

Relatório de **recomendação**

Dezembro de 2020

PROCEDIMENTO

Inclusão do exame de dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina para diagnóstico da *Miastenia Gravis*

Brasília – DF

2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (HAOC)

Bárbara Corrêa Krug - consultora do HAOC em metodologia

Candice Beatriz Treter Gonçalves - consultora do HAOC em metodologia

Paulo Dornelles Picon - consultor do HAOC em metodologia

Acary Souza Bulle Oliveira - Departamento de Neurologia/Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo e consultor especialista médico do HAOC

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Gustavo Luís Meffe Andreoli - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

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

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

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

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

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma da seleção das evidências	12
FIGURA 2. Avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos no relatório	16

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Características do exame.....	10
QUADRO 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	11
QUADRO 3. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.....	11
QUADRO 4. Desfechos definidos a priori e estudos que os avaliaram conforme população.....	14

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Acurácia dos testes no diagnóstico de MG ocular	15
TABELA 2. Acurácia dos testes no diagnóstico de MG generalizada ⁹	15
TABELA 3. Variáveis da análise de impacto orçamentário.....	18
TABELA 4. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis - CENÁRIO BASE	18
TABELA 5. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – CUSTO DO EXAME.....	20
TABELA 6. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – POPULAÇÃO INICIAL	20
TABELA 7. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – APRESENTAÇÃO DA DOENÇA.....	21
TABELA 8. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – CENÁRIOS ALTERNATIVOS CONSERVADOR E ARROJADO	21

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	6
2. CONFLITOS DE INTERESSE	6
3. RESUMO EXECUTIVO	7
4. INTRODUÇÃO	9
5. TECNOLOGIA AVALIADA	9
5.1 DIAGNÓSTICO	9
5.2 CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS	10
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	11
6.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	11
6.2 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	11
6.3 RESULTADOS DA BUSCA	12
6.4 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E SEUS RESULTADOS	14
6.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	16
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	17
7.1 PREMISSAS.....	17
7.2 RESULTADOS.....	18
7.3 LIMITAÇÕES	22
8. RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS E OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	22
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	23
11. REFERÊNCIAS.....	25
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 –AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS.....	26

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do exame de dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina para diagnóstico da *Miastenia Gravis* (MG) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de MG. O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS.

O objetivo do presente trabalho é de avaliar a acurácia e impacto orçamentário do exame de dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina.

Indicação: miastenia *gravis* (MG).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE).

Introdução: a MG é uma doença autoimune da junção neuromuscular que se apresenta com fraqueza muscular localizada ou generalizada. Na maioria dos casos, a doença é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR), que estão presentes em cerca de 85% e 50% dos pacientes com as formas generalizadas e ocular, respectivamente. O diagnóstico de MG é definido de acordo com manifestações clínicas, além de provas sorológicas ou eletroneuromiográficas, que apresentam sensibilidade e especificidade variadas de acordo com a apresentação da doença. A estimulação nervosa repetitiva é o estudo eletroneuromiográfico complementar atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para diagnóstico de MG.

Pergunta: o exame diagnóstico de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina pode ser uma alternativa à eletroneuromiografia (estimulação nervosa repetitiva – ENR) para o diagnóstico da MG?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática (RS) e dois estudos clínicos prospectivos de avaliação de métodos diagnósticos de MG foram incluídos. A RS incluiu sete estudos de avaliação de anticorpos anti-AChR e sete estudos de avaliação da ENR. As estimativas de acurácia do anti-AChR na RS foram agrupadas de acordo com o delineamento dos estudos, evidenciando sensibilidade de 44% a 66% na MG ocular e de 90% a 96% na MG generalizada, sem variação na especificidade (98% a 99% em ambas as apresentações). Os estudos da ENR foram muitos heterogêneos e evidenciaram sensibilidade entre 11% a 39% no diagnóstico da MG ocular, e entre 32% a 98% na MG generalizada, com especificidade elevada em ambos os casos (94% a 97%). Os estudos individuais evidenciaram sensibilidade de 73% a 74% para MG generalizada e de 38% a 70% para MG ocular para o anti-AChR, e sensibilidade de 80% a 83% para MG generalizada e de 45% a 62% para MG ocular. As avaliações do risco de viés dos estudos incluídos demonstraram alto risco de viés para a RS e baixo risco para a maioria dos domínios avaliados nos estudos de coorte.

Avaliação de impacto orçamentário: a estimativa de custo global anual do exame anti-AChR no cenário base foi de aproximadamente 155 mil reais, com impacto cumulativo em 5 anos de 788 mil reais. Considerando que uma parcela dos indivíduos necessitará submeter-se adicionalmente ao exame eletroneuromiográfico, o que implicaria em aproximadamente 15 mil reais a mais por ano, o custo total do diagnóstico da doença foi de cerca de 170 mil reais a mais por ano, e de cerca de 867 mil reais ao final do quinto ano de incorporação. Na análise de sensibilidade, foram observados valores de custo total de 165 mil reais no cenário mais otimista e acima de 2 milhões de reais no cenário mais pessimista, para o diagnóstico de MG no período de 5 anos. A variável de maior impacto nos resultados foi a população inicial, seguida do custo do exame anti-AChR.

Experiência internacional: Não foram localizadas recomendações sobre o diagnóstico de MG em agências de ATS internacionais. As diretrizes clínicas recomendam a dosagem sérica de anti-AChR, aliada à avaliação clínica, como

etapa essencial para diagnóstico de MG. O *guideline* da Associação Britânica de Neurologia considera a dosagem de anti-AChR como primeira linha de investigação de MG em pacientes não urgentes; e recomendação europeia estabelece que, de maneira geral, o diagnóstico da doença seja firmado a partir da presença de sintomas clínicos e de um anticorpo (anti-AChR ou anti-MuSK).

Considerações finais: A dosagem de anticorpos anti-AChR é um exame confirmatório essencial para diagnóstico de MG. De maneira geral, os estudos evidenciam sensibilidade superior à ENR tanto no diagnóstico da forma ocular quanto generalizada da doença, com elevada especificidade. Os estudos de ENR foram heterogêneos e evidenciaram diferentes níveis de acurácia de acordo com o número e localização dos estímulos avaliados, o que não ocorre no cenário da dosagem de anticorpos. As avaliações do risco de viés dos estudos incluídos demonstraram alto risco de viés para a RS e baixo risco para a maioria dos domínios avaliados nos estudos de coorte. Não foram identificadas recomendações de diagnóstico de MG em agências de ATS, mas diretrizes internacionais recomendam o exame como etapa inicial no diagnóstico da doença.

Recomendação preliminar: A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do exame de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina para diagnóstico da Miastenia *Gravis* no Sistema Único de Saúde. Considerou-se, entre outros fatores, que, o exame de avaliação de anticorpos anti-AChR possui uma maior sensibilidade diagnóstica em comparação ao exame eletroneuromiográfico, além disso eletroneuromiografia é um exame demorado e requer um treinamento específico para sua realização. Consequentemente, o tratamento precoce da miastenia *gravis* poderia ser comprometido.

4. INTRODUÇÃO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune, órgão-específica, mediada por anticorpos da junção neuromuscular, cuja principal característica é fraqueza muscular flutuante, que melhora com o repouso e piora com o exercício ou ao longo do dia. A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada ¹.

A incidência da MG varia de 5 a 30 casos por milhão de habitantes por ano^{2,3}, e a prevalência de 100 a 200 casos por milhão de habitantes. A doença se manifesta desde a primeira infância até a idade avançada e pode ocorrer em ambos os sexos, embora as mulheres sejam mais afetadas ⁴. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e 70-75 anos para homens⁵.

Na maioria dos pacientes a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (anti-AChR). Normalmente, cerca de 85% dos pacientes com sintomas generalizados de MG e 50% com MG ocular pura abrigam anticorpos AChR específicos. O segundo anticorpo mais frequente é o anticorpo anti-tirosinoquinase músculo específico (anti-MuSk) (7%)¹. Pela resposta imunológica desencadeada, verificam-se alterações estruturais e funcionais da junção neuromuscular⁶.

Os inibidores da colinesterase e o tratamento imunossupressor são eficazes na maioria dos casos e a resposta à plasmaférese e imunoglobulina é frequentemente notável. A resposta aos tratamentos pode ser útil na confirmação do diagnóstico em pacientes com autoanticorpos indetectáveis^{7,8}.

5. TECNOLOGIA AVALIADA

5.1 Diagnóstico

O diagnóstico da MG baseia-se tanto nas manifestações clínicas neuromusculares como também nas provas sorológicas e estudo eletroneuromiográfico⁹. A sensibilidade diagnóstica varia consideravelmente dependendo se o paciente tem apresentação ocular ou generalizada. Os exames de eletroneuromiografia ou dosagem sérica de anticorpos são confirmatórios e essenciais para o diagnóstico da doença.

- Eletroneuromiografia: a eletroneuromiografia é utilizada para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular, variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico. O estudo será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto maior que 10% na comparação entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo.

- Eletroneuromiografia de fibra única: método eletrofisiológico de avaliação do potencial de ação seletivo de uma única fibra muscular, considerado o mais sensível para diagnóstico das desordens de junção neuromuscular. O teste apresenta alta sensibilidade para diagnóstico de MG e é especialmente útil para diagnóstico das formas mais leves de MG, especialmente aquelas com sintomas puramente oculares, bem como em casos em que a estimulação

nervosa repetitiva seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica. Além do custo, a técnica para realização requer treinamento específico para que sejam reproduzidos resultados confiáveis e consistentes, o que faz com que o método não seja amplamente difundido no Brasil.

- Dosagem sérica de anticorpos: o exame laboratorial mais comumente utilizado mede a quantidade de anti-AChR. Existem 3 subtipos de anticorpos: ligador, modulador e bloqueador¹⁰. Embora o ligador seja o mais importante, a presença de qualquer um dos três confirma o diagnóstico. Os pacientes com ausência de anti-AChR podem apresentar anticorpos anti-MuSK.

- Outros exames: uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas, como investigação radiológica do mediastino, para avaliação do timo.

5.2 Características técnicas

A produção de anti-AChR pode ser determinada no soro de até 95% dos pacientes com a forma não congênita da MG que é uma doença autoimune que tem como alvo os receptores nicotínicos de acetilcolina na membrana pós simpática da junção neuromuscular, pela ação dos linfócitos T e B ativados os quais aderem aos receptores e ativam a via do complemento, responsável pela lise final do receptor. Pessoas normais podem ter autoanticorpos contra receptores de acetilcolina em pequena quantidade sem desenvolver a doença. O ligador é o mais comum dos três e se liga ao receptor da acetilcolina. O anticorpo bloqueador impede a ligação da acetilcolina ao receptor acetilcolínico ou desloca a acetilcolina do complexo acetilcolina-receptor acetilcolínico. Já o anticorpo modulador acelera a taxa de internalização e degradação do receptor de acetilcolina⁴. Conforme especialistas que participaram da revisão do PCDT de MG, a dosagem de anticorpos do tipo ligador é a mais utilizada e mais adequada.

Quadro 1. Características do exame

Tipo	Exame diagnóstico
Nome	Exame de anticorpos do ligador do receptor de acetilcolina
Método	Radioimunoensaio: reação de competição por um receptor comum entre uma substância marcada radioisotopicamente, que pode ser antígeno ou anticorpo. Técnica aplicada para detectar e quantificar substâncias que se encontram em quantidades muito pequenas, sendo uma técnica muito sensível e específica.
Detentor do registro	ARBO Distribuidora de Produtos para Laboratórios Ltda. Reg. 80836930049. FABRICANTE: MEDIPAN - ALEMANHA ARGOSLAB Distribuidora de Produtos para Laboratórios Ltda. Reg. 80464810104. FABRICANTE: MEDIPAN - ALEMANHA EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNÓSTICA Ltda. Reg. 81148560050. FABRICANTE: EUROIMMUN AG – ALEMANHA
Indicação proposta	Diagnóstico de MG
Valores referência	de Negativo: inferior a 0,25 nmol/L - Indeterminado: 0,25 a 0,40 nmol/L - Positivo: superior a 0,40 nmol/L

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia diagnóstica do exame de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina para o diagnóstico de MG. Para a sua elaboração, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no quadro 1.

O processo de seleção de estudos e avaliação das duplicatas foi feito através do gerenciador de referências EndNote. A avaliação inicial dos estudos através do título e resumo foi realizada por um pesquisador. A avaliação dos estudos selecionados para leitura na íntegra foi realizada por dois pesquisadores.

Pergunta de Pesquisa: O exame diagnóstico de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina pode ser uma alternativa à eletroneuromiografia para o diagnóstico da MG?

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com suspeita clínica ou diagnóstico de MG
Intervenção (tecnologia)	Dosagem de anticorpos anti-acetilcolina
Comparação	Eletroneuromiografia
Desfechos (Outcomes)	Sensibilidade, especificidade e demais medidas de acurácia diagnóstica eventualmente divulgadas

6.1 Bases de dados e estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 19 de agosto de 2020. As estratégias de busca estão descritas no quadro 2.

Quadro 3. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados

Base	Estratégia	Localizados	Duplicados	Incluídos
Medline (via PubMed)	"myasthenia gravis/diagnosis"[MeSH Terms] AND "Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms]. Filters: English, Portuguese, Spanish	107	22	3
Embase	'myasthenia gravis'/exp AND 'diagnosis'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	141		

6.2 Seleção das evidências

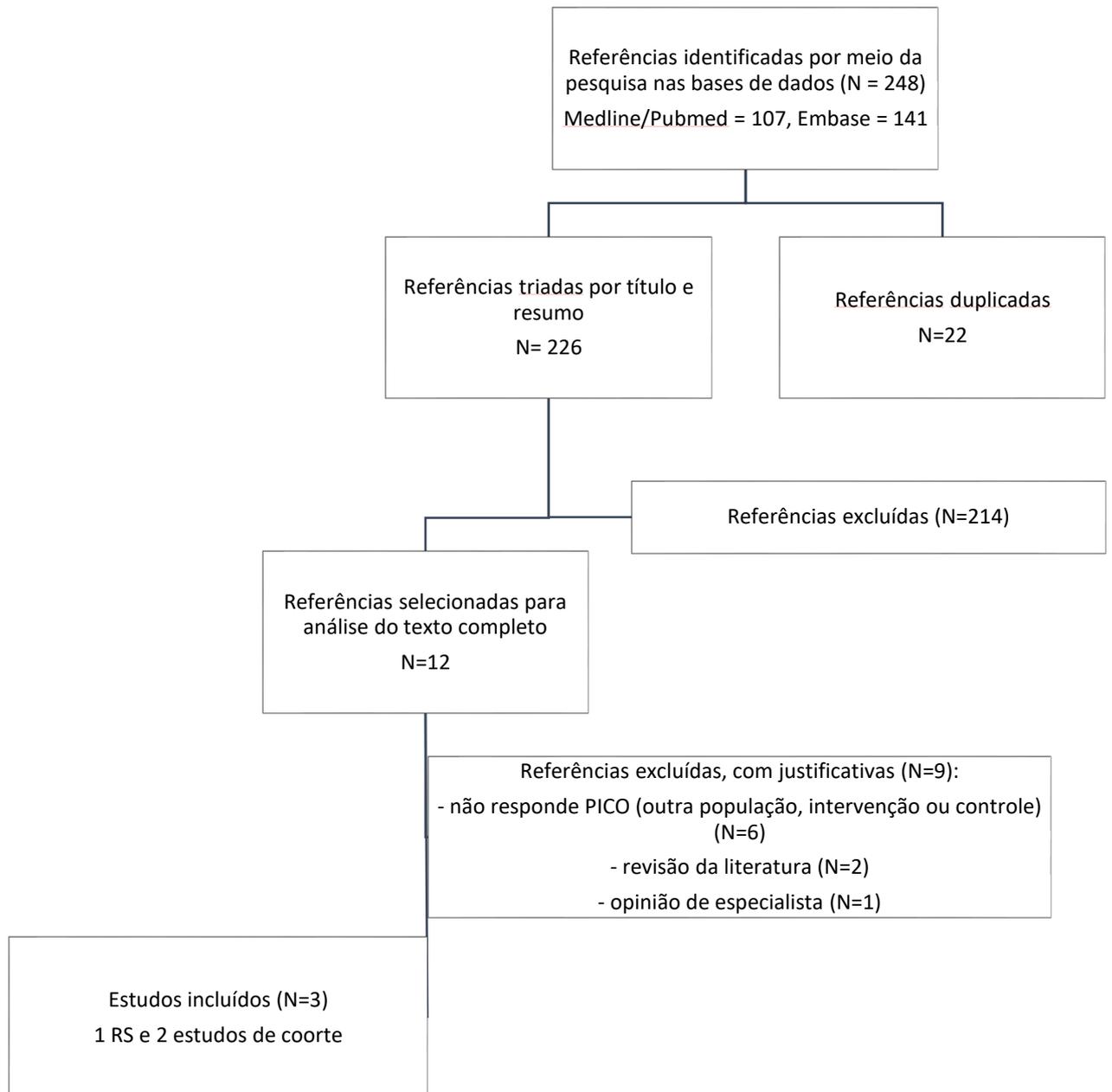
Os critérios de inclusão dos estudos foram: estudos clínicos primários com delineamento transversal, coorte ou caso-controle, bem como revisões sistemáticas com meta-análise que incluíssem estudos transversais, de coorte ou caso-controle, que efetuassem a avaliação da acurácia da dosagem de anticorpos anti-acetilcolina e da eletroneuromiografia no diagnóstico da MG. Na condição de existência de revisão sistemática e que contemplasse estudos elegíveis, essa seria priorizada.

Foram selecionados dois estudos de coorte e uma revisão sistemática. Os motivos de exclusão dos estudos foram: revisões não sistemáticas, comparadores diferentes do proposto na PICO, avaliação de testes diagnósticos em outra doença, opinião de especialista.

6.3 Resultados da busca

A busca nas bases de dados resultou em 248 referências (107 na base Medline/PubMed e 141 no Embase), sendo que 22 estavam duplicadas. Foram lidos os títulos e resumos das 226 referências e selecionadas 12 publicações para avaliação na íntegra. Dessas, 9 foram excluídas. Os motivos de exclusões, bem como o fluxograma de seleção de evidências, estão descritos na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências



6.4 Caracterização dos estudos e seus resultados

Os desfechos de interesse definidos *a priori* e os estudos que os avaliaram estão descritos no quadro 4.

Foram incluídos uma revisão sistemática de avaliação de diferentes testes diagnósticos de MG e dois estudos de coorte de avaliação de métodos eletrofisiológicos e de dosagem do anticorpo anti-AChR.

Quadro 4. Desfechos definidos a priori e estudos que os avaliaram conforme população

Desfechos	Estudos / População	Referências
Sensibilidade	1 RS e 2 estudos de coorte / pacientes com suspeita ou diagnóstico estabelecido de MG ocular e generalizada	Benatar M ¹¹ Witoompanich e cols ¹² Oh e cols ¹³
Especificidade	1 RS / pacientes com suspeita ou diagnóstico estabelecido de MG ocular e generalizada	Benatar M ¹¹

A revisão sistemática e meta-análise de **Benatar FP (2006)**¹¹ avaliou a acurácia de diferentes testes diagnósticos de MG ocular e generalizada, tendo como principais desfechos as medidas de sensibilidade, especificidade e razão de probabilidade (*likelihood ratio*). Foram incluídos 20 estudos, sendo que sete efetuaram avaliação de anticorpos de receptor anti-acetilcolina e sete, a avaliação de estimulação nervosa repetitiva (ENR). Os métodos usados como referência nestes estudos foram variados, e incluíram os seguintes testes isoladamente ou em combinação: resposta à terapia, teste do edrofônio (Tensilon®), teste de Gestalt, anti-AChR, testes eletrodiagnósticos e/ou eletroneuromiografia (ENR ou eletroneuromiografia de fibra única). Todos os estudos apresentavam delineamento aberto. Três estudos de avaliação de anti-AChR e dois estudos de avaliação de ENR apresentavam viés de incorporação, que ocorre quando o resultado do teste referência usa ou depende do teste avaliado, podendo superestimar a precisão do teste diagnóstico. Três estudos de anti-AChR e quatro de ENR apresentavam delineamento prospectivo (coorte), que por definição, incluem pacientes com suspeita de diagnóstico da doença. Os demais usaram delineamento caso-controle, e incluíram um grupo de pacientes com confirmação diagnóstica da doença e outro grupo sabidamente saudável. As análises dos testes de acurácia para diagnóstico de MG ocular e generalizada em cada estudo foram descritas individualmente e de maneira sumarizada (Tabelas 1 e 2).

A estimativa agrupada de sensibilidade do teste de anti-AChR para diagnóstico de MG ocular foi de 0,44 (IC95% 0,37-0,52) em estudos de coorte e de 0,66 (IC95% 0,63-0,69) em estudos de caso-controle. A análise agrupada da sensibilidade do anti-AChR para diagnóstico de MG generalizada foi de 0,96 (IC95% 0,93-0,99) em estudos de coorte e de 0,90 (IC95% 0,88-0,91) em estudos caso-controle. A especificidade para ambas as apresentações da doença (ocular ou generalizada) foi elevada independente do delineamento do estudo, variando de 0,98 (IC95% 0,95-1,00) a 0,99 (IC95% 0,98-1,00)¹¹.

Os estudos de avaliação de ENR incluídos na RS foram bastante heterogêneos em relação à escolha e ao número de pares de nervo-músculo avaliados, e isso deve ser considerado na interpretação das medidas sumarizadas de acurácia, que não foram calculadas separadamente de acordo com o delineamento. A análise agrupada da sensibilidade para diagnóstico de MG ocular e generalizada foi de 0,29 (IC95% 0,22-0,36) e 0,79 (IC95% 0,74-0,84), respectivamente. Estudos individuais relataram sensibilidade variando de 0,11 a 0,39 para diagnóstico de MG ocular, dependendo do número e localização dos estímulos. A sensibilidade para diagnóstico de MG generalizada também apresentou variação significativa (0,32 a 0,98). A especificidade agrupada foi elevada, tanto para MG ocular (0,94; IC95% 0,91-0,98) quanto para MG generalizada (0,97; IC95% 0,95-0,99), e não variou de forma significativa entre os estudos individuais¹¹.

Tabela 1. Acurácia dos testes no diagnóstico de MG ocular¹¹

Delineamento	anticorpos anti-AChR		ENR	
	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
Coorte	0,44 (0,37-0,52)	0,98 (0,95-1,00)	0,29 (0,22-0,36)	0,94 (0,91-0,98)
caso-controle	0,66 (0,63-0,69)	0,99 (0,98-1,00)		

Legenda: AChR: receptor de acetilcolina; CC: caso-controle; ENR: estimulação nervosa repetitiva; IC: intervalo de confiança; MG: miastenia *gravis*.

Tabela 2. Acurácia dos testes no diagnóstico de MG generalizada¹¹

Delineamento	anticorpos anti-AChR		ENR	
	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
Coorte	0,96 (0,93-0,99)	0,99 (0,97-1,00)	0,79 (0,74-0,84)	0,97 (0,95-0,99)
caso-controle	0,90 (0,88-0,91)	0,99 (0,98-1,00)		

Legenda: AChR: receptor de acetilcolina; CC: caso-controle; ENR: estimulação nervosa repetitiva; IC: intervalo de confiança; MG: miastenia *gravis*.

O estudo de coorte de **Witoonpanich R e cols (2011)**¹² teve como um de seus objetivos estimar a sensibilidade da ENR, da eletroneuromiografia de fibra única e da dosagem de anticorpo anti-AChR no diagnóstico de pacientes com MG ocular e generalizada. O estudo teve delineamento prospectivo e incluiu 112 pacientes com diagnóstico clínico de MG consecutivamente atendidos para realização de testes confirmatórios. Os pacientes foram agrupados de acordo com a apresentação ocular (n=42) ou generalizada (n=70) da doença, e todos foram submetidos aos três exames: ENR, eletroneuromiografia de fibra única e dosagem de anticorpo anti-AChR. Anticorpos anti-AChR foram detectados em 38% (16/42) do grupo com apresentação ocular e em 73% (51/70) do grupo com MG generalizada. Alterações no exame de ENR foram evidenciadas em 62% (26/42) dos pacientes com apresentação ocular, sendo que a maioria apresentou resposta anormal em 1 ou 2 músculos testados (81%; 21/26), e nenhum manifestou resposta anormal em todos os músculos avaliados. Em pacientes com MG generalizada,

evidenciou-se alteração no exame de ENR em 80% (56/70) da amostra, e houve variação do número de músculos acometidos, em um ou dois (14%; 8/56) ou até todos os músculos avaliados (52%; 29/56).

O estudo de coorte publicado por **Oh e cols (1992)**¹³ avaliou três testes diagnósticos (anticorpos anti-AChR, ENR e eletroneuromiografia de fibra única) em 120 pacientes com diagnóstico de MG estabelecido de acordo com a combinação de critérios clínicos e teste do edrofônio positivo ou resposta à neostigmina. A maioria da amostra (N=96) foi avaliada prospectivamente. Todos os pacientes apresentaram alteração em pelo menos um dos testes. A ENR realizada em músculos proximais e distais mostrou-se alterada em 76,6% e 61,6% dos pacientes, respectivamente, e os anticorpos anti-AChR estavam presentes em 73,3% da amostra. Houve diferença significativa na sensibilidade da ENR de músculo proximal em pacientes com MG ocular (45%) e em pacientes com MG generalizada (83%), e foi observado um aumento gradativo da sensibilidade de acordo com a gravidade da MG generalizada, variando de 55-76% em casos mais leves (grau IIA) a 100% em casos graves (grau IIC). Essas diferenças não foram observadas na dosagem de anti-AChR, que foi de 70% em MG ocular e de 74% em MG generalizada (sem variação clara de acordo com a gravidade). Em 32 pacientes com anti-AChR negativo, foi observada alteração de ENR em 65,9% (n=21) da amostra. Entre os 17 pacientes com ENR sem alteração, foi observada presença de anti-AChR em 60,7% (n=17) dos casos.

6.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade da RS de Benatar FP (2006)¹¹ foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2 e foi avaliada como alto risco de viés, ou seja, com qualidade metodológica criticamente baixa por apresentar falhas nos domínios críticos. A avaliação completa está descrita no Anexo 1.

A qualidade dos estudos de coorte^{12,13} incluídos neste relatório foi realizada através do QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*). Os estudos apresentaram baixo risco de viés e de aplicabilidade nos domínios 1 (seleção de pacientes), 2 (teste índice) e 4 (fluxo e tempo). O domínio 3 (padrão de referência), assim como a aplicabilidade foram classificados como incertos. A figura 2 demonstra a avaliação do risco de viés e o anexo 1 detalha a avaliação completa dos estudos.

Study	Risk of bias domains				Overall
	D1	D2	D3	D4	
Witoonpanich, 2011	+	+	-	+	+
Oh, 1992	+	+	-	+	+

Domains:
D1: Patient selection.
D2: Index test.
D3: Reference standard.
D4: Flow & timing.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos no relatório

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Premissas

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação do exame de dosagem de anticorpos anti-receptor de acetilcolina (anti-AChR) para diagnóstico de MG no SUS. A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional, para o diagnóstico dos pacientes a partir de 2021, no período de cinco anos seguintes à disponibilização do exame. Os parâmetros utilizados para a análise de impacto orçamentário foram: o custo do exame anti-AChR, os dados de incidência da doença na população, a acurácia do anti-AChR no diagnóstico das diferentes apresentações da doença, além do custo do eletroneuromiograma (ENMG), exame atualmente disponibilizado e amplamente utilizado no SUS para diagnóstico de MG.

Segundo orçamento realizado em hospital público, geral e universitário do Sul do Brasil, o exame anti-AChR possui custo de R\$ 86,20. Na análise de sensibilidade, foi considerada uma variação de 25% no custo: R\$ 64,65 a R\$ 107,75. Segundo o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (consulta em 23/10/2020), o procedimento 02.11.05.008-3 (ELETRONEUROMIOGRAMA - ENMG) tem um custo de R\$ 27,00.

Para estimar a incidência da doença na população brasileira foi utilizado o método epidemiológico, e foram considerados dados identificados na literatura de incidência de MG de 5 a 30 casos por milhão de habitantes por ano^{2,3}. Considerando que a condição acomete prioritariamente indivíduos adultos, foi utilizado o valor intermediário da incidência (17,5 casos por milhão de habitantes) na população brasileira com idade acima de 20 anos. Segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 70,78% da população tem idade igual ou superior a 20 anos, totalizando 149.277.785 indivíduos em 2019. Com base nessas premissas, estima-se que 2.612 indivíduos (17,5 casos por milhão de indivíduos adultos) podem desenvolver MG por ano. Como cenários alternativos, foram consideradas incidência de 5 casos por um milhão (746 indivíduos) e de 30 casos por um milhão de indivíduos da população adulta (4.478 indivíduos).

Considerando que a dosagem de anticorpos anti-AChR possui acurácia diagnóstica variada de acordo com a apresentação da doença (ocular ou generalizada), condição que pode levar à necessidade de exames eletroneuromiográficos adicionais, foi considerado que 20% da população apresentaria diagnóstico de MG ocular¹⁴. Como cenário alternativo, considerou-se que essa proporção seria de 50%.

Estima-se que todos os pacientes com suspeita diagnóstica de MG inicialmente fariam o exame anti-AChR. Assim, para a população inicial, foi considerada a diferença de custo do exame anti-AChR e da ENMG, opção atualmente disponibilizada no SUS para diagnóstico da doença. Como estimativa da acurácia diagnóstica do exame

anti-AChR, foram utilizados os dados aproximados de acordo com os achados dos estudos incluídos neste relatório: sensibilidade de 50% para MG ocular e 85% para MG generalizada. Assim, indivíduos com anti-AChR negativo (cerca de 50% da população com MG ocular; e 15% da população com MG generalizada) adicionalmente fariam o exame eletroneuromiográfico.

Para estimar a variação no número de pacientes no período de cinco anos, foi considerada a expectativa de crescimento populacional no Brasil no período, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): 1% ao ano.

As variáveis utilizadas na análise de impacto orçamentário estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Variáveis da análise de impacto orçamentário

VARIÁVEL	Caso base	Cenário alternativo
Custo do exame anti-AChR	R\$ 86,20	R\$ 64,65 e R\$ 107,75
Custo do exame ENMG	R\$ 27,00	--
População inicial	2.612 indivíduos	746 e 4.478 indivíduos
Apresentação da doença	20% MG ocular / 80% MG generalizada	50% MG ocular / 50% MG generalizada
Sensibilidade do exame anti-AChR	50% para MG ocular / 85% para MG generalizada	--

7.2 Resultados

O resultado principal da análise de impacto orçamentário pode ser visto na Tabela 4. Foram consideradas as variáveis fixas do cenário base, com variação apenas do crescimento populacional a cada ano. O custo adicional da incorporação do anti-AChR foi próximo a R\$ 155.000,00 por ano, com cumulativo em cinco anos próximo a R\$ 788.000,00. Considerando que a sensibilidade do exame não é de 100%, uma parcela da população terá necessidade de realização de ENMG adicional, o que implica em aproximadamente R\$ 15.000,00 a mais por ano. O custo total para diagnóstico de MG foi de aproximadamente R\$ 170.000,00 por ano, totalizando cerca de R\$ 867.000,00 no período de cinco anos.

Tabela 4. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis - CENÁRIO BASE

Ano	Custo adicional do anti-AChR (todos indivíduos)	Custo de ENMG adicional (indivíduos com anti-AChR negativo)	Custo TOTAL
2021	R\$ 154.630,40	R\$ 15.515,28	R\$ 170.145,68
2022	R\$ 156.176,70	R\$ 15.670,43	R\$ 171.847,14
2023	R\$ 157.738,47	R\$ 15.827,14	R\$ 173.565,61

2024	R\$ 159.315,86	R\$ 15.985,41	R\$ 175.301,26
2025	R\$ 160.909,01	R\$ 16.145,26	R\$ 177.054,28
TOTAL	R\$ 788.770,45	R\$ 79.143,52	R\$ 867.913,97

As tabelas seguintes (tabelas 5, 6 e 7) relatam o resultado da análise de sensibilidade pormenorizada, variando apenas um elemento da análise, e mantendo os outros parâmetros com os valores do caso base. A variável que mais impactou na variação de custo total foi a população inicial candidata à realização dos exames diagnósticos, chegando, no cenário mais pessimista, a superar R\$ 1,48 milhões no período de cinco anos.

Tabela 5. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – CUSTO DO EXAME

Ano	Análise de sensibilidade – cenários								
	Caso base (anti-AChR R\$86,20)			Conservador (anti-AChR R\$64,65)			Arrojado (anti-AChR R\$ 107,75)		
	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL
2021	R\$ 154.630,40	R\$ 15.515,28	R\$ 170.145,68	R\$ 98.341,80	R\$ 15.515,28	R\$ 113.857,08	R\$ 210.919,00	R\$ 15.515,28	R\$ 226.434,28
2022	R\$ 156.176,70	R\$ 15.670,43	R\$ 171.847,14	R\$ 99.325,22	R\$ 15.670,43	R\$ 114.995,65	R\$ 213.028,19	R\$ 15.670,43	R\$ 228.698,62
2023	R\$ 157.738,47	R\$ 15.827,14	R\$ 173.565,61	R\$ 100.318,47	R\$ 15.827,14	R\$ 116.145,61	R\$ 215.158,47	R\$ 15.827,14	R\$ 230.985,61
2024	R\$ 159.315,86	R\$ 15.985,41	R\$ 175.301,26	R\$ 101.321,65	R\$ 15.985,41	R\$ 117.307,06	R\$ 217.310,06	R\$ 15.985,41	R\$ 233.295,47
2025	R\$ 160.909,01	R\$ 16.145,26	R\$ 177.054,28	R\$ 102.334,87	R\$ 16.145,26	R\$ 118.480,13	R\$ 219.483,16	R\$ 16.145,26	R\$ 235.628,42
TOTAL	R\$ 788.770,45	R\$ 79.143,52	R\$ 867.913,97	R\$ 501.642,01	R\$ 79.143,52	R\$ 580.785,54	R\$ 1.075.898,88	R\$ 79.143,52	R\$ 1.155.042,40

Tabela 6. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – POPULAÇÃO INICIAL

Ano	Análise de sensibilidade – cenários								
	Caso base (2.612 indivíduos)			Conservador (746 indivíduos)			Arrojado (4.478 indivíduos)		
	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL
2021	R\$ 154.630,40	R\$ 15.515,28	R\$ 170.145,68	R\$ 44.163,20	R\$ 4.431,24	R\$ 48.594,44	R\$ 265.097,60	R\$ 26.599,32	R\$ 291.696,92
2022	R\$ 156.176,70	R\$ 15.670,43	R\$ 171.847,14	R\$ 44.604,83	R\$ 4.475,55	R\$ 49.080,38	R\$ 267.748,58	R\$ 26.865,31	R\$ 294.613,89
2023	R\$ 157.738,47	R\$ 15.827,14	R\$ 173.565,61	R\$ 45.050,88	R\$ 4.520,31	R\$ 49.571,19	R\$ 270.426,06	R\$ 27.133,97	R\$ 297.560,03
2024	R\$ 159.315,86	R\$ 15.985,41	R\$ 175.301,26	R\$ 45.501,39	R\$ 4.565,51	R\$ 50.066,90	R\$ 273.130,32	R\$ 27.405,31	R\$ 300.535,63
2025	R\$ 160.909,01	R\$ 16.145,26	R\$ 177.054,28	R\$ 45.956,40	R\$ 4.611,17	R\$ 50.567,57	R\$ 275.861,63	R\$ 27.679,36	R\$ 303.540,98
TOTAL	R\$ 788.770,45	R\$ 79.143,52	R\$ 867.913,97	R\$ 225.276,70	R\$ 22.603,78	R\$ 247.880,48	R\$ 1.352.264,19	R\$ 135.683,26	R\$ 1.487.947,45

Tabela 7. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

Ano	Caso base (20% MG ocular / 80% MG generalizada)			Cenário alternativo (50% MG ocular/ 50% MG generalizada)		
	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL
2021	R\$ 154.630,40	R\$ 15.515,28	R\$ 170.145,68	R\$ 154.630,40	R\$ 22.920,30	R\$ 177.550,70
2022	R\$ 156.176,70	R\$ 15.670,43	R\$ 171.847,14	R\$ 156.176,70	R\$ 23.149,50	R\$ 179.326,21
2023	R\$ 157.738,47	R\$ 15.827,14	R\$ 173.565,61	R\$ 157.738,47	R\$ 23.381,00	R\$ 181.119,47
2024	R\$ 159.315,86	R\$ 15.985,41	R\$ 175.301,26	R\$ 159.315,86	R\$ 23.614,81	R\$ 182.930,66
2025	R\$ 160.909,01	R\$ 16.145,26	R\$ 177.054,28	R\$ 160.909,01	R\$ 23.850,96	R\$ 184.759,97
TOTAL	R\$ 788.770,45	R\$ 79.143,52	R\$ 867.913,97	R\$ 788.770,45	R\$ 116.916,57	R\$ 905.687,01

As análises nos cenários alternativos mais pessimistas e otimistas (tabela 8), incluindo os valores extremos de todas as variáveis, evidenciam um custo cumulativo total próximo a R\$ 165.000,00 no cenário conservador e de mais R\$ 2 milhões no cenário mais pessimista, no período de cinco anos.

Tabela 8. Análise do impacto orçamentário da incorporação do exame anti-AChR para diagnóstico de Miastenia Gravis com análise de sensibilidade – CENÁRIOS ALTERNATIVOS CONSERVADOR E ARROJADO

Ano	Análise de sensibilidade – cenários								
	Caso base			Conservador			Arrojado		
	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL	Anti-AChR	ENMG adicional	Custo TOTAL
2021	R\$ 154.630,40	R\$ 15.515,28	R\$ 170.145,68	R\$ 28.086,90	R\$ 4.431,24	R\$ 32.518,14	R\$ 361.598,50	R\$ 39.294,45	R\$ 400.892,95
2022	R\$ 156.176,70	R\$ 15.670,43	R\$ 171.847,14	R\$ 28.367,77	R\$ 4.475,55	R\$ 32.843,32	R\$ 365.214,49	R\$ 39.687,39	R\$ 404.901,88
2023	R\$ 157.738,47	R\$ 15.827,14	R\$ 173.565,61	R\$ 28.651,45	R\$ 4.520,31	R\$ 33.171,75	R\$ 368.866,63	R\$ 40.084,27	R\$ 408.950,90
2024	R\$ 159.315,86	R\$ 15.985,41	R\$ 175.301,26	R\$ 28.937,96	R\$ 4.565,51	R\$ 33.503,47	R\$ 372.555,30	R\$ 40.485,11	R\$ 413.040,41
2025	R\$ 160.909,01	R\$ 16.145,26	R\$ 177.054,28	R\$ 29.227,34	R\$ 4.611,17	R\$ 33.838,51	R\$ 376.280,85	R\$ 40.889,96	R\$ 417.170,81
TOTAL	R\$ 788.770,45	R\$ 79.143,52	R\$ 867.913,97	R\$ 143.271,42	R\$ 22.603,78	R\$ 165.875,20	R\$ 1.844.515,76	R\$ 200.441,19	R\$ 2.044.956,95

7.3 LIMITAÇÕES

Uma das incertezas em relação à análise de impacto orçamentário está relacionada ao custo estimado para realização do exame. Foi utilizado o valor de compra de um hospital universitário, e efetuada uma variação de 25% deste valor, visando calcular o impacto em cenários alternativos. No entanto, a partir da incorporação do exame no âmbito do SUS, a aquisição dos insumos ocorrerá em maior volume, podendo resultar em redução ainda maior do valor unitário do exame, o que levaria a uma redução no impacto orçamentário incremental calculado.

Outra incerteza consiste na dificuldade de mensurar o impacto da incorporação do exame na redução de custo de outros exames diagnósticos desnecessários, como biópsia muscular, ressonância magnética, entre outros. Além disso, estima-se que o diagnóstico precoce oportunizado pela incorporação do exame de anti-AChR reduzirá a ocorrência de complicações graves da MG, como crises miastênicas, que demandam intervenções de alto custo como internação em unidades de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica, plasmaférese e/ou imunoglobulina humana. Pela dificuldade em estimar o impacto nessas variáveis, elas não foram consideradas na análise.

Em face das limitações apresentadas, deve-se considerar a possibilidade de que o cálculo do impacto orçamentário esteja superestimado.

8. RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS E OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações sobre o uso do exame anti-AChR para diagnóstico de MG por outras agências de ATS. Não foram encontradas avaliações nos órgãos NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Canadá), SMC (*Scottish Medicines Consortium* – Escócia), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

Segundo *guideline* da Associação Britânica de Neurologistas, a dosagem sérica dos anticorpos anti-AChR é a primeira linha de investigação de MG em pacientes não urgentes, seguido da dosagem sérica de anti-MuSK em pacientes negativos para anti-AChR. Estudos neurofisiológicos são recomendados para auxílio na definição diagnóstica em pacientes soronegativos com suspeita de MG, e devem ser realizados por profissional experiente em MG. Estimulação nervosa repetitiva é o teste inicialmente recomendado; e quando negativo, considerar eletroneuromiografia de fibra única. Ressonância magnética cerebral e teste do edrofônio são recomendados em situações específicas. Avaliação da função tireoidiana e o escaneamento do timo são recomendados a todos os pacientes¹⁵.

De acordo com *guideline* publicado pelo projeto EURO Myasthenia¹⁶, o diagnóstico de MG é feito com base na avaliação clínica e confirmado por pelo menos um teste farmacológico, eletrofisiológico ou sorológico. Estudos de imagem são essenciais na identificação de timomas. De maneira geral, o diagnóstico é firmado com base na história clínica e exame físico, e na presença de anticorpos anti-AChR ou de anti-MuSK. Estimulação nervosa

repetitiva com evidência de decremento e, eventualmente, eletroneuromiografia de fibra única, podem ser necessárias para diagnóstico. Salienta que exames eletrofisiológicos podem não evidenciar anormalidades claras em pacientes com MG com anticorpo anti-MuSK, no entanto, podem ser úteis na monitorização da resposta ao tratamento. Assim, se disponíveis, devem ser realizados pois são geralmente úteis e fornecem um bom suporte na definição diagnóstica, além de possivelmente auxiliarem na avaliação da resposta terapêutica. Em pacientes com suspeita clínica de MG, e provas sorológicas e eletrofisiológicas negativas, recomenda-se teste terapêutico.

Segundo *guideline* elaborado pelas Sociedades de Neurologia do Japão¹⁷, o diagnóstico de MG é estabelecido quando uma das seguintes condições é atendida:

- a) presença de um ou mais sintomas clínicos pré-determinados e positividade para um anticorpo (anti-AChR ou anti-MuSK); ou
- b) presença de um ou mais sintomas clínicos pré-determinados e pelo menos um teste positivo: fadigabilidade das pálpebras; teste do gelo; teste do edrofônio; estimulação nervosa repetitiva; ou eletroneuromiografia de fibra única.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dosagem de anticorpos anti-AChR é um exame confirmatório essencial para diagnóstico de MG. De maneira geral, os estudos evidenciam sensibilidade superior à ENR tanto no diagnóstico da forma ocular quanto generalizada da doença, com elevada especificidade. Os estudos de ENR foram heterogêneos, e evidenciaram diferentes níveis de acurácia de acordo com o número e localização dos estímulos avaliados, o que não ocorre no cenário da dosagem de anticorpos. Diretrizes internacionais recomendam o exame como etapa inicial no diagnóstico da doença. As avaliações do risco de viés dos estudos incluídos demonstraram alto risco de viés para a RS e baixo risco para a maioria dos domínios avaliados nos estudos de coorte.

O custo adicional da incorporação do anti-AChR no cenário base foi próximo a R\$ 155.000,00 por ano, com cumulativo em cinco anos próximo a R\$ 788.000,00. Considerando que a sensibilidade do exame não é de 100%, uma parcela da população terá necessidade de realização de ENMG adicional, o que implica em aproximadamente mais R\$ 15.000,00 por ano. Portanto, o custo total para incorporação do exame de dosagem de anticorpos anti-AChR para diagnóstico de MG foi estimado em aproximadamente R\$ 170.000,00 por ano, totalizando cerca de R\$ 867.000,00 no período de cinco anos.

10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 93ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do exame de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina para diagnóstico da Miastenia *Gravis* no SUS.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) o exame de avaliação de anticorpos anti-AChR possui uma maior sensibilidade diagnóstica em comparação ao exame eletroneuromiográfico; II) a eletroneuromiografia é um exame demorado e requer um treinamento específico para sua realização. Consequentemente, o tratamento precoce da miastenia *gravis* poderia ser comprometido.

11. REFERÊNCIAS

- 1 Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, nd Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018;36(2):253-60.
- 2 McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):171-83.
- 3 Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46.
- 4 Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24:17-20.
- 5 Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141-9.
- 6 Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001;357(9274):2122-8.
- 7 Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):311-37.
- 8 Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
- 9 Martinez Torre S, Gomez Molinero I, Martinez Giron R. [An update on myasthenia gravis]. *Semergen*. 2018;44(5):351-4.
- 10 Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol*. 2016;36(5):419-24
- 11 Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006 Jul;16(7):459-67.
- 12 Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clin Neurophysiol*. 2011 Sep;122(9):1873-7.
- 13 Oh S J, Kim DE, Kuruoglu R et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1992 Jun;15(6):720-4.
- 14 Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: a review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38:497-537
- 15 Sussman J, Farrugia ME, Maddison P et al. *Pract Neurol* 2015;15:199–206.
- 16 Guideline EURO Myasthenia. Disponível em <https://www.myastheniagravis.cz/images/guidelines-euomyasthenia.pdf>. Acesso em 14 de outubro de 2020.
- 17 Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 6 (2015) 21–31.

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 –AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

Avaliação da revisão sistemática incluída através da ferramenta AMSTAR-2

Estudo: Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2006 Jul;16(7):459-67

CRITÉRIOS AMSTAR 2	Avaliação
1. A perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	SIM
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo? *	PARCIALMENTE SIM
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	SIM
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura? *	NÃO
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	NÃO
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	NÃO
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? *	NÃO
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	NÃO
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão? *	NÃO
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? *	NÃO
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da qualidade metodológica dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	NÃO
13. Os autores da revisão foram responsáveis pela análise da qualidade metodológica dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? *	SIM
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para a discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	NÃO
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? *	NÃO
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	NÃO

Legenda: * Domínio crítico

Avaliação dos estudos primários através da ferramenta QUADAS-2

Estudo: Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. Clin Neurophysiol. 2011 Sep;122(9):1873-7.

DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES

A) Risco de vieses

Descrever método de seleção de pacientes:

Os pacientes foram selecionados consecutivamente à medida que eram enviados para os testes para confirmar o diagnóstico clínico entre maio de 2005 e janeiro de 2009

- Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos?

Sim / Não / Pouco Claro

- Um desenho de caso-controle foi evitado?

Sim / Não / Pouco Claro

- O estudo evitou exclusões inadequadas?

Sim / Não / Pouco Claro

Poderia a seleção de pacientes ter introduzido viés?

RISCO: Baixo / Alto / Pouco Claro

B) Preocupações com a aplicabilidade

Descrever os pacientes incluídos (teste prévio, apresentação, uso pretendido do teste de índice e configuração):

Os pacientes foram incluídos apenas se:

(1) eles fossem diagnosticados como MG com base na presença de uma ou mais das características clínicas comuns, incluindo queda da pálpebra, visão dupla, dificuldade em engolir e fraqueza dos membros proximais com ou sem história de fadigabilidade e

(2) eles não haviam tomado quaisquer medicamentos imunossupressores antes dos testes eletrofisiológicos ou coleta de sangue para o exame de anti-Ach.

Existe preocupação de que os pacientes incluídos não correspondam à pergunta da revisão?

PREOCUPAÇÃO: Baixa / Alta / Pouco Claro

DOMÍNIO 2 - TESTE ÍNDICE

A) Risco de vieses

Descrever o teste índice e como ele foi conduzido e interpretado:

Uma amostra de sangue foi coletada de cada paciente para o teste Anti-Ach ao mesmo tempo que os testes eletrofisiológicos na maioria dos pacientes. Alguns pacientes tiveram coleta de sangue antes dos testes

eletrofisiológicos e o intervalo mais longo entre os dois testes foi de 2 semanas. Anti-Ach foi detectado por um ensaio de receptor de rádio de IBL (*Immuno Biological Laboratories*). Títulos de anticorpos > 0,40 nmol / L foram considerados positivos e indicativos de miastenia gravis.

- Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?

Sim / Não / **Pouco Claro**

- Se um limite foi usado, ele foi pré-especificado?

Sim / Não / Pouco Claro

Poderia a condução ou interpretação do teste índice ter introduzido viés?

RISCO: Baixo / Alto / Pouco Claro

B) Preocupações com a aplicabilidade

Há preocupação de que o teste índice, sua conduta ou interpretação sejam diferentes da questão da revisão?

PREOCUPAÇÃO: Baixa / Alta / Pouco Claro

DOMÍNIO 3 - PADRÃO DE REFERÊNCIA

A) Risco de vieses

Descreva o padrão de referência e como ele foi conduzido e interpretado:

Pacientes foram diagnosticados com base na presença de uma ou mais das características clínicas comuns, incluindo queda da pálpebra, visão dupla, dificuldade em engolir e fraqueza dos membros proximais com ou sem histórico de fatigabilidade;

Doenças associadas ajudaram a apoiar o diagnóstico, por ex. uma história de hipertireoidismo. Um teste de edrofônio positivo confirmou o diagnóstico, mas um teste negativo não o excluiu. Se não houvesse nenhum sintoma ou sinal de fatigabilidade, uma resposta subsequente a um inibidor da colinesterase (piridostigmina) ou medicamentos imunossupressores era necessária para confirmar o diagnóstico

- É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição da doença?

Sim / **Não** / Pouco Claro

- Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?

Sim / Não / Pouco Claro

O padrão de referência, sua conduta ou interpretação podem ter introduzido um viés?

RISCO: Baixo / Alto / **Pouco Claro**

B) Preocupações com a aplicabilidade

Existe a preocupação de que a condição da doença definida pelo padrão de referência não corresponda à pergunta de revisão?

PREOCUPAÇÃO: Baixa / Alta / **Pouco Claro**

DOMÍNIO 4 - FLUXO E TEMPO

A) Risco de viés

Descreva os pacientes que não receberam os testes índice e/ou padrão de referência ou que foram excluídos da tabela 2x2 (consulte o diagrama de fluxo):

Não apresentado diagrama de fluxo. Todos os pacientes (n 112) foram submetidos aos testes.

Descreva o intervalo de tempo e quaisquer intervenções entre os testes índice e padrão de referência:

Não informado. A dosagem do anticorpo e exames eletroneuromiográficos foram feitos ao mesmo momento, mas não há descrição de quanto tempo após avaliação clínica (padrão referência) os exames foram feitos.

- Houve um intervalo apropriado entre o teste índice e o padrão de referência?

Sim / Não / **Pouco Claro**

- Todos os pacientes receberam um padrão de referência?

Sim / Não / Pouco Claro

- Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?

Sim / Não / Pouco Claro

- Todos os pacientes foram incluídos na análise?

Sim / Não / Pouco Claro

O fluxo do paciente poderia ter introduzido um viés?

RISCO: Baixo / Alto / Pouco Claro

Estudo: Oh S J, Kim DE, Kuruoglu R et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. Muscle Nerve. 1992 Jun;15(6):720-4.

DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES

A) Risco de vieses

Descrever método de seleção de pacientes:

O estudo é uma coorte de 120 pacientes com MG observado na clínica da Universidade do Alabama nos últimos 10 anos. Os últimos 96 pacientes foram estudados prospectivamente. Todos esses pacientes eram sintomáticos e apresentavam evidências objetivas de fraqueza no momento da avaliação.

- Foi uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes inscritos?

Sim / Não / Pouco Claro

- Um desenho de caso-controle foi evitado?

Sim / Não / Pouco Claro

- O estudo evitou exclusões inadequadas?

Sim / Não / Pouco Claro

Poderia a seleção de pacientes ter introduzido viés?

RISCO: Baixo / Alto / Pouco Claro

B) Preocupações com a aplicabilidade

Descrever os pacientes incluídos (teste prévio, apresentação, uso pretendido do teste de índice e configuração):

O diagnóstico de MG foi feito por uma combinação de características clínicas e responsividade positiva ao edrofônio ou neostigmina.

Existe preocupação de que os pacientes incluídos não correspondam à pergunta da revisão?

PREOCUPAÇÃO: Baixa / Alta / Pouco Claro

DOMÍNIO 2 - TESTE ÍNDICE

A) Risco de vieses

Descrever o teste índice e como ele foi conduzido e interpretado:

Os anticorpos anti-Ach foram testados seguindo o método de imunoprecipitação.

- Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?

Sim / Não / Pouco Claro

- Se um limite foi usado, ele foi pré-especificado?

Sim / Não / Pouco Claro

Poderia a condução ou interpretação do teste índice ter introduzido viés?

RISCO: Baixo / Alto / Pouco Claro

B) Preocupações com a aplicabilidade

Há preocupação de que o teste índice, sua conduta ou interpretação sejam diferentes da questão da revisão?

PREOCUPAÇÃO: Baixa / Alta / Pouco Claro

DOMÍNIO 3 - PADRÃO DE REFERÊNCIA

A) Risco de vieses

Descreva o padrão de referência e como ele foi conduzido e interpretado:

O diagnóstico de MG foi feito por uma combinação de características clínicas e responsividade positiva ao edrofônio ou neostigmina. A gravidade da MG foi graduada de acordo com a classificação de Osserman modificada no momento da avaliação: I, MG ocular; IIA, MG generalizada leve; IIB, MG generalizada moderada; e IIC, MG generalizada grave).

- É provável que o padrão de referência classifique corretamente a condição da doença?
Sim / **Não** / Pouco Claro
- Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?
Sim / Não / Pouco Claro

O padrão de referência, sua conduta ou interpretação podem ter introduzido um viés?

RISCO: Baixo / Alto / **Pouco Claro**

B) Preocupações com a aplicabilidade

Existe a preocupação de que a condição da doença definida pelo padrão de referência não corresponda à pergunta de revisão?

PREOCUPAÇÃO: Baixa / Alta / **Pouco Claro**

DOMÍNIO 4 - FLUXO E TEMPO

A) Risco de viés

Descreva os pacientes que não receberam os testes índice e/ou padrão de referência ou que foram excluídos da tabela 2x2 (consulte o diagrama de fluxo):

Não foi apresentado diagrama de fluxo. É informado que todos os pacientes foram submetidos aos 3 testes (anti-AChR, ENR e fibra única)

Descreva o intervalo de tempo e quaisquer intervenções entre os testes índice e padrão de referência:

Todos os pacientes foram submetidos aos 3 testes (anti-AChR, ENR e fibra única) em um período de 1 mês. Mas não diz o tempo desde o diagnóstico clínico ("padrão referência").

- Houve um intervalo apropriado entre o teste índice e o padrão de referência?

Sim / Não / **Pouco Claro**

- Todos os pacientes receberam um padrão de referência?

Sim / Não / Pouco Claro

- Os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?

Sim / Não / Pouco Claro

- Todos os pacientes foram incluídos na análise?

Sim / Não / Pouco Claro

O fluxo do paciente poderia ter introduzido um viés?

RISCO: Baixo / Alto / Pouco Claro

