

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA TIRONI SANSON PRZYSIEZNY

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CIRURGIA PRÉ-NATAL PARA
MIELOMENINGOCELE NO SISTEMA DE SAÚDE PRIVADO DO BRASIL

CURITIBA

2025

LUCIANA TIRONI SANSON PRZYSIEZNY

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CIRURGIA PRÉ-NATAL PARA
MIELOMENINGOCELE NO SISTEMA DE SAÚDE PRIVADO DO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Rafael Frederico Bruns

CURITIBA

2025

P973 Przysieczny, Luciana Tironi Sanson
Análise de custo-efetividade da cirurgia pré-natal para
mielomeningocele no sistema de saúde privado do Brasil [recurso
eletrônico] / Luciana Tironi Sanson Przysieczny. – Curitiba, 2025.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor
de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Tocoginecologia
e Saúde da Mulher, 2025.

Orientador: Rafael Frederico Bruns.

Bibliografia: p. 75-90.

1. Meningomielocoele – cirurgia. 2. Disrafismo espinal. 3. Cuidado
pré-natal. 4. Análise custo-benefício. 5. Cadeias de Markov. 6. Técnicas
de apoio para a decisão. 7. Análise de custo-efetividade. 8. Sistemas
de saúde – Brasil. 9. Setor privado – Brasil. I. Universidade Federal do
Paraná. II. Bruns, Rafael Frederico. III. Título.

NLMC: WE 730

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LUCIANA TIRONI SANSON PRZYSIEZNY**, intitulada: **ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CIRURGIA PRÉ-NATAL PARA MIELOMENINGOCELE NO SISTEMA DE SAÚDE PRIVADO DO BRASIL**, sob orientação do Prof. Dr. RAFAEL FREDERICO BRUNS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Março de 2025.

Assinatura Eletrônica

16/04/2025 07:54:36.0

RAFAEL FREDERICO BRUNS

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:50:09.0

IRIS RABINOVICH

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

09/04/2025 06:44:25.0

RENATO MITSUNORI NISIHARA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

08/04/2025 16:09:12.0

JAN PAWEL ANDRADE PACHNICKI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Dedico esta dissertação aos meus pais, João e Nadir, que sempre me inspiraram a estudar, e ao meu marido Paulo e filhos, Paulinho e Pedrinho que tiveram muita paciência ao longo desse processo, e foram parceiros de jornada

AGRADECIMENTOS

Agradeço a oportunidade que meu orientador, Rafael, me trouxe, ao sugerir um tema que ele sabia ser do meu interesse, por conhecer minha área de atuação na empresa em que eu estava na época. Essa atenção personalizada foi crucial para eu chegar aqui. Além disso, as dicas de Word foram preciosas!

Agradeço aos meus colegas de turma do mestrado, que nunca vi pessoalmente, por termos feito as disciplinas em plena era COVID, à distância. Mesmo assim, laços foram criados, e sempre me senti acolhida e ajudada por todos. Ale, André, Bárbara, Carol, Cesar, Gabi, Mônica, Rê e Suelen: vocês são todos muito feras e torço por vocês.

Agradeço imensamente aos meus melhores amigos, e pessoas que estão entre as mais inteligentes que conheço. Michael e Filipe (Maico e Fi), sem vocês eu não teria tido o empurrão que precisava para começar as análises. Com certeza estou devendo muitos churrascos para vocês.

Agradeço à Layssa e Mariana, que são referência para análises econômicas em saúde. Seu conhecimento e análises me trouxeram segurança e confiança, porque conseguiram trazer os resultados de forma clara e compreensível para uma iniciante no assunto.

Agradeço ao dr Newton de Carvalho, que trouxe, em sua disciplina “Desenvolvimento da dissertação de mestrado e publicações”, muitas informações que me ajudaram nas buscas e na elaboração da dissertação.

Agradeço à Fran e ao Edu, que torceram por mim, e ofereceram ajuda, mesmo mal me conhecendo. Um abraço daqueles para vocês!!

Agradeço à Carol Caldeira, minha chefe amiga, que me permitiu acompanhar as disciplinas, e me deu uma flexibilidade que só aumentou meu desempenho e minha motivação. Temos que marcar mais um almoço!

Agradeço, por fim, à minha Alma Mater, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Este local e todas as pessoas, com quem tive contato nos dois anos intensos da residência, que me tornaram especialista, e me dão orgulho de dizer que “fiz no HC”. Sou muito grata por ter retornado na posição de aluna de pós-graduação, fechando (por enquanto) o círculo.

“Todos os dias quando acordo, não tenho mais o tempo que passou, mas tenho muito tempo. Temos todo o tempo do mundo.” (Renato Russo, 1986)

“I am a great believer in luck. The harder I work, the more of it I seem to have.” (Coleman Cox, 1922)

RESUMO

A espinha bífida (mielomeningocele - MMC) é a anomalia congênita com incapacidade permanente mais comum, sendo a mais frequente do sistema nervoso central. O tratamento tradicional consiste no reparo do defeito propriamente dito e correção da hidrocefalia, quando presente, nas primeiras 48 horas após o nascimento. A partir de 2011, a cirurgia fetal para correção da MMC se tornou uma alternativa impactante no tratamento, com resultados melhores a curto prazo, tanto neurológicos como cognitivos. No entanto, o custo permaneceu como limitador para mudança das diretrizes brasileiras. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise de custo-utilidade da cirurgia fetal para MMC, em comparação ao tratamento habitual, com cirurgia pós-natal. A perspectiva do estudo foi a partir da saúde suplementar, com dados de custo extraídos da base de dados pública da Agência Nacional da Saúde Suplementar. O horizonte temporal considerado foi de 10 anos. Os dados de elegibilidade, utilidade e desfechos (prematuridade, hidrocefalia, Chiari II, necessidade de *shunt*, deambulação) foram obtidos na literatura. O modelo de análise utilizado foi Markov, com árvore de decisão acoplada, com dados de QALY (*quality-adjusted life years*). Na sequência, foi realizada análise de sensibilidade, e cálculo da curva de aceitabilidade. Os resultados indicaram que a razão custo-efetividade incremental (RCEI) da cirurgia fetal para MMC foi dominante, com economia de R\$ 162.956 (US\$ 26.972,80) por QALY ganho. A análise de sensibilidade probabilística mostrou incerteza, com 87,3 por cento dos pontos concordando com os resultados do caso base, mas com alguma dispersão. A curva de aceitabilidade mostrou que a cirurgia fetal tem maior probabilidade de ser custo-efetiva, independentemente do limite de disposição a pagar. Por meio da análise de sensibilidade univariada determinística, a variação do custo do shunt e das complicações por prematuridade em ± 20 por cento apresentaram as maiores variações no ICER, mostrando a possibilidade de aumento do custo. Este estudo demonstrou que o reparo pré-natal gera economia de custos, sendo custo-efetivo, com um ICER de menos R\$ 162.956/QALY ganho (US\$ 26.972,80). Este é o primeiro estudo realizado em nível nacional comparando a cirurgia de mielomeningocele fetal e neonatal. Embora essa nova abordagem tenha sido associada a custos mais elevados, esses custos adicionais se traduzem em melhores resultados a longo prazo, o que poderia justificar mudanças nas políticas de saúde.

Palavras-chave: Meningomieloceles; Espinha Bífida; Análise Custo-Benefício; Cadeias de Markov; Análise de Decisão, Análise Custo-Utilidade.

ABSTRACT

Spina bifida (myelomeningocele - MMC) is the most common congenital anomaly with permanent disability and is the most frequent anomaly of the central nervous system. Traditional treatment consists of repairing the defect itself and correcting hydrocephalus, when present, within the first 48 hours after birth. Since 2011, fetal surgery to correct MMC has become an impactful alternative treatment, with better short-term results, both neurological and cognitive. However, cost has remained a limiting factor for changing Brazilian guidelines. The objective of this study was to perform a cost-utility analysis of fetal surgery for MMC, compared to the usual treatment, with postnatal surgery. The study perspective was from the supplementary health perspective, with cost data extracted from the public database of the National Supplementary Health Agency (ANS). The time horizon considered was 10 years. Data on eligibility, utility and outcomes (prematurity, hydrocephalus, Chiari II, need for shunt, ambulation) were obtained from the literature. The analysis model used was a Markov model with a coupled decision tree, with QALY (quality-adjusted life years) data. A sensitivity analysis was then performed, and the acceptability curve was calculated. The results indicated that the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of fetal surgery for MMC was dominant, with savings of R\$ 162,956 (US\$ 26,972.80) per QALY gained. The probabilistic sensitivity analysis showed uncertainty, with 87.3 percent of the points agreeing with the results of the base case, but with some dispersion. The acceptability curve showed that fetal surgery is more likely to be cost-effective, regardless of the willingness-to-pay threshold. Through deterministic univariate sensitivity analysis, the variation in the cost of the shunt and complications due to prematurity at ± 20 percent presented the largest variations in the ICER, showing the possibility of an increase in cost. This study demonstrated that prenatal repair generates cost savings and is cost-effective, with an ICER of less than R\$162,956/QALY gained (US\$26,972.80). This is the first nationwide study comparing fetal and neonatal myelomeningocele surgery. Although this new approach has been associated with higher costs, these additional costs translate into better long-term outcomes, which could justify changes in health policies.

Keywords: Meningomyelocele; Spina bifida; Cost-Benefit Analysis; Markov Chains; Decision Analysis; Cost-Utility Analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - EMBRIOLOGIA DO TUBO NEURAL	18
FIGURA 2 - ETAPAS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL	19
FIGURA 3 - DEFEITOS DO TUBO NEURAL	20
FIGURA 4 - ANATOMIA DO PLACÓIDE.....	21
FIGURA 5 – MIELOMENINGOCELE	21
FIGURA 6 - MALFORMAÇÃO DE CHIARI TIPO II	23
FIGURA 7 - PAÍSES COM POLÍTICAS DE FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS COM ÁCIDO FÓLICO	25
FIGURA 8 – ACHADOS ECOGRÁFICOS CEREBRAIS	27
FIGURA 9 – ACHADOS ECOGRÁFICOS EM COLUNA.....	28
FIGURA 10 – ECOGRAFIA DO PRIMEIRO TRIMESTRE (NORMAL).....	28
FIGURA 11 – ECOGRAFIA DO PRIMEIRO TRIMESTRE (ALTERADA).....	29
FIGURA 12 – OUTROS SINAIS NO PRIMEIRO TRIMESTRE	30
FIGURA 13 - IMAGEM DE NICHOLAS TULP	31
FIGURA 14 - ENTERÓTOMO DE RIZZOLI	33
FIGURA 15 - PROFISSIONAIS NA SALA CIRÚRGICA.....	37
FIGURA 16 - MAPA DE CIRURGIA FETAL	38
FIGURA 17 - PIRÂMIDE ETÁRIA POPULAÇÃO GERAL X BENEFICIÁRIOS	49
FIGURA 18 - ETAPAS DA ATS.....	51
FIGURA 19 - RCEI	53
FIGURA 20 - MODELOS DE DECISÃO	55
FIGURA 21 - MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO OS ESTADOS DE SAÚDE	64
FIGURA 22 - MODELO ESQUEMÁTICO DA ÁRVORE DE DECISÃO	65

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1- GRÁFICO DE DISPERSÃO	67
GRÁFICO 2 - CURVA DE ACEITABILIDADE	68
GRÁFICO 3 - DIAGRAMA DE TORNADO	68

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - FATORES DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE DTN	24
QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO MOMS.....	34
QUADRO 3 - ANÁLISE DE CUSTO DE TRATAMENTO DE MMC	41
QUADRO 4 - TIPOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA COMPLETA.....	52
QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO- UTILIDADE	57
QUADRO 6 - VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO	59
QUADRO 7 - VALORES DE PROBABILIDADE UTILIZADOS NO MODELO	60
QUADRO 8 - COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS/NEONATAIS CONSIDERADAS NO MODELO.....	61
QUADRO 9 - CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE.	66
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ACE	- Análise de custo-efetividade
ANS	- Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATS	- Avaliação de Tecnologias em Saúde
CID	- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DTN	- Defeitos do tubo neural
EBA	- Espinha bífida aberta
EBO	- Espinha bífida oculta
EB	- Espinha bífida
IMC	- Índice de Massa Corpórea (Peso/Altura^2)
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
MMC	- Mielomeningocele
MOMS	- <i>Management of Myelomeningocele Study</i>
MS	- Mielosquise
OPS	- Operadora de Planos de Saúde
QALY	- <i>Quality-adjusted life-years</i>
RCEI	- Razão de Custo-Efetividade Incremental
SBE	- Saúde Baseada em Evidências
SIM	- Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINASC	- Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	- Sistema Nervoso Central
SUS	- Sistema Único de Saúde
UTI	- Unidade de terapia intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

© - Copyright

@ - arroba

® - Marca registrada

Σ - Somatório de números

μ - micro

R\$ - reais (moeda)

US\$ - dólares (moeda)

€ - euro (moeda)

£ - libra esterlina (moeda)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 A DOENÇA.....	18
3.1.1 Fisiopatologia	18
3.1.2 Fatores de risco.....	24
3.1.3 Epidemiologia.....	26
3.1.4 Diagnóstico.....	26
3.1.5 Tratamento	31
3.1.6 O estudo MOMS.....	33
3.2 DIRETRIZES E ACESSO À CIRURGIA FETAL PARA MMC.....	36
3.3 IMPACTO ECONÔMICO DA MMC	40
3.4 CUSTO DE CIRURGIA FETAL PARA MMC	42
3.5 SAÚDE SUPLEMENTAR NO BRASIL	46
3.6 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	49
3.7 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE.....	52
4 METODOLOGIA	57
4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	57
4.2 DESENHO DO ESTUDO	57
4.3 POPULAÇÃO	58
4.4 PERSPECTIVA	58
4.5 ALTERNATIVA.....	58
4.6 COMPARADOR	58
4.7 HORIZONTE TEMPORAL, CORREÇÃO DE MEIO CICLO E TAXA DE DESCONTO	59
4.8 DESFECHOS EM SAÚDE	59
4.9 CUSTOS	63
4.10 RACIONAL E DESCRIÇÃO DO MODELO.....	63
4.11 PRESSUPOSTOS DO MODELO	65
4.12 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE.....	66
5 RESULTADOS.....	66
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÃO	74

REFERÊNCIAS.....	75
ANEXO 1.....	91

1 INTRODUÇÃO

Os defeitos do tubo neural (DTN) são anomalias congênitas decorrentes de alterações no processo de neurulação, que inicia na terceira semana após concepção. Esta falha leva a alterações variáveis, dependendo do momento em que ocorre o defeito. Existe a possibilidade de prevenção de alguns casos com a suplementação de ácido fólico no período peri-concepcional, mas outras etiologias, independentes do ciclo do folato, persistem, não sendo possível erradicar completamente as anomalias (Copp *et al.*, 2015). Quando considerados em conjunto, os DTN são a 10ª malformação mais frequente no Brasil (Brasil, 2023c). O mais comum é a espinha bífida aberta, ou mielomeningocele (MMC), que pode levar a alterações motoras, cognitivas e funcionais de gravidade variável, principalmente se houver necessidade de derivação ventricular externa (DVE). O tratamento habitual consiste no fechamento do defeito logo após o nascimento, para prevenir infecções, e acompanhamento multidisciplinar para melhora do prognóstico (Bizzi; Machado, 2018).

As cirurgias fetais são procedimentos de alta complexidade, com indicações bem sedimentadas na literatura. Uma das indicações mais bem estabelecidas para cirurgia fetal é a MMC. Em 2011 foi publicado o estudo MOMS, que foi interrompido após o recrutamento de 91% da população esperada devido a resultados inequívocos de benefício para o grupo de tratamento, que realizou cirurgia pré-natal. Em comparação ao grupo controle, as crianças tiveram uma chance 50% menor de necessidade de *shunt* (derivação) até 12 meses de vida, e uma chance duas vezes maior de deambular sem apoio aos 30 meses, comparado ao grupo que teve o reparo pós-natal (Adzick *et al.*, 2011).

O impacto do diagnóstico de um DTN, além dos aspectos clínicos, traz consigo uma carga social e financeira significativa, notadamente em países de renda média e baixa (Yacob *et al.*, 2021), que são justamente os que apresentam menor acesso ao tratamento e acompanhamento dos indivíduos acometidos. A cirurgia fetal, sendo tecnologia mais complexa e relativamente recente, acaba estando menos ao alcance ainda, com centros de tratamento disponíveis em 18 países, apenas (Sacco *et al.*, 2018).

Apesar da eficácia comprovada da cirurgia fetal para MMC, com benefícios diretos aos pacientes, e indiretos à sociedade como um todo, os custos das novas tecnologias costumam sempre ser mais elevados. Dentro da realidade brasileira, de

país de renda média-alta (The World Bank, 2022), onde aproximadamente 75% da população é assistida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o custo de um tratamento pode inviabilizar a adoção do mesmo como rotina. A saúde suplementar, que atende o restante da população, também lida com questões financeiras. O aumento de custos em saúde muito acima da inflação, e a regulamentação pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), que precisa manter o acesso aos beneficiários através do controle de reajustes e, ao mesmo tempo, viabilizar a existência das operadoras de saúde, demanda a estruturação de metodologia para avaliar novas tecnologias. Tanto o SUS, através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), como a saúde suplementar, através da ANS, realizam Avaliações de Tecnologia em Saúde (ATS), estimando o custo-benefício e a efetividade de procedimentos e medicamentos, antes de incorporá-los ao seu rol de coberturas (Brasil, 2022b).

Até o momento, não há definição acerca de cobertura da cirurgia fetal para MMC, tanto pelo SUS como pela saúde suplementar. Existem casos esporádicos via judicialização, ou em projetos de pesquisa (Brasil, 2021a). No entanto, considerando os benefícios à saúde do nascituro, é importante comprovar se há evidências que avaliem se o custo do tratamento intra-útero é realmente maior do que o conjunto de despesas realizadas com o tratamento pós-natal. Evidências deste tipo poderiam auxiliar os gestores públicos e da saúde suplementar nas tomadas de decisão. Mesmo que o custo seja mais elevado, os benefícios alcançados poderiam indicar a premência da incorporação, ainda mais por ser malformação relativamente frequente, que pode levar a grave comprometimento físico, mas que, com tratamento mais precoce, é possível que o paciente se torne um adulto produtivo e independente (Fletcher *et al.*, 2023).

Dentro do contexto, portanto, de doença prevalente, de alto custo, com mais de uma alternativa de manejo, que se mantém com incidência estável nos últimos 4 anos, apesar de diretrizes bem definidas sobre métodos de prevenção, é importante contextualizar os gastos dos diferentes tratamentos e desfechos dentro do sistema de saúde brasileiro, adaptando os valores e indicadores à nossa realidade. O tratamento para MMC intra-útero deve ser avaliado em termos econômicos, e não só pela eficácia clínica, em relação ao realizado atualmente, no período neonatal, para permitir a melhor tomada de decisão. Existem estudos internacionais analisando custo-utilidade da tecnologia, que serão utilizados como base teórica da análise, com adaptação dos

dados para a realidade e moeda brasileiras (Packer; Hersh; Caughey, 2021; Werner *et al.*, 2012).

2 OBJETIVOS

O objetivo geral é determinar se a cirurgia fetal aberta para tratamento de MMC é uma estratégia custo-efetiva, comparada ao tratamento pós-natal, no contexto da saúde suplementar brasileira.

Como objetivos específicos, estão o cálculo da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), comparando com o limiar definido pela CONITEC, a comparação do custo do procedimento pré-natal com o custo do procedimento pós-natal, e comparação de medidas de qualidade de vida do portador de MMC.

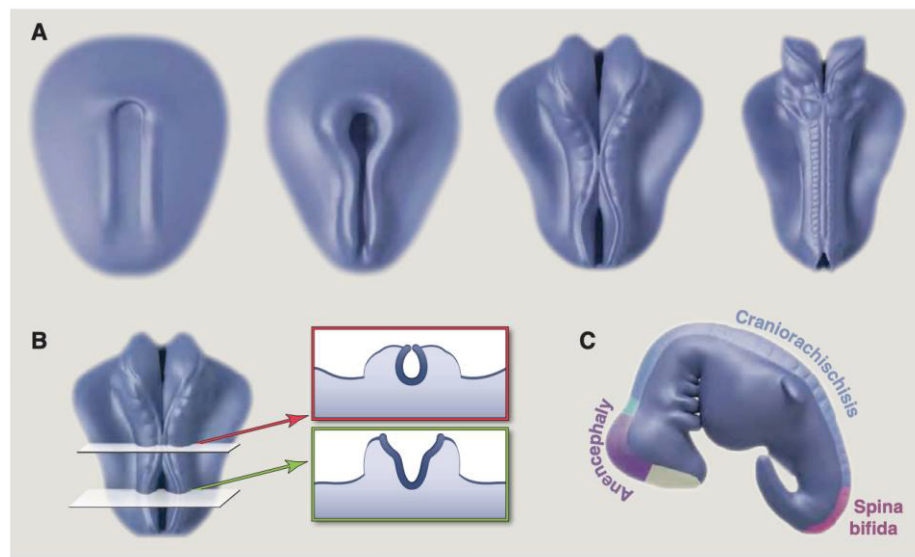
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A DOENÇA

3.1.1 Fisiopatologia

Os defeitos do tubo neural (DTN) são anomalias congênitas decorrentes de alterações no processo de neurulação, ou formação do sistema nervoso central (SNC), que inicia na terceira semana após concepção, durante o período embrionário. Na primeira fase do processo, ocorre o pregueamento da placa neural, com fechamento e formação do tubo neural (neurulação primária) (FIGURA 1).

FIGURA 1 - EMBRIOLOGIA DO TUBO NEURAL

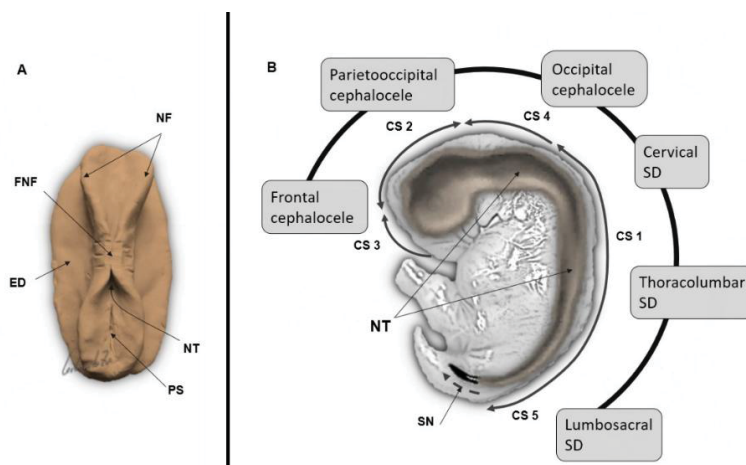


FONTE: Adaptada de Wallingford et al., 2013

LEGENDA: A) Progressão do fechamento do tubo neural. B) Cortes mostrando áreas fechadas (vermelho) ou abertas (verde) do tubo. C) DTN por região

A ausência do pregueamento e fechamento leva a quadros de gravidade variada, dependendo do momento em que houve sua interrupção (FIGURA 2) (Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022; Mariani Neto, 2020)

FIGURA 2 - ETAPAS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL

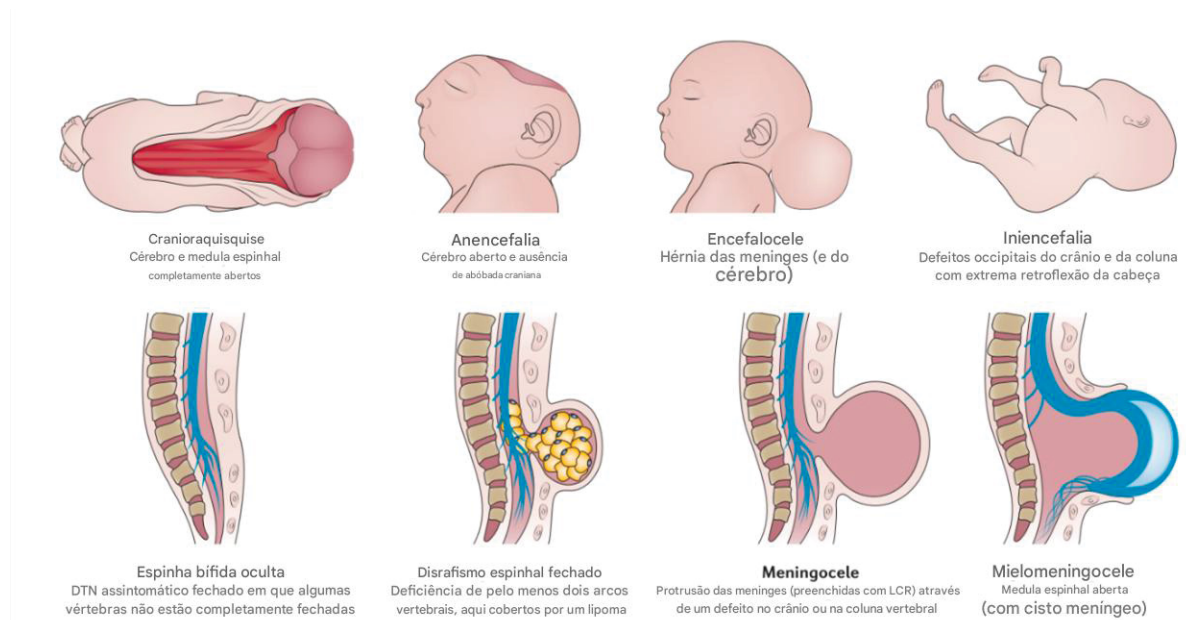


FONTE: Adaptada de Leibovitz et al., 2022

LEGENDA: A) Embrião na 3ª semana pós concepção. ED, ectoderma; NF, pregas neurais; FNF, fusão das pregas neurais; NT, tubo neural; PS, linha primitiva. B) corte sagital com pontos de fechamento (CS 1-5) do NT. Tipos de NTD por local de fechamento indicados nas caixas de texto. NT, tubo neural; SD, disrafismo espinhal; SN, neurulação secundária.

A ausência de fechamento completo do tubo neural leva ao quadro de cranioraquisquise, que é incompatível com a vida. Quando há fechamento parcial, há falha pontual, de gravidade variável, levando a quadros como anencefalia, encefalocele, mielocoele e mielomeningocoele (espinha bífida aberta). Se há falha no processo de canalização (neurulação secundária), a consequência é a espinha bífida oculta, onde a lesão é recoberta por pele, não havendo exposição ou herniação de estruturas neurais, estando presente em até 10% da população (FIGURA 3) (Copp et al., 2015; Mariani Neto, 2020).

FIGURA 3 - DEFEITOS DO TUBO NEURAL



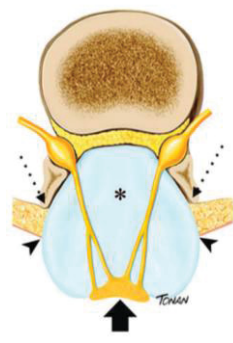
FONTE: Adaptada de Copp et al., 2015

As consequências clínicas para o feto podem ser discretas, como no caso da espinha bífida oculta (EBO), que pode não trazer qualquer repercussão clínica e ser descoberta incidentalmente em exames de imagem, ou gravíssimas e incompatíveis com a vida, como ocorre na anencefalia e na cranioraquisquise. Em alguns casos de EBO, pode ocorrer declínio neurológico progressivo, associado à síndrome da medula presa (*"tethered cord syndrome"*), com aderência do tecido neural a outras estruturas e tração progressiva, especialmente na fase de crescimento, até os 20 anos de idade. A medula presa se manifesta clinicamente como fraqueza progressiva, piora da marcha, escoliose, dor, deformidade ortopédica e disfunção urológica, que podem ser revertidos ou estabilizados com diagnóstico precoce e liberação cirúrgica (Bizzi;

Machado, 2018; Blount *et al.*, 2019). A apresentação mais comum dos DTN é a mielomeningocele (MMC), ou espinha bífida aberta (EBA), que corresponde a 95-98% dos casos (Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022; Trapp *et al.*, 2021). Na MMC, o defeito de fechamento ocorre na região mais caudal do embrião, na fase primária da neurulação, se estabelecendo com maior frequência nas regiões lombar e sacral do feto. A placa neural que não sofreu pregueamento permanece exposta, aderida ao ectoderma (pele) adjacente, sendo chamada placóide. A superfície externa corresponde ao que seria a face ependimal da medula espinhal, e a superfície interna representa a camada externa da medula espinhal, onde as raízes nervosas se originam (

FIGURA 4).

FIGURA 4 - ANATOMIA DO PLACÓIDE



FONTE: Adaptado de Trapp *et al.*, 2021

LEGENDA: Falha na continuidade na pele e tecido subcutâneo (pontas de setas), causando exposição do placóide (seta espessa) pela expansão do espaço subaracnóide (meningocele), ambos herniados pela espinha bífida (setas finas)

O placóide pode estar exposto, visualizado como uma lesão plana elíptica, ou ser tracionado por líquido cefalorraquidiano do espaço subaracnóide (meningocele) (FIGURA 5).

FIGURA 5 – MIELOMENINGOCELE



FONTE: Adaptado de Blount et al., 2019

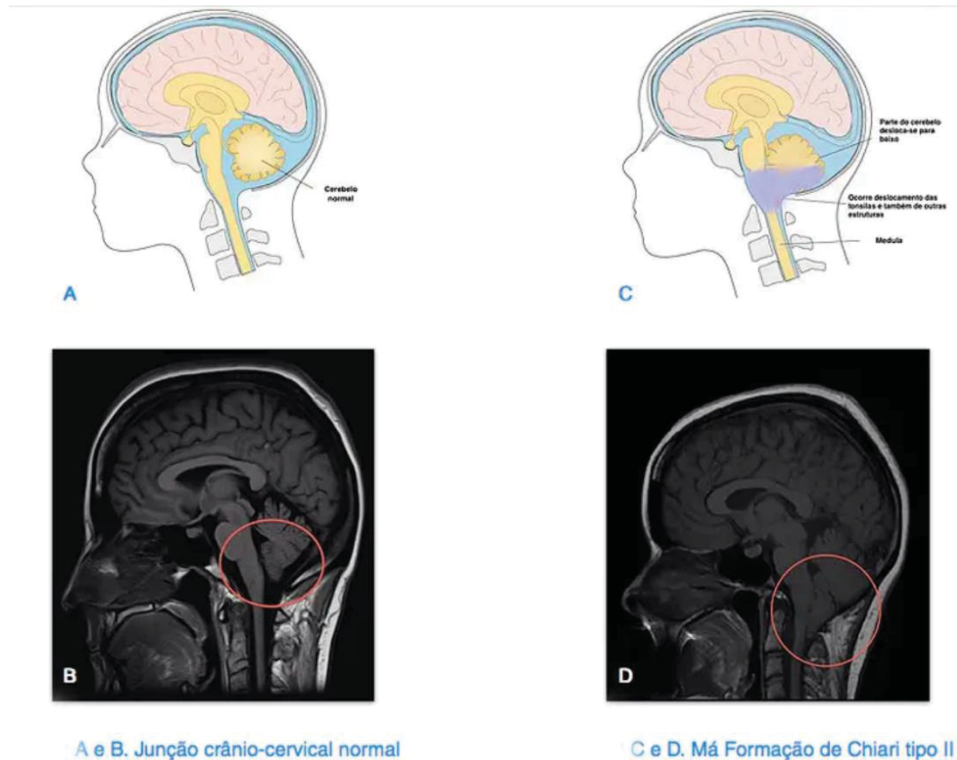
LEGENDA: À esquerda, placóide plano. À direita, massa cística volumosa

As sequelas neurológicas que se desenvolvem têm sido tradicionalmente consideradas como ocorrendo em duas etapas (“*two-hit hypothesis*”), sendo o primeiro momento o defeito em si, e a segunda etapa a exposição intrauterina ao líquido amniótico ao longo da gestação. Estudos recentes sugerem que, além desses fatores, ainda existe lesão por trauma mecânico contra a parede uterina, que seria mais intenso à medida que a gestação se aproxima do termo, e efeito hidrostático do líquido cefalorraquidiano, gerando tração dos elementos nervosos expostos (Janik *et al.*, 2020). Como consequência das alterações anatômicas e da lesão ao tecido nervoso, os pacientes acometidos por mielomeningocele apresentam hidrocefalia secundária à malformação de Chiari II em mais de 90% dos casos, bexiga neurogênica em 60%, e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em 60%, com QI abaixo de 70 em 19% (Copp *et al.*, 2015; Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022; Sbragia *et al.*, 2004), além de risco aumentado de mortalidade, com 80% apenas chegando à idade adulta (Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022; Peixoto-Filho *et al.*, 2022).

Malformações cerebrais ocorrem em 95% dos casos de EBA, sendo as mais frequentes a hidrocefalia e Chiari II. Esta está presente em 90% dos pacientes, e consiste em fossa posterior com tamanho reduzido e tenda do cerebelo com implantação baixa, causando herniação do cerebelo pelo forame magno. O mesencéfalo apresenta-se angulado (forma de bico) e o aqueduto cerebral é anômalo, com alongamento do tronco cerebral associados em 70% dos casos. Apenas 20% a 30% terão sintomas relacionados à MF em si, com alto risco de mortalidade. O quadro clínico de Chiari II pode ser compatível com mielopatia cervical ou com disfunções de

núcleos e nervos cranianos, podendo requerer intervenção neurocirúrgica de urgência devido a aspiração, paralisia de cordas vocais e dificuldade de deglutição (Bizzi; Machado, 2018; Copp *et al.*, 2015).

FIGURA 6 - MALFORMAÇÃO DE CHIARI TIPO II



FONTE: (Bruns, 2022)

A hidrocefalia é considerada consequência da Chiari II, por conta da perda de líquido cefalorraquidiano através da lesão, impedindo o desenvolvimento adequado do sistema ventricular, e das alterações anatômicas em si. Alguns estudos têm mostrado que, na evolução da gestação, pode haver hidrocefalia presente antes do surgimento de Chiari II, ou isoladamente. Isso indicaria outro mecanismo fisiopatológico, possivelmente por alterações do epêndima, que estaria desnudo, ou por excesso de produção de LCR e defeito na função ciliar. A hidrocefalia é a principal responsável pelo declínio cognitivo e motor nos pacientes com EBA, causando deficiência intelectual importante em 20 a 25% dos casos (Copp *et al.*, 2015; Paschereit *et al.*, 2022).

3.1.2 Fatores de risco

A ocorrência das MF do grupo dos DTN está associada a diversos fatores de risco ambientais e genéticos, sendo considerada multifatorial. A encefalocele tem risco mais elevado de associação com outras alterações genéticas, como banda amniótica, Meckel-Gruber e Dandy-Walker, mas a anencefalia e a espinha bífida costumam ser isoladas e esporádicas. Não existe um único gene que determine a ocorrência de DTN. Fatores maternos, como o uso de alguns medicamentos, obesidade, diabetes, exposição a toxinas e hipertermia no primeiro trimestre comprovadamente aumentam a chance de desenvolvimento da malformação, resumidos no QUADRO 1 (Copp *et al.*, 2015; Leibovitz; Lerman-Sagie; Haddad, 2022; Mariani Neto, 2020).

QUADRO 1 - FATORES DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE DTN

História familiar de DTN
Uso de medicamentos que afetam a absorção de folato (anticonvulsivantes)
Uso de medicamentos antagonistas de folato (metotrexato)
Doenças febris / exposição ao calor no 1º trimestre
Baixo nível socioeconômico
Diabetes insulino dependente
Obesidade com IMC (índice de massa corporal) > 35 kg/m ²
Mutações C677T e A1298C, que codificam a enzima MTHFR (Polimorfismo MTHFR)
Síndromes de má absorção (doença celíaca, doença de Crohn, cirurgias bariátricas etc.)

FONTE: adaptado de (Mariani Neto, 2020)

Considerando a associação da maior parte dos casos de DTN com alterações adquiridas ou genéticas no metabolismo do folato, foi sugerida a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional como forma de prevenção. Em vários países, além da prescrição de suplementação vitamínica para mulheres com desejo de gestar, tornou-se obrigatória a adição de ácido fólico aos alimentos básicos, como arroz, farinha de trigo ou de milho. Quando comparados a outros sem a suplementação alimentar obrigatória, esses países têm menor prevalência de casos de espinha bífida (Atta *et al.*, 2016). No Brasil, desde junho de 2004, a partir da RDC 344/02 da ANVISA, as farinhas de milho e trigo passaram a ser enriquecidas com ferro e ácido fólico e, logo após o início dessa suplementação nutricional, a incidência dos DTN caiu 35%, mantendo-se estável desde então (Brasil, 2002; Fujimori *et al.*, 2013). Em estudo

recente, em um período de análise maior, não foi encontrada diferença entre os períodos pré e pós fortificação, mas tal fato pode ser devido à melhora na notificação e maior atenção aos casos, ou a fatores populacionais independentes do folato (Zanon *et al.*, 2023). A RDC 344/02 foi revogada em 2017, e substituída pela RDC 150/17, que estabelece novos limites mínimos de fortificação das farinhas de trigo e milho (Brasil, 2017). Além da suplementação alimentar, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda o uso do ácido fólico via oral por mulheres que planejam engravidar, iniciando ao menos um mês antes da concepção, e mantendo até o final do primeiro trimestre da gestação. A dose recomendada é de 400 mcg diários para casos de baixo risco e dez vezes mais (4 mg por dia) para mulheres com alto risco de DTN (Mariani Neto, 2020).

Apesar da associação dos DTN com baixo nível socioeconômico, e mesmo com vários estudos mostrando a eficácia da suplementação alimentar do ácido fólico como forma de prevenção de uma parcela importante dos casos de DTN, esta prática não é disseminada mundialmente, e muitos países desenvolvidos optaram por não a implementar (FIGURA 7). Muitos países de renda baixa ainda não conseguem equilibrar o custo-benefício com as despesas necessárias, não existindo vontade política para adoção dessa medida. Algumas entidades não governamentais tentam fazer um trabalho de conscientização para que a suplementação alimentar se torne mais efetiva, e a carga da doença (*“burden of illness”*) seja reduzida a nível mundial, mesmo que a deficiência de ácido fólico pareça não ser um fator tão impactante para redução dos casos em determinados locais (Rodrigues; Silva; Santos, 2021; Yacob *et al.*, 2021).

FIGURA 7 - PAÍSES COM POLÍTICAS DE FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS COM ÁCIDO FÓLICO



FONTE: modificado de (Kancherla *et al.*, 2022)

LEGENDA: Em verde, países com fortificação alimentar em dose adequada ($>150\mu\text{g}/\text{dia}$) para prevenção de DTN

3.1.3 Epidemiologia

A EB (grupo do CID-10 Q05) é a anomalia congênita com incapacidade permanente mais comum, e é a décima malformação em nascidos vivos no Brasil entre 2000 e 2021 em números absolutos, sendo a mais frequente em SNC, de acordo com dados do SIM e SINASC. Em 2021, a incidência foi de 2,42 casos por 10.000 nascidos vivos, com 649 casos notificados, e taxa de mortalidade em menores de 1 ano de 8%. Quando considerados todos os DTN (EB, anencefalia, encefalocelos), a incidência em 2021 foi de 5,7 por 10.000 nascidos vivos, com taxa de mortalidade em menores de 1 ano de 49% (Brasil, 2023c). Não há uma estatística clara a respeito de óbitos fetais, e a classificação é baseada no código do CID inserido pelo profissional da linha de frente, havendo a possibilidade de mais casos estarem englobados em outros capítulos CID ou em códigos mais genéricos (p. ex. outras malformações do SNC). No entanto, de forma geral, os dados se aproximam de levantamentos realizados anteriormente, e estudos indicam que os sistemas de informação são fontes epidemiológicas confiáveis (de Souza; Nampo; Pestana, 2020; Nhoncanse; Melo, 2012; Reis; Kaizer; Boquett, 2021). A prevalência dos DTN ao redor do mundo é bastante variada, com resultados entre 0,3 e 199 casos/10.000 nascidos vivos (Zaganjor *et al.*, 2016), e as diferenças são atribuídas tanto a questões administrativas ou de qualidade dos serviços de saúde (subnotificação), quanto a diferenças no manejo do diagnóstico. No Brasil, o aborto voluntário somente é previsto em casos de risco de vida materno, gravidez decorrente de estupro e anencefalia, não existindo a opção da interrupção voluntária da gestação em casos de MMC, como ocorre com frequência em países que têm essa modalidade permitida por lei (Brasil, 2012).

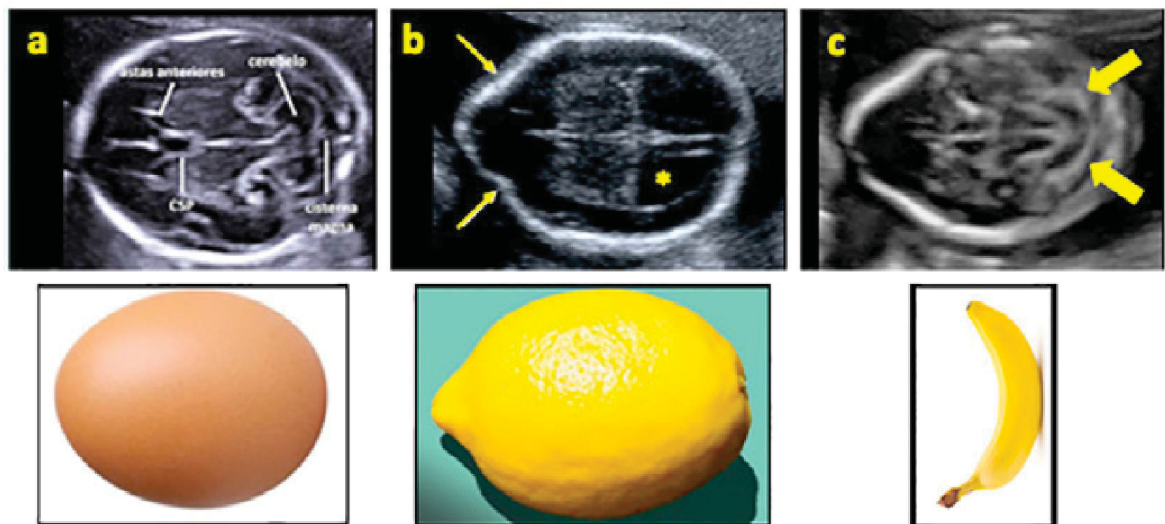
3.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico pré-natal dos DTN é feito, atualmente, através da ultrassonografia (Copp *et al.*, 2015). A primeira descrição de diagnóstico ecográfico de meningocele ocorreu em 1973, mas, nos anos 1970, a triagem diagnóstica era

realizada através da dosagem sérica materna de alfafetoproteína entre 16 e 18 semanas de gestação. Se os valores estivessem elevados, era realizada ultrassonografia para descartar erro de data, gestação gemelar e óbito fetal. Excluídas estas possibilidades, era realizada amniocentese para dosagem de alfafetoproteína e atividade de acetilcolinesterase no líquido amniótico. Em caso de alteração, considerando a forte associação com DTN, era oferecido aborto terapêutico (Savvidou; Jauniaux, 2019; Sepulveda *et al.*, 2017).

Na metade dos anos 1980, foram descritas alterações indiretas na avaliação da cabeça fetal, que apresentaram alta sensibilidade e especificidade, e se tornaram rotina até os dias de hoje. Entre 16 e 24 semanas, os sinais da “banana” e do “limão” estão presentes em mais de 90% dos fetos com EB (Copp *et al.*, 2015). O sinal do “limão” é a alteração do formato do crânio, com ossos frontais côncavos, e o sinal da “banana” é a alteração do formato do cerebelo, que se apresenta convexo, ao invés de ter a aparência habitual semelhante às asas de uma borboleta (FIGURA 8).

FIGURA 8 – ACHADOS ECOGRÁFICOS CEREBRAIS



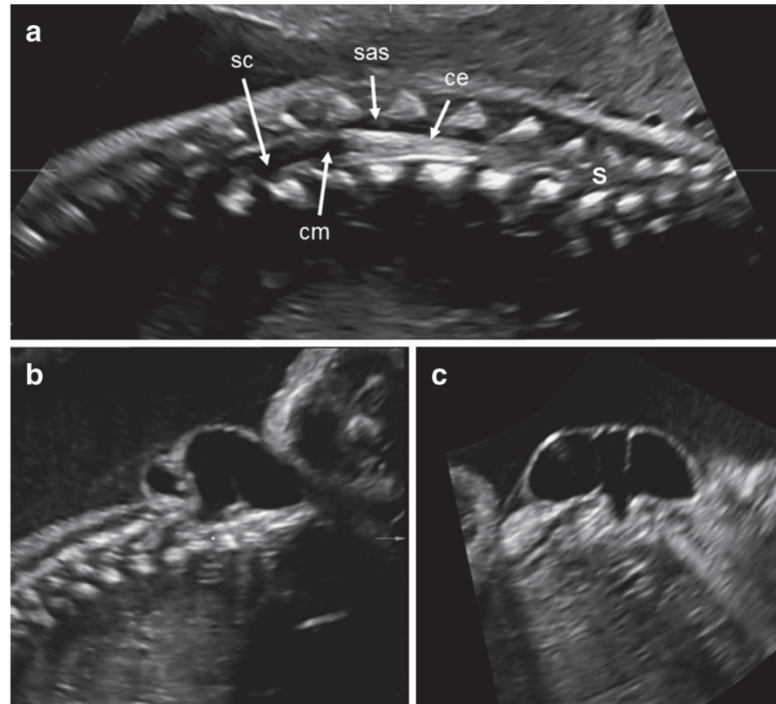
FONTE: Adaptado de (Sepulveda *et al.*, 2017)

LEGENDA: A) pólo cefálico normal; B) sinal do limão; C) sinal da banana

O achado desses sinais na ultrassonografia de rotina no segundo trimestre indica a necessidade de avaliação detalhada e cuidadosa de toda a coluna vertebral, para detectar a presença de DTN (FIGURA 9). Com esse protocolo, e uso de

equipamentos de alta resolução, a taxa de detecção de EB na ultrassonografia de rotina de segundo trimestre é próxima de 100% (Copp *et al.*, 2015).

FIGURA 9 – ACHADOS ECOGRÁFICOS EM COLUNA



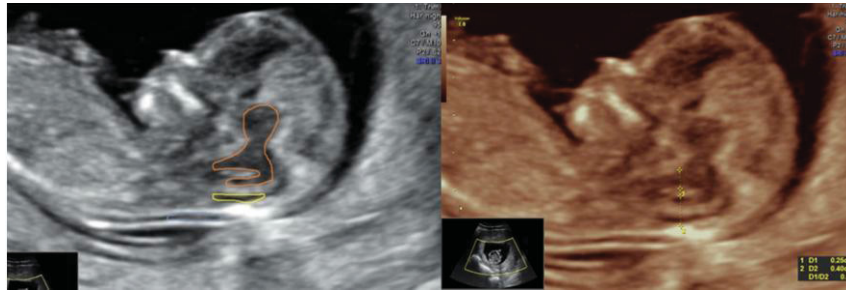
FONTE: (Sepulveda *et al.*, 2017)

LEGENDA: A) coluna fetal normal; B e C) visões sagital e axial de EB lombo-sacral. É possível identificar o placóidio e as raízes nervosas dentro da mielomeningocele (comparar com

FIGURA 4)

Além dos sinais visíveis no exame do segundo trimestre, existem alterações que já podem ser detectadas na avaliação no primeiro trimestre. Uma das mais sedimentadas na literatura é a translucência intracraniana (IT), ou sinal do “polvo”, que consiste na não visualização do plexo coróide e da cisterna magna no mesmo corte da translucência nucal. Outro sinal é a razão entre a espessura do tronco cerebral e sua distância até o occipício (“BS/BSOB *ratio*”). Em fetos normais, os braços do polvo devem ser iguais, a cisterna magna é visualizada separadamente, e a razão BS/BSOB deve ser menor ou igual a 1 (FIGURA 10).

FIGURA 10 – ECOGRAFIA DO PRIMEIRO TRIMESTRE (NORMAL)

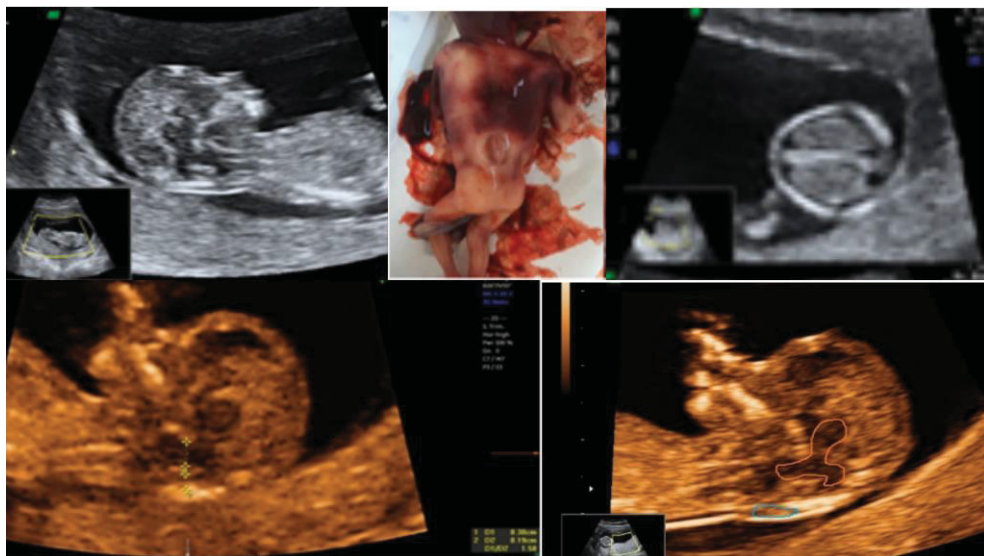


FONTE: (Comănescu *et al.*, 2019)

LEGENDA: polvo (esquerda) e BS/BSOB (direita) em fetos normais

Em fetos com EBA, a imagem do “polvo” encontra-se distorcida, com aumento do primeiro braço e redução do segundo, e a relação BS/BSOB está maior que 1 (FIGURA 11). Existem dados variados na literatura a respeito da sensibilidade e especificidade desses sinais, variando de 50 a 99% (Bruns, 2022; Meller, Aiello e Otaño, 2017).

FIGURA 11 – ECOGRAFIA DO PRIMEIRO TRIMESTRE (ALTERADA)



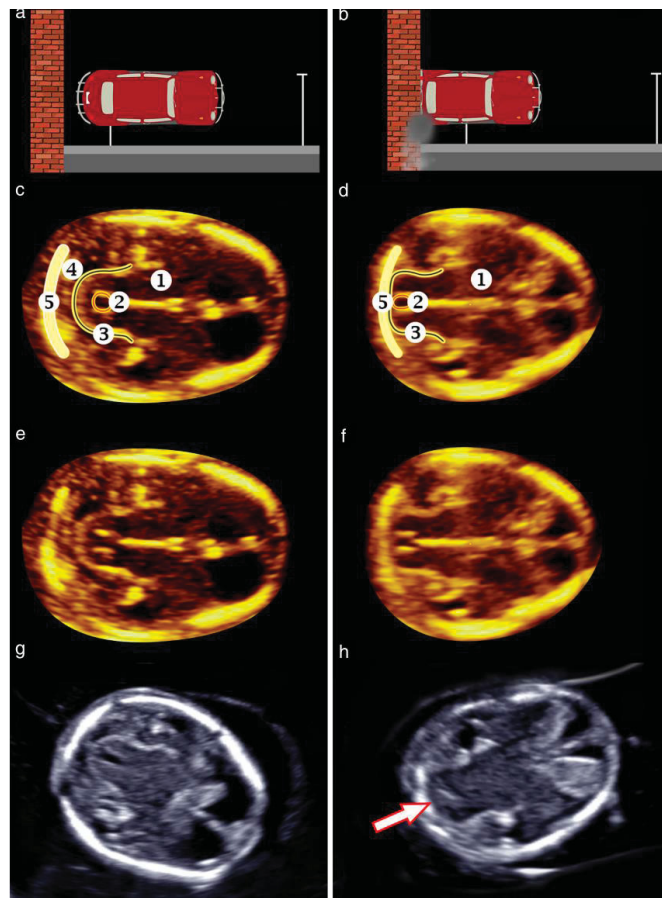
FONTE: (Comănescu *et al.*, 2019)

LEGENDA: Alteração na razão BS/BSOB (esquerda) e sinal do polvo (direita)

O sinal da batida (“*crash sign*”) é outro achado que se mostra promissor, com taxa de detecção de EBA entre 66,6% e 90,6%. Consiste no deslocamento posterior do mesencéfalo, que se deforma em contato com o osso occipital (FIGURA 12). Outros achados incluem alteração no ângulo fronto-maxilar, sinal do limão, aparência murcha (“*dried up*”) do sistema ventricular, redução do diâmetro bi-parietal e

visualização do defeito vertebral. Ainda estão em andamento estudos para definir quais os marcadores mais precisos para diagnóstico no primeiro trimestre, mas, quando os achados descritos são visualizados em conjunto, a presença de um ou mais deles indica fortemente o diagnóstico de EBA (Meller; Aiello; Otaño, 2017; Ungureanu *et al.*, 2023; Ushakov *et al.*, 2019).

FIGURA 12 – OUTROS SINAIS NO PRIMEIRO TRIMESTRE



FONTE: Adaptado de (Ushakov *et al.*, 2019)

LEGENDA: "crash sign", com deslocamento e deformidade do mesencéfalo (3) contra o osso occipital (5). Em a, c, e e g, fetos normais. Em b, d, f, h, fetos com EBA

Outras técnicas de imagem, como a ultrassonografia tridimensional (3D) e a ressonância magnética fetal, também podem ser utilizadas para avaliação de DTN. Estes exames não são preconizados como primeira escolha para diagnóstico, mas podem auxiliar o planejamento cirúrgico (Sepulveda *et al.*, 2017; Trapp *et al.*, 2021). Apesar da evolução técnica, até o momento não há consenso de que os exames de imagem possam prever, de forma acurada, o nível funcional, a partir do nível

anatômico, mas alguns estudos vêm tendo resultados promissores (Barnes *et al.*, 2022).

3.1.5 Tratamento

Os DTN são descritos na literatura médica desde a época clássica. Em textos de 500-300 A.C. há a descrição de uma coleção fluida conectada à coluna. Médicos islâmicos descreveram a hidrocefalia nos anos 900 D.C. A primeira descrição detalhada do quadro clínico de EB se encontra no livro “*Observationes Medicae*”, de Nicholas Tulp, escrito em 1641, onde há um desenho feito, provavelmente, pelo artista Rembrandt, mostrando as características da lesão aberta (FIGURA 13). Outros tratados foram escritos ao longo dos séculos, com registros cada vez mais pormenorizados. Como curiosidade, sabe-se que a artista Frida Kahlo era portadora de EBO sintomática, conforme relato do seu médico particular, que diagnosticou o quadro por radiografias de coluna (Budrys, 2006; Goodrich, 2008; Smith, 2001).

FIGURA 13 - IMAGEM DE NICHOLAS TULP



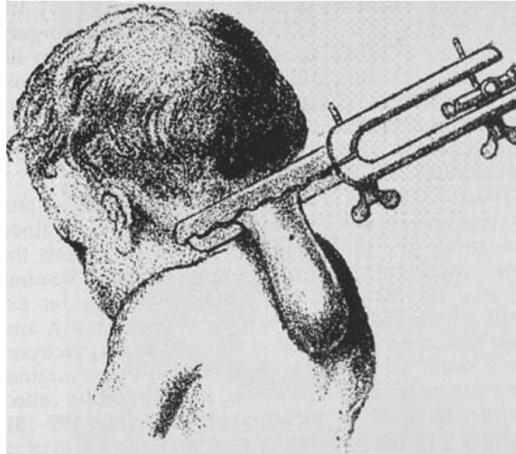
FONTE: (Goodrich, 2008)

Existem vários registros de escavações em que foram encontradas deformidades compatíveis com EB em vértebras sacrais. A frequência desses achados variou de acordo com o sítio arqueológico, entre 10 e 60% dos espécimens

encontrados, a maior parte provavelmente com EBO (Armstrong *et al.*, 2013; Ferembach, 1963; Zemirline *et al.*, 2013).

As tentativas de tratamento dos DTN datam de muito tempo. No século XVIII, o cirurgião Benjamin Bell descreveu o procedimento de ligadura da base da bolsa, até o desprendimento, com óbito de todos os casos tratados. O cirurgião Astley Cooper teve apenas um caso bem-sucedido, realizando múltiplas incisões puntiformes no saco, mas concluiu que a EB era uma doença intratável, recomendando que era melhor abandonar qualquer cuidado (*“best left alone”*). Outras técnicas foram tentadas, como esclerose da lesão, mas sempre levando a déficits neurológicos progressivos. Em 1869, o cirurgião Francesco Rizzoli desenvolveu um enterótomo para aproximar as bordas da lesão disráfica, esvaziando o LCR, com necrose da bolsa (FIGURA 14). A primeira descrição de procedimento de cobertura dos defeitos cutâneos com retalhos foi feita em 1892, pelo cirurgião alemão C. Bayer, com disseminação da técnica por Chipault, que obteve resultados razoáveis. A técnica cirúrgica foi sendo refinada no início do século XX, até que Ingraham e Hamlin, em 1943, apresentaram a técnica utilizada atualmente. Inicialmente, eles sugeriam aguardar 18 meses para realizar o procedimento, e somente em crianças com bom prognóstico neurológico, até que, nos anos 1960, foi instituído que o tratamento cirúrgico deveria ser precoce, para evitar complicações, porém, mantendo os critérios de seleção de casos que “valiam a pena salvar”. Ao final dos anos 1950, houve o desenvolvimento de derivações para tratamento de hidrocefalia, o que melhorou o prognóstico. Antes da década de 1960, apenas 10-12% dos indivíduos nascidos com EB sobreviviam e, dos que recebiam tratamento, 24 a 41% sobreviviam além do primeiro ano de vida. Com a melhora da técnica para tratamento da EBA e da hidrocefalia, a taxa de sobrevivência passou a 60-86% nos anos 70, e hoje está ao redor de 95%, graças à evolução cirúrgica e ao diagnóstico pré-natal. O caso de “Baby Jane Doe”, em 1983, no estado de Nova Iorque, em que foi contraindicado o tratamento cirúrgico pelos médicos assistentes, com a alegação de que certamente a recém-nata iria falecer, com a concordância dos pais, mas sobreviveu, com muitas sequelas, foi emblemático. A discussão judicial discorreu sobre o direito das crianças com deficiência aos tratamentos necessários, como ser independente dos pais, e foi emblemático para o futuro dos tratamentos fetais (Chambers, 1984; Goodrich, 2008; Pace; Wilde, 2017; Pruitt, 2012).

FIGURA 14 - ENTERÓTOMO DE RIZZOLI



FONTE: (Goodrich, 2008)

A cirurgia fetal é especialidade médica de início recente, com menos de 50 anos de existência. Considera-se que a amniocentese diagnóstica foi o início da cirurgia fetal, na década de 1950, pois trouxe a possibilidade de avaliação de doenças genéticas e do sexo fetal. Na década de 1960, houve o início das transfusões fetais intra-uterinas, permitindo a sobrevivência de fetos com anemia por eritroblastose, seguido pelo uso da fetoscopia em algumas situações específicas. Os primeiros procedimentos cirúrgicos ocorreram na década de 1980, com a primeira cirurgia fetal bem-sucedida ocorrendo em 1981, para tratamento de uropatia obstrutiva. A partir desta data, houve intensificação dos estudos e ampliação das indicações, com aprimoramento das técnicas cirúrgicas e definição de diretrizes rígidas de conduta. A cirurgia fetal pode ser aberta ou via endoscópica, e utilizar laser ou radiofrequência como complemento (Evans; Harrison, 2021).

O tratamento tradicional para MMC consiste no reparo do defeito propriamente dito e correção de hidrocefalia, quando presente, nas primeiras 48 horas após o nascimento, para reduzir risco de infecção (Bizzi e Machado, 2018; Sacco et al., 2019). O primeiro modelo animal para tratamento intraútero de EBA foi desenvolvido em 1984, com a primeira tentativa de cirurgia, via fetoscópica, em 1996. A primeira cirurgia bem-sucedida para correção intraútero de MMC foi via aberta, em 1997 (Evans; Harrison, 2021).

3.1.6 O estudo MOMS

Em 2000, após resultados positivos em cirurgias realizadas por equipes norte-americanas, foi iniciado o planejamento de um estudo clínico randomizado multicêntrico para avaliar a eficácia da cirurgia fetal para MMC, com a primeira paciente sendo randomizada em 2003. Este estudo foi o MOMS (Management of Myelomeningocele Study), que teve como objetivo comparar desfechos entre pacientes submetidos à cirurgia pré-natal e ao procedimento padrão (pós-natal), dentro de critérios de inclusão e exclusão bem definidos (QUADRO 2). Os desfechos primários eram morte fetal ou neonatal, necessidade de derivação por hidrocefalia, e desenvolvimento neuropsicomotor aos 30 meses (baseado no nível da lesão). Os desfechos secundários eram complicações cirúrgicas e gestacionais, e morbidade neonatal. Em 2010, o comitê de segurança sugeriu interrupção da randomização e encerramento do estudo após dados inequívocos de benefício fetal em relação à técnica pós-natal tradicional, dentro dos critérios de inclusão do estudo (Evans; Harrison, 2021).

QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO MOMS

Fatores de inclusão
Feto único
Mielomeningocele com nível superior entre T1 e S1
Evidência de herniação de tronco encefálico e cerebelo
Idade gestacional entre 19 semanas e 25 semanas e 6 dias na randomização
Cariótipo normal
Residência nos Estados Unidos da América
Idade materna igual ou acima de 18 anos
Fatores de exclusão
Anomalia fetal não relacionada à mielomeningocele
Cifose acentuada
Risco de parto prematuro (colo curto ou histórico de parto prematuro)
Descolamento de placenta
IMC maior ou igual a 35
Contra-indicação à cirurgia (histerotomia prévia)

FONTE: (Adzick *et al.*, 2011)

A publicação do estudo MOMS, em 2011, foi um marco na cirurgia fetal, não só por demonstrar a viabilidade e efetividade do procedimento, mas também por ter seguido um protocolo de pesquisa bem estruturado e organizado, com grande

cooperação entre todos os pesquisadores, criando um padrão para estudos futuros (Adzick *et al.*, 2011). Este estudo demonstrou que fetos submetidos ao tratamento intraútero necessitaram menos cirurgias de derivação ventricular até 30 meses de vida, e este benefício persistiu até 4 anos de vida, com 50% menos procedimentos de derivação nos casos de cirurgia fetal (Worley *et al.*, 2021). Esses resultados favoráveis se mantiveram, apesar da maior taxa de prematuridade no grupo da cirurgia pré-natal (Farmer *et al.*, 2018; Rintoul *et al.*, 2020). Além da prematuridade, as principais complicações do procedimento pré-natal foram relacionadas à mãe e à gestação em si, com afinamento da cicatriz, constatado no momento do parto, e separação da membrana corioamniótica, assim como taxas maiores de oligodramnia, bolsa rota, descolamento placentário, edema pulmonar materno e sangramento aumentado pós-parto. O aprimoramento da técnica cirúrgica pode levar à redução destas complicações, mas não há dúvidas de que a cirurgia traz riscos maternos (Johnson *et al.*, 2016). Estudos mais recentes mostram menores taxas de complicações graves, e indicam que o risco de deiscência ou rotura uterina é semelhante ao associado a cesarianas com incisão clássica (Goodnight *et al.*, 2019; Sacco *et al.*, 2019b).

A avaliação das famílias do estudo MOMS mostrou que o nível de estresse familiar quando há o procedimento pré-natal é significativamente menor do que no grupo com procedimento pós-natal, com o resultado diretamente associado à maior capacidade de deambulação do paciente. Porém, esse efeito positivo depende da capacidade financeira da família para a realização do procedimento (Antiel *et al.*, 2016).

O acompanhamento de longo prazo do grupo de crianças submetidas aos procedimentos do estudo MOMS (MOMS 2) mostrou que, além de menor necessidade de tratamento para hidrocefalia, as que foram submetidas a tratamento intraútero apresentaram, na idade escolar, capacidade de deambulação independente, sem qualquer auxílio, 75% maior em comparação àquelas tratadas após o parto, e metade da necessidade de uso de cadeira de rodas, não havendo diferença no comportamento adaptativo (Houtrow *et al.*, 2020, 2021). Em nova avaliação dos grupos, o principal fator associado a piores resultados cognitivos foi a necessidade de derivação, independentemente do momento de correção da MMC. Crianças sem hidrocefalia ou derivação apresentaram melhor desempenho em atividades da vida diária, melhor memória e linguagem. Considerando que a cirurgia pré-natal reduz em 50% a necessidade de derivação, os benefícios continuam se mostrando inequívocos

ao longo do tempo (Fletcher *et al.*, 2023). Todos esses achados clínicos estão em concordância com a análise de ressonâncias realizadas nas crianças do estudo em idade escolar, mostrando persistência da melhora das alterações estruturais. Houve reversão de alterações relacionadas à malformação de Chiari II, que persistiram até a idade média de 7 anos na análise (George *et al.*, 2023).

Uma revisão sistemática recente englobando outros centros de cirurgia fetal confirmou que existem melhores resultados cognitivos, comportamentais, funcionais e de qualidade de vida em crianças na idade pré-escolar submetidas a cirurgia fetal para MMC, em comparação ao tratamento tradicional pós-natal (Siahaan *et al.*, 2023). A cirurgia intraútero reduz as complicações ortopédicas, como diferença em comprimento de membros inferiores, e diminui o comprometimento da função motora de membros inferiores ao longo da gestação (Corroenne *et al.*, 2021; Swarup *et al.*, 2022). Apesar dos bons resultados, o número de procedimentos e de centros que realizam a cirurgia ainda é pequeno, e a técnica ainda está em desenvolvimento, o que provavelmente levará a redução das complicações ao longo do tempo (Paslaru *et al.*, 2021).

3.2 DIRETRIZES E ACESSO À CIRURGIA FETAL PARA MMC

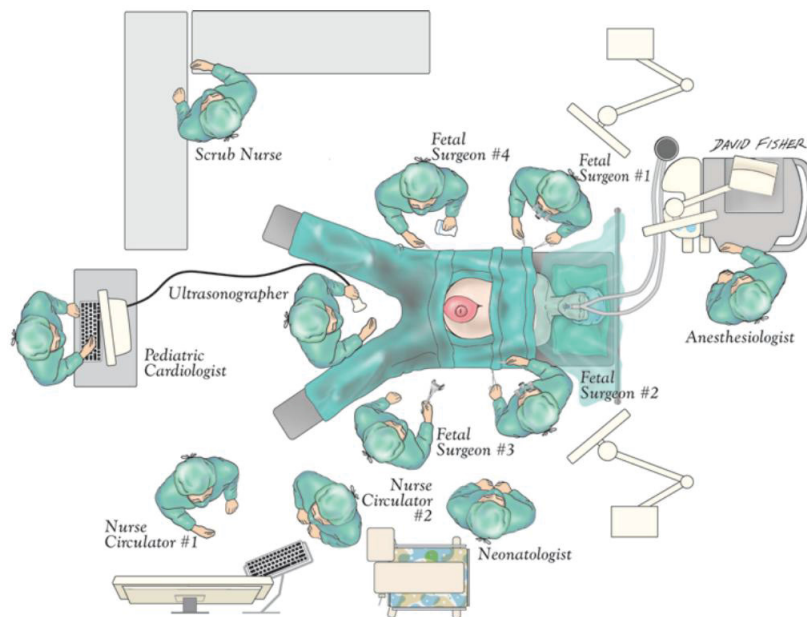
O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), em 2017, emitiu uma diretriz reconhecendo o benefício da cirurgia fetal e recomendando sua realização, com a ressalva de que o procedimento seja realizado em locais com recursos humanos e físicos apropriados, e que, no momento, a preferência é pela via aberta, com a via endoscópica reservada para ambientes de pesquisa (ACOG, 2017). Diretrizes de neurocirurgia americanas e canadenses recomendam a realização de cirurgia fetal para MMC como forma de evitar hidrocefalia (Tamber *et al.*, 2019). De forma semelhante, no Brasil, o Conselho Federal de Medicina emitiu parecer recomendando a realização de cirurgias fetais em centros especializados, com médicos especialistas em medicina fetal e, no caso da MMC, preferência pela técnica de mini histerotomia (Botelho *et al.*, 2017; CFM, 2025).

A Diretriz Clínica Brasileira de Linha de Cuidado de disrafismo espinhal aberto de 2023 menciona a cirurgia fetal como possibilidade de tratamento, permitindo regressão da herniação do cerebelo e redução da necessidade de derivação ventrículo peritoneal. A recomendação é que o reparo no útero seja uma opção

oferecida para mulheres que atendem critérios apropriados, e que sejam esclarecidos todos os riscos e benefícios potenciais para mãe e feto. Independentemente da forma de correção cirúrgica, é imprescindível que mulheres com o diagnóstico obstétrico de MMC sejam referenciadas a centros terciários especializados para acompanhamento e tratamento (Brasil, 2023b).

A indicação de realização de procedimentos fetais somente em centros altamente especializados é consenso na literatura. Atualmente, discute-se a estruturação dos centros de terapia fetal em níveis, de acordo com a capacidade de atendimento a casos progressivamente complexos. Centros nível III seriam aqueles aptos às cirurgias fetais abertas, além de todos os outros procedimentos (p. ex. transfusão intrauterina, ablação a laser). Discute-se também a acreditação destes centros de terapia fetais, garantindo uniformidade de resultados (Baschat *et al.*, 2022; Moldenhauer; Johnson; Van Mieghem, 2023). Um centro com capacidade de realizar cirurgia fetal aberta necessita muitos profissionais de diversas formações e especialidades. Durante o ato cirúrgico, uma equipe qualificada com vários especialistas deve estar disponível para todas as etapas do procedimento (FIGURA 15).

FIGURA 15 - PROFISSIONAIS NA SALA CIRÚRGICA



FONTE: Adaptado de (Dewan; Wellons, 2019)

pesquisas em andamento, através do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), e hospitais públicos que também realizam a cirurgia gratuita em ambiente de pesquisa. O SUS atende a 75% da população, e os demais 25% são atendidos em serviços privados, seja por desembolso próprio ou através de planos de saúde, regulados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), que define o que deve fazer parte da cobertura contratual. Em 2018, a ANS realizou análise da solicitação de incorporação da cirurgia fetal endoscópica como procedimento de cobertura obrigatória, que foi negada por ser considerada experimental, e não haver rede prestadora suficiente para atender a demanda (Brasil, 2018).

Frequentemente, os pacientes que não têm condições financeiras de arcar com a cirurgia acabam recorrendo ao sistema judiciário para obter cobertura do procedimento pelo SUS ou pelos planos de saúde, através de liminares, por conta do prazo curto entre o diagnóstico e a indicação de tratamento. Sendo o Brasil um país de grandes dimensões e desigualdades econômicas, muitas vezes os pacientes não encontram acesso nem a procedimentos considerados mais rotineiros, como a correção pós-natal da MMC, por falta de estrutura física e profissionais, necessitando deslocamento para outros locais, o que pode gerar atraso no atendimento (Silva *et al.*, 2019). Estima-se que, no Brasil, aproximadamente 71,4% das crianças submetidas a tratamento pós-natal para MMC estariam enquadrados nos critérios para tratamento intraútero, o que poderia melhorar a qualidade de vida dos pacientes e gerar economia para o sistema de saúde (Peixoto-Filho *et al.*, 2022).

Alguns movimentos são percebidos na sociedade brasileira como um todo, que poderiam permitir a futura disseminação do uso da cirurgia fetal como rotina. A Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica, em 2022, emitiu nota mencionando o grande avanço científico que é o tratamento fetal da MMC, possibilitando melhor qualidade de vida aos pacientes (CIPE, 2022). Em 2021, foi instituída a Câmara Técnica para enfrentamento da Mielomeningocele no SUS, com o objetivo de gerar discussões e auxiliar nas tomadas de decisão (Brasil, 2021b). Existe um projeto de lei Federal (1701/2022), em tramitação na Câmara dos Deputados, que dispõe sobre a realização da cirurgia fetal para tratamento da MMC no âmbito do SUS, que já passou pela Comissão de Saúde em maio de 2023, e teve parecer favorável do relator em 22/05/24 (Pneu, 2022). Na Câmara Municipal de Curitiba/PR existiu projeto semelhante, para alterar a Lei ordinária 9000/1996, e garantir a realização de

procedimento intrauterino para tratamento de MMC, que foi arquivado em 19/12/23 por perda de prazo (Moraes, 2023).

3.3 IMPACTO ECONÔMICO DA MMC

O custo envolvido no tratamento da EBA não se limita à cirurgia, seja pré ou pós-natal. Em relação a outras crianças com malformações de grande repercussão, os portadores de MMC têm a maior diferença de custo em “*home care*” e serviços de reabilitação física e psicológica, diferença que é ainda maior quando existe hidrocefalia associada, com aumento de 2,6 vezes no valor geral do tratamento (Cassell *et al.*, 2011). O maior gasto ocorre nos primeiros quatro anos de vida, incluindo o período neonatal, com grande morbidade associada à prematuridade. Em uma estimativa que levou em consideração apenas atendimentos hospitalares (internações e consultas de emergência), em um ano os portadores de espinha bífida geraram um custo de 2 bilhões de dólares nos Estados Unidos da América, com um gasto extra de 513 mil dólares¹ para cada paciente, em comparação a um indivíduo não afetado (Grosse *et al.*, 2017; Inouye *et al.*, 2019). Existe uma relação inversa entre renda e produto interno bruto (PIB) de um país, e mortes e vida com deficiência devido a MMC, não somente pela falta de suplementação dietética, mas também por limitação de profissionais que façam a cirurgia. Além dos neurocirurgiões, necessários para o tratamento imediato dos DTN, e eventual necessidade de tratamento para hidrocefalia, a qualidade de vida dos pacientes depende de acompanhamento multidisciplinar, que não é disponível facilmente em países com menor renda (Yacob *et al.*, 2021).

Além da morbidade imediata no primeiro ano de vida, à medida que mais crianças sobrevivem à idade adulta, mais questões devem ser consideradas, como controle de esfínteres, obesidade, cognição, vida sexual e manejo de gestantes com sequelas (Meuli; Moehrlen, 2021). A elevada incidência dos DTN, associada à dificuldade para suplementação de ácido fólico, menores taxas da interrupção da gestação a pedido, e assistência médica que permita a sobrevida além da infância, têm, como consequência, custos e necessidades especiais ao longo de toda a vida

¹ Valores não ajustados pela inflação

dos pacientes. Essas necessidades mudam conforme o tempo passa, com adultos portadores de EB necessitando mais acompanhamento clínico, e crianças necessitando avaliações frequentes com especialidades cirúrgicas, com o agravante de que nem todos os adultos conseguem assistência direcionada à sua condição, permanecendo em acompanhamento com pediatras (Shepard *et al.*, 2018). Apesar da maior concentração de atendimentos de maior custo ocorrer em crianças, os adultos continuam com utilização de serviços de saúde acima da média da população geral, com aumento de 5% no risco de hospitalização a cada ano de vida (Liptak *et al.*, 2016).

A maior utilização de serviços traz consigo o aumento das despesas relacionadas à saúde, seja para o indivíduo, operadoras de saúde ou o governo. O **QUADRO 3** **Erro! Fonte de referência não encontrada.** resume alguns estudos que levantaram custos associados ao tratamento da EB, desde internações e consultas em pronto-socorro até avaliações globais de custo, que levam em consideração custos indiretos, como a repercussão financeira da redução de capacidade de trabalho das pessoas da família responsáveis pelo cuidado dos pacientes. Em revisão de literatura realizada em 2011, os autores demonstraram custo de 620 mil dólares, em valores atualizados na época, para tratamento ao longo da vida de pacientes com EB. O custo médico direto correspondeu a 37% deste valor, com o restante englobando educação especial e custos indiretos decorrentes de maior morbidade e mortalidade precoce, com perda de anos produtivos (Yi *et al.*, 2011).

QUADRO 3 - ANÁLISE DE CUSTO DE TRATAMENTO DE MMC

Autores	Custo avaliado	País	Período analisado	Custo por unidade de tempo	Ano publicação
(Do <i>et al.</i> , 2017)	Custos faturados e pagos via convênio médico (planos privados e Medicaid)	EUA	2012 a 2014	US\$ 84.347/indivíduo no primeiro ano de vida	2017
(Grosse <i>et al.</i> , 2017)	Custos médicos, educação especial e tempo de cuidado pelos pais	EUA	Coorte simulada	US\$ 791.900/indivíduo com EB ao longo da vida	2017
(Colombo <i>et al.</i> , 2013)	Custos diretos e indiretos	Itália	2008	11.351 €/ano/indivíduo, 60 milhões €/ano geral	2013
(Cassell <i>et al.</i> , 2011)	Custos faturados e pagos via convênio	EUA	1995 a 2004	US\$ 33.135/indivíduo dos 0 aos 4 anos	2011

	médico (Medicaid)				
(Inouye <i>et al.</i> , 2019)	Consultas de emergência e internações	EUA	2006 a 2014	US\$ 2,04 bilhões/ano geral	2019
(Loftus <i>et al.</i> , 2021)	Internações	EUA	2006 a 2016	US\$ 21.219/internação	2021

FONTE: O autor (2023).

A toxicidade financeira, termo utilizado para definir as consequências materiais e emocionais dos custos decorrentes de determinado tratamento, é bem estudada na área da oncologia, e pode ser aplicada à MMC. Esse conceito engloba fatores que têm pouca visibilidade em análises de custo médico direto (carga financeira objetiva), como os esforços da família para manter o plano de saúde, e as formas de obter transporte adequado para levar o paciente às consultas (estresse financeiro subjetivo). A importância de levar em conta esse aspecto da doença é que, quanto maior a toxicidade, maior o impacto negativo nos resultados clínicos, aumentando a chance de complicações e, portanto, maior gasto e possibilidade de desfechos ruins (Aksenov *et al.*, 2022). Um estudo realizado no Brasil relatou as barreiras socioeconômicas para o cuidado das crianças e adolescentes acometidos por MMC, demonstrando como a toxicidade financeira está presente de forma intensa em famílias de baixa renda. Nas famílias avaliadas, os custos mensais caíam pela metade quando o paciente era totalmente independente para o autocuidado e atividades da vida diária (Freitas; Faleiros; Silva, 2019).

3.4 CUSTO DE CIRURGIA FETAL PARA MMC

Um importante fator limitador para que uma nova tecnologia passe a ser utilizada rotineiramente, mesmo com eficácia comprovada, é o custo. O impacto econômico, seja a curto ou longo prazo, deve ser levado em consideração, para evitar redistribuição orçamentária com prejuízo de outros tratamentos, visto que as fontes de financiamento não crescem pela demanda. No entanto, por vezes, o impacto inicial é tão alto que, mesmo com demonstração de eficácia, a tecnologia pode ser considerada inviável, tanto financeiramente, como por falta de interesse ou conhecimento da população geral em determinada condição de saúde. O tratamento intraútero para MMC preenche esses critérios, apresentando, inicialmente, um impacto financeiro elevado para o procedimento em si, seja pelo custo de honorários

e tempo de internação, como pela combinação de baixa demanda populacional e necessidade de infraestrutura de grande porte para atendimento (Fabelo *et al.*, 2022). Porém, como já citado, até o momento foram comprovados vários benefícios funcionais e clínicos quando feita a cirurgia fetal, inclusive a longo prazo, o que pode reduzir sobremaneira a carga pesada de custo que é consequência das sequelas da MMC. Apesar de expectativa de vida menor, crianças com esse diagnóstico irão consumir recursos de saúde constantemente, por vários anos, além de ter capacidade laborativa reduzida ou ausente, necessitando auxílio através de programas sociais. Portanto, seria razoável imaginar que, apesar do custo elevado aparente, a redução de complicações a longo prazo por conta do melhor prognóstico neurológico poderia levar a uma economia final de recursos, eliminando o viés da incorporação de novos tratamentos apenas por ter preço mais competitivo em relação ao padrão, ao invés de buscar uma possível cura (Towse; Mauskopf, 2018).

A necessidade em decidir pelo melhor tratamento, seja a nível pessoal ou a nível de política pública, pode ser apoiada por análises de custo-efetividade (ACE). Esse tipo de estudo tem o objetivo de demonstrar a relação entre a diferença de custo de um tratamento para outro e o benefício obtido, chamada de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, ou ICER, em inglês). Como as análises levam em consideração fatores como, por exemplo, o ganho em qualidade de vida (*quality adjusted life-years*, ou QALY), valores mais baixos sugerem que determinada intervenção, tratamento ou medicamento melhoram a saúde da população portadora da doença a um custo que, dependendo da disponibilidade de recursos da fonte pagadora, se torna aceitável (Sanders; Maciejewski; Basu, 2019).

Considerando que um dos principais limitantes para a realização da cirurgia intraútero para tratamento de MMC é o custo, estudos a respeito da custo-efetividade vêm sendo realizados. Cahill *et al.*, 2012, avaliaram o custo-efetividade do tratamento pré-natal para MMC através de um modelo de análise decisória, utilizando uma coorte hipotética de 1000 mulheres. O resultado foi uma RCEI de US\$ -47.161, mostrando superioridade da cirurgia fetal sobre o tratamento pós-parto.

Outro estudo levantou vários cenários em seu modelo decisório, comparando tratamento pré e pós-natal para MMC, utilizando uma coorte hipotética de 100 mulheres, e considerando confirmação de custo-efetividade da intervenção quando a RCEI fosse abaixo de US\$ 100.000. O estudo considerou custos com os procedimentos necessários para tratamento inicial e das complicações, além de

cuidado neonatal. A conclusão foi que a cirurgia pré-natal trouxe um ganho de 98 QALY para o paciente, e economia de US\$ 21.263 por QALY. Dependendo do custo do procedimento pré-natal, havia neutralização da economia, mas a custo-efetividade foi mantida até o limite de custo de US\$ 89.860 da cirurgia fetal. No geral, de todas as simulações, a cirurgia fetal para MMC foi custo-efetiva em 65% dos casos, gerando economia de forma associada em 52% das vezes. Uma das limitações do estudo foi o fato de não levar em consideração os custos indiretos, que podem ser mais impactantes do que o custo direto no resultado (Werner *et al.*, 2012).

Em 2021, outro estudo comparou o custo médico direto, no primeiro ano de vida, de crianças submetidas a cirurgia fetal, com um grupo onde foi feita a cirurgia após o nascimento. O custo total do grupo intraútero foi 43% maior do que o grupo pós-natal, às custas, principalmente, de maior tempo de permanência na UTI neonatal devido a prematuridade, além do custo do procedimento em si. Como o estudo foi realizado apenas no primeiro ano de vida, não foi possível determinar o efeito a longo prazo do menor número de derivações ventriculares por hidrocefalia no grupo pré-natal, mas já foi constatado um maior número de internações ao longo de todo o ano para as crianças que tiveram necessidade desses procedimentos. No grupo de cirurgia pós-natal, 90% das crianças tiveram que realizar derivações, contra 52% no grupo pré-natal (Riddle *et al.*, 2021).

Quando se avaliam as despesas maternas, além das relacionadas ao paciente com MMC, os valores tornam-se mais heterogêneos. Em avaliação realizada levando em conta o custo de internação do binômio mãe-filho ao final do primeiro ano de vida, houve variação grande dentro da amostra, sendo usada a mediana como medida de resultado. Ao final de um ano, o custo das crianças submetidas a tratamento intraútero não apresentava mediana significativamente diferente do grupo tratado após o parto, e o fato de haver mais reinternações associadas à derivação ventricular fez a média de tempo de permanência em internação ser semelhante nos dois grupos. No entanto, os custos maternos foram muito maiores no grupo de tratamento intraútero, levando a uma diferença na mediana final do custo combinado, que, no grupo pré-natal, foi US\$ 102.377,75, e no pós-natal foi US\$ 55.667,82. Apesar de não apresentar significância na análise estatística, foi uma diferença importante, mas os autores comentam que, diferentemente de outras análises, a população estudada não apresentava critérios estritos para o procedimento conforme definido pelo estudo MOMS, havendo grande variabilidade nos casos (Kessler *et al.*, 2019).

Com os resultados, sob diversos pontos de vista, sugerindo, até o momento, que existe custo-efetividade na realização do procedimento para correção de MMC intraútero, alguns autores têm analisado as diferentes técnicas para verificar qual traria maiores vantagens e menor custo. Utilizando modelo de análise decisória, a abordagem fetoscópica mostrou maior custo-efetividade, principalmente por conta do dado que sugere melhor resultado neurológico em comparação com a cirurgia aberta (Packer; Hersh; Caughey, 2021). Em termos de custos desde o procedimento até a alta após o parto, as duas vias se equivalem (King *et al.*, 2021). Parte dos resultados favoráveis da cirurgia pré-natal em relação à indicação de derivação para hidrocefalia, teoricamente, poderiam estar associados ao conceito de “viés de custo afundado” (“*sunk cost bias*”, em inglês), onde o investimento inicial de recursos é tão elevado, que intervenções adicionais só são indicadas quando o quadro de hidrocefalia traz repercussões clínicas (Yan *et al.*, 2020). No entanto, mesmo que seja o caso, a redução de custos e morbidade devido a internações repetidas no primeiro ano de vida é um benefício inegável, estando o maior ponto fraco da cirurgia pré-natal na alta incidência de prematuridade, que vem caindo à medida que a curva de aprendizado das equipes avança (Joyeux *et al.*, 2020; Paslaru *et al.*, 2021; Riddle *et al.*, 2021).

A incerteza com relação ao custo-benefício do procedimento, dentro da realidade brasileira, não permite uma tomada de decisão definitiva a respeito da cobertura ou não dos procedimentos pelos gestores, que necessitam manter a viabilidade financeira dos serviços. O orçamento para saúde é limitado, seja pela disponibilidade de receita dos clientes (sistema suplementar) ou pela distribuição de recursos ao SUS. Os estudos citados que abordam o tema trazem resultados que, em geral, mostram um efeito positivo em termos de custo-efetividade aos procedimentos realizados no período pré-natal, porém os custos podem não corresponder à realidade brasileira. Considerando a disseminação do conhecimento e a existência de centros de excelência no país, que levam ao desejo das pacientes de usufruir do tratamento adequado, verifica-se a carência de literatura evidenciando análises de custo-efetividade. O Brasil ainda está desenvolvendo limites de pagamento para o SUS, como já ocorre, por exemplo, no Reino Unido (Chen; Peirce; Marsh, 2020), o que faz a escolha por determinada tecnologia não levar em conta de forma homogênea os aspectos financeiros, não havendo uma padronização das análises ou do valor aceitável de acréscimo de custo (Lisbôa; Caetano, 2020; Soares; Novaes, 2017).

3.5 SAÚDE SUPLEMENTAR NO BRASIL

Até a metade do século XX, a assistência médica no Brasil era restrita ou a determinados grupos profissionais, ou a elites que podiam arcar com os custos. Não havia saúde pública, com grande parte da população realizando tratamento com boticários ou cirurgiões-barbeiros no dia a dia, e sendo internados em entidades filantrópicas, como as Santas Casas. Com o passar do tempo, o Estado passou a prestar assistência médica e social a pessoas com vínculo empregatício, comprando serviços do setor privado, e permitindo a expansão das unidades de atendimento. Em 1956, surgiu o primeiro plano de saúde, a Policlínica Central, nos moldes das medicinas de grupo americanas (HMOs, ou *Health Medical Organizations*) e, em 1967, a primeira cooperativa médica (Oliveira; Alves, 2017). Seguiu-se um período de prosperidade, com economia em crescimento, e ausência de qualquer regulamentação do setor, sem qualquer padronização das coberturas, com as margens sendo obtidas a partir do ajuste de sinistralidade². Em 1988, com a promulgação da Constituição, sedimentou-se a existência da saúde suplementar brasileira, atividade de assistência à saúde operacionalizada pelos planos e seguros privados de assistência médica, complementares ou independentes do SUS (Brasil, 1988). Dez anos após, o sistema suplementar foi regulamentado pela Lei nº 9.656/98, onde foram definidos seu escopo de atuação, formas de atendimento e coberturas contratuais (Brasil, 1998). Sua agência reguladora, a ANS, foi criada pela Lei nº 9.961, de 28 de janeiro de 2000, com o intuito de garantir, de forma homogênea e dentro dos parâmetros da lei, a assistência suplementar (Brasil, 2000).

A ANS, sendo criada para normatizar e acompanhar um mercado já existente, desde o início se deparou com desafios, como a assimetria de informações entre as diversas partes envolvidas, e a lógica securitária das coberturas contratuais. Dessa forma, determinou a criação do chamado plano referência, com coberturas mínimas obrigatórias, definidas através de um rol de procedimentos que, obrigatoriamente, estariam sempre disponíveis aos beneficiários, assim como as exceções, que não teriam cobertura em qualquer hipótese. O primeiro rol data de 1998, atualizado em 2000 e, desde então, recebe atualizações periódicas, contando com a participação da

² Sinistralidade: razão entre despesas assistenciais (sinistro) e receitas (prêmio)

sociedade através de consultas públicas (Chenin, 2020). A partir de 2022, o processo de atualização do rol passou a ser contínuo e, como premissa, as inclusões de procedimentos no rol devem ser endossadas pela Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e Saúde Baseada em Evidências (SBE), deve haver avaliação do impacto econômico-financeiro, e avaliação da rede de atendimento para garantia de cobertura. Além disso, quando há recomendação de incorporação de tecnologia no SUS pela CONITEC, no momento da implementação, a cobertura é automaticamente obrigatória, desde que não se trate de exclusão contratual (Brasil, 2022).

Até 2022, havia o entendimento de que o rol, como tratava de coberturas obrigatórias, seria taxativo, ou seja, seria o limite do que deveria ser financiado pelas operadoras de saúde (OPS). Após ampla discussão na sociedade, em 2022 a Lei 9.656/98 foi alterada pela Lei 14.454/22, e o rol passou a ser a referência básica para os planos privados. Em casos de tratamentos ou procedimentos prescritos que não se encontram no rol vigente, a cobertura deve ser autorizada, desde que exista comprovação de eficácia por evidências científicas e/ou a CONITEC ou órgão de ATS de renome internacional já tenham aprovado o procedimento (Brasil, 1998).

A definição dos procedimentos a serem cobertos no rol é seguida pela codificação do item seguindo um padrão pré-determinado. Desde 2012 é obrigatória a utilização do padrão TISS (Troca de Informação em Saúde Suplementar) entre os prestadores e as operadoras para fins de faturamento. Este padrão unificou as informações necessárias, as normas de segurança, e a forma de comunicação digital. Um dos itens da TISS é a TUSS, ou Terminologia Unificada da Saúde Suplementar, que padroniza os códigos de procedimentos, materiais, medicamentos e taxas, uniformizando os dados encaminhados pelas operadoras. Mensalmente, desde 2014, as operadoras de saúde devem enviar dados do padrão TISS para a ANS, constituindo o monitoramento, e sendo parte dos parâmetros de avaliação das operadoras divulgados ao grande público (ANS, 2021; Chenin, 2020). A ANS disponibiliza dados abertos a respeito de faturamento de procedimentos hospitalares e ambulatoriais, que compõem o painel D-TISS, permitindo a consulta de quantitativo e valor médio real com acurácia, visto que há conferência entre esses dados e os de faturamento encaminhados pelas operadoras (ANS, 2022).

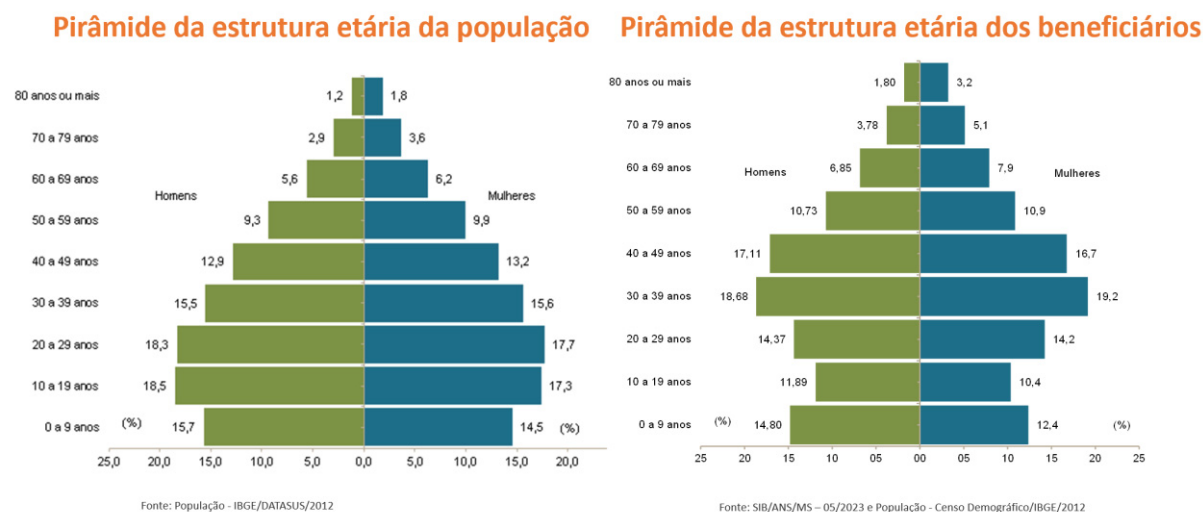
A legislação da saúde suplementar possui a previsão do ressarcimento ao SUS, que ocorre quando um beneficiário de OPS é atendido por uma unidade de saúde integrante do sistema público, seja em uma instituição pública ou privada

conveniada ou contratada. Nesse caso, há cruzamento das informações do Cartão Nacional de Saúde (CNS) com o Sistema de Informação de Beneficiários (SIB) e, sendo constatado que se trata de beneficiário ativo no momento do atendimento, o SUS encaminha a cobrança à operadora. O objetivo é desestimular o não cumprimento dos contratos celebrados entre as partes, e impedir o subsídio indireto do sistema público ao sistema privado de saúde, que realizaria procedimentos de maior custo que tivessem acesso dificultado pelas empresas. Neste ressarcimento são observados e respeitados os limites dos contratos conforme a Lei 9.656/88, portanto, só são reembolsados procedimentos que tenham cobertura contratual. Com as alterações nas normas de atualização do rol, cobrindo automaticamente procedimentos do SUS que tenham sido incorporados, espera-se que os sistemas de saúde fiquem mais próximos e sejam complementares, não substitutivos (Brasil, 1998, 2022a).

O número de beneficiários de assistência médica é atualizado mensalmente, e trimestralmente a ANS emite o relatório de Dados Consolidados da Saúde Suplementar. Em março de 2023, eram 50.494.414 beneficiários, correspondendo a aproximadamente 25% da população brasileira, com maiores taxas de cobertura nas capitais, chegando a 42%. Esse número é equivalente ao quantitativo de 2014, sendo que houve uma queda sustentada dos números absolutos de beneficiários da saúde suplementar entre os anos de 2014 e 2019, com retorno gradual a partir do final de 2020 (Brasil, 2023a).

A pirâmide etária dos beneficiários de planos de saúde no Brasil difere da população geral, com maior concentração de adultos jovens (FIGURA 17). Entre as mulheres, 50% das beneficiárias estão na faixa etária entre 20 e 49 anos, proporção levemente maior do que a população geral, que está ao redor de 46%, mas com maior concentração entre 30 e 39 anos na saúde suplementar. Nesta faixa etária, cada vez mais têm se concentrado as gestantes, podendo estar presentes fatores de risco para complicações na gravidez, incluindo os DTN. Por consequência, o impacto orçamentário de tecnologias direcionadas à população será diferente nos setores privado e público de saúde brasileiros.

FIGURA 17 - PIRÂMIDE ETÁRIA POPULAÇÃO GERAL X BENEFICIÁRIOS



FONTE: (Brasil, 2023a)

Por fim, ao avaliar as incorporações de tecnologias para a saúde suplementar brasileira, além de custo, efetividade e perfil populacional, é preciso considerar o tamanho continental do país e todas as suas diferenças regionais, principalmente relacionadas à distribuição de recursos humanos e tecnológicos e disponibilidade de serviços de alta complexidade. Em contrapartida, a regulamentação da ANS é única para todo o território. Uma vez que um procedimento é incorporado ao rol, as OPS precisam assegurar sua cobertura no território de abrangência do plano contratado, o que, em caso indisponibilidade, leva à necessidade de deslocamento dos beneficiários para outras localidades (Brasil, 2022).

3.6 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

As ATS são estudos que objetivam fornecer aos tomadores de decisão subsídios suficientes para avaliar as opções disponíveis e poder eleger protocolos que tenham impacto econômico, social e científico bem definidos, compartilhando princípios com a saúde baseada em evidências (SBE). Com o aumento vertiginoso dos custos em saúde, tanto no sistema público como no privado, é cada vez mais importante a disponibilização criteriosa das novas tecnologias. A atualização na Lei 9656/98, em 2022, definiu que a cobertura de procedimentos não incluídos no rol de referência será autorizada desde que “exista comprovação da eficácia, à luz das ciências da saúde, baseada em evidências científicas e plano terapêutico”, ou existam

avaliação por órgãos de avaliação de tecnologias de saúde de renome internacional (Brasil, 1998).

No Brasil, a CONITEC foi regulamentada em 2011, sendo ferramenta para atualização das coberturas no SUS. Na saúde suplementar brasileira, foi criado, em 2014, o Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde (COSAÚDE), que avalia as incorporações de tecnologias ao rol. Internacionalmente, várias instituições servem de referência como base de pareceres de ATS. Um dos mais conhecidos é o NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), da Inglaterra, que é um órgão público, mas independente, com grupo acadêmico externo além dos próprios integrantes. O NICE realiza análises econômicas, e tem valor de referência para o RCEI, além de prever revisão periódica das diretrizes. Outras entidades de renome são o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e a norte-americana AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) (Chenin, 2020).

Uma diferença entre as análises da CONITEC e outras entidades internacionais é a falta de padrões de reavaliação das tecnologias existentes. Este processo faz parte das estratégias do órgão, mas ainda não é uma atividade estruturada. A revisão das coberturas do SUS poderia levar a melhor qualidade e sustentabilidade do sistema. As avaliações realizadas para novas tecnologias também têm problemas de estruturação. Em estudos demandados internamente pela própria CONITEC, foi recomendada incorporação de 71%, mas com uma ATS completa em apenas 9,6% dos casos. Em demandas externas, a incorporação foi recomendada em 17%, com ATS completas em 77%. No geral, 87% das decisões de incorporação não tinham avaliações econômicas ou cálculo de RCEI. Na saúde suplementar, o processo de revisão do rol inclui exclusão de procedimentos obsoletos e substituição de tecnologias, mas também de forma não estruturada (Pereira; Barreto; Neves, 2019; Yuba; Novaes; de Soárez, 2018).

Novas tecnologias em saúde não se limitam a equipamentos ou medicamentos. O conceito inclui, além destes, procedimentos, sistemas de organização, atividades educacionais, de informação e suporte, e protocolos assistenciais. Portanto, as ATS avaliam também aspectos relacionados, por exemplo, à gestão de estabelecimentos de saúde e modelos de remuneração. A avaliação deve ser composta por etapas bem definidas, que percorrem toda a cadeia de assistência. Se determinada tecnologia é reprovada em uma das etapas, não há necessidade de prosseguir para as seguintes (Elias, 2017).

FIGURA 18 - ETAPAS DA ATS



FONTE: (IATS, 2022b)

Um parecer de ATS, de acordo com a Rede Internacional de Agências para Avaliação de Tecnologias em Saúde (INAHTA), deve, obrigatoriamente, descrever as características da tecnologia, avaliar segurança e eficácia, determinar custo-efetividade, informar impacto financeiro e discutir questões organizacionais. Sempre deve ser realizada uma revisão ampla da literatura, sempre deve haver análise da qualidade da evidência, e opcionalmente podem ser feitas considerações éticas. Um mini parecer dispensa a análise de custo-efetividade e de questões organizacionais, e uma revisão rápida somente avalia as características, segurança e eficácia, sem haver necessidade de critérios tão estritos para a literatura consultada (Merlin; Tamblyn; Ellery, 2014).

Independente do modelo, a avaliação de uma tecnologia deve ser finalizada com uma recomendação. A incorporação do uso pelo demandante, seja o sistema de saúde público, a saúde suplementar, uma operadora de saúde ou um paciente, pode levar em conta fatores que nem sempre estão demonstrados diretamente. Além do custo direto, existem benefícios clínicos, melhora na qualidade de vida, melhora na produtividade no trabalho e ganhos intangíveis com redução de dor, sofrimento e estigma social (Brasil, 2009). Por conta disso, dentro do processo de ATS no Brasil, é estimulada a participação da sociedade, que traz para o escopo das análises a visão do mundo real, demonstrando necessidades que não seriam visualizadas sem a perspectiva de quem é realmente afligido por determinada doença (Brasil, 2016a). A judicialização na saúde pode demonstrar, muitas vezes, a demora na definição de

incorporação de determinada tecnologia. Em 2020, aproximadamente 550.000 casos novos de saúde ingressaram nos tribunais do Brasil, com a maioria absoluta na região Sul (312.999 casos). Em 80% dos processos, houve concessão de liminar, com obrigação imediata de fornecimento do medicamento ou procedimento. No estado de São Paulo, em 2018, 24% das despesas com medicamentos no SUS ocorreram por decisão judicial. O custo da judicialização impacta o orçamento público da saúde, com gasto estimado, pelo Ministério da Saúde, de, aproximadamente, R\$ 2 bilhões em 2023 (Brasil, 2021a; Morozowski, 2024; Simone; Melo, 2019).

3.7 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

Como parte de uma avaliação de tecnologias para possível incorporação no sistema de saúde, é necessária avaliação econômica. Existem várias formas, que são adequadas para cada situação, mas todas se baseiam nos conceitos de custo de oportunidade, perspectiva e análise marginal. O custo de oportunidade é a distribuição dos recursos finitos, que são direcionados para determinada área, às expensas de outra, que perde oportunidades. Esse custo perdido deve ser levado em conta nas análises. A perspectiva indica qual a parte interessada na análise, e os diferentes custos agregados. A perspectiva do SUS é diferente da saúde suplementar, por exemplo, tanto pela fonte dos recursos, como pelos modelos de pagamento e cobertura de procedimentos. Já a análise marginal, é a avaliação do quanto o aumento da alocação de recursos vai gerar aumento de benefícios, visto que essa relação raramente é linear (Brasil, 2014; Kernick, 2003).

As análises econômicas podem ser parciais ou completas. Para serem completas, é necessário que haja comparação entre custos e desfechos de saúde entre, pelo menos, duas intervenções. As parciais trazem apenas o custo de determinado item, ou da consequência do uso, e são limitadas quanto à possibilidade de demonstrar o real benefício ganho. No QUADRO 4 QUADRO 4 vemos as avaliações econômicas completas.

QUADRO 4 - TIPOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA COMPLETA

Tipo de estudo	Avaliação realizada	Medida de resultado
Análise de custo minimização	Resultados supostamente equivalentes, há comparação exclusiva dos custos	Custo 1 – Custo 2

Análise de custo efetividade	Análises baseadas em unidades naturais (p. ex. mortes evitadas)	R\$/medida de desfecho ganha
Análise de custo utilidade	Análises baseadas em estados de saúde baseados em preferências individuais (p. ex. QALY)	R\$/QALY ganho
Análise de custo-benefício	Análises considerando conversão para valores monetários	R\$ líquido (Benefício – Qualidade)

FONTE: o Autor (2023)

As análises de custo efetividade (ACE) e as de custo utilidade (ACU) são muitas vezes intercambiadas em termos conceituais, sendo utilizados como um único modelo na literatura. As ACU são priorizadas pelo Ministério da Saúde, por se tratar de ACE que utilizam desfechos de qualidade de vida, através de medidas de utilidade (Brasil, 2014). A utilidade é demonstrada através de um valor entre 0 e 1, sendo 0 morte, e 1, saúde perfeita. Um QALY é um ano vivido com saúde perfeita, e o número de QALYs de um determinado desfecho é o produto entre a utilidade daquele estado, e o tempo em que o indivíduo permaneceu nesse estado. Os dados de utilidade, idealmente, devem ser específicos para a população em estudo, visto que a percepção de qualidade de vida tem variações por questões socioeconômicas e culturais. No Brasil, podem ser usados instrumentos já validados nacionalmente, como o EQ-5D (Santos; Monteiro; Santos, 2021).

A medida final mais comum utilizada nas avaliações econômicas é a relação custo-efetividade incremental (RCEI). Ela se constitui no custo adicional que se encontra em relação ao benefício adicional proporcionado, expressa em valores de moeda (FIGURA 19). A efetividade pode ser, por exemplo, a diferença de QALY entre uma intervenção e outra.

FIGURA 19 - RCEI

Razão de Custo-Efetividade Incremental

$$RCEI = \frac{C1 - C2}{E1 - E2}$$

Onde:
 C1 = custo da estratégia 1
 C2 = custo da estratégia 2
 E1 = efetividade da estratégia 1
 E2 = efetividade da estratégia 2

FONTE: (IATS, 2022a)

Os modelos de decisão são utilizados para avaliar a relação entre os dados de utilidade e custo, e fazer o cálculo do RCEI. São métodos matemáticos bem estruturados que simulam cenários variados, através da inserção de dados de componentes do objeto do estudo. É necessário realizar revisão de literatura primária e/ou secundária para obter alguns parâmetros, mas também podem ser utilizadas, por exemplo, bases de dados de instituições, como a ANS. Os modelos mais utilizados são a árvore de decisão, os modelos de Markov, microsimulação, modelos dinâmicos e simulação de eventos discretos.

Especificamente, a árvore de decisão é construída utilizando eventos diretamente relacionados entre si, com desfechos previsíveis em um espaço temporal determinado. Os chamados nós de decisão informam o momento em que se apresentam as possibilidades, com as probabilidades específicas para cada evento (nó de chance), até o desfecho final, que é o nó terminal. Já o modelo de Markov permite que os desfechos se sucedam ou retrocedam, sendo chamados estados de saúde finitos, havendo transição entre eles, conforme as probabilidades calculadas. O modelo de Markov pode ser utilizado para intervenções terapêuticas, por exemplo. É necessário o cálculo probabilístico, com dados obtidos da literatura, para definir a chance de cada estado de saúde ao longo do tempo e dos ciclos determinados. A fim de atenuar as limitações do método, que não leva em consideração eventos pontuais, podem ser utilizados estados temporários, por exemplo, acoplando uma árvore de decisão (Brasil, 2014; Soárez; Soares; Novaes, 2014).

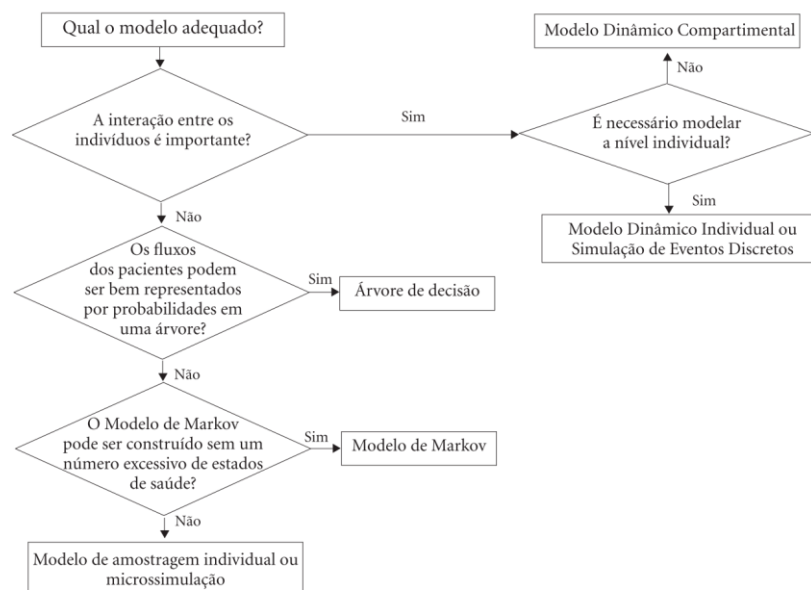
FIGURA 20

A FIGURA 20 traz um fluxograma indicando qual modelo utilizar, dependendo do problema em estudo. Em termos gerais, as árvores de decisão podem ser utilizadas se o horizonte temporal³ for curto, e os modelos de Markov são muito usados em doenças crônicas. Se o número de estados de saúde for muito grande, pode ser necessário uso de microsimulação. As simulações de eventos discretos são muito usadas em recursos raros (transplantes), e os modelos dinâmicos, em doenças transmissíveis (Brasil, 2014; Soárez; Soares; Novaes, 2014). Especificamente, a

³ Período considerado na análise, que captura os custos relevantes para o problema escolhido

árvore de decisão é construída utilizando eventos diretamente relacionados entre si, com desfechos previsíveis em um espaço temporal determinado. Os chamados nós de decisão informam o momento em que se apresentam as possibilidades, com as probabilidades específicas para cada evento (nó de chance), até o desfecho final, que é o nó terminal. Já o modelo de Markov permite que os desfechos se sucedam ou retrocedam, sendo chamados estados de saúde finitos, havendo transição entre eles, conforme as probabilidades calculadas. O modelo de Markov pode ser utilizado para intervenções terapêuticas, por exemplo. É necessário o cálculo probabilístico, com dados obtidos da literatura, para definir a chance de cada estado de saúde ao longo do tempo e dos ciclos determinados. A fim de atenuar as limitações do método, que não leva em consideração eventos pontuais, podem ser utilizados estados temporários, por exemplo, acoplando uma árvore de decisão (Brasil, 2014; Soárez; Soares; Novaes, 2014).

FIGURA 20 - MODELOS DE DECISÃO



FONTE: (Soárez; Soares; Novaes, 2014)

Dentro dos dados incluídos nos modelos, o Ministério da Saúde recomenda aplicação de taxa de desconto de 5%. Esta taxa tenta corrigir variações de preço e de benefícios de estados futuros, sempre que o horizonte temporal for maior que um ano. O objetivo é corrigir os resultados para permitir a decisão considerando o momento atual, e não gastos futuros. Como qualquer análise via modelagem está sujeita a

muitas incertezas, por serem utilizadas muitas premissas, e valores teóricos, é recomendada a realização de análises de sensibilidade variando os parâmetros. São determinados valores mínimos e máximos para cada valor inserido no modelo, e feitas múltiplas simulações que cruzam todos eles entre si, trazendo diversos cenários possíveis de resultado. Sempre que a variação da RCEI for grande, maior cuidado deve ser tomado na interpretação do resultado. Os dados da análise de sensibilidade são demonstrados em gráficos, como o de tornado (que apresenta os valores que mais influenciaram a variação), a curva de aceitabilidade (que mostra a partir de qual valor de disposição a pagar a intervenção se torna custo-efetiva), e o gráfico de dispersão, que mostra as várias RCEIs encontradas (Brasil, 2014). O conceito de valor de disposição a pagar tem relação com o limiar de custo-efetividade, que seria um valor fixo de RCEI, abaixo do qual determinada tecnologia deveria ter incorporação imediata. Em 2022, a CONITEC determinou que o limiar por QALY ganho, no SUS, seria de R\$ 40.000,00, multiplicado em até 3 vezes, dependendo do perfil da doença (Brasil, 2022b).

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo é dispensado de avaliação por comitê de ética conforme a Resolução 510/16 (Brasil, 2016b).

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso de cirurgia fetal, para mielomeningocele. Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (Brasil, 2014). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (Husereau *et al.*, 2022), no ANEXO I, e os principais aspectos da análise estão sumarizados no QUADRO 5.

QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE

População-alvo	Fetos diagnosticados com mielomeningocele
Perspectiva de análise	Saúde Suplementar
Intervenção	Cirurgia fetal para reparo da mielomeningocele
Comparador	Cirurgia neonatal para reparo da mielomeningocele
Horizonte temporal	10 anos (ciclos anuais)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custo diretos médicos
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	5,0%
Modelo escolhido	Árvore de decisão para avaliar a cirurgia e suas complicações Modelo de estados transicionais de Markov para avaliar o curso da doença

Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística (PSA) Análise de sensibilidade determinística (DAS)
--------------------------	--

FONTE: o Autor (2023)

4.3 POPULAÇÃO

Foram considerados como indivíduos elegíveis, aqueles reportados no estudo *Management of Myelomeningocele Study* (MOMS) (Adzick *et al.*, 2011): fetos com MMC, com o limite superior localizado entre T1 e S1, com evidência de hérnia cerebral posterior (Chiari II), sendo que as mães deviam estar em primeira gestação, com idade gestacional entre 19 e 25 semanas e 6 dias, e cariótipo fetal normal.

4.4 PERSPECTIVA

Consiste na definição da ótica a partir da qual serão analisados os custos ou a quem ela se dirige ou interessa (Brasil, 2014). A análise foi realizada sob a perspectiva da Saúde Suplementar.

4.5 ALTERNATIVA

A cirurgia fetal de MMC é indicada para a correção intrauterina da mielomeningocele diagnosticada antes da 27ª semana de idade gestacional, sendo que após esse período, a literatura aponta que os benefícios são pequenos. No estudo MOMS a correção intrauterina da MMC foi realizada por cirurgia fetal a céu aberto, porém ela pode ser realizada por cirurgia aberta (laparotomia materna e abertura do útero) ou exame fetoscópico.

4.6 COMPARADOR

A cirurgia neonatal de MMC é um procedimento cirúrgico que ocorre poucos dias após o nascimento da criança, consistindo na correção cirúrgica do defeito na coluna para evitar mais danos ao tecido nervoso e reduzir o risco de infecção do sistema nervoso central com sutura por planos. O manejo imediato também pode

incluir a colocação de derivação ventrículo-peritoneal para aliviar a hidrocefalia (NICE, 2020).

4.7 HORIZONTE TEMPORAL, CORREÇÃO DE MEIO CICLO E TAXA DE DESCONTO

O horizonte temporal considerado foi o período de 10 anos (ciclos anuais)⁴, levando em conta, como base, a última publicação do estudo MOMS (Houtrow *et al.*, 2020), que dispunha de desfechos de longo prazo para crianças que estão em idade escolar (5,9-10,3 anos). Foi aplicada correção de meio ciclo e a taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (Brasil, 2014).

4.8 DESFECHOS EM SAÚDE

Custos diretos totais e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram considerados os desfechos primários dessa análise.

As utilidades, de acordo com estudos prévios publicados, foram utilizadas (Packer; Hersh; Caughey, 2021; Tilford *et al.*, 2005; Werner *et al.*, 2012), devido à ausência de dados de utilidade brasileiros para essa população. ROCQUE *et al.*, 2015, identificaram uma redução de 36% no score da qualidade de vida dos pacientes com hidrocefalia. Desta forma, para ajuste da utilidade desses pacientes, uma redução de 36% no valor da utilidade foi aplicada⁵.

Os valores utilizados estão especificados no QUADRO 6.

QUADRO 6 - VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Nível torácico	0,29 (0,232 – 0,228)	Beta	(Tilford <i>et al.</i> , 2005)
Nível lombar	0,63 (0,504 - 0,756)	Beta	(Tilford <i>et al.</i> , 2005)
Nível sacral	0,73 (0,584 - 0,876)	Beta	(Tilford <i>et al.</i> , 2005)

⁴ Período determinado para o cálculo, que captura os custos relevantes para o problema escolhido

⁵ A utilidade é demonstrada através de um valor entre 0 e 1, sendo 0 morte, e 1, saúde perfeita. Um QALY é um ano vivido com saúde perfeita, e o número de QALYs de um determinado desfecho é o produto entre a utilidade daquele estado, e o tempo em que o indivíduo permaneceu nesse estado.

Nível torácico com hidrocefalia	0,19 (0,152 - 0,228)	Beta	
Nível lombar com hidrocefalia	0,40 (0,320 - 0,480)	Beta	
Nível sacral com hidrocefalia	0,49 (0,392 – 0,588)	Beta	

FONTE: o Autor (2024)

Para cálculo das probabilidades de transição, os desfechos foram extraídos do estudo MOMS (Adzick *et al.*, 2011; Houtrow *et al.*, 2020) e transformados em probabilidades considerando o tempo, e estão reportados detalhadamente no QUADRO 7.

QUADRO 7 - VALORES DE PROBABILIDADE UTILIZADOS NO MODELO

Parâmetros	Valor utilizado para cirurgia fetal	Valor utilizado para cirurgia neonatal	Distribuição	Referência
Nível de lesão anatômica – Basal				
Nível torácico	0,0263	0,0128	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Nível L1	0,0526	0,0641	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Nível L2	0,0921	0,1154	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Nível L3	0,2632	0,1410	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Nível L4	0,2105	0,3205	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Nível L5	0,2268	0,3333	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Nível S1	0,0000	0,0000	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)

Nível S2	0,0132	0,0128	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011; Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Cirurgia por malformação Chiari	0,0128	0,0500	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Cirurgia para síndrome do cordão amarrado	0,1498	0,0370	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Shunt	0,679	0,975	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Morte por shunt	0,0256	0,000	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Diferença entre a função motora e o nível anatômico - após 30 meses				
Melhora - ≥ 2 níveis	0,1443	0,0496	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Melhora -1 nível	0,0468	0,0368	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Piora 1 nível	0,0898	0,1105	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Piora ≥ 2 níveis	0,0538	0,1249	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Diferença entre a função motora e o nível anatômico - após 5 a 10 anos				
Melhora - ≥ 2 níveis	0,0167	0,0353	Beta	(Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Melhora -1 nível	0,0109	0,0289	Beta	(Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Piora 1 nível	0,0445	0,0331	Beta	(Houtrow <i>et al.</i> , 2020)
Piora ≥ 2 níveis	0,0568	0,0206	Beta	(Houtrow <i>et al.</i> , 2020)

FONTE: o Autor (2024)

Além disso, para cálculo das probabilidades de complicações para a árvore de decisão, desfechos maternos e fetais/neonatais foram considerados, conforme apresentado no QUADRO 8.

QUADRO 8 - COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS/NEONATAIS CONSIDERADAS NO MODELO

Parâmetros	Valor utilizado para cirurgia fetal	Valor utilizado para cirurgia neonatal	Distribuição	Referência
Desfechos na criança				
Prematuridade	0,526	0,111	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Bradicardia	0,103	0,000	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Apneia	0,364	0,225	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Pneumotórax	0,013	0,025	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Síndrome respiratória aguda	0,208	0,063	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Sepse	0,032	0,013	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Deiscência	0,130	0,063	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Desfechos maternos				
Edema	0,064	0,00	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Pré-eclâmpsia	0,038	0,00	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Perda sanguínea	0,090	0,013	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Descolamento da placenta	0,064	0,00	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Diabetes gestacional	0,051	0,063	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)
Ruptura espontânea da membrana	0,462	0,075	Beta	(Adzick <i>et al.</i> , 2011)

FONTE: o Autor (2024)

Ademais, considerou-se que 43,83% dos partos foram partos normais, enquanto dos demais 56,17% foram cesarianas, conforme identificado no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).

4.9 CUSTOS

O modelo incluiu apenas custos médicos diretos. A composição do custo considerou custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados às cirurgias, procedimentos, exames e monitoramento das mães e dos fetos, e a posteriori crianças, com mielomeningocele, seguindo desfechos reportados no estudo MOMS (Adzick *et al.*, 2011; Houtrow *et al.*, 2020).

Os custos foram extraídos da base de dados abertos disponibilizada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (Dados Abertos — Agência Nacional de Saúde Suplementar, [s. d.]). Adicionalmente foi aplicada a taxa de partos normal (43,83%) ou cesariana (56,17%), identificado no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC para o ano de 2021.

Os custos estão dispostos de forma detalhada no QUADRO 9.

QUADRO 9 - CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO

Recurso	Valor utilizado (em R\$) *	Fonte
Cirurgia fetal e pós-operatório	91.122,00	ANS
Cirurgia neonatal e pós-operatório	19.343,00	ANS
Complicações maternas	3.915,36	ANS
Complicações pela prematuridade	38.447,79	ANS
Parto normal	5.210,96	ANS
Cesariana	5.753,54	ANS
Custo anual no cuidado do paciente com MMC	6.600,00	ANS
Cirurgia para malformação de Chiari	97.429,00	ANS
Cirurgia para medula presa	31.753,00	ANS
Shunt	64.091,00	ANS

FONTE: elaboração própria. *Consulta referente aos anos de 2019 e 2020.

LEGENDA: ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; MMC: mielomeningocele.

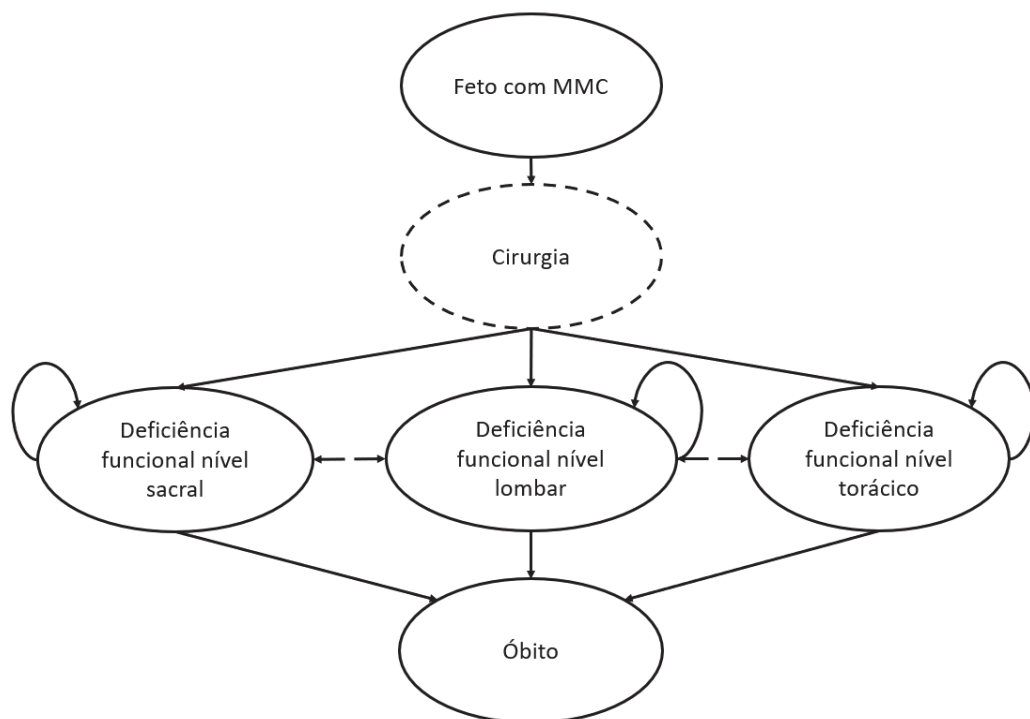
4.10 RACIONAL E DESCRIÇÃO DO MODELO

O modelo de estados transicionais de Markov seguiu o modelo conceitual apresentado na FIGURA 21, com os respectivos estados de saúde: feto com MMC

(cirurgia e complicações associadas), deficiência estratificada em três níveis (sacral, lombar e torácico) e óbito.

O paciente entra no modelo como ‘feto com MMC’ e pode receber a cirurgia fetal ou a cirurgia neonatal. Em seguida, o paciente é acompanhado em seu respectivo nível funcional, podendo melhorar ou piorar em um ou mais níveis. Sendo assim, o paciente pode transitar entre os estados de saúde relacionados ao nível funcional ao longo dos dez anos do modelo.

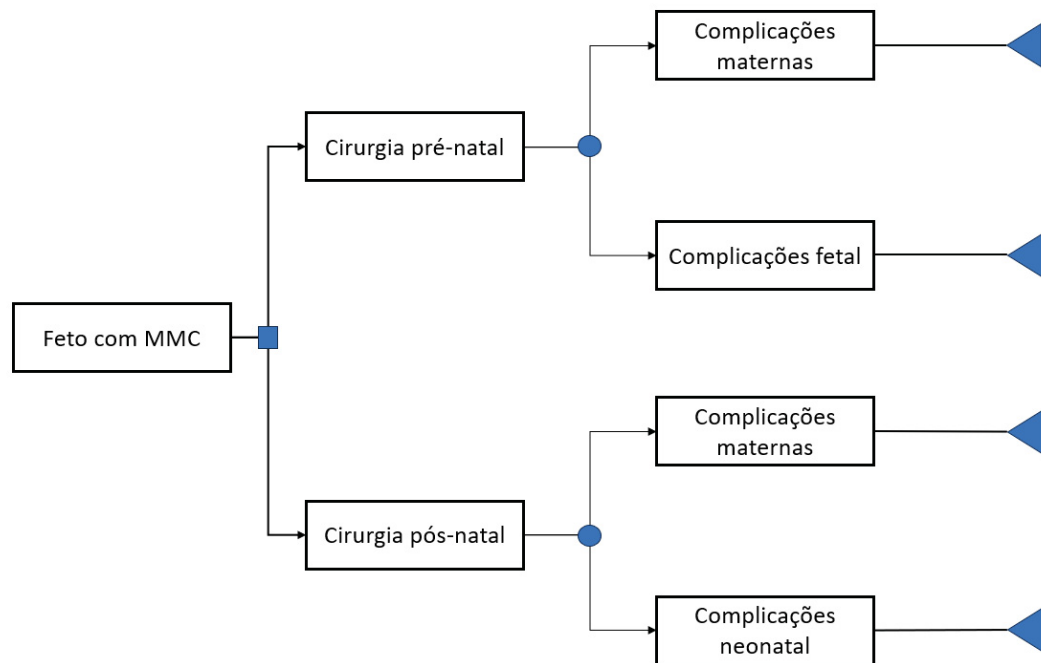
FIGURA 21 - MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO OS ESTADOS DE SAÚDE



FONTE: o Autor (2023)

O estado ‘cirurgia’ é apenas esquemático, visto que diz respeito à árvore de decisão apresentada na FIGURA 22, que diz respeito aos custos e desfechos relacionados ao momento da cirurgia e suas complicações. A árvore de decisão é acoplada ao modelo de estados transicionais de Markov, na entrada do modelo considerando o ciclo ‘feto com MMC’. No entanto, como o paciente não permanece no estado ‘feto com MMC’, esse estado foi considerado apenas para entrada no modelo e inclusão dos custos relacionados aos desfechos observados na árvore de decisão.

FIGURA 22 - MODELO ESQUEMÁTICO DA ÁRVORE DE DECISÃO



FONTE: o Autor (2023)

4.11 PRESSUPOSTOS DO MODELO

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- A MMC também pode ser mencionada como a forma mais grave de espinha bífida e é caracterizada por protrusão da medula espinhal e meninges através do defeito da medula espinhal e uma série de manifestações clínicas, incluindo hérnia cerebral posterior, hidrocefalia, disfunção sensorial e motora, disfunção intestinal e disfunção urinária. No entanto, devido à escassez de dados, foram assumidos três níveis funcionais, sendo atribuídos a cada um deles, um único valor de utilidade;
- Como não foram identificados estudos que avaliaram os desfechos de interesse decorrentes da tecnologia, durante a vida toda do paciente, o horizonte temporal foi estabelecido em 10 anos;
- Para o estudo a longo prazo, assumiu-se a idade média como tempo de acompanhamento no estudo de longo prazo.

4.12 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores crescentes de limiar de disposição a pagar, a fim de identificar em qual limiar a alternativa se torna custo-efetiva.

Além disso, as análises de sensibilidade determinística univariada foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos, e quando a variação não esteve disponível uma variação de $\pm 20\%$ foi utilizada.

5 RESULTADOS

O resultado da análise de custo-utilidade, para o horizonte temporal de 10 anos, demonstrou que a cirurgia fetal em fetos com mielomeningocele apresentou maior benefício clínico e menor custo total de tratamento comparada à cirurgia neonatal, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) dominante com economia de R\$162.956 por QALY ganho, conforme apresentado na TABELA 1.

TABELA 1 - CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI QALY (R\$)
------------	-------------	-------------------------	--------------------	--------------------------------	-----------------

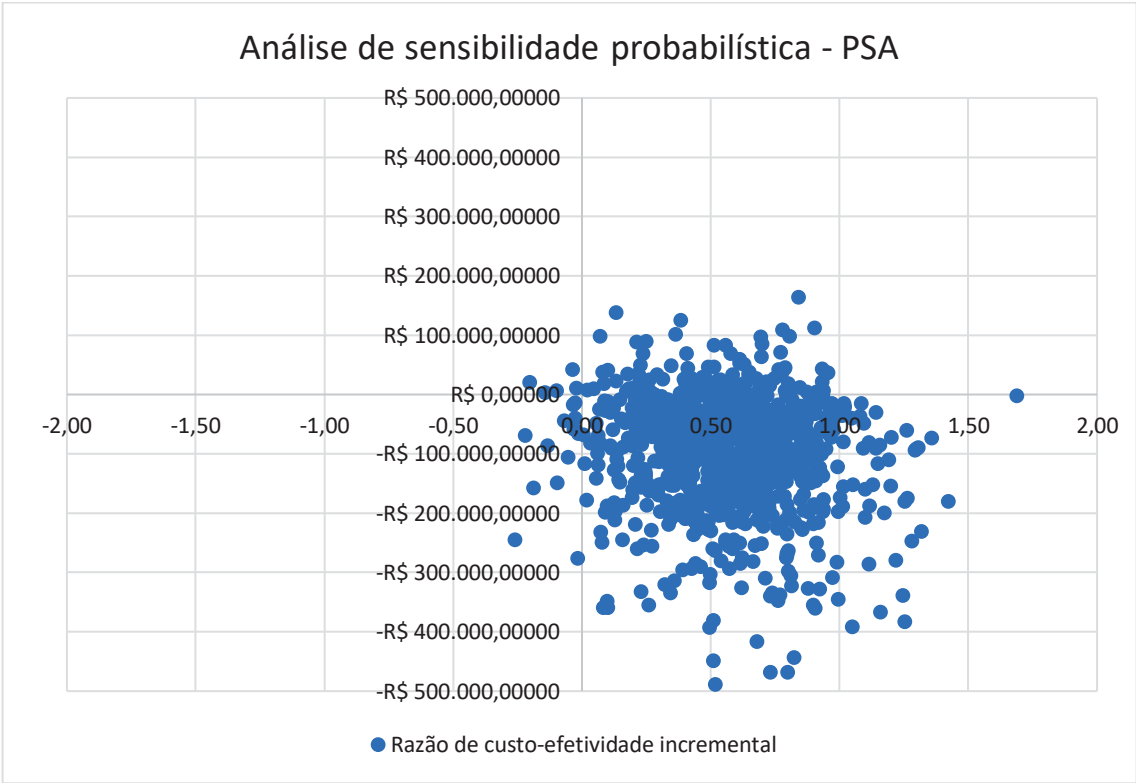
Cirurgia neonatal	R\$598.027,00	2,62		
			- R\$84.480,00	0,52
				-R\$162.956,00
Cirurgia fetal	R\$513.548,00	3,14		

FONTE: elaboração própria.

LEGENDA: QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística demonstra elevada incerteza, visto que a maioria dos pontos estão dispostos no quadrante inferior direito (87,3%), demonstrando correspondência ao resultado do caso base. No entanto, a dispersão acentuada mostra algumas iterações apontando para uma menor efetividade, bem como maior custo da cirurgia fetal em comparação à cirurgia neonatal, conforme apresentado no GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1- GRÁFICO DE DISPERSÃO

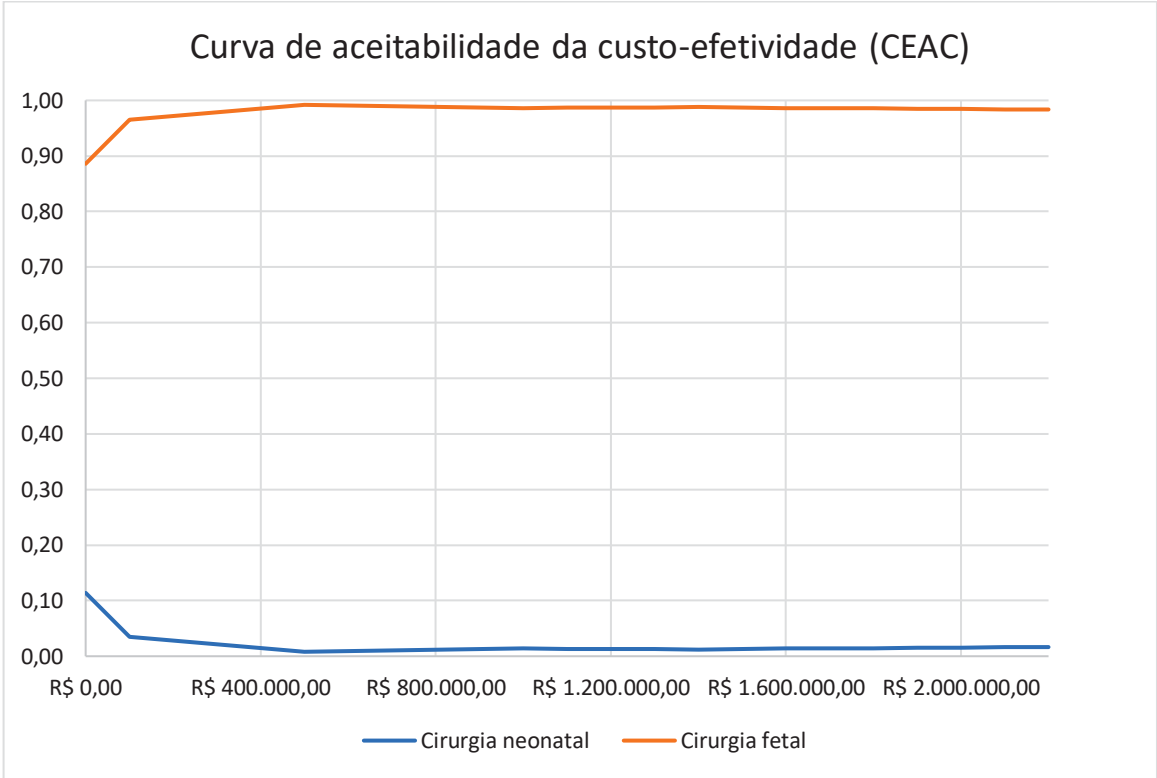


FONTE: o Autor (2024)

LEGENDA: desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY.

Além disso, na curva de aceitabilidade da custo-efetividade, apresentada no GRÁFICO 2, é possível observar que a cirurgia fetal tem maior probabilidade de ser custo-efetiva, independentemente do limiar de disposição.

GRÁFICO 2 - CURVA DE ACEITABILIDADE

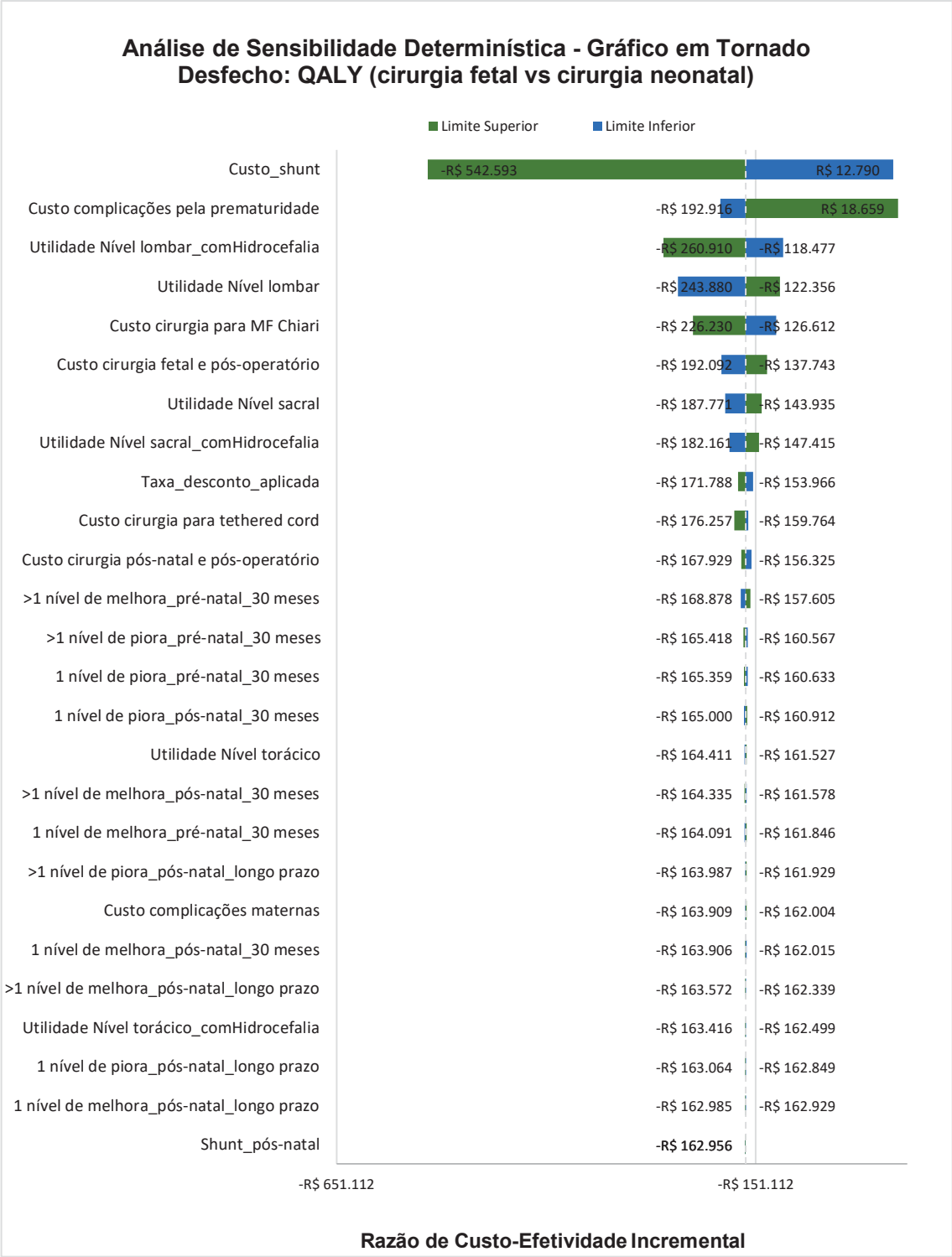


FONTE: o Autor (2024)

LEGENDA: desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY.

Através da análise de sensibilidade univariada determinística (GRÁFICO 3), a variação do custo do shunt, e das complicações devido a prematuridade, em $\pm 20\%$, apresentaram as maiores variações na RCEI, mostrando a possibilidade de incremento de custo. Alterações de custos nestas variáveis podem gerar resultados diversos dos encontrados.

GRÁFICO 3 - DIAGRAMA DE TORNADO



FONTE: o Autor (2024)

LEGENDA: desfecho: QALY ganho

6 DISCUSSÃO

A MMC é uma anomalia congênita complexa causada pelo fechamento incompleto do tubo neural durante o desenvolvimento embrionário. É considerada

uma condição incurável, caracterizada por protrusão da medula espinhal e das meninges e um espectro de manifestações clínicas, incluindo hérnia cerebral, hidrocefalia, déficits neurológicos sensoriais e motores, disfunção intestinal e disfunção urinária (Adzick, 2010; Keller; Farmer, 2015). Apesar dos avanços recentes na compreensão desta condição clínica, os indivíduos tendem a apresentar algum nível de incapacidade persistente ao longo da vida, mesmo após o fechamento cirúrgico do canal vertebral ao nascimento (cirurgia neonatal) (Bevilacqua; Pedreira, 2015; Kabagambe *et al.*, 2017).

Com o advento da cirurgia fetal, o reparo da MMC foi introduzido como uma tentativa de limitar mais danos intrauterinos à medula espinhal. O ensaio clínico randomizado MOMS demonstrou uma melhora significativa das medidas de autocuidado, função motora e mobilidade com o reparo pré-natal da mielomeningocele comparado ao reparo pós-natal padrão, tanto em 30 meses (Adzick *et al.*, 2011), quanto após 5 a 10 anos (Houtrow *et al.*, 2020). Em consonância, esse estudo demonstra que a melhora nos desfechos clínicos associados a qualidade de vida relacionada ao reparo pré-natal gera uma economia de custo, sendo o reparo pré-natal custo-efetivo, com uma RCEI de - R\$162.956,00/QALY ganho. Ainda, embora a ANS não tenha um limiar de disposição a pagar estabelecido, o valor observado a partir da CEAC mostra que o reparo pré-natal tem maior probabilidade de ser a alternativa mais custo-efetiva independente do limiar de disposição a pagar, que, no Brasil, é de R\$ 40.000,00 por QALY ganho (Brasil, 2022b), podendo ser flexibilizado este limiar entre uma e três vezes o valor de referência, a considerar a gravidade da doença e o caráter de doença rara.

Cabe destacar que este é o primeiro estudo conduzido no âmbito nacional comparando o reparo de mielomeningocele a nível fetal e neonatal. Um estudo econômico anterior realizado no Reino Unido, que incluiu somente desfechos a 30 meses e custos e desfechos em três populações (i: pacientes com mielomeningocele; ii: mães portadoras de pacientes com mielomeningocele; iii: possíveis futuros irmãos desses pacientes), demonstrou que o reparo pré-natal também foi dominante ao ser comparado com o reparo pós-natal (economia de US\$ 2.066.078 por 100 casos reparados) (Werner *et al.*, 2012). No entanto, desde a publicação desse estudo, houve avanços significativos na área de abordagem de fechamento cirúrgico, além de uma maior compreensão dos resultados de longo prazo do MOMS, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido (Houtrow *et al.*, 2020). Além disso, a discrepância dos

resultados está associada principalmente a heterogeneidade dos valores entre os procedimentos cirúrgicos no Reino Unido (reparo pré-natal: US\$ 20.583 e reparo pós-natal: US\$ 29.445, diferença de US\$ 8.862) e no Brasil (reparo pré-natal: R\$ 91.122 e reparo pós-natal: R\$ 19.343, diferença de R\$ 71.779).

Outro estudo, publicado em 2021 nos Estados Unidos, incluiu desfechos a longo prazo no modelo econômico, e evidenciou que a cirurgia fetal foi custo-efetiva, com uma RCEI de US\$ 1.029 por QALY ganho. Porém, novamente a diferença entre o valor da cirurgia fetal (\$20.583) e a cirurgia neonatal (\$24.083) era baixa (diferença de \$ 3.500) comparado aos custos nacionais, além de ser mais elevado para a cirurgia neonatal, discordantes dos custos observados no banco de dados de Agência Nacional de Saúde Suplementar (Packer; Hersh; Caughey, 2021).

Existem dados que indicam que a população que tem acesso aos procedimentos de tratamento fetal, mesmo em ambiente de pesquisa, não é representativa da população geral, o que pode gerar viés nos resultados. No Brasil, este fato pode ser realidade também, considerando que o acesso à saúde suplementar ocorre para 25% dos habitantes apenas. O fato de os procedimentos não terem cobertura contratual obrigatória, gerando judicialização, também seria fator de viés, pois nem todos estariam dispostos a partir para essa alternativa. Mesmo em ambiente de pesquisa, haveria seleção, por exemplo, de pessoas que moram mais próximas aos centros, e todos esses fatores podem alterar parâmetros de custos e utilidade (Lechtholz-Zey *et al.*, 2022; Wilpers *et al.*, 2022).

Como se trata de uma tecnologia relativamente recente, com 13 anos transcorridos desde o estudo pivotal, ainda existem questões de uniformização a serem resolvidos, como critérios diferentes de inclusão e exclusão dependendo do centro de tratamento. As técnicas também variam, algumas utilizando mais equipamentos do que outras, causando variação no custo. A preocupação com resultados maternos, que, eventualmente, poderiam ser impeditivos ao procedimento fetal, também resulta em mudanças na custo-efetividade (Marquart; Foy; Wagner, 2022).

A análise realizada levou em consideração custos diretos envolvidos nos tratamentos. Idealmente, outros fatores deveriam ser considerados, como extensão das perdas de qualidade de vida aos cuidadores, o impacto financeiro da cognição, e o custo de implantação de um serviço de alta complexidade. Uma revisão constatou que o ganho monetário de um ponto de QI é de US\$ 10.600 a 13.100, ou seja,

tratamentos que melhoram o QI de uma criança possibilitam ganhos financeiros, e economia para o sistema como um todo (Grosse; Zhou, 2021; Saldana *et al.*, 2022; Wittenberg; James; Prosser, 2019).

É importante lembrar que a população do estudo MOMS continua em acompanhamento, e está entrando na adolescência. Com isso, outras questões, como vida sexual, aspectos emocionais e relacionamentos interpessoais, além da entrada no mercado de trabalho, passarão a ser endereçadas nas análises. Todos esses fatores podem alterar os custos e as utilidades, e mudar a perspectiva de incorporação (Meuli; Moehrlen, 2021). O fato de ser doença grave com chance de sobrevida elevada, desde que realizado o tratamento, e com oportunidade de reversão de sequelas, também traz a discussão do que seria o valor de corte ideal para a incorporação da tecnologia. Os benefícios intangíveis superariam o fator econômico puro, e trariam ganhos difíceis de mensurar (Ubel *et al.*, 2003).

O surgimento de novas tecnologias em saúde é um desafio constante, tanto para a saúde suplementar como para o sistema de saúde público. Novos medicamentos, como o Zolgensma®, cujo tratamento completo custa R\$ 6 milhões, representam o equivalente ao faturamento anual de algumas operadoras de saúde (Pagno, 2023). O gasto com medicamentos é crescente, tanto pelo surgimento de novas classes terapêuticas, como imunobiológicos e quimioterápicos, quanto pela judicialização (Vieira, 2018). Novos materiais e técnicas cirúrgicas, que trazem mais segurança e volta mais rápida à funcionalidade, têm sempre um custo inicial elevado. Mesmo cirurgias rotineiras, como a revascularização do miocárdio, ou cirurgias de coluna, podem ter custos superiores a R\$ 50 mil (Tiengo, 2019). Portanto, o custo direto da cirurgia fetal não estaria fora do esperado para uma nova tecnologia que traz melhores resultados aos pacientes.

Este estudo não é isento de limitações, uma vez que modelos teóricos são sujeitos à incerteza, dada a confiança nas evidências existentes. Dentre estes destaca-se a inclusão somente de custos diretos, considerando que custos indiretos não são cobertos pela perspectiva da saúde suplementar, dados de eficácia e segurança terem sido estabelecidos por apenas um estudo primário, justificado pelo número restrito de estudos na literatura; os custos terem sido estimados por meio do método de macrocusteio, podendo variar significativamente conforme o paciente e o plano de saúde, justificando a inclusão da análise de sensibilidade; e não terem sido identificados dados brasileiros de utilidade para a população em análise.

Apesar dessas limitações, os achados dessa análise de custo-utilidade demonstraram consistentemente que a cirurgia fetal foi custo-efetiva em comparação com a cirurgia neonatal, ou seja, embora esta nova abordagem tenha sido associada a alguns custos mais elevados, estes custos adicionais traduzem-se em melhores resultados a longo prazo, do ponto de vista neonatal. Porém, realça-se a importância da condução de estudos adicionais para minimizar incertezas, e compreender melhor os sucessos e complicações relacionados ao reparo pré-natal.

7 CONCLUSÃO

Esse estudo demonstra que o reparo pré-natal é custo-efetivo, em comparação ao reparo pós-natal. A RCEI foi de - R\$162.956/QALY ganho, gerando economia, com resultados de efetividade indiscutíveis, estando, portanto, abaixo do limiar de disposição a pagar definido pela CONITEC. O custo do procedimento pré-natal, considerando desfechos clínicos, foi de R\$513.548,00, e do pós-natal foi R\$598.027,00, com ganho de 0,52 QALY no procedimento pré-natal.

REFERÊNCIAS

- ACOG. Committee Opinion No. 720: Maternal–Fetal Surgery for Myelomeningocele. **Obstetrics & Gynecology**, Washington, v. 130, n. 3, p. e164–e167, 2017. Disponível em: <https://journals.lww.com/00006250-201709000-00051>.
- ADZICK, N. S. *et al.* A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 364, n. 11, p. 993–1004, 2011. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1014379>.
- ADZICK, N. S. Fetal myelomeningocele: Natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 9–14, 2010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X09000432>.
- AKSENOV, L. I. *et al.* Financial toxicity among individuals with spina bifida and their families: A qualitative study and conceptual model. **Journal of Pediatric Urology**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 290.e1-290.e8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.03.002>.
- ANS. **Dados abertos ANS**. [S. l.], 2021. Disponível em: <http://ftp.dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/TISS/HOSPITALAR/>. Acesso em: 31 ago. 2021.
- ANS. **D-TISS**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZDhlMjFmMmMtOWYwMC00ZDYyLWI1ODMtZjdjZWU0NWU0OTliliwidCI6IjlkYmE0ODBJLTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>.
- ANTIEL, R. M. *et al.* Impact on family and parental stress of prenatal vs postnatal repair of myelomeningocele. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Washington, v. 215, n. 4, p. 522.e1-522.e6, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816302642>.
- ARMSTRONG, S. *et al.* Spina bifida in a pre-Columbian Cuban population: A paleoepidemiological study of genetic and dietary risk factors. **International Journal of Paleopathology**, Portland, v. 3, n. 1, p. 19–29, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpp.2013.01.004>.
- ATTA, C. A. M. *et al.* Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Public Health**, Calgary, v. 106, n. 1, p. e24–e34, 2016. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2015.302902>.
- BARNES, K. S. *et al.* Determination of anatomic level of myelomeningocele by prenatal ultrasound. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 985–990, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00381-022-05469-9>.

BASCHAT, A. A. *et al.* Care Levels for Fetal Therapy Centers. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 139, n. 6, p. 1027–1042, 2022. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000004793>.

BEVILACQUA, N. S.; PEDREIRA, D. A. L. Fetoscopy for meningomyelocele repair: past, present and future. **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 283–289, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000200021&lang=pt.

BIZZI, J. W. junqueira; MACHADO, A. Mielomeningoceles. **JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA**, Porto Alegre, v. 23, n. 2, p. 138–151, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22290/jbnc.v23i2.1161>.

BLOUNT, J. P. *et al.* Concepts in the neurosurgical care of patients with spinal neural tube defects: An embryologic approach. **Birth Defects Research**, J.P. Blount, University of Alabama at Birmingham/Children's of Alabama, Birmingham, AL, United States, v. 111, n. 19, p. 1564–1576, 2019. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003442038&from=export>.

BOTELHO, R. D. *et al.* Fetal Myelomeningocele Repair through a Mini-Hysterotomy. **Fetal Diagnosis and Therapy**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 28–34, 2017. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/449382>. Acesso em: 13 maio 2022.

BRASIL. ADPF 54. FETO ANENCÉFALO – INTERRUÇÃO DA GRAVIDEZ – MULHER – LIBERDADE SEXUAL E REPRODUTIVA – SAÚDE – DIGNIDADE – AUTODETERMINAÇÃO – DIREITOS FUNDAMENTAIS – CRIME – INEXISTÊNCIA. Mostra-se inconstitucional interpretação de a interrupção da gravidez de feto anencéfalo ser conduta tipificada nos artigos 124, 126 e 128, incisos I e II, do Código Penal. **Min. Marco Aurelio de Mello**, Brasília, 12 abr. 2012. Disponível em: <http://www.stf.jus.br/portal/autenticacao/>. Acesso em: 7 maio 2022.

BRASIL. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf. Acesso em: 5 nov. 2023.

BRASIL. **CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**. Nós, representantes do povo brasileiro, reunidos em Assembléia Nacional Constituinte para instituir um Estado Democrático, destinado a assegurar o exercício dos direitos sociais e individuais, a liberdade, a segurança, o bem-estar, o desenvolvimento, a igualdade e a justiça como valores supremos de uma sociedade fraterna, pluralista e sem preconceitos, fundada na harmonia social e comprometida, na ordem interna e internacional, com a solução pacífica das controvérsias, promulgamos, sob a proteção de Deus, a seguinte CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL. Brasília, 1988. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 23 jul. 2023.

BRASIL. **Dados Consolidados da Saúde Suplementar**. Brasília: ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2023a. Disponível em: https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Dados_Consolidados_da_Saúde_Suplementar/. Acesso em: 23 jul. 2023.

BRASIL. **Diretriz Clínica Brasileira De Linha De Cuidado Para Malformações Cirúrgicas: Disrafismo Espinhal Aberto**. Brasil: Ministério da Saúde, 2023b. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/57792/PCDT_Disrafismo_espinhal_aberto_FINAL_2023.pdf?sequence=2.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. **Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: Acesso em: 24 jul. 2023.

BRASIL. **Judicialização e saúde: ações para acesso à saúde pública de qualidade**. Brasília: Conselho Nacional de Justiça, 2021a. Disponível em: https://www.cnj.jus.br/wp-content/uploads/2021/06/Relatorio_Judicializacao-e-Sociedade.pdf. Acesso em: 25 jul. 2023.

BRASIL. **Lei 9.656, de 03 de junho de 1998**. Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. Brasília, 1998. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9656compilado.htm. Acesso em: 23 jul. 2023.

BRASIL. **LEI Nº 9.961 DE 28 DE JANEIRO DE 2000**. Cria a Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS e dá outras providências. Brasília, 2000. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19961.htm. Acesso em: 23 jul. 2023.

BRASIL. **LEI Nº 14.307, DE 3 DE MARÇO DE 2022**. Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, para dispor sobre o processo de atualização das coberturas no âmbito da saúde suplementar. Brasília, 2022a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/Lei/L14307.htm.

BRASIL. **O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf. Acesso em: 7 jul. 2023.

BRASIL. **PORTARIA Nº 53, 9 DE AGOSTO DE 2021**. Brasília, 2021b. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-53-de-9-de-agosto-de-2021-337239208>. Acesso em: 22 jul. 2023.

BRASIL. **Rdc Nº 150, De 13 De Abril De 2017**. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. Brasília, 2017. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_150_2017_.pdf/a873d3b9-3e93-49f3-b6c5-0f45aefcd348. Acesso em: 5 nov. 2023.

BRASIL. **RDC Nº 344, de 13 de dezembro de 2002**. Aprovar o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico , constante do anexo desta Resolução. Brasília, 2002.

Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html. Acesso em: 15 jul. 2023.

BRASIL. **Resolução 510/16**. Resolução que trata sobre normas para pesquisa em Ciências Humanas e Sociais. Brasília, 2016b. Disponível em:

<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em: 8 set. 2021.

BRASIL. **REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018 RESUMO DA 3ª REUNIÃO**. Brasília: ANS Agência Nacional de Saúde

Suplementar, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/camaras-e-grupos-tecnicos/camaras-e-grupos-tecnicos-anteriores/grupo-tecnico-do-cosaude-para-apreciacao-de-propostas-via-formulario-eletronico-para-as-alteracoes-no-rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2018/gt_cosaude_reuniao_3_ata.pdf. Acesso em: 12 maio 2022.

BRASIL. **Tabnet**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023c. Disponível em:

<https://datasus.saude.gov.br/nascidos-vivos-desde-1994>. Acesso em: 15 jul. 2023.

BRUNS, R. F. **Mielomeningocele (espinha bífida)**. [S. l.], 2022a. Disponível em:

<https://www.fetalmed.net/mielomeningocele-espinha-bifida/>. .

BRUNS, R. F. **Sinal do Polvo**. Curitiba, 2022b. Disponível em:

<https://www.fetalmed.net/sinal-do-polvo/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

BUDRYS, V. Neurological Deficits in the Life and Works of Frida Kahlo. **European Neurology**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 4–10, 2006. Disponível em:

<https://www.karger.com/Article/FullText/91136>.

CAHILL, A. G. *et al.* 397: Cost effectiveness of open fetal surgery for fetal myelomeningocele (MMC). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Washington, v. 206, n. 1, p. S185–S186, 2012. Disponível em:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70633148&from=export>.

CASELL, C. H. *et al.* Health care expenditures among children with and those without spina bifida enrolled in Medicaid in North Carolina. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, Nova Jersey, United States, v. 91, n. 12, p. 1019–1027, 2011. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.22864>.

CFM. **PARECER CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM) nº 2/2025**

ASSUNTO: Atualização do Parecer CFM nº 13/2018 – cirurgias fetais nas

modalidades aberta e por fetoscopia indicadas para malformações congênitas. 30 jan. 2025. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br>.

CHAMBERS, M. Baby Doe: Hard Case for Parents and Courts. **The New York Times**, Nova Iorque, 8 jan. 1984. p. 1–8. Disponível em: www.nytimes.com/1984/01/08/nyregion/baby-doe-hard-case-for-parents-and-courts.html?pagewanted=all.

CHEN, G.; PEIRCE, V.; MARSH, W. Evaluation of the National Institute for Health and Care Excellence Diagnostics Assessment Program Decisions: Incremental Cost-Effectiveness Ratio Thresholds and Decision-Modifying Factors. **Value in Health**, Cambridge, v. 23, n. 10, p. 1300–1306, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.1835>.

CHENIN, J. **Saúde Suplementar: 20 anos de transformações e desafios em um setor de evolução contínua**. Londrina: Midiograf, 2020.

CIPE. **Informe CIPE**. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://cipe.org.br/novo/wp-content/uploads/2022/05/INFORME-CIPE-MIELOMENINGOCELE.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2025.

COLOMBO, G. *et al.* A cost-of-illness study of spina bifida in Italy. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 309, 2013. Disponível em: <http://www.dovepress.com/a-cost-of-illness-study-of-spina-bifida-in-italy-peer-reviewed-article-CEOR>.

COMĂNESCU, M. C. *et al.* First Trimester Neurosonogram-Our Experience. **Current health sciences journal**, Craiova, v. 45, n. 2, p. 167–173, 2019. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31624643>.

COPP, A. J. *et al.* Spina bifida. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 15007, 2015. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrdp20157>.

CORROENNE, R. *et al.* Longitudinal evaluation of motor function in patients who underwent prenatal or postnatal neural tube defect repair. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Londres, v. 58, n. 2, p. 221–229, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.22165>. Acesso em: 28 ago. 2021.

DADOS ABERTOS — AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-abertos-1>. Acesso em: 21 jul. 2023.

DATASUS. **Sigtap**. [S. l.], 2022. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 7 mar. 2025.

DE SOUZA, S.; NAMPO, F. K.; PESTANA, C. R. Major birth defects in the Brazilian side of the triple border: a population-based cross-sectional study. **Archives of Public Health**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 61, 2020. Disponível em: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-020-00443-w>.

DEWAN, M. C.; WELLONS, J. C. Fetal surgery for spina bifida. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, United States, v. 24, n. 2, p. 105–114, 2019. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-pediatr/24/2/article-p105.xml>.

DO, T. *et al.* Healthcare Expenditures for the First Year of Life for United States Infants Born with Spina Bifida. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, Amsterdam, v. 10, p. S81–S110, 2017. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624578838&from=export>.

ELIAS, F. T. S. Avaliação de Tecnologias em Saúde: propósitos e desenvolvimento no mundo e no país. In: TOMA, T. S. (org.). **Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências**. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. p. 15–28. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/42958/2/CAP_Avaliação de Tecnologias em Saúde.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/42958/2/CAP_Avaliação%20de%20Tecnologias%20em%20Saúde.pdf).

EVANS, L. L.; HARRISON, M. R. Modern fetal surgery—a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. **Translational Pediatrics**, Hong Kong, v. 10, n. 5, p. 1401–1417, 2021. Disponível em: <https://tp.amegroups.com/article/view/58950/html>.

FABELO, C. *et al.* Factors impacting surgical decision making between prenatal and postnatal repair for myelomeningocele. **Prenatal Diagnosis**, Londres, v. 42, n. 1, p. 27–36, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.6080>.

FARMER, D. L. *et al.* The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 218, n. 2, p. 256.e1-256.e13, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.001>.

FEREMBACH, D. Frequency of Spina Bifida Occulta in Prehistoric Human Skeletons. **Nature**, [s. l.], v. 199, n. 4888, p. 100–101, 1963. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/199100a0>.

FLETCHER, J. M. *et al.* Hydrocephalus and school-age neurodevelopmental outcomes in the management of myelomeningocele prenatal surgery trial: a secondary analysis. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, Houston, p. 1–11, 2023. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-pediatr/aop/article-10.3171-2022.10.PEDS22358/article-10.3171-2022.10.PEDS22358.xml>.

FREITAS, G. L. de; FALEIROS, F.; SILVA, K. L. Vivência das famílias e o custo no cuidado de crianças e adolescentes com mielomeningocele. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, [s. l.], v. 9, 2019. Disponível em: <http://seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/3282>.

FUJIMORI, E. *et al.* Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 145–154, 2013. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000100017&lng=pt&nrm=iso&lng=en.

GEORGE, E. *et al.* Long-Term Imaging Follow-up from the Management of Myelomeningocele Study. **American Journal of Neuroradiology**, Oak Brook, v. 44, n. 7, p. 861–866, 2023. Disponível em: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A7926>.

GOODNIGHT, W. H. *et al.* Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Nova Iorque, v. 220, n. 5, p. 494.e1-494.e7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.008>.

GOODRICH, J. T. **The Spina Bifida**. Milano: Springer Milan, 2008. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-0651-5>.

GROSSE, S. *et al.* Genetics and Epidemiology. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, Washington, v. 10, p. S59–S62, 2017. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624578798&from=export>.

GROSSE, S. D.; ZHOU, Y. Monetary Valuation of Children's Cognitive Outcomes in Economic Evaluations from a Societal Perspective: A Review. **Children**, Atlanta, v. 8, n. 5, p. 352, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children8050352>.

HOUTROW, A. J. *et al.* Prenatal Repair and Physical Functioning Among Children With Myelomeningocele. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 175, n. 4, p. e205674, 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2776161>.

HOUTROW, A. J. *et al.* Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. **Pediatrics**, Filadelfia, v. 145, n. 2, p. 95–108, 2020. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-07753-1_7.

HUSEREAU, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. **BMJ**, Londres, p. e067975, 2022. Disponível em: <http://www.bmj.com/>.

IATS. **Avaliação econômica em saúde**. Porto Alegre: [s. n.], 2022a. Disponível em: Acesso em: 25 jul. 2023.

IATS. **Capacitação em ATS: Conceitos e Atualizações. Módulo 1 - fundamentos em ATS**. Porto Alegre: [s. n.], 2022b. Disponível em: Acesso em: 24 jul. 2023.

INOUE, B. M. *et al.* Hospital and ED charges for spina bifida care in the United States between 2006 and 2014: Over \$2 billion annually. **Disability and Health Journal**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 431–436, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193665741930007X>.

ISPD. **Fetal Surgery Map**. Charlottesville, 2023. Disponível em: https://ispdhome.org/ISPD/Fetal_Surgery_Map/index.html#cluster. Acesso em: 22 jul. 2023.

JANIK, K. *et al.* Spinal Cord Injury in Myelomeningocele: Prospects for Therapy. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 14, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2020.00201/full>.

JOHNSON, M. P. *et al.* The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Nova Iorque, v. 215, n. 6, p. 778.e1-778.e9, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816305269>.

JOYEUX, L. *et al.* Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, England, v. 55, n. 6, p. 730–739, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.20389>.

KABAGAMBE, S. K. *et al.* New directions in fetal surgery for myelomeningocele. **Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, Germany, v. 33, n. 7, p. 1185–1190, 2017.

KANCHERLA, V. *et al.* Preventing birth defects, saving lives, and promoting health equity: an urgent call to action for universal mandatory food fortification with folic acid. **The Lancet Global Health**, Londres, v. 10, n. 7, p. e1053–e1057, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X22002133>.

KELLER, B. A.; FARMER, D. L. Fetal surgery for myelomeningocele: history, research, clinical trials, and future directions. **Minerva pediatrica**, Torino, v. 67, n. 4, p. 341–356, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698128>.

KERNICK, D. P. Introduction to health economics for the medical practitioner. **Postgraduate Medical Journal**, Oxford, v. 79, n. 929, p. 147–150, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/pmj/article/79/929/147/7045634>.

KESSLER, B. A. *et al.* Cost of prenatal versus postnatal myelomeningocele closure for both mother and child at 1 year of life. **Neurosurgical Focus**, B.A. Kessler, v. 47, n. 4, p. E15, 2019. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630630617&from=export>.

KING, B. C. *et al.* Economic analysis of prenatal fetoscopic vs open-hysterotomy repair of open neural tube defect. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 230–237, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438507/>. Acesso em: 28 ago. 2021.

LECHTHOLZ-ZEY, E. *et al.* Systematic Review of Racial, Socioeconomic, and Insurance Status Disparities in the Treatment of Pediatric Neurosurgical Diseases in

the United States. **World Neurosurgery**, [s. l.], v. 158, p. 65–83, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187887502101651X>.

LEIBOVITZ, Z.; LERMAN-SAGIE, T.; HADDAD, L. Fetal Brain Development: Regulating Processes and Related Malformations. **Life**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 809, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/6/809>.

LIPTAK, G. S. *et al.* Life course health and healthcare utilization among adults with spina bifida. **Developmental Medicine & Child Neurology**, Nova Iorque, v. 58, n. 7, p. 714–720, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12952>.

LISBÔA, R.; CAETANO, R. Avaliação de Tecnologias em Saúde na saúde suplementar brasileira: revisão de escopo e análise documental. **Saúde em Debate**, [s. l.], v. 44, n. 127, p. 1255–1276, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042020000401255&tlng=pt.

LOFTUS, C. J. *et al.* MP47-06 HOSPITALIZATION COSTS ARE INCREASING FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINA BIFIDA: A NATIONAL ANALYSIS OF 2006-2016. **Journal of Urology**, Hagerstown, v. 206, n. Supplement 3, p. 2021, 2021. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/JU.0000000000002068.06>.

MARIANI NETO, C. **Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN**. 2a eded. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2020. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Serie-DTN-2a-ed-web.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2023.

MARQUART, J. P.; FOY, A. B.; WAGNER, A. J. Controversies in Fetal Surgery. **Clinics in Perinatology**, Atlanta, v. 49, n. 1, p. 267–277, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.015>.

MELLER, C.; AIELLO, H.; OTAÑO, L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 33, n. 7, p. 1101–1106, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00381-017-3443-9>.

MERLIN, T.; TAMBLYN, D.; ELLERY, B. WHAT'S IN A NAME? DEVELOPING DEFINITIONS FOR COMMON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT PRODUCT TYPES OF THE INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (INAHTA). **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Adelaide, v. 30, n. 4, p. 430–437, 2014. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462314000543/type/journal_article.

MEULI, M.; MOEHRLIN, U. Long-term Outcomes of Children After Fetal Surgery for Spina Bifida—Toward Sustainability. **JAMA Pediatrics**, Zurique, v. 175, n. 4, p. e205687, 2021. Disponível em:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634159331&from=export>.

MOLDENHAUER, J. S.; JOHNSON, A.; VAN MIEGHEM, T. International Society for Prenatal Diagnosis 2022 DEBATE: There should be formal accreditation and ongoing quality assurance/review for units offering fetal therapy that includes public reporting of outcomes. **Prenatal Diagnosis**, Nova Jersey, v. 43, n. 4, p. 411–420, 2023. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.6286>.

MORAES, O. **Projeto de Lei ordinária**. Acresce o inciso XIX ao artigo 78 da Lei n.º 9.000, de 27 de dezembro de 1996. Curitiba, 2023. Disponível em: <https://www.curitiba.pr.leg.br/informacao/noticias/projeto-garante-cirurgia-intrauterina-para-mielomeningocele>.

MOROZOWSKI, A. C. Impacto das decisões judiciais no orçamento da saúde: uma análise a partir de dados do Ministério da Saúde e da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. **Revista de Direito Público da Economia RDPE**, [s. l.], v. 22, n. 86, p. 27–43, 2024.

NHONCANSE, G. C.; MELO, D. G. Confiabilidade da Declaração de Nascido Vivo como fonte de informação sobre os defeitos congênitos no Município de São Carlos, São Paulo, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 955–963, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000400017&lng=pt&tlng=pt.

NICE. **IP949 [IPG668] IP overview: Open prenatal repair for open neural tube defects in the fetus**. Londres, 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg668/documents/overview-2>. Acesso em: 26 jun. 2021.

OLIVEIRA, L. A. M. de; ALVES, P. K. L. A ANÁLISE HISTÓRICA DA EXPANSÃO DA SAÚDE SUPLEMENTAR COM APOIO ESTATAL: dos anos 1920 aos dias atuais. In: , 2017, São Luís. **VIII Jornada Internacional de Políticas Públicas**. São Luís: Universidade Federal do Maranhão, 2017.

PACE, N.; WILDE, D. J. The Inspiring Tale of Infant Survival of Spina Bifida, a Historical Perspective. In: , 2017, Chapel Hill. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**. Chapel Hill: [s. n.], 2017. p. S59–S62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3233/PRM-170425>.

PACKER, C. H.; HERSH, A. R.; CAUGHEY, A. B. Fetoscopic compared with open repair of myelomeningocele: a 2-delivery cost-effectiveness analysis. **American journal of obstetrics & gynecology MFM**, Nova Iorque, v. 3, n. 6, p. 100434, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34217856>. Acesso em: 28 ago. 2021.

PAGNO, M. **Remédio mais caro do mundo: Zolgensma é incluído na cobertura dos planos de saúde**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/02/07/remedio-mais-car-do-mundo->

zolgensma-e-incluido-na-cobertura-dos-planos-de-saude.ghml. Acesso em: 9 jan. 2024.

PASCHEREIT, F. *et al.* Cerebral Abnormalities in Spina Bifida: A Neuropathological Study. **Pediatric and Developmental Pathology**, Thousand Oaks, v. 25, n. 2, p. 107–123, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10935266211040500>.

PASLARU, F. G. *et al.* Myelomeningocele Surgery over the 10 Years Following the MOMS Trial: A Systematic Review of Outcomes in Prenatal versus Postnatal Surgical Repair. **Medicina**, Basel, v. 57, n. 7, p. 707, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/7/707>.

PEIXOTO-FILHO, F. M. *et al.* Historical Clinical Outcomes of Children with Myelomeningocele Meeting the Criteria for Fetal Surgery: A Retrospective Cohort Survey of Brazilian Patients. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 44, n. 03, p. 238–244, 2022. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1742404>.

PEREIRA, V. C.; BARRETO, J. O. M.; NEVES, F. A. da R. Health technology reassessment in the Brazilian public health system: Analysis of the current status. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. e0220131, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220131>.

PNEU, J. do. **Projeto De Lei N° 1701/2022**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/propostas-legislativas/2329471>. Acesso em: 13 jul. 2023.

PRUITT, L. J. Living With Spina Bifida: A Historical Perspective. **Pediatrics**, Murfreesboro, v. 130, n. 2, p. 181–183, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-2935>.

REIS, L. C.; KAIZER, W. L.; BOQUETT, J. A. Geographic distribution of live births and infant mortality from congenital anomalies in Brazil, 2012–2017. **Journal of Community Genetics**, Porto Alegre, v. 12, n. 3, p. 377–386, 2021. Disponível em: <https://www.r-project.org/>.

RIDDLE, S. *et al.* Morbidity and cost burden of prenatal myelomeningocele repair. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, S. Riddle, Division of Neonatology and Pulmonary Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, MLC 7009, 3333 Burnet Ave, Cincinnati, OH, United States, v. 34, n. 10, p. 1651–1657, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1645827>.

RINTOUL, N. E. *et al.* The Management of Myelomeningocele Study: Short-Term Neonatal Outcomes. **Fetal Diagnosis and Therapy**, Filadelfia, v. 47, n. 12, p. 865–872, 2020. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/509245>.

ROCQUE, B. G. *et al.* Assessing health-related quality of life in children with spina bifida. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 144–149, 2015.

RODRIGUES, V. B.; SILVA, E. N. da; SANTOS, M. L. P. Cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification of flours in prevention of neural tube defects: A systematic review. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 16, n. 10, p. e0258488, 2021. Disponível em: <https://go-gale.ez22.periodicos.capes.gov.br/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=19326203&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA679769398&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>. Acesso em: 13 maio 2022.

SACCO, A. *et al.* A study to assess global availability of fetal surgery for myelomeningocele. **Prenatal Diagnosis**, Londres, England, v. 38, n. 13, p. 1020–1027, 2018. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.5383>.

SACCO, A. *et al.* Fetal surgery for open spina bifida. **The Obstetrician & Gynaecologist**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 271–282, 2019a. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tog.12603>.

SACCO, A. **Implementation of Open Fetal Surgery for Spina Bifida in the UK**. 2019. - University College London, Londres, 2019. Disponível em: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10082217/>. Acesso em: 5 nov. 2023.

SACCO, A. *et al.* Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. **Prenatal Diagnosis**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 251–268, 2019b. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.5421>.

SALDANA, L. *et al.* Using economic evaluations in implementation science to increase transparency in costs and outcomes for organizational decision-makers. **Implementation Science Communications**, Londres, v. 3, n. 1, p. 40, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43058-022-00295-1>. Acesso em: 10 maio 2022.

SANDERS, G. D.; MACIEJEWSKI, M. L.; BASU, A. Overview of Cost-effectiveness Analysis. **JAMA**, Nova Iorque, v. 321, n. 14, p. 1400, 2019. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2019.1265>.

SANTOS, M.; MONTEIRO, A. L.; SANTOS, B. EQ-5D Brazilian population norms. **Health and Quality of Life Outcomes**, Londres, v. 19, n. 1, p. 162, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01671-6>.

SAVVIDOU, M.; JAUNIAUX, E. Prenatal spina bifida: what has changed in diagnosis and management. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, Londres, v. 126, n. 3, p. 329–329, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15444>.

SBRAGIA, L. *et al.* Evolução de 58 fetos com meningomielocoele e o potencial de reparo intra-útero. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 62, n. 2b, p. 487–491, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000300020>. Acesso em: 7 maio 2022.

SEPULVEDA, W. *et al.* Open intrauterine repair of spina bifida aperta: Historical aspects, current availability, and clinical outcomes from the Latin American Spina Bifida Consortium. **Prenatal Diagnosis**, Nova Jersey, v. 41, n. 8, p. 933–941, 2021. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.5994>.

SEPULVEDA, W. *et al.* Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. **Child's Nervous System**, Berlin, Germany, v. 33, n. 7, p. 1083–1099, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00381-017-3445-7>.

SHEPARD, C. L. *et al.* Ambulatory Care Use among Patients with Spina Bifida: Change in Care from Childhood to Adulthood. **Journal of Urology**, [s. l.], v. 199, n. 4, p. 1050–1055, 2018. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2017.10.040>.

SIAHAAN, A. M. P. *et al.* Long-term neurological cognitive, behavioral, functional, and quality of life outcomes after fetal myelomeningocele closure: a systematic review. **Clinical and Experimental Pediatrics**, Coreia do Sul, v. 66, n. 1, p. 38–45, 2023. Disponível em: <http://e-cep.org/journal/view.php?doi=10.3345/cep.2022.01102>.

SILVA, N. A. *et al.* Neurosurgery in the Brazilian Amazon: Is It Possible?. **World Neurosurgery**, [s. l.], v. 130, p. 192–200, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875019319114>.

SIMONE, A. L. M.; MELO, D. O. de. Impacto econômico das ações judiciais para o fornecimento de medicamentos no Estado de São Paulo. **CADERNOS IBERO-AMERICANOS DE DIREITO SANITÁRIO**, Brasília, v. 8, n. 3, p. 60–69, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13662-017-1121-6>
<https://doi.org/10.1007/s41980-018-0101-2>
<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2018.04.019>
<https://doi.org/10.1016/j.cam.2017.10.014>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apm.2011.07.041>
<http://arxiv.org/abs/1502.020>.

SMITH, G. K. The history of spina bifida, hydrocephalus, paraplegia, and incontinence. **Pediatric Surgery International**, [s. l.], v. 17, n. 5–6, p. 424–432, 2001. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s003830000553>.

SOAREZ, P. C. De; NOVAES, H. M. D. Limiars de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. e00040717, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000400301&lng=pt&tlng=pt.

SOÁREZ, P. C. de; SOARES, M. O.; NOVAES, H. M. D. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 4209–4222, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014001004209&lng=pt&tlng=pt.

SWARUP, I. *et al.* Orthopaedic outcomes of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. **Journal of Pediatric Orthopaedics B**, Filadelfia, v. 31, n. 1, p.

87–92, 2022. Disponível em:
<https://journals.lww.com/10.1097/BPB.0000000000000827>.

TAMBER, M. S. *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Incidence of Shunt-Dependent Hydrocephalus in Infants With Myelomeningocele After Prenatal Versus Postnatal Repair. **Neurosurgery**, Oxford, United States, v. 85, n. 3, p. E405–E408, 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1093/neuros/nyz262>. Acesso em: 6 maio 2022.

THE WORLD BANK. **Upper middle income**. [S. l.], 2022. Disponível em:
<https://data.worldbank.org/?locations=XT-BR>. Acesso em: 21 mar. 2025.

TIENGO, R. **USP estuda técnica de cirurgia na coluna por endoscopia que reduz tempo de recuperação**. [S. l.], 2019. Disponível em:
<https://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2019/03/21/tecnica-ensinada-na-usp-promete-mudar-futuro-da-cirurgia-da-coluna-no-brasil-dizem-medicos.ghtml>. Acesso em: 9 jan. 2024.

TILFORD, J. M. *et al.* Health state preference scores of children with spina bifida and their caregivers. **Quality of Life Research**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1087–1098, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16041904>.

TOWSE, A.; MAUSKOPF, J. A. Affordability of New Technologies: The Next Frontier. **Value in Health**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 249–251, 2018. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518301979>. Acesso em: 28 ago. 2021.

TRAPP, B. *et al.* A Practical Approach to Diagnosis of Spinal Dysraphism. **RadioGraphics**, Oak Brook, v. 41, n. 2, p. 559–575, 2021. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1148/rg.2021200103>.

UBEL, P. A. *et al.* What Is the Price of Life and Why Doesn't It Increase at the Rate of Inflation? **Archives of Internal Medicine**, Nova Iorque, United States, v. 163, n. 14, p. 1637, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885677>.

UNGUREANU, D. R. *et al.* First Trimester Ultrasound Detection of Fetal Central Nervous System Anomalies. **Brain Sciences**, Basel, v. 13, n. 1, p. 118, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/1/118>. Acesso em: 10 jul. 2023.

USHAKOV, F. *et al.* Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Nova Jersey, v. 54, n. 6, p. 740–745, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.20285>.

VIEIRA, F. S. **EVOLUÇÃO DO GASTO COM MEDICAMENTOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO PERÍODO DE 2010 A 2016**. [S. l.]: IPEA, 2018. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD_2356.pdf. Acesso em: 9 jan. 2024.

WADA, S.; OZAWA, K.; SAGO, H. New challenges of fetal therapy in Japan. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, Toquio, v. 48, n. 8, p. 2100–2111, 2022. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.15320>.

WALLINGFORD, J. B. *et al.* The Continuing Challenge of Understanding, Preventing, and Treating Neural Tube Defects. **Science**, Washington, v. 339, n. 6123, p. 724–731, 2013. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1222002>.

WERNER, E. F. *et al.* Evaluating the cost-effectiveness of prenatal surgery for myelomeningocele: a decision analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, England, v. 40, n. 2, p. 158–164, 2012. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.11176>.

WILPERS, A. *et al.* Understanding Sociodemographic Disparities in Maternal-Fetal Surgery Study Participation. **Fetal Diagnosis and Therapy**, Suíça, v. 49, n. 3, p. 125–137, 2022. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/523867>. Acesso em: 6 maio 2022.

WITTENBERG, E.; JAMES, L. P.; PROSSER, L. A. Spillover Effects on Caregivers' and Family Members' Utility: A Systematic Review of the Literature. **PharmacoEconomics**, Nova Iorque, v. 37, n. 4, p. 475–499, 2019. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-019-00768-7>.

WORLEY, G. *et al.* Neurosurgical procedures for children with myelomeningocele after fetal or postnatal surgery: a comparative effectiveness study. **Developmental Medicine & Child Neurology**, G. Worley, Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, United States, v. 63, n. 11, p. 1294–1301, 2021. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010149743&from=export>.

YACOB, A. *et al.* The Global Burden of Neural Tube Defects and Disparities in Neurosurgical Care. **World Neurosurgery**, Nova Orleans, v. 149, p. e803–e820, 2021. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011098729&from=export>.

YAN, H. *et al.* Letter to the Editor. The fallacy of sunk cost: decision-making after intrauterine myelomeningocele repair. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, H. Yan, University of Toronto, Canada, v. 26, n. 2, p. 219–220, 2020. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007417803&from=export>.

YI, Y. *et al.* Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. **European Journal of Pediatrics**, Y. Yi, Mapi Values, Bollington, Cheshire SK10 5JB, United Kingdom, v. 170, n. 11, p. 1391–1400, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1492-8>. Acesso em: 27 ago. 2021.

YUBA, T. Y.; NOVAES, H. M. D.; DE SOÁREZ, P. C. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. **Health Research Policy and Systems**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 40, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12961-018-0319-8>.

ZAGANJOR, I. *et al.* Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 4, p. e0151586, 2016. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0151586>.

ZANON, N. *et al.* Spina bifida folate fortification in Brazil, update 2022: a cross-sectional study. **Child's Nervous System**, Londres, v. 39, n. 7, p. 1765–1771, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00381-022-05771-6>.

ZEMIRLINE, A. *et al.* Lumbo-sacral malformations and spina bifida occulta in medieval skeletons from Brittany. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 149–153, 2013. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00590-012-0967-2>.

ANEXO 1

CHEERS 2022 Checklist

Topic	No.	Item	
Title			
	1	Identify the study as an economic evaluation and specify the interventions being compared.	Ok
Abstract			
	2	Provide a structured summary that highlights context, key methods, results, and alternative analyses.	Ok
Introduction			
Background and objectives	3	Give the context for the study, the study question, and its practical relevance for decision making in policy or practice.	Ok
Methods			
Health economic analysis plan	4	Indicate whether a health economic analysis plan was developed and where available.	Ok
Study population	5	Describe characteristics of the study population (such as age range, demographics, socioeconomic, or clinical characteristics).	Ok
Setting and location	6	Provide relevant contextual information that may influence findings.	Ok
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and why chosen.	Ok
Perspective	8	State the perspective(s) adopted by the study and why chosen.	Ok

Topic	No.	Item	
Time horizon	9	State the time horizon for the study and why appropriate.	Ok
Discount rate	10	Report the discount rate(s) and reason chosen.	Ok
Selection of outcomes	11	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit(s) and harm(s).	Ok
Measurement of outcomes	12	Describe how outcomes used to capture benefit(s) and harm(s) were measured.	Ok
Valuation of outcomes	13	Describe the population and methods used to measure and value outcomes.	Ok
Measurement and valuation of resources and costs	14	Describe how costs were valued.	Ok
Currency, price date, and conversion	15	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs, plus the currency and year of conversion.	Ok
Rationale and description of model	16	If modelling is used, describe in detail and why used. Report if the model is publicly available and where it can be accessed.	Ok
Analytics and assumptions	17	Describe any methods for analysing or statistically transforming data, any extrapolation methods, and approaches for validating any model used.	Ok
Characterising heterogeneity	18	Describe any methods used for estimating how the results of the study vary for subgroups.	Ok
Characterising distributional effects	19	Describe how impacts are distributed across different individuals or adjustments made to reflect priority populations.	Ok
Characterising uncertainty	20	Describe methods to characterise any sources of uncertainty in the analysis.	Ok

Topic	No.	Item	
Approach to engagement with patients and others affected by the study	21	Describe any approaches to engage patients or service recipients, the general public, communities, or stakeholders (such as clinicians or payers) in the design of the study.	Ok
Results			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (such as values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	Ok
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	Ok
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	Ok
Effect of engagement with patients and others affected by the study	25	Report on any difference patient/service recipient, general public, community, or stakeholder involvement made to the approach or findings of the study	Ok
Discussion			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	26	Report key findings, limitations, ethical or equity considerations not captured, and how these could affect patients, policy, or practice.	Ok
Other relevant information			
Source of funding	27	Describe how the study was funded and any role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis	NA

Topic	No.	Item	
Conflicts of interest	28	Report authors conflicts of interest according to journal or International Committee of Medical Journal Editors requirements.	NA

Fonte: Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health 2022;25. [doi:10.1016/j.jval.2021.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008)