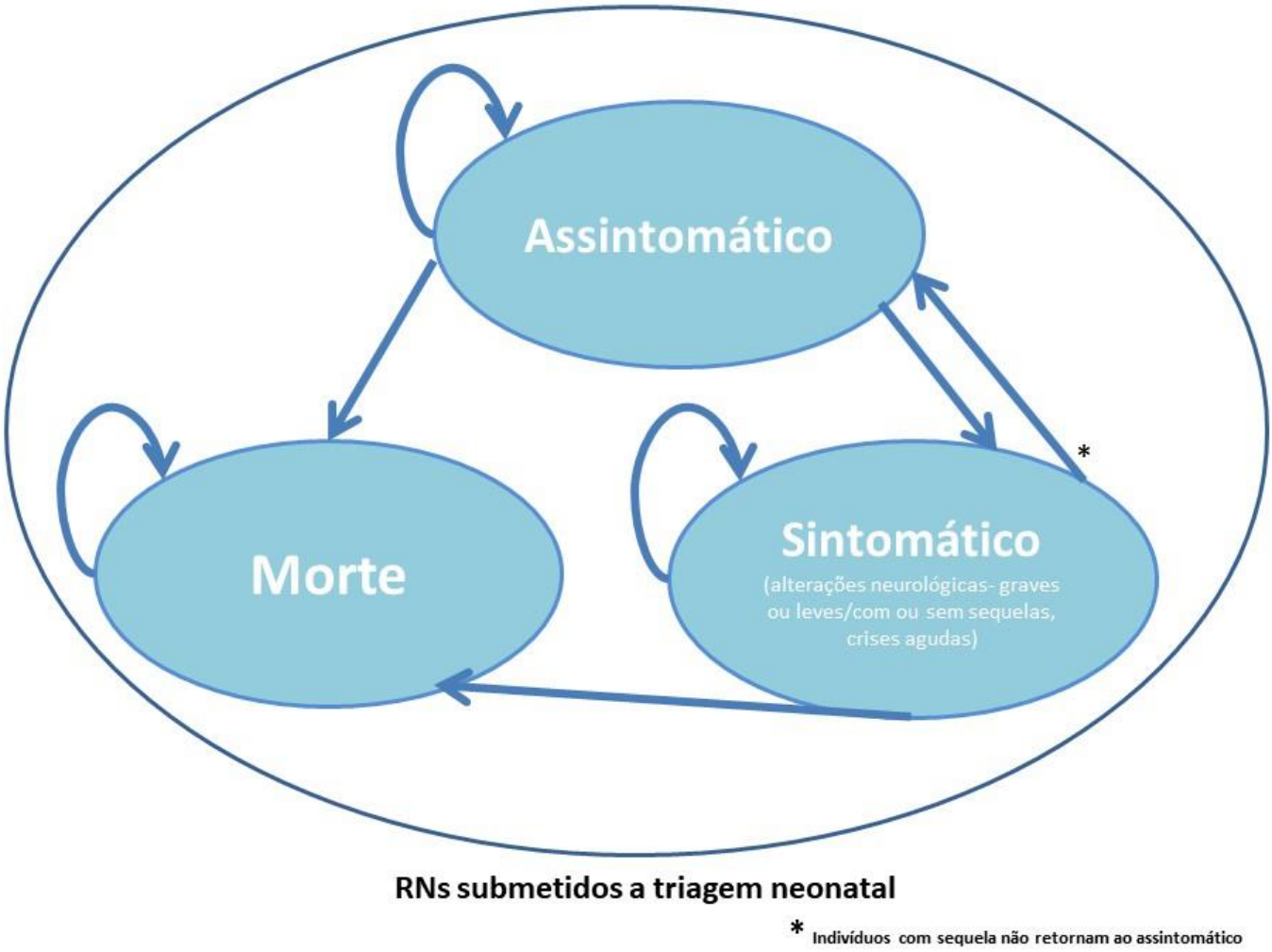


FIGURA 2. Estados possíveis daqueles com MCADD, utilizados no Modelo de Markov.
RNs, Recém-nascidos.

QUADRO 3. Variáveis utilizadas no Modelo de Markov

Variáveis fixas	Valor	Variação	Fonte dos dados
Custos			
Pacote_intensivo_reabil_custo_anual	210,60	190,60-230,60	10
Co ambulatorial especialista-ex.neurologista	10,00	9,00-11,00	10
Avaliacao inicial_Gen_ambu_custo	600,00	540-660,00	11
Avaliacao inical_emerg_custo	11,00	10,00-12,00	10
Hospitalização_custo médio (5d)	698,00	628,00-768,00	10
Hospitalização_diaria_custo (1d)	139,72	124,72-154,72	10
Hospitalizacao_emerg_custo (1d)	189,43	169,43-209,43	10
1ª coleta para MCADD para Tandem	25,00	20,00-40,00	*
2ª coleta para MCADD para Tandem	25,00	20,00-40,00	*
Utilidade-QALY			
Utilidade_assinto	0,98	±0,05	9
Utilidade_seq_leve	0,70	±0,05	9
Utilidade_seq_grave	0,58	±0,05	9
Utilidade_crise_metabolica	0,76	±0,05	9
Utilidade_pac.sintomas neurológicos	0,64	±0,05	**
Probabilidades de desfechos			
Probabilidade dano neurológico grave sem detecção precoce	0,078	±10%	7
Probabilidade dano neurológico leve sem detecção precoce	0,078	±10%	7
Probabilidade quadro agudo apenas sem detecção precoce	0,738	±10%	7
Probabilidade ser assintomático sem detecção precoce	0,378	±10%	7
Probabilidade morte sem detecção precoce	0,24	±10%	7
Probabilidade dano neurológico grave com diagnóstico por triagem neonatal	0	±10%	7
Probabilidade dano neuro leve com diagnóstico por triagem neonatal	0	±10%	7
Probabilidade quadro agudo apenas com diagnóstico por triagem neonatal	0,09	±10%	7
Probabilidade ser assintomático com diagnóstico por triagem neonatal	0,88	±10%	7
Probabilidade morte com diagnóstico por triagem neonatal	0,03	±10%	7

* Estimativa fornecida pela SAES/MS (no valor de R$ 25,00). ** a utilidade dos pacientes sintomáticos (sem discriminação de subtipo foi obtida a partir de uma média ponderada dos possíveis estados/tipos de sintomas).

QUADRO 4. Variáveis construídas para serem utilizadas no modelo de Markov

Variável por Grupo	Valor unitário
Saudável	
Utilidade saudável=utilidade_saudavel	1
Custo coleta MCADD (1ª ou 2ª)	25,00
Custo não fazer triagem	0,00
Assintomático	
Utilidade assintomático=utilidade_assinto	0,98
Custo triado*	25,00
Custo não triado	0,00
Sintomático	
Utilidade sintomático**=utilidade_sintomatc	0,64
Custo sintomático=soma de (3x(avaliação na emergência+internação na emergência por 1 dia)+internação de 5 idas no andar, 1 vez ao ano	1.299,29
Custo testagem sintomático*	25,00
Morte	
Utilidade óbito	0
Custo coleta MCADD (1ª ou 2ª)	25,00
Custo não fazer triagem	0,00

*Todos que tem a 1ª coleta positiva para MCADD tem o custo de uma 2ª coleta com testagem e avaliação Genética. ** a utilidade dos pacientes sintomáticos (sem discriminação de subtipo foi obtida a partir de uma média ponderada dos possíveis estados/tipos de sintomas).

Análise de sobrevida

Além do modelo de Markov de custo utilidade, descrito acima. Construiu-se uma análise de sobrevida a partir de duas coortes hipotéticas, fixas e fechadas, paralelas. Uma delas acompanhou recém-nascidos (RNs) triados para MCADD num programa de triagem neonatal e outra delas, acompanhou crianças não submetidas à triagem neonatal para MCADD (situação atual do programa brasileiro de triagem neonatal), nesta segunda aqueles com MCADD irão a óbito sem identificação da doença ou após a identificação por surgimento de sintomas clínicos associados.

Cada uma das coortes conta com uma população inicial de 10 milhões de RNs (esta população foi definida por ser aproximadamente o equivalente a 10 anos de 2 milhões de nascidos vivos). Ambas foram seguidas ao longo de 10 anos. A taxa de prevalência de MCADD utilizada foi de 3,7 por 100 mil nascidos vivos (QUADRO 5). As taxas de mortalidade adotadas nesta análise, variaram de acordo com o tempo de vida, foram escolhidos dois períodos de vida: entre o nascimento e os 2 anos de vida; entre 2 anos+1 dia e os 10 anos de idade— todos estes dados foram extraídos da literatura e estão descritos no QUADRO 5.

Ao final quantificou-se o número total de óbitos que seriam evitados, no referido intervalo de tempo a partir da triagem neonatal, assim como o custo investido por óbito evitado. Para esta análise não foram considerados custos salvos de nenhum tipo ou custos de tratamento de sintomas, apenas os custos com a triagem neonatal por pessoa e no caso daqueles testados que tiveram a 1ª coleta positiva, uma segunda coleta foi considerada e acrescentada ao custo final da coorte. Assumiu-se também a exclusão de riscos concomitantes ou outras causas de morte, assumiu-se que apenas ocorreriam óbitos por MCADD. Adicionalmente os custos de óbito não são considerados, sendo definidos como zero. Este cálculo superestima os gastos e avalia de forma extremamente conservadora a possibilidade de custos salvos (zerando-a), sendo assim um cálculo “pessimista” com ênfase no número de óbitos reduzidos, apenas com a triagem em si.

QUADRO 5. Taxas de mortalidade utilizadas na Análise de sobrevida

Variáveis	Valor	Fonte dos dados
Prevalência MCADD	10 a 3,7:100.000	7,8
Mortalidade entre 0 dias a 2 anos de vida em pacientes com MCADD não triados	50%	7,14,15
Mortalidade entre 0 dias a 2 anos de vida em pacientes com MCADD triados	5%	7,14,15
Mortalidade entre 2 anos e 1 dia a 10 anos de vida em pacientes com MCADD não triados	16%	7,14,15
Mortalidade entre 2 anos e 1 dia a 10 anos de vida em pacientes com MCADD não triados	3%	7,14,15

6. RESULTADOS

Os estados possíveis dentro do modelo construído estão representados na FIGURA 2. O modelo de Markov construído pode ser visto nas FIGURAS de 3 a 5.

Os valores de custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER), entre as duas estratégias de triagem avaliadas estão no QUADRO 6.

De acordo com o modelo de Markov e a análise empreendida, o custo da triagem por MS/MS para MCADD foi de R$ 1.952,88, havendo um incremento de cerca de R$ 1.949,00 em comparação com a não-realização da triagem neonatal para esta doença, no entanto, a efetividade comparada da triagem por MS/MS foi superior à estratégia de não triar esta doença, mais do que o dobro daquela associada à não-triagem, havendo um incremento de cerca de 78 pontos nesta. Por fim, a RCEI encontrada foi de R$ 24,99/QALY.

A FIGURA 5 representa a comparação dos 2 cenários de triagem neonatal avaliados. Esta indica de forma clara que a triagem de MCADD por MS/MS é custo-efetiva dentro do cenário avaliado. A simulação de Monte Carlo, realizada para análise de sensibilidade, resultou numa curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade *vs willingness-to-pay* (FIGURA 7) extremamente favorável à triagem por MS/MS para MCADD.

Ao analisarmos, por sua vez, a análise de sobrevida realizada (QUADRO 7 e FIGURA 8), observa-se que a diferença no número de óbitos que ocorrem nas coortes hipotéticas, ao longo de 10 anos, ou seja, o número de óbitos evitados com a triagem para MCADD é de 238 crianças. Isso se traduz, num custo por indivíduo salvo de R$ 105.045,90 ao ano, por cada vida salva, ou ainda, a um gasto mensal por vida salva, de R$ 8.753,83 nos 10 anos projetados, sem computar-se nesta estimativa qualquer tipo de custo salvo.

7.DISCUSSÃO

A despeito de não existir oficialmente um limiar de custo-efetividade para a adoção de tecnologias no Brasil, sendo este um assunto de intenso estudo e mais recentemente de uma publicação que se propõe a avaliar de forma oficial o tema (e que esteve em consulta no período de junho a agosto de 2022 no site da CONITEC).[16] O valor obtido (custo efetividade da tecnologia de 1.952,88/153,45, resultando em 12,73, com uma RCEI de R$ 24,99/QALY) na atual avaliação é muito inferior àquele proposto pela OMS (que é de 3 vezes o valor do PIB per capita), sendo o ganho

oferecido àqueles com MCADD muito relevante, posto que há um incremento relevante em anos de vida associados à melhor qualidade de vida.

Ambas as formas de análise empreendidas indicam ganhos importantes com a adoção da triagem neonatal por MS/MS. Não ocorre apenas um acréscimo nos anos de vida ajustados por qualidade de vida com a adoção desta tecnologia, isto se dá a um custo incremental baixo (R$ 1.949,00), posto que a adoção da triagem reduz os custos do sistema de saúde com os pacientes, que por não serem submetidos à triagem serão diagnosticados apenas clinicamente quando já apresentarem sintomas, frequentemente graves e associados a sequelas (neurológicas em especial) que demandam cuidados intensos pelo resto de sua vida. Ocorre também uma redução relevante no número de óbitos, a análise de sobrevida realizada indica que ao longo de 10 anos de uso de MS/MS para o diagnóstico neonatal de MCADD cerca de 240 crianças terão óbito evitado. Com o diagnóstico precoce, estas sobrevivem e têm grandes probabilidades de se desenvolverem normalmente do ponto de vista neuropsicomotor, sem sequelas, se tornando adultos produtivos, sem que seja necessário para estas, nenhum tipo de suplementação alimentar ou tratamento medicamentoso.

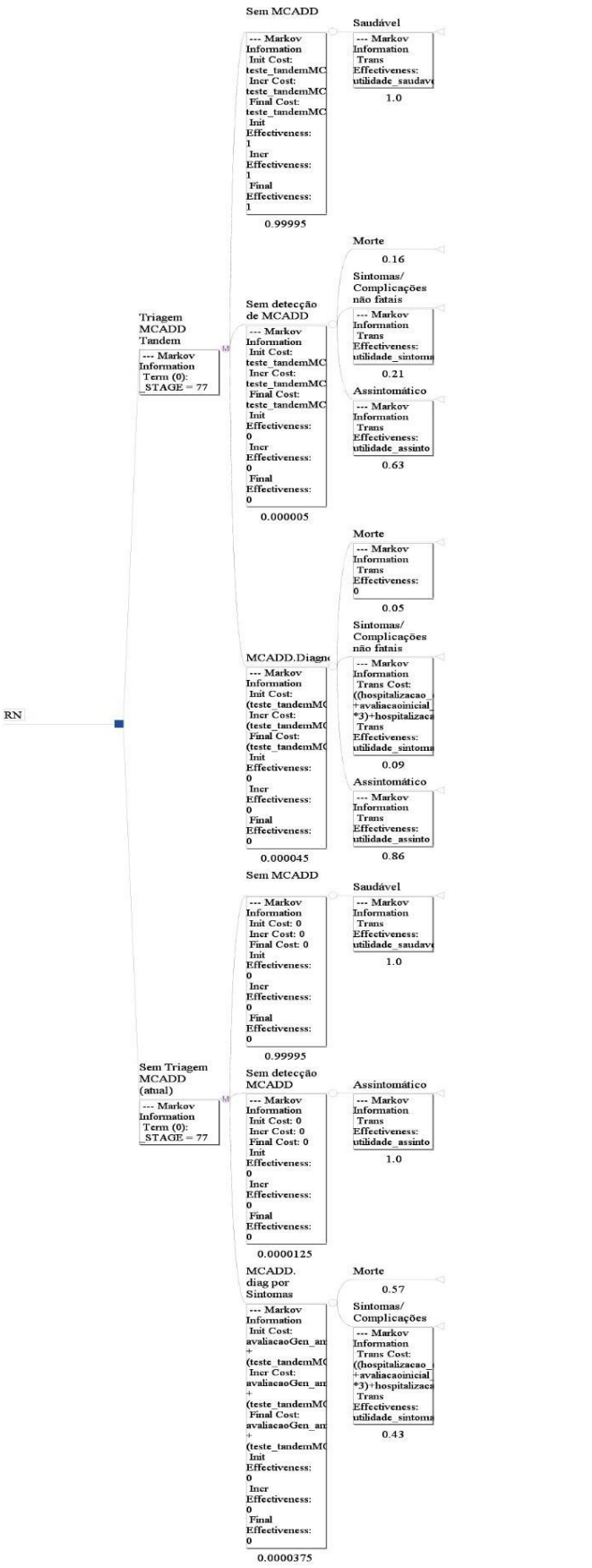


FIGURA 3. Modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade (utilidade).
RN= recém-nascido

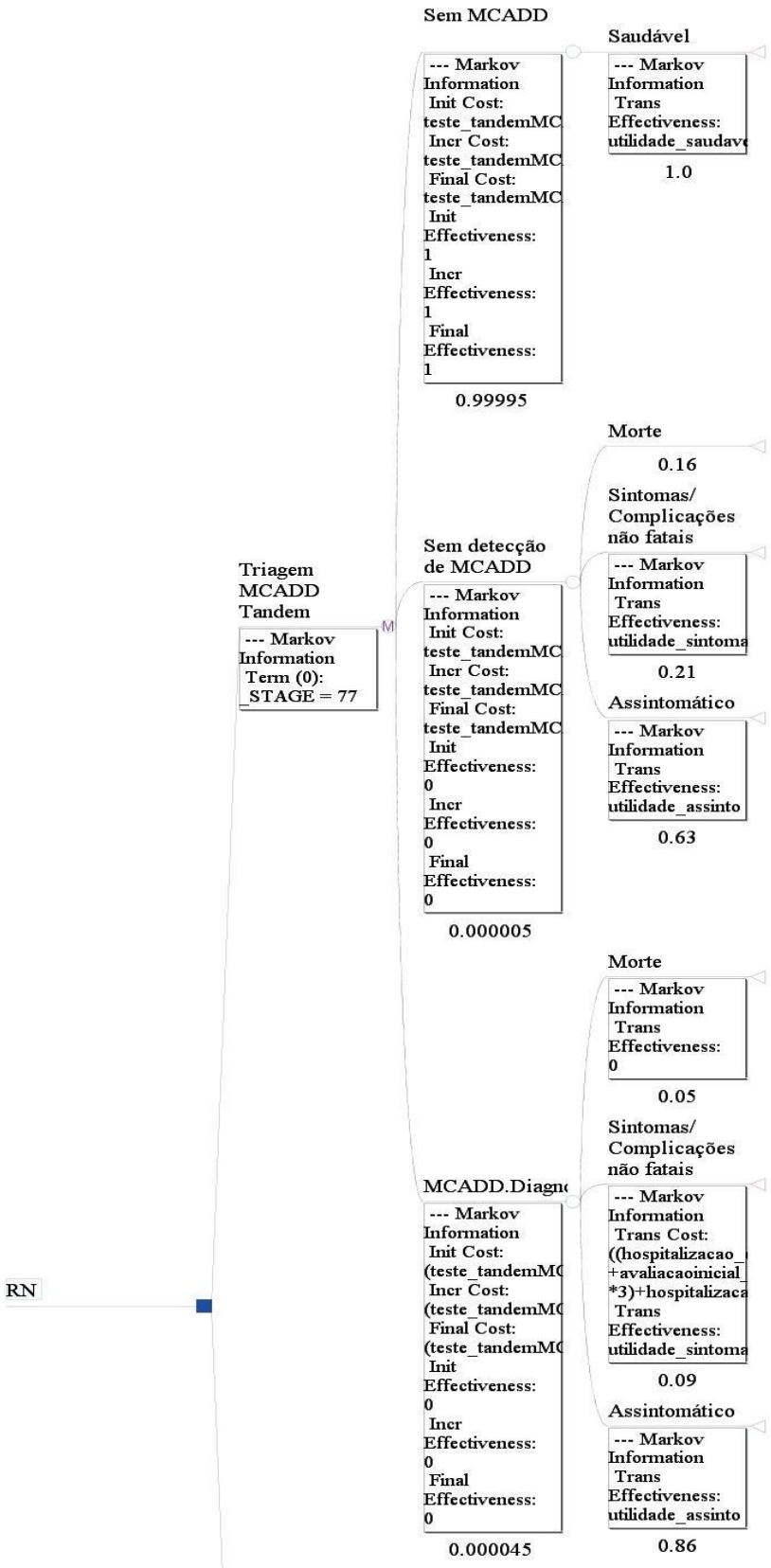


FIGURA 4. Detalhe do Braço 1 (uso do MS/MS para MCADD), do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade (utilidade)

RN= recém-nascido

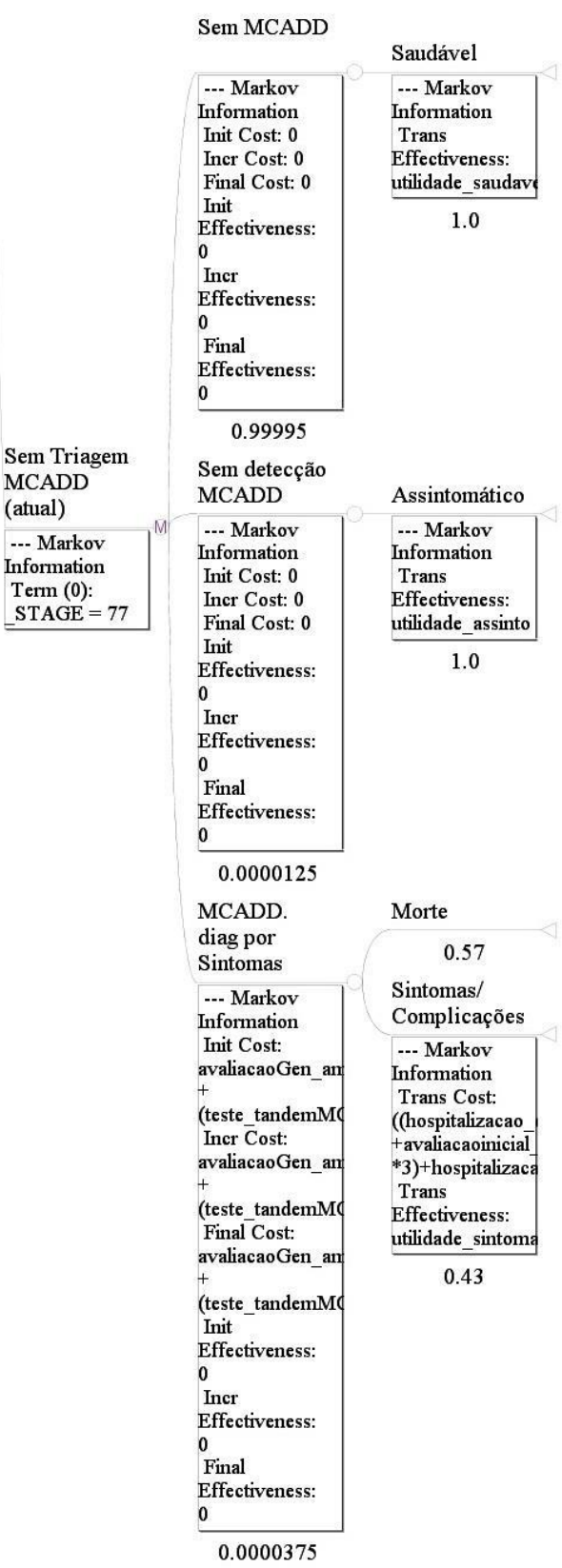


FIGURA 5. Detalhe do Braço 2 (cenário atual, sem triagem para MCADD), do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade (utilidade)

QUADRO 6. Razão de Custo-efetividade e Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI/ICER) entre as opções de triagem avaliadas

Rank Não-dominado	Estratégia	Custo (R$)	Custo incremental(R$)	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
1	**Sem Triagem MCADD (atual)**	3,55	0	75,46	0	**0**
2	**Triagem MCADD por MS/MS**	1.952,88	1.949,33	153,45	77,99	**24,99/QALY**
(all undominated)						

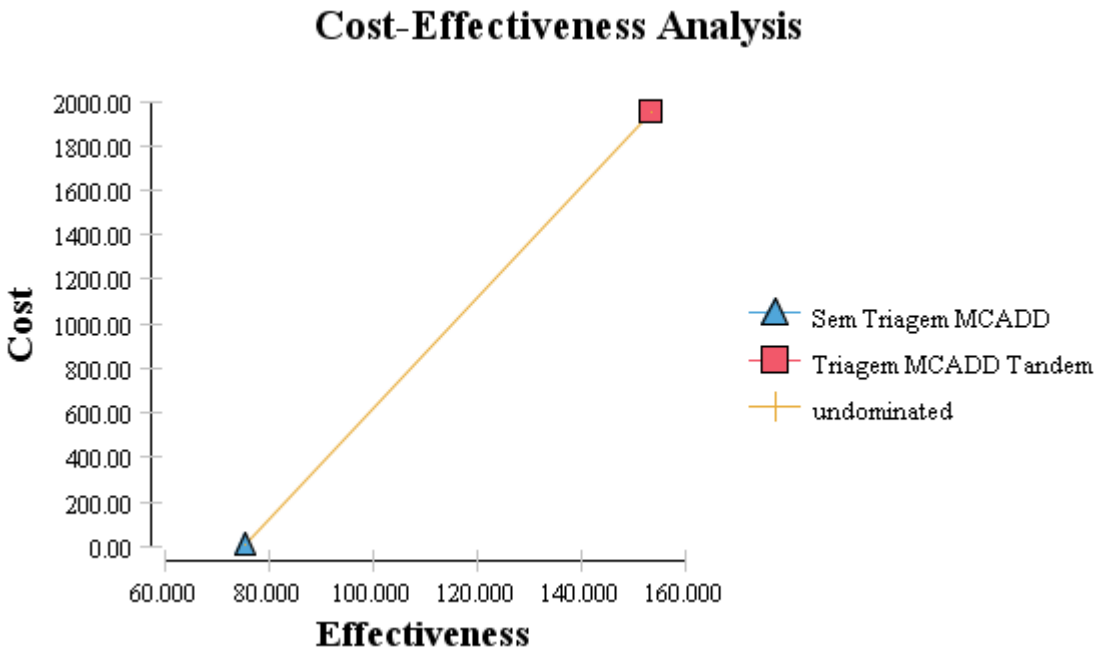


FIGURA 6. Resultado da análise de custo-efetividade (utilidade) comparando as duas estratégias de triagem neonatal (triagem para MCADD por MS/MS e sem triagem de MCADD) avaliadas.

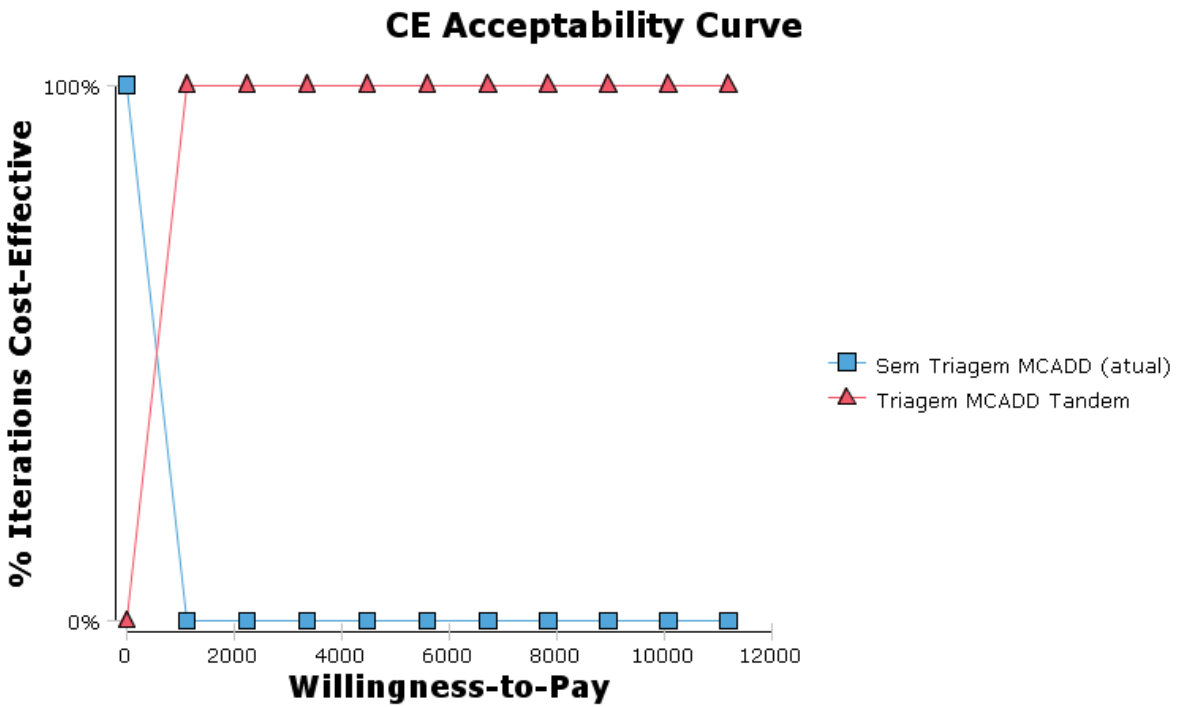


FIGURA 7. Curva de aceitabilidade da razão de custo-efetividade/CE (utilidade) em contraponto ao willingness-to-pay (através de uma simulação de Monte Carlo)

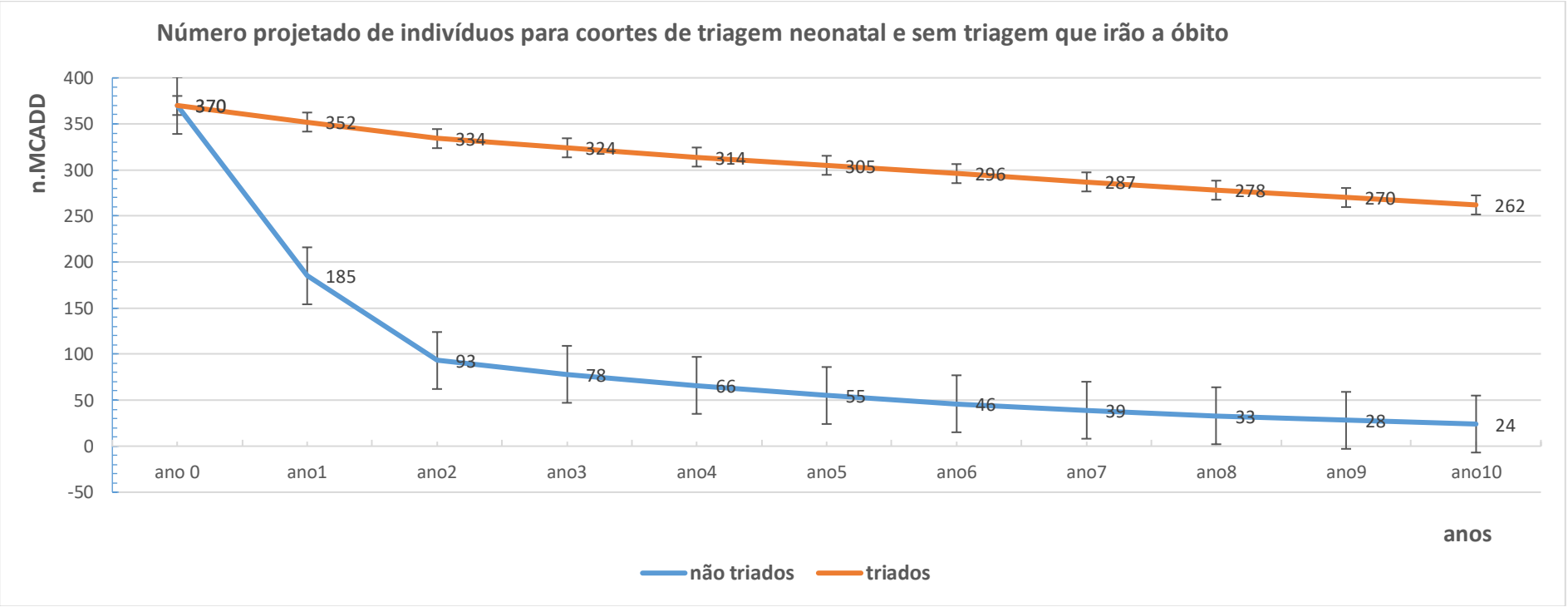


FIGURA 8. Número projetado de indivíduos das coortes de triagem neonatal e clinicamente identificadas que irão evoluir a óbito em 10 anos de seguimento.

QUADRO 7. Sobrevida de pacientes (coortes) com MCADD ao longo de 10 anos, nos grupos (coortes) de não triados (situação atual) e com triagem neonatal por MS/MS

Pac.MCADD vivos	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 6	Ano 7	Ano 8	Ano 9	Ano 10
não triados	370	185	93	78	66	55	46	39	33	28	24
triados	370	352	334	324	314	305	296	287	278	270	262

Cada coorte hipotética, fixa e fechada contava no início com 10 milhões de recém-nascidos (RNs), sendo a prevalência utilizada de MCADD de 3,7:100.000 nascidos vivos, portanto com 370 pacientes com MCADD em cada coorte. As taxas de mortalidade foram: triados 0-2a= 5%, após 2 anos= 3%; não-triados 0-2a= 50% e após 2 anos= 16%

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
2. Ribeiro RA, Neyllof JL, Itria A, Santos VCC, Viana CMM, da Silva EN, Elias FTS, Wichmann RM, Souza KM, Cruz LN, Azeredo-da-Silva ALF. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. Bras Econ Saúde. 2016;8(3):174-84.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Projeção da expectativa média de vida do Brasileiro [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php.
4. Brasil. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Educomunicação em doenças raras: Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) [acesso em 7 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho.
5. Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. Arch Dis Child. 1998;79:116-9.
6. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. Arch Dis Child. 1999;80:459-62.
7. Insinga RP, BA, Laessig RH, PhD, Hoffman, GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. J Pediatr. 2002;141:524-31.
8. Lindner M, Hoffman GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2010;33:521-6.
9. Munaretto JRS. Avaliação do custo efetividade da incorporação do Espectrômetro de massa em Tandem no Programa Nacional de Triagem Neonatal no Brasil para a triagem de fenilcetonúria e MCADD. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva] - Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2015.
10. TABNET DATASUS [homepage da internet]. Conecte SUS [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 981, de 21 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União 21 mai 2014;Seção 1.
12. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. N Engl J Med. 2003;348(23):2304-12.

13. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase in France. BMC Pediatrics. 2012;12:60.

14. Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. Journal of Inherited Metabolic Diseas. 2010;33:413-520.

15. Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SL. Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD. Pediatrics. 2010;125(2):e286-e294.

16. Brasil. Ministério da Saúde [consulta pública realizada de junho a agosto de 2022 na homepage da CONITEC]. Consulta pública CONITEC / SCTIE nº 41/2022 - Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-41-2022-limiar-custo-efetividade.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Impacto Orçamentário

Triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para a detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD)

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à análise de impacto orçamentário da introdução da detecção da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) em recém-nascidos assintomáticos, por triagem neonatal realizada por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) em sangue seco colhido em papel-filtro, em comparação ao diagnóstico dessa doença em indivíduos com suspeita clínica ou manifestações clínicas. Esta análise foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Análise de Impacto Orçamentário: foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do referido teste (MS/MS) ao longo de 5 anos, junto com a substituição da testagem para fenilcetonúria (PKU) pelo método de imunofluorimetria (o atualmente usado) pela mesma metodologia (MS/MS), conforme as Diretrizes Metodológicas de análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde. A realidade atual de inexistência de testagem de MCADD gera um custo anual em teste de triagem de zero. No entanto, a não identificação de indivíduos com MCADD, gera, por sua vez, custos de internação. Sendo assim, no primeiro caso o custo anual e em 5 anos seria zero. Porém se fossem considerados os custos gerados a partir dos pacientes sem diagnóstico neonatal que evoluíram a sintomas e internação no primeiro ano de vida, a estimativa em cinco anos seria de um gasto de pouco mais de R$ 100 mil. A triagem para MCADD por MS/MS descontados apenas os custos das internações evitadas com a identificação precoce daqueles com esta doença pela triagem, ficaria em cerca de R$ 288 milhões ao longo de 5 anos, sendo a média anual aproximadamente R$ 57 milhões. No entanto, considerando que a triagem por fenilcetonúria (PKU), hoje realizada por imunofluorimetria, com a adoção da triagem por MS/MS, poderia ser feita por esta última metodologia, sem que com isso houvesse acréscimo no gasto do exame realizado para MCADD (ou seja, o mesmo teste, triaria ao mesmo tempo MCADD e PKU) haveria uma economia adicional advinda dos custos salvos pela não realização da imunofluorimetria para PKU. Assim, ao considerar-se a triagem neonatal por MS/MS para MCADD e PKU ao longo de 5 anos, com todos os custos evitados (possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida e utilização da imunofluorimetria como método da triagem para a fenilcetonúria), este valor seria cerca de R$ 222 milhões, resultando num dispêndio anual médio de cerca de R$ 44 milhões, ou seja, uma economia média anual adicional de 13 milhões apenas com a inclusão da triagem de PKU na mesma metodologia utilizada para triagem de MCADD.

4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Como já mencionado, a MCADD é o distúrbio mais frequente da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos. No Brasil, a comparação de estudos epidemiológicos nacionais com dados preliminares da experiência do Distrito Federal com a triagem neonatal por MS/MS para MCADD sugerem um subdiagnóstico dessa condição no Brasil. A MCADD é uma doença grave, cujas manifestações clínicas geralmente iniciam no primeiro ano de vida. Os sintomas mais comuns incluem hipoglicemia hipocetótica recorrente, letargia, vômitos, disfunção hepática aguda, episódios semelhantes à síndrome de Reye, convulsões, coma e morte súbita. O seu diagnóstico precoce, possibilitado pela triagem neonatal por MS/MS, representa uma estratégia importante para a realização do tratamento oportuno.[1-5]

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação da triagem neonatal, por MS/MS para a detecção de MCADD. Atualmente nenhuma triagem é empreendida para a detecção desta doença através do Programa de Triagem Neonatal do SUS.

Foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do referido teste ao longo de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde.[6]

Segundo o IBGE, em 2021 o Brasil teve 2.673.913 nascidos vivos, sendo a taxa de natalidade estimada no mesmo ano de 13,79/1mil habitantes.[7] Ainda, segundo dados do MS são submetidos aos testes de triagem neonatal anualmente, cerca de 80% dos nascidos vivos no país, segundo esta mesma fonte, em 2020 foram testados cerca de 2,4 milhões de recém-nascidos no Brasil.[8]

Foi feita uma solicitação pelos membros do Plenário da Conitec, presentes em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022: a realização de novo cenária na análise de impacto orçamentário, com o uso espectrometria em tandem (MS/MS) e a migração da triagem para a fenilcetonúria (PKU) para o MS/MS (em substituição ao método atual de imunofluorimetria).

Assim, além do cenário atual, foram construídos mais dois cenários alternativos: a) um deles considerando apenas a introdução da triagem por espectrometria de massas em *tandem* (MS/MS) para MCADD; e outro; b) no qual a introdução do método MS/MS levaria à substituição da triagem atualmente feita para PKU com imunofluorimetria, pela triagem desta pelo mesmo método adotado para a triagem do MCADD (MS/MS)— em decorrência disto, haveria economia dos custos atualmente dispendidos na triagem da PKU, posto que com os mesmos 25 reais pagos para a triagem de MCADD em MS/MS, testa-se em conjunto a PKU.

Para o cálculo da AIO, foram feitas estimativas da seguinte forma:

1) A taxa de difusão considerada foi de 100% em todas as situações;
2) No cenário de incorporação da nova tecnologia, o alcance desta se iniciaria em 60% da população de interesse no 1º ano de implantação, crescendo em 10% anualmente e atingindo 100% desta no 5º ano.
3) A população inicial a ser atingida foi calculada como 60% de cerca de 2,6 milhões de nascidos vivos

4) Acrescentou-se sobre este número inicial estimado a possibilidade de demandas adicionais: pais de crianças que não realizaram a triagem no período neonatal (mas com menos de 2 anos de idade) de 4%, acrescido de 3% de migração daqueles que faziam teste na saúde suplementar e mais 3% de judicialização, tendo sido assim a população inicial estimada em 2.028.000 recém-nascidos.

5) A realidade atual de inexistência de testagem de MCADD gera um custo anual em teste de triagem que foi assumido como zero. Mas a não identificação de indivíduos com MCADD, gera, por sua vez, custos de internação para elucidação diagnóstica, para tal assumiu-se um valor anual em torno de 20 mil, baseado na internação em emergência e em hospital de pacientes com MCADD, sintomáticos (30 episódios de '1 visitas na emergência com 1 internação na emergência de 1 dia' + 15 episódios de 'visita na emergência com internação de 1 dia na mesma e de 5 dias no andar')- em não identificados por triagem, baseado em Schautz e cols.[4] (2010) e Prosser e cols.[5] (2010).

6) As estimativas dos valores da testagem em tandem (MS/MS) e do teste atualmente feito para PKU, foram fornecidas pela SAES/MS.

7) A prevalência adotada para MCADD foi 3,7:100.000 e a para PKU foi 1:25.000, estas taxas foram utilizadas para calcular a 2ª testagem necessária para a confirmação das doenças. No caso da MCADD foi também utilizada para calcular os custos gerados por aqueles não identificados ao nascer.

QUADRO 1. Dados populacionais e epidemiológicos de interesse

Dados Populacionais	Valor	Fonte
Prevalência MCADD	10 a 3,7:100.000	1 a 3
Prevalência fenilcetonúria (PKU)	1:15.000 a 1.25.000	9
Testes do Pezinho realizados no Brasil em 2021	2,4 milhões, (cerca de 80% dos nascidos fazem o Teste do Pezinho)	8
Número de nascidos vivos no Brasil em 2021	2.673.913	7
Taxa de Natalidade Brasil 2021(estimada)	13,79/1mil habitantes	7
Expectativa de vida 2021 (estimada)	77 (76,97) anos	7

QUADRO 2. Custos associados e dados econômicos

Exame	Valor (R$)	SUS	ANS	Doenças incluídas	Fonte
Triagem MCADD por *MS/MS**	25,00 (variação 20-40,00)[#]	Não	Sim**	MCADD	§
Triagem PKU atualmente realizada	6,00 (variação 5,50-20,90)[&]	Sim	Sim	PKU	§
Hospitalização	**Valor (R$)**				
Avaliacao médica inical_emergência_custo	11,00 (variação 10,00-12,00)				10
Hospitalização_custo médio (5d)	698, 00 (variação 628,00-768,00)				10
Hospitalizacao_emergência_custo (1d)	189,43 (variação 169,43-209,43)				10

[#] A variaçãp do valor do exame foi a mesma adotada na avaliação econômica (página 73) * Valor do exame para MCADD para **tandem** no espectrômetro de massas (para a primeira e segunda coleta para MCADD). **Os valores praticados na saúde suplementar são muito heterogêneos e superiores aos utilizados aqui nesta avaliação (ver item "avaliação econômica"). **§** Estimativas fornecidas pela SAES/MS (teste MCADD no valor de R$ 25,00 e PKU R$ 6,00). [&]A variação adotada baseou-se nos valores do teste conforme o DATASUS.

Para a análise do impacto orçamentário, foi utilizada a 'Planilha Brasileira de Impacto orçamentário de tecnologias'.

QUADRO 3- Impacto orçamentário incremental em 5 anos em reais com a introdução do teste com espectrômetro de massas apenas para MCADD, com e sem custos evitados*

	População testada	Situação atual, sem triagem MCADD (apenas com custo de triagem)	Situação atual, sem triagem MCADD (com custos gerados por MCADD sintomáticos)	Custos da triagem para PKU, com a triagem atualmente realizada.	Cenário triagem por MS/MS para MCADD (sem custos evitados)	Cenário espectrômetro de massas para MCADD (com custos de internações evitados)	Cenário espectrômetro de massas para MCADD (com custos de internações evitados e preço dos testes para PKU descontados)
1º ano (novo teste 60%)	2.028.000	R$ 0,00	R$ 19.000,00	R$ 10.296.414,00	R$ 50.700.000,00	R$ 50.681.000,00	R$ 40.384.586,00
2º ano (novo teste 70%)	2.157.995	R$ 0,00	R$ 19.950,00	R$ 11.686.068,00	R$ 53.949.875,00	R$ 53.929.925,00	R$ 42.243.857,00
3º ano (novo teste 80%)	2.296.322	R$ 0,00	R$ 20.500,00	R$ 12.854.676,00	R$ 57.408.050,00	R$ 57.387.550,00	R$ 44.532.874,00
4º ano (novo teste 90%)	2.443.517	R$ 0,00	R$ 21.450,00	R$ 14.723.868,00	R$ 61.087.925,00	R$ 61.066.475,00	R$ 46.342.607,00
5º ano (novo teste 100%)	2.600.146	R$ 0,00	R$ 22.500,00	R$ 16.196.256,00	R$ 65.006.055,14	R$ 64.983.555,14	R$ 48.787.299,14
Em 5 anos	11.525.980	**R$ 0,00**	**R$ 103.400,00**	**R$ 65.757.282,00**	**R$ 288.151.905,14**	**R$ 288.048.505,14**	**R$ 222.291.223,14**

PKU- fenilcetonúria. Obs: taxa de prevalência de MCADD e PKU utilizadas foram, respectivamente 3,7:100.000 e 1:25.000.

5. RESULTADOS

Os resultados do impacto orçamentário são apresentados no QUADRO 3 (a seguir), anualmente e ao final de 5 anos.

A realidade atual de inexistência de testagem de MCADD gera um custo anual em teste de triagem de zero. No entanto, a não identificação de indivíduos com MCADD, gera, por sua vez custos de internação. A triagem para MCADD por MS/MS descontados apenas os custos das internações evitadas com a identificação precoce daqueles com esta doença pela triagem, ficaria em cerca de R$ 288 milhões ao longo de 5 anos, sendo a média anual aproximadamente R$ 57 milhões.

No entanto, considerando que a triagem por fenilcetonúria (PKU), hoje realizada por imunofluorimetria, com a adoção da triagem por MS/MS, poderia ser feita por esta última metodologia, sem que com isso houvesse acréscimo no gasto do exame realizado para MCADD (ou seja, o mesmo teste, triaria ao mesmo tempo MCADD e PKU) haveria uma economia adicional advinda dos custos salvos pela não realização da imunofluorimetria para PKU.

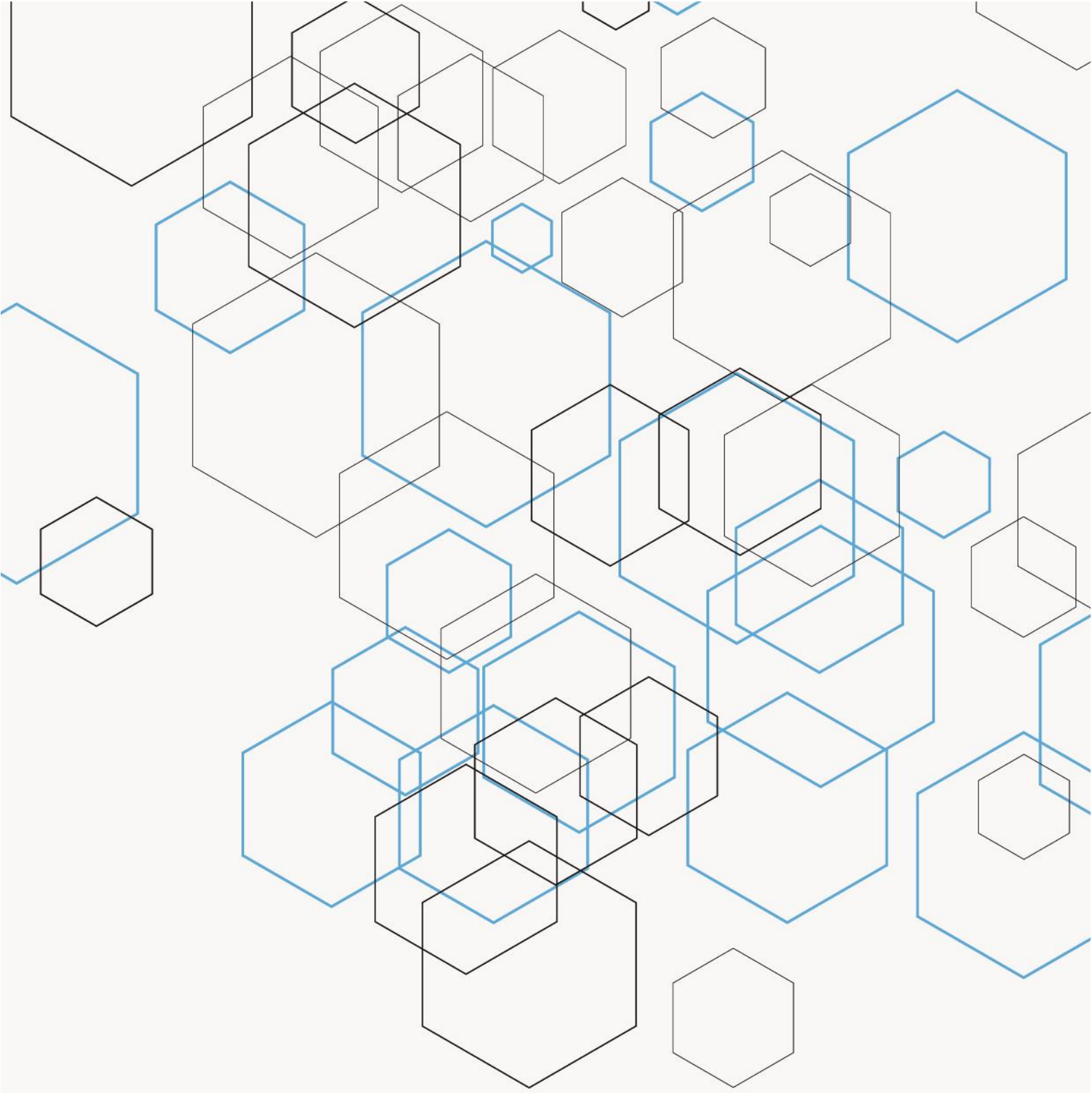
Assim, ao considerar-se a triagem neonatal por MS/MS para MCADD e PKU ao longo de 5 anos, com todos os custos evitados (possíveis internações por sintomas da doença no primeiro ano de vida e utilização da imunofluorimetria como método da triagem para a fenilcetonúria), este valor seria de R$ 222.291.223,14, resultando num dispêndio anual médio de cerca de R$ 44 milhões, ou seja, uma economia média anual adicional de 13 milhões apenas com a inclusão da triagem de PKU na mesma metodologia utilizada para triagem de MCADD.

Ressalta-se ainda que os custos evitados foram abordados de forma conservadora na análise, sendo possivelmente maiores e há que se considerar ainda que neste tipo de análise de impacto orçamentário, o custo de óbitos evitados não é computado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AIO apenas com a realização da triagem de MCADD por MS/MS indica uma despesa anual média de cerca de R$ 57 milhões, realizar em conjunto com a triagem da MACDD, a triagem de PKU, pela mesma metodologia (MS/MS), eliminando-se o uso da imunofluorimetria para a triagem da PKU (que é o método em uso atualmente), reduziria a despesa anual média para R$ 44 milhões, ou seja, uma economia de R$ 13 milhões por ano, ao associar numa mesma técnica de triagem estas duas doenças. Há que se considerar, ainda alguns aspectos adicionais importantes: 1) Os custos evitados foram abordados de forma conservadora na análise, sendo possivelmente bem superiores; 2) Neste tipo de análise de impacto orçamentário, o custo de óbitos evitados não é computado, posto que o mesmo atém-se a custos diretos; 3) Custos indiretos que neste caso, se traduziriam em ganhos monetários a médio e longo prazo, para a sociedade, como consequência da produtividade dos indivíduos com MCADD diagnosticados por triagem ao nascer, e que por tal diagnóstico precoce, podem vir a ter (em sua imensa maioria) uma vida normal e perfeitamente produtiva, também não são abordados neste tipo de AIO; e, 4) É essencial considerar, por fim, o que a literatura internacional indica o acréscimo de outras doenças genéticas ao processo de triagem por MS/MS, o qual possibilita a testagem simultânea de inúmeras doenças, reduzindo significativamente o impacto orçamentário da introdução desta tecnologia, ao longo do tempo. A cada doença ainda não

triada, que é adicionada ao processo de triagem por MS/MS haverá outros inúmeros e significativos custos evitados (diretos e indiretos) para doença que virá a ser diagnosticada precocemente.

7. REFERÊNCIAS

1. Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. Arch Dis Child. 1998;79:116-9.
2. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. Arch Dis Child. 1999;80:459-62.
3. Insinga RP, BA, Laessig RH, PhD, Hoffman, GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. J Pediatr. 2002;141:524-31.
4. Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SL. Projected Costs, Risks, and Benefits of Expanded Newborn Screening for MCADD. Pediatrics. 2010;125(2):e286-e294.
5. Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. Journal of Inherited Metabolic Diseas. 2010;33:413-520.
6. 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. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Projeção da expectativa média de vida do Brasileiro [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php.
8. Brasil. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Educomunicação em doenças raras: Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) [acesso em 7 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho.
9. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Programa de Triagem Neonatal- Fenilcetonúria. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/fenilcetonuria-pku
10. TABNET DATASUS [homepage da internet]. Conecte SUS [acesso em 6 de junho de 2022]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/.