



Relatório Branco sobre a Inclusão da Atrofia Muscular Espinhal no Rastreamento Neonatal

Coligação pelo Rastreamento Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal
Julho 2021

Sumário Executivo

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é a mais comum causa genética de mortalidade durante a infância, com uma incidência média de um em cada 6.000 a 10.000 nados vivos. (Markowitz, et al., 2012) Na sua forma mais comum e mais grave – a AME de tipo I – a perda de funções motoras acentua-se de forma rápida durante os primeiros meses de vida. Sem intervenção, estes doentes não desenvolvem o controlo da cabeça, nem a capacidade para se sentarem ou gatinharem, perdendo eventualmente a capacidade para a deglutição e necessitando de respiração assistida – os doentes com AME de tipo I têm uma taxa de mortalidade de 90% aos 24 meses de vida. (Park, et al., 2010)

Com o surgimento de novas terapias modificadoras da doença, algumas delas já aprovadas a nível europeu e português, o prognóstico dos doentes com esta patologia alterou-se. Os dados resultantes dos estudos clínicos demonstram que estas terapias apresentam maior eficácia na fase pré-sintomática, ou mal os primeiros sintomas se manifestem. (Dangouloff, et al., 2019)

A alteração de paradigma verificada com o surgimento das terapias modificadoras, e os dados que apontam para a sua maior eficácia quando aplicadas na fase pré-sintomática, levou ao surgimento de um movimento a nível europeu pelo rastreio neonatal da AME, e à realização de estudos-piloto nesse sentido (como por exemplo, o estudo que ocorreu em dois Estados da Federação Alemã e que concluiu favoravelmente em relação ao rastreio neonatal da AME). Em 2020, foi fundada a *European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy* – aliança europeia composta por associações que representam os doentes (quer a nível nacional como internacional, como são os casos da EURORDIS e da SMA Europe), instituições académicas, instituições governamentais, entre outras – com o objetivo de, através da cooperação com as várias entidades responsáveis, garantir que a AME esteja integrada nos programas de Rastreio Neonatal, de todos os países europeus, até 2025. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2020; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

O presente relatório pretende analisar e avaliar em que medida o Rastreio Neonatal é uma estratégia viável, benéfica e eficaz na gestão da AME, tanto em termos de impactos nos doentes, como nas suas respetivas famílias, Sistema de Saúde, e sociedade como um todo – tendo em conta cinco eixos:

1) Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce da Atrofia Muscular Espinhal

O diagnóstico precoce, e conseqüente tratamento, da Atrofia Muscular Espinhal é fundamental para alterar o prognóstico da doença.

- A AME é uma doença genética em que o momento de diagnóstico e início de tratamento é fundamental, sendo a “janela de oportunidade” em que as

terapias modificadoras existentes são mais eficazes – período pré-sintomático – é bastante curta. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

- Atualmente, verifica-se um atraso médio de diagnóstico entre as quatro semanas e os seis meses nos doentes com AME de tipo I, desde a manifestação dos sintomas. No caso da AME de tipo II, o atraso médio verificado é de 14,3 meses e, no caso da AME de tipo III, esse atraso médio é de 43,6 meses. (Lin, et al., 2015)
- Os resultados dos ensaios clínicos das terapias modificadoras já aprovadas demonstram impactos significativos, no desenvolvimento dos doentes, quando tratados em fase pré-sintomática e comparados com doentes tratados após a manifestação dos sintomas. (Dangouloff, et al., 2019)

2) Relevância do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal

O Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal é uma estratégia eficaz na identificação e diagnóstico precoce dos doentes, bem como para o aumento do conhecimento existente referente à doença.

- O Rastreio Neonatal tem como objetivo a identificação precoce de doentes em risco, abrindo assim caminho a uma intervenção mais célere, quer em termos de gestão de sintomas quer na prevenção dos mesmos. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)
- A universalidade dos programas de rastreio neonatal, o facto de disporem de uma estrutura operacional bem desenvolvida, e a aceitação geral por parte dos pais, configuram-nos numa estratégia eficaz para o diagnóstico pré-sintomático da AME. (Jędrzejowska, 2020)
- O Rastreio Neonatal da AME contribuirá para o acesso a informação mais precisa no que toca à taxa de incidência e prevalência, levando assim a um melhor planeamento e alocação dos recursos afetos à saúde e à gestão da AME. (Dangouloff, et al., 2019)
- Do ponto de vista pedagógico, o Rastreio Neonatal da AME contribuirá para o aumento do conhecimento geral dos pais e da sociedade como um todo em relação à doença. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)
- Em termos preventivos, o rastreio resultará no encaminhamento das famílias para consultas de aconselhamento genético, consultas estas particularmente relevantes por se tratar de uma doença com risco de repetição de 25% em futuras gravidezes. (Dangouloff, et al., 2019)

3) Custo-Efetividade do Rastreio Neonatal

A inclusão da Atrofia Muscular Espinhal no painel de doenças rastreadas é uma estratégia viável, desde que acautelados os eventuais impactos no Programa Nacional de Rastreio Neonatal.

- Tendo em consideração a estrutura operacional já montada e em funcionamento dos programas de rastreio neonatal, a inclusão da AME implicará, no máximo, pequenas adaptações às necessidades de testagem.
- São conhecidos tanto o custo económico adicional da realização do teste – que vai dos 3€ aos 5€ por teste realizado (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021) – como os custos com a confirmação de um novo caso positivo – um custo médio de 1.817€ PPC (ajustados à paridade do poder de compra). (Burgard, et al., 2012)
- Tendo em conta a informação referente aos estudos-piloto já realizados, é possível identificar os principais impactos operacionais da inclusão da AME no painel de doenças rastreadas, nomeadamente na agilização do consentimento informado e do encaminhamento dos doentes rastreados (e suas famílias) para as consultas de aconselhamento genético, centros de tratamento e eventual apoio psicológico. (Dangouloff, et al., 2019)

4) **Custo-Benefício de Rastrear e Tratar Precocemente**

Existe uma relação potencialmente positiva de custo-benefício para o Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal, e seu consequente tratamento precoce, para os doentes, famílias, Estado e sociedade como um todo.

- As terapias modificadoras já aprovadas comportam custos significativos, e não negligenciáveis, sendo necessária a análise dos custos com a doença ao longo da vida, bem como dos benefícios dos tratamentos e da sua aplicação precoce, para que se tomem decisões com base em informação fidedigna e completa. (Dangouloff, et al., 2019)
- As *análises de custo-utilidade* às terapias modificadoras existentes indicam que, no caso das doenças raras, e da AME em particular, devem ser tidos em conta fatores como a falta de alternativas eficazes, o impacto dos tratamentos em termos éticos e sociais, e o facto de apesar do elevado custo por doente, o impacto orçamental ser reduzido devido ao pequeno número de doentes afetados.
- Tendo em conta os modelos existentes para a realização de *análises de custo-utilidade* para o rastreio neonatal de doenças raras, uma *análise de custo-utilidade* publicada para o contexto dos EUA conclui que o cenário em que se realiza o rastreio neonatal e consequente tratamento é preferível a um cenário atual, em que os doentes são tratados após a manifestação dos sintomas. (Jalali, et al., 2020) Um outro estudo, realizado pela Universidade de Groningen para a realidade neerlandesa e ainda sem data de publicação, conclui no mesmo sentido, tendo quantificado os benefícios implícitos de se rastrear e tratar precocemente (como por exemplo, a mitigação da quebra de produtividade dos pais) e apurado o valor anual poupado pelo sistema de saúde face ao cenário atual.

- As *avaliações de custo-utilidade* para intervenções de saúde destinadas a doenças raras não se podem realizar com base em parâmetros (como por exemplo, o *limiar de custo-efetividade* – disponibilidade para pagar definida por cada país para intervenções de saúde) definidos para avaliar intervenções para doenças comuns, por esses parâmetros não possuírem a capacidade para avaliar todos os efeitos relevantes de uma nova intervenção de saúde, especialmente em termos de valor acrescentado para a sociedade. (Lakdawalla, et al., 2018)

5) Importância para as Famílias

O Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal, e subsequente tratamento dos doentes em fase pré-sintomática, altera a perspetiva das famílias em relação à doença e ao futuro, e diminui potenciais efeitos desestabilizadores da dinâmica familiar.

- O Rastreio Neonatal da AME permite que todos os recém-nascidos sejam rastreados à nascença, evitando possíveis atrasos no diagnóstico, que poderão ter por base uma menor capacidade dos pais em recorrer atempadamente a cuidados de saúde, ou menor acesso a informação que os leve a identificar essa necessidade, aquando da manifestação dos primeiros sintomas. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)
- A componente pedagógica é outra consequência importante do rastreio neonatal da AME, por permitir a consciencialização e preparação de todos os envolvidos no processo e assim se prevenir o desgaste psicológico inerente ao desconhecido. (Dangouloff, et al., 2019)
- O diagnóstico precoce comporta também impactos significativos no relacionamento entre pais e filhos – nomeadamente nos casos de manifestações mais tardias da doença e que não serão imediatamente alvo das terapias modificadoras (Glascock, et al., 2018), permite que os pais percebam melhor as limitações no desenvolvimento dos seus filhos, prevenindo assim o sentimento de culpa que poderão vir a sentir.
- Saber atempadamente permite que os pais organizem e ajustem as suas vidas, de forma a poderem responder da melhor forma à realidade da doença. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)
- O diagnóstico da AME é sempre uma experiência dolorosa para os doentes e para as suas respetivas famílias. No entanto, o cenário ideal para o receber será aquele que ocorre quando é possível evitar ou mitigar os danos da doença – especialmente quando comparado com o cenário em que a doença apenas começa a ser combatida depois de ocorrerem os primeiros danos, que são irreversíveis. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

- Inquéritos respondidos por doentes adultos com AME (de tipo II, III e IV), e por familiares de doentes no Reino Unido, demonstram que a maioria dos doentes (74,4%), bem como a maioria das famílias (70%), apoia a realização do rastreio neonatal da AME. (Boardman, et al., 2017; Boardman, et al., 2018)

Prefácio: Atrofia Muscular Espinhal – da Descoberta ao Tratamento

Sempre que a ciência avança, ainda que pouco, dá-se um passo enorme para toda a humanidade. Sempre que esses avanços se destinam a qualquer uma das mais de 7 000 doenças raras já identificadas, o mundo alimenta uma esperança renovada para quem sofre com elas e, também, para quem com elas convive.

A descoberta de novas pistas científicas, que conduzem a novos tratamentos, tem como objetivo principal o aumento da esperança de vida, ou de uma vida com mais qualidade. Sendo a SMA, mais conhecida em Portugal como Atrofia Muscular Espinhal (AME), sobretudo no seu tipo I, a primeira causa genética de morte infantil, em todo o mundo, importa traçar alguns caminhos para que essa tendência seja cada vez mais decrescente. Importa, ainda, impor uma confiança adicional às famílias onde a doença é sinalizada e diagnosticada.

O diagnóstico assume o papel principal em todo o processo. Cientes do seu valor, a APN e toda a comunidade científica, que têm acompanhado de muito perto toda a evolução e o aparecimento dos novos tratamentos, pretendem, agora, que estes doentes sejam detetados o mais precocemente possível. À semelhança do que vem acontecendo por toda a Europa, e um pouco por todo o mundo, muitas personalidades ligadas a todas as áreas da saúde, da genética, da investigação, do setor privado e social, entre muitas outras classes profissionais com interesse nesta temática, estão a juntar-se aos diversos movimentos, associações de doentes e outras ligações, que pretendem demonstrar as vantagens do rastreio neonatal, em todas as suas vertentes.

Porque queremos estar mais próximos de toda a comunidade internacional envolvida nos processos que, simultaneamente, decorrem em vários países, juntámo-nos à SMA Europe. No seio desta entidade, agregadora da grande maioria dos parceiros europeus que representam a SMA nasceu, nos últimos meses, a *European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy*. Com eles, acompanharemos e partilharemos dados importantes que permitirão uma abordagem e uma discussão mais alargada sobre os aspetos considerados mais relevantes, para a tomada de decisão e para o seu impacto.

Com vista à introdução da AME no Programa Nacional de Rastreio Neonatal, procurámos e juntámos neste trabalho, toda a informação relevante e aquela que, em nosso entender, poderia trazer alguns esclarecimentos adicionais ao processo científico. Para a debater, em sessões devidamente organizadas por temas, rodeámo-nos de um painel de personalidades que considerámos como, o melhor. Profissionais experientes e com uma carreira dedicada às questões principais da saúde e da área social, não quiseram deixar de dar o seu contributo, complementando a proposta já entregue no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge pela SPEDNM – Sociedade Portuguesa de Estudos em Doenças Neuromusculares.

Foram identificadas quase todas as questões que, à partida, são consideradas como mais delicadas. O tipo de teste a realizar, o elevado custo dos medicamentos, o consentimento informado, a formação de profissionais nos diversos Centros de Saúde, a informação a prestar aos pais, entre muitas outras que, abertamente, foram debatidas ao longo dos vários meses de trabalho, são algumas das preocupações que ficam claramente identificadas. No entanto, a relação desse custo com todos os benefícios alcançados em ganhos de saúde e

de qualidade de vida, para os doentes atingidos e para as suas famílias e, sobretudo, para as grandes unidades hospitalares onde, estes são tratados, é incomensurável.

Conscientes das dificuldades de apreciação e de aprovação de um processo desta natureza, e da conseqüente autorização legislativa para a introdução, em Portugal, de um projeto-piloto com esta complexidade, estamos certos da enorme vantagem que um diagnóstico pré sintomático desta natureza, que passará a ser oferecido à população, permitirá que, gradualmente, possamos abandonar a terrível taxa de mortalidade infantil, já referida.

A prevenção apresenta-se como uma necessidade.

Tratar, será cada vez mais, o melhor caminho.

Por fim, em nome de todas as pessoas afetadas pela AME, a APN agradece reconhecidamente a todos os intervenientes, o debate de ideias nas muitas e muito participadas reuniões. Um agradecimento particular à LOYAL ADVISORY que, de forma muito profissional e empenhada, produziu todos os resumos e organizou todo o processo que, queremos, renove a esperança de uma vida melhor a todos os atuais e futuros portadores de AME, independentemente do seu tipo.

Joaquim Brites

Presidente da APN – Associação Portuguesa de Neuromusculares

A Atrofia Muscular Espinhal na Primeira Pessoa

Refletir sobre a nossa existência e as nossas circunstâncias pode ser um profundo exercício de solidão.

A 5 de dezembro de 1982 nasceu a mais velha das filhas, dos netos e dos sobrinhos. Todos os corações colocados num ser que só aos 9 meses de idade dá pequenos sinais de pouca normalidade e a quem é diagnosticada Atrofia Muscular Espinhal de tipo II (AME). Da angústia e tristeza dos meus pais não vos posso falar, naturalmente, por não ter memória, mas posso dizer-vos que a coragem e a dedicação também podem ser genéticas. No entanto, sei do mais importante: nunca nada me esconderam, pelo que, quando tomei consciência da minha própria existência, já sabia que a AME moldaria a minha vida para sempre. Adaptar-me à fraqueza dos meus músculos foi e é uma constante na minha vida, como também é adaptar-me ao melhor que vive em mim, à minha independência, à minha resiliência, à minha profunda vontade de saber o que o amanhã trará. Esta adaptação constante é como um lembrete que algumas vezes nos mostra um quarto fechado sem luz.

Não tenhamos a ilusão de que não será a doença a definir-me, porque as suas vicissitudes têm implicações nas minhas decisões diárias e, sobretudo, sérias implicações num projeto de vida, a curto, médio ou longo(!) prazo. O desafio de um diagnóstico com AME começa, sem dúvida, nos pais. A forma como vão reagir vai certamente influenciar a nossa forma de encarar a vida com uma doença que nos mostra que vivemos entre a “espada e a parede” constantemente. Foram os meus pais que de forma natural nunca me excluíram de qualquer tipo de atividade. Desde a inclusão na família, nas atividades sociais e a quebra dos respetivos mitos, até chegar e permanecer no ensino. Ensinar-me que a AME nos molda a vida, porém não devemos permitir que a doença decida por nós. Viver com um diagnóstico de uma doença rara é uma constante adaptação diária, mas não deve ser uma resignação. Nunca. Posso viver com medo, com receios, com muitos “não!”, com muitos “não sei”, “não dá” ou “é impossível”, mas não viverei em algum deles. A doença está e existe em mim, mas o truque é permitir-me viver além, porque em mim também vive a alegria, o amor, a força e a coragem de ver e viver o que ainda está por vir, seja bom, mau ou apenas assim-assim.

Sempre me conheci com limitações. Primeiro um andar diferente, mais lento a evoluir para um deixar de andar, porque o cansaço e o esforço eram já em demasia, até passar para uma cadeira de rodas elétrica (CRE). Já antes, a equipa multidisciplinar que me acompanhava me queria colocar nas mãos uma cadeira de rodas manual, mas eu sabia que não me serviria, continuaria dependente para me movimentar, já que os meus braços não o conseguiriam fazer (ainda que na minha cabeça eu voasse!). Com 9 anos disse “não, não a vou levar para casa”. E não levei. Porém, depois de uma cirurgia à coluna e do seu tempo natural de recuperação, o passo natural foi conquistar a minha liberdade com a CRE. Mas a maior conquista até hoje, foi também a maior tristeza nas lágrimas da minha mãe e no treino de condução com o meu pai. Escolhi a minha primeira CRE no passeio à entrada da

ortopedia. Estas empresas que passam a fazer parte da nossa vida evoluíram, felizmente, de forma positiva, desde a formação à oferta.

Porém, é preciso ainda melhorar a resposta do Estado ao financiamento dos produtos de apoio. É urgente atentar que as doenças raras têm necessidades bastante específicas. É urgente aceitar que os raros existem. É preciso entender que a nossa vida não deve ser composta por lutas que nunca acabam. Haverá pouco desespero semelhante ao da espera do diferimento de um produto de apoio: é também dele que depende a nossa qualidade de vida. É neste diferimento que recai a nossa pouca, mas tão valiosa, “liberdade”. Nele cabem sonhos, nele cabe autonomia. Deste “simples”, mas burocrático, diferimento chegam os sorrisos nossos e dos nossos, o alívio nos braços, músculos e fibras dos que nos amparam, chega um voo que (desconfio) nem os pássaros tem, vem tempo, vem espaço para nós e para os que amamos, chega uma brisa que nos faz sonhar e dizer “sim”, “é possível”, “claro!”. Com ele vem uma esperança, uma acalmia cheia de vontades, uma curiosidade do que ainda está por vir. Deveremos continuar a aceitar que uma CRE seja entregue quando já não conseguimos verticalizar? Teremos de continuar a travar lutas para direitos consagrados?

Desde sempre que as terapias de reabilitação fazem parte da minha rotina. Fiz viagens de mais 60 km diários para fazer fisioterapia e hidroterapia durante anos seguidos. Tudo depois do horário escolar, estivesse sol ou trovoada, aquela era a clínica mais preparada para me receber. Sei bem das dores que ficavam e ficam em mim, das noites que dormi com talas ortopédicas ou colete para salvaguardar a minha coluna e conseqüente função respiratória. Sei bem que quando chegava a casa tinha os trabalhos de casa para cumprir, porque nisso não era diferente dos meus colegas. Sei bem de todas as vezes que as minhas irmãs ficaram entregues aos cuidados dos meus avós, porque a minha mãe não conseguia estar em todas as frentes. Sim, há um pai, mas um pai emigrante. Mesmo na altura em que ingressei no ensino superior e me mudei para outra cidade... a minha mãe foi comigo. As minhas irmãs? Novamente ao cuidado de outros. Sinto que foram abandonadas pela minha mãe por minha causa. E sim, há culpa em mim.

Não posso deixar de mencionar que tenho guardada uma memória fantasiada com mais de três décadas de um momento em que me levanto e naquele segundo não sinto peso, cansaço ou dor. Creio que é uma memória de conforto. Uma memória que me relembra que vou ter mesmo de voar, porque todos os que me rodeiam têm essa expectativa. Sempre senti que em mim foram colocadas as mais altas expectativas. É por isso que sinto que todos os meus esforços são a duplicar: é por mim, mas é mais pelos outros, os importantes e essenciais. Este voo não é possível sem o apoio constante de quem está comigo desde sempre. No meu caso, os meus pais e as minhas duas irmãs. Mas também é um voo que me traz frustração tantas vezes camuflada para não aumentar a ansiedade de quem nos ama. Cuidar de quem cuida. Não saberei nunca de que forma a minha doença condiciona a vida e as decisões das minhas irmãs, por exemplo. Sei que estão sempre presentes, mas

não sei a que custo, porque nunca me vão dizer. Há coisas que no amor não se dizem. Não sei quantas vezes saíram comigo contrariadas, não sei o que acontecerá quando os meus pais não puderem mais ser os meus principais cuidadores. Será legítimo colocar essa responsabilidade nas mãos das minhas irmãs? Será legítimo que a vida delas seja condicionada pela minha vida?

Não sei o que vai acontecer, apesar de o tentar adivinhar muitas vezes. Sei que a AME é imprevisível, mas também que tenho de estar sempre um passo à sua frente. Habituei-me a antecipar situações. Faz parte do processo de adaptação. Cresci a saber que um dia perdemos a marcha, noutro dia não levantamos o braço e que noutro dia nos vamos engasgar com uma migalha e ficar aflitos. Cresci, como já referi, a saber de tudo. Talvez, a infelicidade assim custe menos. Ainda assim, será sempre certo que viverei o tanto quanto conseguir, consciente que encaro as dificuldades com coragem, determinação, com desistências e lágrimas, mas jamais abdicarei de viver as alegrias e as minhas conquistas.

Ana Isabel Gonçalves

Vice-Presidente da APN – Associação Portuguesa de Neuromusculares

Índice

1. Introdução	13
2. Metodologia	14
3. Atrofia Muscular Espinhal	14
3.1. Manifestações Clínicas	15
3.2. Tratamentos e Acompanhamento dos Doentes	16
4. Rastreio Neonatal.....	18
4.1. Procedimento.....	18
4.2. Critérios para o Efetuar.....	19
4.3. Contexto Português	19
4.4. Contexto Europeu e Mundial	20
5. Proposição e 5 Eixos de Análise	21
5.1. Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce da Atrofia Muscular Espinhal	22
5.2. Relevância do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal.....	25
5.3. Custo-Efetividade do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal	27
5.4. Custo-Benefício de Rastrear e Tratar Precocemente.....	29
5.5. Importância para as Famílias	34
6. Conclusão.....	38
7. Ficha Técnica	39
8. Referências.....	40

1. Introdução

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é a mais comum causa genética de mortalidade durante a infância, com uma incidência média de um em cada 6.000 a 10.000 nados vivos. (Markowitz, et al., 2012) Na sua forma mais comum e mais grave – a AME de tipo I – a perda de funções motoras acentua-se de forma rápida durante os primeiros meses de vida. Sem intervenção, estes doentes não desenvolvem o controlo da cabeça, nem a capacidade para se sentarem ou gatinharem, perdendo eventualmente a capacidade para a deglutição e necessitando de respiração assistida – os doentes com AME de tipo I têm uma taxa de mortalidade de 90% aos 24 meses de vida. (Park, et al., 2010)

Com o surgimento de novas terapias modificadoras da doença, algumas delas já aprovadas a nível europeu e português, o prognóstico dos doentes com esta patologia alterou-se. Os dados resultantes dos estudos clínicos demonstram que estas terapias apresentam maior eficácia na fase pré-sintomática, ou mal os primeiros sintomas se manifestem. (Dangouloff, et al., 2019)

A alteração de paradigma verificada com o surgimento das terapias modificadoras, e os dados que apontam para a sua maior eficácia quando aplicadas na fase pré-sintomática, levou ao surgimento de um movimento a nível europeu pelo rastreio neonatal da AME, e à realização de estudos-piloto nesse sentido (como por exemplo, o estudo que ocorreu em dois Estados da Federação Alemã e que concluiu favoravelmente em relação ao rastreio neonatal da AME). Em 2020, foi fundada a *European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy* – aliança europeia composta por associações que representam os doentes (quer a nível nacional como internacional, como são os casos da EURORDIS e da SMA Europe), instituições académicas, instituições governamentais, entre outras – com o objetivo de, através da cooperação com as várias entidades responsáveis, garantir que a AME esteja integrada nos programas de Rastreio Neonatal, de todos os países europeus, até 2025. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2020; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

O presente relatório pretende analisar e avaliar em que medida o Rastreio Neonatal é uma estratégia viável, benéfica e eficaz na gestão da AME, tanto em termos de impactos nos doentes, como nas suas respetivas famílias, sistema de saúde, e sociedade como um todo. Desta forma, o relatório suportar-se-á em cinco principais eixos de análise, a saber:

- 1) Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce da Atrofia Muscular Espinhal**
– *O diagnóstico precoce, e consequente tratamento, da Atrofia Muscular Espinhal é fundamental para alterar o prognóstico da doença.*
- 2) Relevância do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal** – *O Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal é uma estratégia eficaz na identificação e*

diagnóstico precoce dos doentes, bem como para o aumento do conhecimento existente referente à doença.

- 3) Custo-Efetividade do Rastreio neonatal** – *A inclusão da Atrofia Muscular Espinhal no painel de doenças rastreadas é uma estratégia viável, desde que acautelados os eventuais impactos no Programa Nacional de Rastreio Neonatal.*
- 4) Custo-benefício de Rastrear e Tratar Precocemente** – *Existe uma relação potencialmente positiva de custo-benefício para o Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal, e seu consequente tratamento precoce, para os doentes, famílias, Estado e sociedade como um todo.*
- 5) Importância para as Famílias** – *O Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal, e subsequente tratamento dos doentes em fase pré-sintomática, altera a perspetiva das famílias em relação à doença e ao futuro, e diminui potenciais efeitos desestabilizadores da dinâmica familiar.*

2. Metodologia

O presente relatório foi elaborado tendo por base o contributo de especialistas das mais diversas áreas do saber – Pediatria, Neurologia, Neuropediatria, Neonatologia, Genética Humana, nomeadamente Genética Médica e Genética Laboratorial, Bioética, e Bem-Estar Infantil – bem como um longo trabalho de pesquisa e compilação de informação de publicações científicas. O processo estruturou-se em três fases, entre os meses de dezembro de 2020 e maio de 2021, a saber:

- 1) Reuniões individuais com especialistas, que serviram para recolher o parecer de cada um sobre o tema;
- 2) Revisão de literatura, que permitiu recolher informação para dar respostas às questões identificadas;
- 3) Reuniões do grupo de trabalho [quatro, entre janeiro e maio de 2021], onde se discutiram os Eixos de Análise que suportarão a relevância da inclusão da AME no Rastreio Neonatal.

3. Atrofia Muscular Espinhal

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é a doença genética que causa maior mortalidade durante a infância, sendo caracterizada clinicamente pela perda progressiva dos neurónios motores da medula espinhal, o que resulta em grave hipotonia, progressiva atrofia dos músculos esqueléticos e crescente fraqueza muscular generalizada que, na sua forma mais grave, leva à morte antes dos dois anos. É uma doença de transmissão autossómica recessiva causada por deleção ou mutação, em homozigotia, do gene *SMN1* (*Survival Motor Neuron*

1). O seu fenótipo é modificado por outros genes, sendo o mais importante o *SMN2*, cujo número de cópias é o maior determinante, ou modificador, da gravidade da doença. (Lunn, et al., 2008) A prevalência calculada é de um doente em cada 6000 a 10.000 nados vivos e estima-se que deverão existir um a dois portadores saudáveis por cada 100 indivíduos. (Markowitz, et al., 2012)

3.1. Manifestações Clínicas

As formas mais comuns de AME dividem-se na literatura em quatro tipos clínicos, com base na idade do doente aquando da manifestação dos sintomas, e das funções motoras atingidas: a) Tipo I – manifestação mais grave e precoce da doença; b) Tipo II – manifestação em idade intermédia; c) Tipo III – manifestação leve e mais tardia; e d) Tipo IV – manifestação na idade adulta. (Russman, 2007) A generalidade dos especialistas tende a definir o tipo de manifestação clínica, de acordo com o nível de função motora atingida pelo doente – exemplo: sentar-se, caminhar. (**Ver tabela 1**)

Tabela 1 – Classificação clínica da Atrofia Muscular Espinhal

Tipo AME	Nº OMIM	Idade da manifestação	Função motora máxima atingida	Idade média de morte
I	253300	<6 meses	Não adquirem a capacidade de sentar	<2 anos
II	253550	6–18 meses	Sentar-se de forma independente	>2 anos
III	253400	>18 meses	Manter-se em pé e caminhar	Idade Adulta
IV	271150	Idade Adulta (2ª ou 3ª década)	Caminhar durante idade adulta	Idade Adulta

Fonte: OMIM Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®)

A AME de tipo I (também conhecida como doença de Werdnig-Hoffmann) é a forma mais comum e grave, sendo diagnosticada a aproximadamente 60% dos doentes. (Verhaart, et al., 2017) Manifesta-se antes dos seis meses de idade e, em 90% dos casos, resulta na morte dos doentes antes de completarem dois anos de idade. Afeta o desenvolvimento de etapas motoras dos doentes, com os doentes a perderem o controlo sobre a sustentação e outros movimentos da cabeça, não tendo a capacidade para se sentar sem suporte, e sofrendo uma diminuição na capacidade de sucção, deglutição e proteção das vias respiratórias, aumentando o risco de pneumonia por aspiração e levando, inevitavelmente, à insuficiência respiratória – causa habitual de morbilidade e mortalidade em doentes com AME de tipo I. (Lunn, et al., 2008)

A AME de tipo II é a forma intermédia, em termos de gravidade dos sintomas, que se manifestam entre os sete e os 18 meses de idade. Os doentes têm a capacidade para se manterem sentados sem apoio, com alguns a conseguirem até manter-se de pé com a ajuda de talas que suportam as pernas, mas sem conseguirem andar de forma independente, e desenvolvem uma escoliose grave e progressiva. A deglutição fraca e a diminuta massa muscular tendem a impedir que os doentes ganhem peso. Poderão surgir dificuldades

respiratórias, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte nos doentes com tipo II, normalmente durante a fase da adolescência. (Lunn, et al., 2008)

Doentes com o AME de tipo III (também conhecida como doença de Kugelberg-Welander) atingem tipicamente todos os marcos motores importantes, tal como caminhar independentemente. Alguns perdem a marcha e necessitam da assistência de uma cadeira de rodas durante a infância, outros mantêm a capacidade para caminhar de forma independente e desenvolvem vidas produtivas, apenas com algumas manifestações menores de fraqueza muscular. (Lunn, et al., 2008)

Por fim, doentes com o tipo IV tipicamente veem os seus sintomas manifestarem-se entre a segunda e terceira década, com uma manifestação mais leve em termos de deficiência motora, sem quaisquer problemas respiratórios ou nutricionais, permitindo aos pacientes que continuem a caminhar durante a vida adulta. (Lunn, et al., 2008)

O prognóstico de sobrevivência em cada um dos tipos acima descritos, em última instância, está dependente do envolvimento dos músculos respiratórios, e não apenas do grau de fraqueza dos músculos esqueléticos, apesar de muitas vezes ocorrerem em paralelo. A avaliação clínica de cada caso mostra-se fundamental, de modo a aferir quanto à gravidade e ao potencial prognóstico, tanto funcional como vital, seguindo-se uma gestão individualizada e multidisciplinar de cada doente.

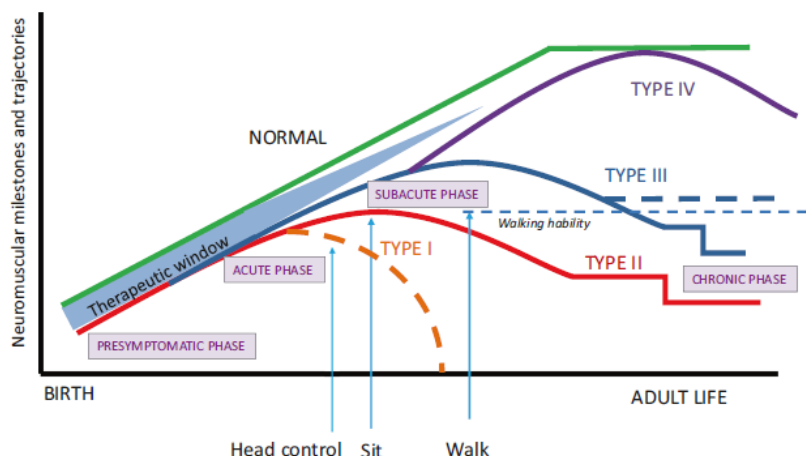
3.2. Tratamentos e Acompanhamento dos Doentes

O tratamento e acompanhamento clínico dos doentes com AME avançou significativamente ao longo das últimas duas décadas. Isso deveu-se, sobretudo, à melhoria das medidas proativas e multidisciplinares de cuidados-padrão, com o objetivo de minimizar o atraso do diagnóstico para intervenção precoce e otimizar a qualidade de vida e a funcionalidade independente, e ao desenvolvimento de terapias farmacológicas inovadoras. (Serra-Juhe, et al., 2019; Mercuri, et al., 2018)

As medidas de suporte e cuidados-padrão aos doentes incluem, sobretudo, fisioterapia, auxílio respiratório e suporte nutricional. No entanto, estas medidas não modificam a progressão natural da doença. Como consequência, sem tratamento, os doentes de tipo I veem as suas funções motoras deteriorar-se, e tornam-se cada vez mais dependentes de ventiladores, até ao final da vida. Nas manifestações menos graves, os doentes chegam a atingir uma estabilidade na sua trajetória motora, só mais tarde se observando o declínio das suas funções (como se pode observar pela **Figura 1**).

Figura 1 – Trajetórias motoras, desde a nascença, em todos os tipos de AME. A linha tracejada laranja representa a fase em que os doentes necessitam de intervenção

respiratória. A linha a tracejado grosso azul representa os casos de tipo III que mantêm a capacidade de marcha.



Fonte: Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review (Verhaart, et al., 2017)

O prognóstico da doença e as próprias perspetivas dos doentes alteram-se com o surgimento das terapêuticas inovadoras, específicas para o tratamento da AME – com os resultados a demonstrarem que, impedindo a morte neuronal, alteram a evolução natural da doença, diminuindo drasticamente a taxa de mortalidade, resultando num aumento significativo na qualidade de vida dos doentes. (Dangouloff, et al., 2019)

Existem três terapias modificadoras da doença disponíveis para os doentes com AME, estando o *oligonucleotídeo antisense nusinersen* aprovado e a ser participado em Portugal (Infarmed; Administração Central do Sistema de Saúde, 2019), e tanto a terapia de substituição genética por *onasemnogene abeparvovec* como do *risdiplam* já aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency, 2020; European Medicines Agency, 2021). Resultados encorajadores, das fases II e III de ensaios clínicos, apontam para a probabilidade do surgimento de outras opções terapêuticas, num futuro próximo. (Messina, et al., 2020)

O conceito da AME enquanto doença intratável evoluiu fundamentalmente com o surgimento das terapias descritas acima, e com os resultados dos doentes tratados. No entanto, essas terapias comportam também custos significativos, levantando a questão da abordagem e da altura de administração das terapêuticas, que trará os melhores resultados para os doentes tratados – uma vez que a AME é uma patologia neurodegenerativa, que tem como consequência a morte dos neurónios motores, torna-se fundamental que os tratamentos se iniciem o mais cedo possível, de forma a evitar a morte neuronal e, conseqüentemente, sintomatologia mais grave e potencialmente irreversível. Para que isso aconteça, os doentes têm de ser identificados e diagnosticados cedo.

A disponibilização destes fármacos específicos, e a necessidade de se iniciarem os tratamentos antes da morte dos neurónios motores (nomeadamente no tipo I, em que 90%

dos neurónios motores morre antes do doente completar seis meses), levou vários países a estudar a viabilidade de se efetuar o rastreio neonatal para a AME.

No contexto europeu, o rastreio neonatal da AME já foi aprovado e aguarda implementação nos Países Baixos, Alemanha, Noruega, Sérvia, Polónia e Eslovénia, estando a decorrer estudos-piloto em Itália, Alemanha, Espanha e Bélgica. Espera-se que arranquem, em breve, os estudos-piloto no Reino Unido e na França. (SMA Newborn Screening Alliance, 2021)

Ainda no contexto europeu, foi fundada a *European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy* – uma aliança composta pelas associações que representam os doentes (quer nacionais – como é o caso da Associação Portuguesa de Neuromusculares – como internacionais – como é o caso da EURORDIS e da SMA Europe), sociedades científicas, instituições académicas, instituições governamentais, instituições sem fins lucrativos, bem com a indústria farmacêutica e de inovação tecnológica na área da saúde – com o objetivo de, através da cooperação com as entidades governamentais dos vários países europeus, garantir que todos os doentes com AME são diagnosticados e tratados atempadamente, através do rastreio neonatal da AME. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2020; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

4. Rastreio Neonatal

Os Programas de Rastreio Neonatal são programas preventivos de saúde pública (não obrigatórios) que promovem o rastreio de recém-nascidos para condições raras tratáveis (genéticas, nomeadamente múltiplas situações hereditárias metabólicas, a Fibrose Quística e a alteração hormonal congénita esporádica – Hipotiroidismo Congénito), mas que ameaçam a vida, ou a saúde no longo-prazo, do recém-nascido. O objetivo destes programas é o de identificar os doentes em risco o mais cedo possível, e antes de os sintomas se manifestarem, confirmando de seguida o diagnóstico, e procedendo à intervenção clínica precoce (pré-sintomática), de forma a prevenir a manifestação dessas patologias, garantindo o bem-estar e promovendo uma vida com qualidade.

4.1. Procedimento

Trata-se de um procedimento, sem riscos associados, efetuado entre as primeiras 24 horas a sete dias do recém-nascido. A metodologia consiste em uma picada no calcanhar do recém-nascido, de forma a recolher uma amostra, composta por algumas gotas de sangue, para um cartão absorvente – cartão de Guthrie. Essa amostra é, de seguida, analisada em laboratório para se aferir quanto à possibilidade de o recém-nascido vir a sofrer de uma das

condições rastreadas. Poderá ser necessária uma segunda amostra de sangue mais tarde, para efeitos de confirmação laboratorial, sendo explicada aos pais a razão para tal.

4.2. Critérios para o Efetuar

Uma patologia é passível de ser rastreada à nascença desde que cumpra todos os requisitos estabelecidos por Wilson & Jungner (Wilson, et al., 1968; Andermann, et al., 2008), a saber:

1. A condição a estudar deve constituir um problema importante de saúde;
2. Deverá existir um método de tratamento eficaz para a doença a identificar;
3. Devem existir centros onde efetuar o diagnóstico e o tratamento;
4. Deve existir um período de incubação assintomático ou estado sintomático precoce identificáveis;
5. Deve existir um teste ou um método de exame adequado;
6. O teste deve ser bem aceite pela população;
7. A história natural da doença, incluindo a evolução desde a fase latente até à doença declarada, deve ser adequadamente compreendida;
8. Terá de haver acordo sobre quem é que deve ser tratado, enquanto doente;
9. O custo da descoberta de casos (incluindo diagnóstico e tratamento) deve ser ponderado economicamente em relação aos possíveis gastos com o conjunto dos cuidados de saúde;
10. O processo de descoberta de casos deve ser contínuo e não uma atividade que se realiza de uma vez por todas.

4.3. Contexto Português

Criado em 1979, o Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN), conhecido como “teste do pezinho”, tem como objetivo primário o rastreio neonatal de doenças raras, de forma a evitar a evolução da patologia rastreada, através do diagnóstico pré-sintomático e da institucionalização precoce de terapia adequada.

O PNRN constitui-se como um programa multidisciplinar e tem como objetivo comum o bem-estar do recém-nascido, controlando a patologia detetada em fase pré-sintomática e unindo, em sintonia harmoniosa, as maternidades, os cuidados de saúde primários, os centros de tratamento e o laboratório do rastreio. O programa visa, através do rastreio precoce, permitir que doentes rastreados possam receber o devido acompanhamento, e tratamento, podendo assim conseguirem integrar-se na sociedade com um tipo de vida análoga aos seus pares.

O Hipotiroidismo Congénito, a Fibrose Quística e mais 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo são rastreadas de uma forma sistemática, com uma média de idade de início

de tratamento de 10 dias de vida (ver **Tabela 2**). Desde o início do Programa, foram rastreados mais de 3.890.677 recém-nascidos e diagnosticados 2.217 doentes, com uma incidência global de 1:1.123 recém-nascidos para as 26 patologias rastreadas. A taxa de cobertura nacional está próxima dos 100%, constituindo um excelente indicador de aceitação da população a este programa nacional de saúde pública. (Vilarinho, et al., 2020)

Tabela 2 – Painel das doenças integradas no PNRN.

I. Hipotiroidismo Congénito		
II. Fibrose Quística		
III. Doenças Hereditárias do Metabolismo	Aminoacidopatias	Fenilcetonúria / Hiperfenilalaninemias
		Tirosinemia tipo I
		Tirosinemia tipo II/III
		Leucinose (MSUD)
		Homocistinúria clássica
		Hipermetioninemia (déf. MATI/III)
	Doenças do Ciclo da Ureia	Citrulinemia tipo I
		Acidúria Arginino-succínica
		Hiperargininemia
	Acidúrias Orgânicas	Acidúria Propiónica (PA)
		Acidúria Metilmalónica (déf. em metilmalonil CoA mutase/cobalaminas)
		Acidúria Isovalérica (IVA)
		Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)
		Acidúria Glutárica tipo I (GA I)
		3-Metilcrotonilglicinúria (déf. 3-MCC) /défice múltiplo das carboxilases
		Acidúria Malónica
		Doenças da β -Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos
	Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)	
	Défice da desidrogenase de 3-hidroxi-acil CoA de cadeia longa (LCHAD/TFP)	
	Défice da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)	
	Défice da carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)	
	Défice da carnitina-palmitoil transferase II (CPT II / CACT)	
	Défice múltiplo das desidrogenases dos ácidos gordos (MADD / Acidúria glutárica tipo II)	
	Défice primário em carnitina (CUD)	

Fonte: Relatório 2019 - Programa Nacional de Rastreio Neonatal (Vilarinho, et al., 2020)

4.4. Contexto Europeu e Mundial

O número de doenças rastreadas no programa de rastreio neonatal de cada país varia, tendo em conta fatores diversos, desde o modelo de financiamento do sistema de saúde, autonomia na definição de políticas públicas regionais/estaduais (como por exemplo, nos EUA, cada Estado da Federação tem autonomia sobre o seu programa de rastreio neonatal), entre outros.

No contexto europeu, são rastreadas 39 patologias, sendo Itália o país que mais patologias rastreia – rastreando ao todo 35 patologias (4 no âmbito de estudos -piloto a decorrerem) – e cabendo o último lugar da tabela ao Quirguistão e Moldávia – rastreando cada um destes países apenas uma patologia. (Loeber, et al., 2021) (ver **Tabela 3**)

Tabela 3 – Número de patologias rastreadas por país (Europa). P: doenças rastreadas no âmbito de estudos-piloto.

País	Número de Doenças Rastreadas
Itália ¹	35 = 31 + 4P
Espanha ¹	33 = 7 + 26P
Polónia ¹	29 = 27 + 2P
Ucrânia ¹	28 = 4 + 24P
Islândia ¹	28 = 27 + 1P
Hungria ¹	27 = 26 + 1P
Eslováquia ¹	27 = 25 + 2P
Áustria ¹ , Portugal ²	26
Macedónia ¹	26 = 25 + 1P
Suécia ¹	25
Noruega ¹	23
Finlândia ¹	22 = 21 + 1P
Países Baixos ¹	22 = 20 + 2P
Uzbequistão ¹	21 = 2 + 19P
Dinamarca ¹ , Israel ¹ , Eslovénia ¹	20 = 19 + 1P
Bélgica ¹	20 = 17 + 3P
Estónia ¹	19
Alemanha ¹	19 = 17 + 2P
República Checa ¹	18
Suíça ¹	10
Reino Unido ¹	9
Croácia ¹ , Irlanda ¹	8
França ¹ , Letónia ¹ , Rússia ¹ , Turquemenistão ¹	6
Azerbaijão ¹ , Luxemburgo ¹ , Turquia ¹	5
Grécia ¹ , Lituânia ¹ , Roménia ¹	4
Bulgária ¹ , Geórgia ¹ , Malta ¹ , Sérvia ¹	3
Cazaquistão ¹	3 = 2 + 1P
Arménia ¹ , Bielorrússia ¹ , Bósnia-Herzegovina ¹ , Chipre ¹ , Montenegro ¹	2
Quirguistão ¹ , Moldávia ¹	1
Albânia ¹ , Kosovo ¹ , Tadjiquistão ¹	Sem Dados Disponíveis

Fonte: ¹ *Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010* (Loeber, et al., 2021); ² *Relatório 2019 - Programa Nacional de Rastreio Neonatal* (Vilarinho, et al., 2020)

5. Proposição e 5 Eixos de Análise

A análise levada a cabo no presente relatório pretende compreender de que forma se verifica a proposição:

“A inclusão da Atrofia Muscular Espinhal no Programa Nacional de Rastreio Neonatal representa uma mais-valia para os doentes, famílias, sistema de saúde e Sociedade.”

A proposição acima consiste na inclusão da AME no painel de doenças rastreadas no âmbito do PNRN. Esta proposição está assente em cinco eixos de análise a ser discutidos de seguida:

- 1) Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce da Atrofia Muscular Espinhal;**
- 2) Relevância do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal;**
- 3) Custo-Efetividade do Rastreio Neonatal;**
- 4) Custo-Benefício de Rastrear e Tratar Precocemente;**
- 5) Importância para as Famílias.**

5.1. Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoce da Atrofia Muscular Espinhal

“O diagnóstico precoce, e conseqüente tratamento, da Atrofia Muscular Espinhal é fundamental para alterar o prognóstico da doença”.

No âmbito das doenças raras, o diagnóstico precoce permite aos doentes o planeamento e acesso a medidas preventivas e de gestão da sintomatologia, bem como aos tratamentos (quando disponíveis). No caso das doenças para as quais ainda não existem tratamentos, o argumento de que o diagnóstico precoce permite uma melhor preparação dos doentes, para quando tiverem de enfrentar a doença, e um melhor acompanhamento médico, tem ganho força nos últimos anos, devido ao avanço do conhecimento em relação às doenças e à evolução dos cuidados disponíveis. No entanto, este argumento levanta, também, aspetos éticos e económicos importantes e que devem ser tidos em conta, como por exemplo o fardo psicológico sobre os doentes e famílias. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Os avanços terapêuticos no âmbito da AME demonstram tratar-se de uma doença rara em que o momento de diagnóstico é fundamental. O diagnóstico precoce permite a deteção da doença numa altura em que o desenvolvimento do doente ainda não está comprometido, resultando no acesso ao tratamento na fase pré-sintomática da doença, ou logo após o surgimento dos primeiros sintomas – fase em que os tratamentos disponíveis apresentam maior eficácia.

Na maioria dos casos, os recém-nascidos detetados estão ainda na fase assintomática da doença – observação comprovada através dos estudos-piloto de rastreio à nascença realizados até à data. Na AME de tipo I, os sintomas manifestam-se em média aos 2,5 meses de idade, ocorrendo o diagnóstico em média aos 6,3 meses de idade. Verifica-se,

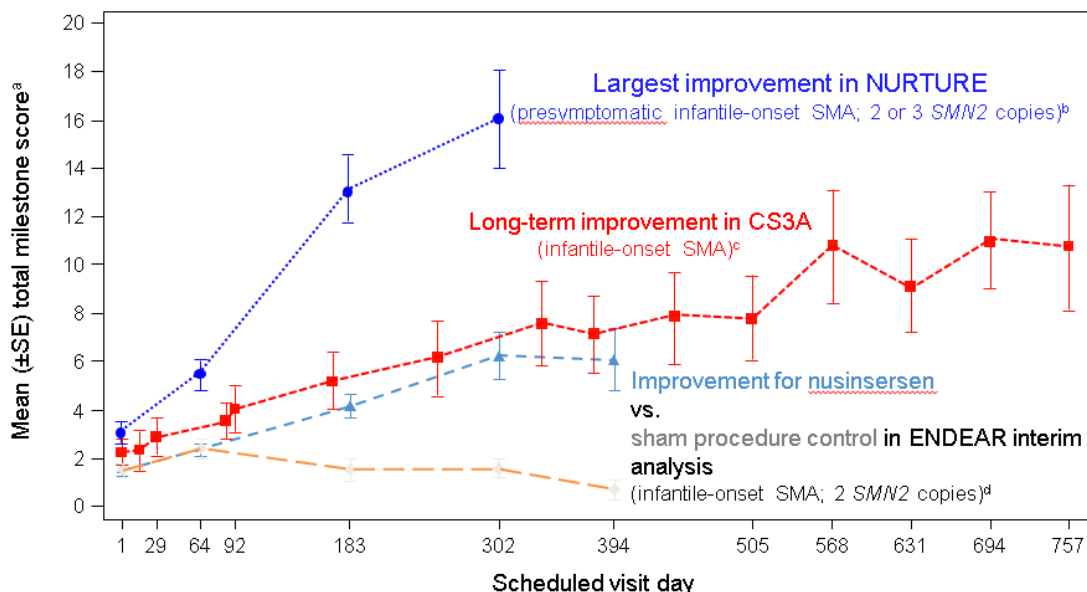
adicionalmente, um atraso médio de diagnóstico entre as quatro semanas e os seis meses. No caso da AME de tipo II, o atraso médio é de 14,3 meses e, no caso da AME de tipo III, esse atraso médio é de 43,6 meses. (Lin, et al., 2015)

Estando comprovado que os danos aos neurónios motores ocorrem antes da manifestação dos primeiros sintomas, iniciando-se inclusivamente no período pré-natal, a “janela de oportunidade” para se detetar e tratar a doença antes da manifestação é bastante curta. Dos 22 recém-nascidos diagnosticados precocemente no âmbito do estudo-piloto, realizado nos estados alemães da Baviera e Renânia do Norte-Vestfália, verificaram-se quatro casos em que os sintomas se manifestaram antes de os doentes iniciarem o tratamento – tratamento esse que se iniciou, no caso destes quatro doentes, entre 17^o e o 39^o dia de vida. Estes casos demonstram o quão curta pode ser essa “janela de oportunidade”. (Vill, et al., 2019)

Tanto no caso do tratamento através do *oligonucleotídeo antisense nusinersen*, como no da terapia de substituição genética por *onasemnogene abeparvovec*, os resultados dos ensaios clínicos demonstram impactos significativos do tratamento pré-sintomático, quando comparado com o tratamento sintomático. (Dangouloff, et al., 2019) No caso do *risdiplam*, um ensaio clínico com doentes tratados em fase pré-sintomática encontra-se neste momento em curso.

O ensaio clínico *NURTURE*, do *oligonucleotídeo antisense nusinersen*, que incluiu pacientes tratados em fase pré-sintomática com duas ou três cópias de *SMN2*, demonstra os benefícios do tratamento pré-sintomático quando comparado com os ensaios “*CS3A*” e *ENDEAR* “*CS3B*”, que incluíram pacientes com duas cópias de *SMN2*, e foram iniciados após a manifestação dos primeiros sintomas (**Ver Figura 2**). (De Vivo, et al., 2019) Embora não seja possível fazer uma comparação direta entre os diferentes estudos devido à heterogeneidade da patologia, no global, os resultados clínicos de doentes tratados em fase pré-sintomática é substancialmente superior aos tratados após início da sintomatologia. Da análise interina do ensaio *NURTURE* (em março de 2019), verifica-se que os 25 pacientes tratados ultrapassaram a idade de manifestação prevista dos sintomas, com o cumprimento de etapas motoras não verificadas anteriormente em manifestações clínicas de AME de tipo I e II, e estavam livres de ventilação assistida permanente. Numa análise subsequente (em fevereiro de 2020), todos os doentes com o tratamento iniciado em fase pré-sintomática haviam progredido no desenvolvimento das etapas motoras, verificando-se uma alteração significativa ao curso natural da doença, como era conhecido até à data. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

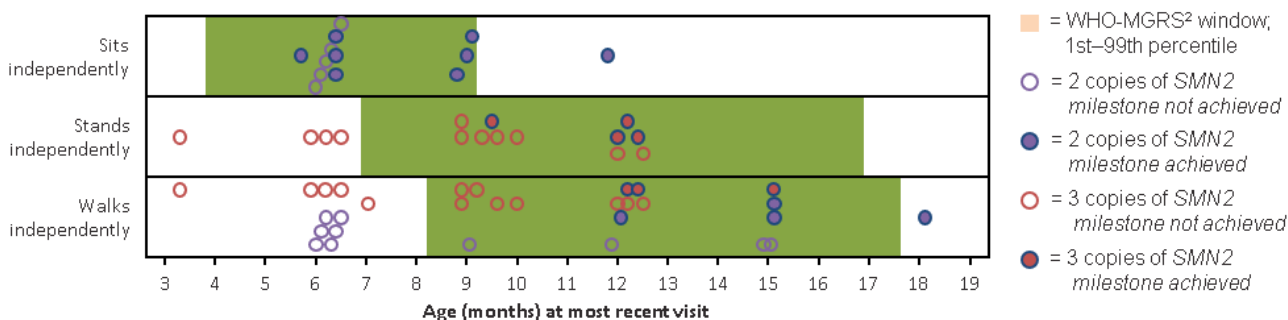
Figura 2 – Nível de etapas motoras desenvolvidas ao longo do tempo, de acordo com os ensaios “*CS3A*” (ensaio iniciado em 2013 – linha vermelha), *ENDEAR* “*CS3B*” (ensaio iniciado em 2014 – linha azul-clara=pacientes tratados; linha laranja=grupo de controlo) e *NURTURE* (estudo com pacientes tratados em fase pré-sintomática iniciado em 2015 – linha azul-escura).



Fonte: A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (ClinicalTrials.gov, 2021); A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) (ClinicalTrials.gov, 2021); A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) (ClinicalTrials.gov, 2019)

O ensaio clínico *SPR1NT*, de tratamento pré-sintomático através da terapia de substituição genética *onasemnogene abeparvovec*, e que se realizou com 30 doentes com duas ou três cópias de *SMN2*, demonstra também que os doentes atingem etapas motoras nas idades previstas, não necessitando de qualquer tipo de assistência na respiração e na alimentação. (Strauss, et al., 2020) Através da **Figura 3** podemos observar o desenvolvimento dos doentes, à data da última consulta.

Figura 3 – Etapas atingidas pelos doentes que participaram no estudo *SPR1NT*, à data da última consulta. A verde observamos os períodos (meses de vida) previstos para se atingir cada etapa. A azul observamos os doentes com duas cópias de *SMN2* que ainda não haviam atingido as etapas previstas (bolas vazias) e os que já haviam atingido (bolas cheias). Em tom rosado observamos a mesma situação para os doentes com três cópias de *SMN2*.



Fonte: Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients with Multiple Copies of *SMN2* (*SPR1NT*) (ClinicalTrials.gov, 2021)

Independentemente do tratamento aplicado, tanto os resultados dos ensaios clínicos, como os resultados da experiência de países em que os doentes já são diagnosticados e tratados

em fase pré-sintomática, demonstram que quanto mais cedo é diagnosticada, e tratada a doença, maior é a eficácia demonstrada pelos tratamentos. (Messina, et al., 2020)

5.2. Relevância do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal

“O Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal é uma estratégia eficaz na identificação e diagnóstico precoce dos doentes, bem como para o aumento do conhecimento existente referente à doença.”

Os resultados dos ensaios clínicos e estudos-piloto já realizados demonstram que os tratamentos aprovados e disponíveis apresentam maior eficácia quanto mais cedo aplicados. (Dangouloff, et al., 2019) Tendo esse aspeto em conta, bem como o facto de o Rastreio Neonatal ter como objetivo a identificação precoce de doentes em risco, abrindo assim caminho a uma intervenção mais célere, quer em termos de gestão de sintomas quer na prevenção dos mesmos, a discussão sobre a inclusão da AME no Rastreio Neonatal torna-se não só relevante como imperativa, enquanto estratégia para se proporcionar uma maior qualidade de vida aos doentes. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Dada a universalidade dos programas de rastreio neonatal, o facto de disporem de uma estrutura operacional bem desenvolvida (particularmente a nível europeu), e a aceitação geral dos programas por parte dos pais, a inclusão da AME no painel de doenças rastreadas apresenta-se como a melhor opção para o diagnóstico precoce da doença. (Jędrzejowska, 2020) A inclusão da AME contribuirá também para o aumento do conhecimento geral dos pais em relação à doença – mesmo que os pais decidam não autorizar o rastreio da AME, encontrar-se-ão mais bem preparados para identificar possíveis sinais da doença, e recorrer à ajuda médica atempadamente, mitigando assim os atrasos na referência e diagnóstico atualmente verificados. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Até ao surgimento das terapias modificadoras da doença, o rastreio neonatal da AME não aparecia como uma possibilidade por não se verificar o cumprimento de todos os critérios de Wilson e Jungner (Wilson, et al., 1968; Andermann, et al., 2008) – aceites universalmente como determinantes para a inclusão de uma patologia no Rastreio Neonatal – nomeadamente o critério que preconiza a existência de um método de tratamento eficaz para a doença a identificar, o critério que estabelece que os custos de descoberta de novos casos devem ser ponderados economicamente em relação aos possíveis gastos com cuidados de saúde, e o critério que preconiza um acordo sobre quem é que deve ser tratado enquanto doente.

Com o surgimento e aprovação das terapias modificadoras, cujos custos são conhecidos por se encontrarem já a ser suportados pelo sistema de saúde, o contexto verificado até aqui altera-se substancialmente, verificando-se não só o cumprimento dos critérios de Wilson e

Jungner (Serra-Juhe, et al., 2019; Glascock, et al., 2018; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021), como também dos Princípios Fundamentais estabelecidos pela EURORDIS para o Rastreo Neonatal de uma doença rara. (EURORDIS - European Organisation for Rare Diseases, 2021; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

No contexto europeu, o Rastreo Neonatal da AME encontra-se aprovado e pendente de implementação em seis países, com estudos-piloto a decorrerem em cinco países, e estando planeados iniciarem-se estudos-pilotos em mais três, ainda no ano de 2021. (SMA Newborn Screening Alliance, 2021)

Tabela 4 – Análise sistematizada dos principais dados recolhidos através dos estudos-piloto de Rastreo Neonatal da AME, a decorrer na Alemanha (Estados Federais da Baviera e Renânia do Norte-Vestfália), Bélgica (regiões de Valónia e Bruxelas) e Itália (regiões de Lazio e Toscana).

	Alemanha	Bélgica	Itália
Data de Início do Estudo-Piloto	15-Jan-2018	05-Mar-2018	05-Set-2019
Nascimentos Previstos / Ano (Duração Piloto)	150.000 / ano (3 anos)	60.000 / ano (3 anos)	55.000 / ano (2 anos)
Número de Pacientes Rastreados até à Data da Última Atualização	178.000	42.000	45.112
Número de Casos Positivos (Incidência)	25 (1 em 7.120)	6 (1 em 7.000)	11 (1 em 4.101)
Data da Última Atualização	Mar-2019	Mar-2019	Out-2020

Fonte: *Spinal muscular atrophy: Screen at birth, save lives* (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Como se pode observar pela **Tabela 4**, o Rastreo Neonatal da AME permite o acesso a informação mais precisa no que toca à taxa de incidência e prevalência, permitindo demonstrar se a incidência real da doença em cada país está em linha com a incidência estimada na literatura, levando assim a um melhor planeamento e alocação dos recursos afetos à saúde e à gestão da AME. A identificação atempada permitirá o encaminhamento dos doentes para os centros de tratamento, mas também permitirá o encaminhamento das famílias para consultas de aconselhamento genético – permitindo a realização de rastreios em cascata que levarão à identificação de possíveis portadores da alteração patogénica. No contexto da AME, as consultas de aconselhamento genético ganham particular relevância por se tratar de uma doença com risco de repetição de 25% em futuras gravidezes. (Dangouloff, et al., 2019)

5.3. Custo-Efetividade do Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal

“A inclusão da Atrofia Muscular Espinhal no painel de doenças rastreadas é uma estratégia viável, desde que acautelados os eventuais impactos no Programa Nacional de Rastreio Neonatal.”

Como referido no **Eixo 2**, a opção pelo rastreio precoce da AME através da inclusão no Rastreio Neonatal beneficia da existência de uma estrutura operacional já montada e em funcionamento, que, no máximo, será adaptada às necessidades de testagem da nova patologia a rastrear. Por essa razão, ao analisar-se a relação de custo-efetividade do Rastreio Neonatal da AME, deve-se olhar para o custo económico adicional da realização do teste – que vai dos 3€ aos 5€ por teste realizado (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021) – mas também para os impactos que a realização do teste terá na operacionalização do programa de rastreio. Aos custos da realização do teste devem somados os custos inerentes à descoberta de novos casos positivos – todos os custos referentes ao processo de confirmação de um resultado positivo, desde os custos com cuidados de saúde a procedimentos adicionais de testagem realizados). No âmbito de uma análise aos programas de rastreio neonatal europeus, estimou-se que a confirmação de um resultado positivo implica um custo médio de 1.817€ PPC (ajustados à paridade do poder de compra). (Burgard, et al., 2012)

Tabela 5 – Dados referentes à operacionalização nos estudos-piloto de Rastreio Neonatal da AME na Alemanha, Bélgica e Itália.

	Alemanha	Bélgica	Itália
Tipo de Consentimento	Pais recebem informação sobre AME e assinam o Consentimento Informado	Consentimento Informado necessário apenas aquando da confirmação	Pais recebem informação durante a gravidez (folhetos informativos, conteúdos digitais) e assinam o Consentimento Informado aquando do teste
Tipo de Teste	PCR em tempo real	PCR em tempo real + MLPA para a confirmação de casos positivo	PCR em tempo real (amostra de sangue seco para teste AME)
Rede Laboratorial	1 Laboratório Central	1 Laboratório Central	1 Laboratório Central
Custo do Teste por Recém-Nascido Testado	N/A	2,5€ / amostra (Kit de Teste Próprio) + Técnico	2,35€ - 3,35€ (Kit de Teste Próprio)

Fonte: 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12 (Dangouloff, et al., 2019)

Como demonstra a **Tabela 5**, apesar de se verificar a possibilidade de pequenas variações à abordagem global de testagem, o teste realizado é genético, o que levanta a necessidade de um “Consentimento Informado”. Esta também é uma questão cuja abordagem varia de

país para país – no caso belga, a Comissão de Ética local considerou que a introdução do *consentimento informado* criaria uma situação de ansiedade adicional desnecessária sobre os pais, uma vez que as demais doenças não implicavam a necessidade de consentimento, e por isso optou-se por introduzir o consentimento aquando da confirmação dos casos positivos. (Boemer, et al., 2019) Tanto no caso alemão como no caso italiano, esta situação não se verifica, sendo o consentimento informado assinado aquando do rastreio neonatal.

No contexto português, a Lei n.º 12/2005 determina que a realização de testes genéticos diagnósticos ou de farmacogenética deve obrigatoriamente ser precedida de um *consentimento informado*. (Assembleia da República, 2005) Na mesma linha, o Decreto-Lei n.º 131/2014 estabelece os princípios através dos quais a realização de testes genéticos se devem reger, reforçando a necessidade do consentimento informado para a realização de testes genéticos e para a manutenção da informação genética em bases de dados genéticos, bem como a necessidade do fornecimento de toda a informação relevante acerca do teste genético (desde a finalidade do mesmo, aos riscos e consequências do tratamento de informação genética, passando ainda pelo direito à revogação do consentimento). (Assembleia da República, 2014)

Nesse sentido, o rastreio neonatal da AME deverá, tendo em conta a legislação vigente, ser precedido de um *consentimento informado* por parte dos pais. De forma que essa necessidade não se torne num elemento dissuasor para os pais, é necessário que se desenvolva um esforço pedagógico de formação e capacitação dos profissionais de saúde que acompanharão os pais ao longo da gravidez, e que os informarão quanto ao PNRN e às patologias rastreadas no âmbito do mesmo, bem como dos profissionais de saúde que apresentarão a questão aos pais aquando da realização do teste – a mensagem deve ser transmitida de forma calma, clara e compreensível. Deverá haver um esforço pedagógico junto dos pais, de forma que compreendam o significado de um resultado positivo, as consequências do mesmo, as características do teste a ser realizado (incluindo a possibilidade de falsos positivos/negativos), e a existência e disponibilidade de tratamentos eficazes.

No caso da AME, o risco de falsos positivos é reduzido, devido à realização de um teste de confirmação. No entanto, aproximadamente 5% dos doentes com AME não serão identificados através da metodologia disponível, por se tratar de mutações pontuais do *SMN1*. Mais uma vez, a capacitação e formação dos profissionais de saúde será fundamental para que os mesmos estejam atentos a possíveis manifestações de sintomas nestes “falsos negativos”, e para que os pais estejam sensibilizados quanto à doença e às suas características. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Por fim, para os casos positivos identificados, a coordenação entre o laboratório de diagnóstico, o centro de genética e o centro de tratamentos é fundamental, para que não ocorram atrasos entre a deteção de um caso positivo e o reencaminhamento dos doentes

para serem tratados, e dos pais para o aconselhamento genético – não se perdendo a vantagem ganha com a realização do diagnóstico precoce. (Dangouloff, et al., 2019) Esta dinamização de processos é importante tanto nos casos em que os tratamentos se iniciam de imediato (doentes com duas ou três cópias de *SMN2*) como nos casos de doentes cujo tratamento apenas se iniciará aquando da manifestação de sintomas (doentes com quatro cópias de *SMN2*), mas que devem ser acompanhados e monitorizados regularmente pelos especialistas. (Glascock, et al., 2018) (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

5.4. Custo-Benefício de Rastrear e Tratar Precocemente

“Existe uma relação potencialmente positiva de custo-benefício para o Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal, e seu consequente tratamento precoce, para os doentes, famílias, Estado e sociedade como um todo.”

O surgimento, e subsequente aprovação, das terapias modificadoras para a AME, bem como os resultados publicados da aplicação dessas mesmas terapias, demonstram que o prognóstico da doença alterou-se substancialmente, sendo a evolução natural da doença mitigada, ou em alguns casos até estagnada, diminuindo drasticamente a taxa de mortalidade e aumentando a esperança média de vida dos doentes através do impedimento da morte neuronal, e resultando num aumento significativo da qualidade de vida dos mesmos. (Messina, et al., 2020) Adicionalmente, os resultados também demonstram que a eficácia das terapias modificadoras é maior quando os doentes são tratados na fase pré-sintomática da doença, reforçando a necessidade de se rastrearem os doentes numa fase mais precoce, através do rastreio neonatal. (Dangouloff, et al., 2019)

No entanto, qualquer uma das terapias modificadoras já aprovadas comporta também custos significativos, e não negligenciáveis, levantando a necessidade de se analisarem os custos com a doença ao longo da vida, desde o diagnóstico até ao acompanhamento e tratamento, bem como os benefícios dos tratamentos e da sua aplicação precoce, de forma que os gestores do sistema de saúde, nomeadamente o Serviço Nacional de Saúde no contexto português, possam tomar decisões informadas em relação à alocação de recursos na saúde. (Dangouloff, et al., 2019)

As análises económicas, efetuadas no âmbito da *economia da saúde*, têm como objetivo quantificar todos os custos e benefícios inerentes a uma determinada intervenção médica, de forma a poder compará-los com intervenções alternativas existentes, e assim poder concluir quanto à relação de custo-efetividade de cada uma, e quanto à intervenção com os melhores resultados. O tipo de análises mais comuns em *economia da saúde* são as *análises de custo-utilidade*, onde os resultados são calculados com base nos *anos de vida ajustados*

pela qualidade – QALYs (*quality-adjusted life years*) – que correspondem ao número de anos de vida saudáveis, permitindo assim que se capturem os efeitos da intervenção de saúde tanto na mortalidade como na morbilidade. Estes resultados são tipicamente expressos através de um rácio de custo-efetividade incremental – ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) – definido com base na diferença de custos e de resultados das intervenções em análise – o custo incremental por QALY ganho. Uma vez calculado o rácio de custo-efetividade incremental, é efetuada uma comparação do rácio resultante com o *limiar de custo-efetividade* definido para intervenções de saúde – valor máximo de disponibilidade para pagar definido por cada país, tendo em conta fatores económicos específicos, como o PIB e a tipologia do sistema de saúde. (Drummond, et al., 2015)

Tabela 6 – Dados referentes aos custos anuais relacionados com a gestão da AME através de cuidados-padrão (estimados com dados de 2014 – pré-aprovação das terapias modificadoras) na Alemanha, Espanha, França e Reino Unido.

	Alemanha ²	Espanha ¹	França ²	Reino Unido ²
Custos Diretos Anuais com Saúde	7.313	10.882	4.672	11.081
• Medicamentos	35	83	14	560
• Exames Médicos	158	603	384	874
• Consultas Médicas	1.954	7.732	1.870	4.569
• Internamentos	3.170	1.297	1.229	2.219
• Serviços de Medicina Geral ou Emergências	617	244	144	842
• Material Hospitalar	1.379	920	990	1.958
• Transporte Hospitalar	0	3	41	58
Custos Indiretos Anuais com Saúde	44.670	22.839	27.370	43.214
• Serviços Sociais	4.380	746	1.029	2.187
• Cuidador Informal Principal	27.436	11.508	17.468	27.012
• Outros Cuidadores Informais	12.490	9.619	8.151	13.516
• Outros Custos Familiares	364	966	722	501
Custos Anuais Totais	51.983	33.721	32.042	54.295

Fonte: ¹*Socia/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy in Spain* (López-Bastida, et al., 2017) e ²*The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe* (Peña-Longobardo, et al., 2020)

Como se pode verificar pela **Tabela 6**, os custos anuais totais com a gestão da AME através de cuidados-padrão foram estimados tendo em conta os sistemas de saúde alemão, espanhol, francês e britânico, com base em dados de 2014. (López-Bastida, et al., 2017; Peña-Longobardo, et al., 2020) Os valores descritos não incluem os custos com as terapias modificadoras (a decisão quanto à terapia cabe aos especialistas que acompanham o doente e às especificidades que o doente apresenta), e estima-se que estes valores diminuam quando os doentes são submetidos ao tratamento com essas terapias (especialmente quando tratados em fase pré-sintomática). Esta diminuição deve-se à redução das necessidades de serviços e cuidados de saúde – como internamentos, ventilação assistida e material hospitalar, entre outros – e, sobretudo, devido à redução dos serviços e cuidados auxiliares, que representam entre 66% (Espanha) a 86% (Alemanha) do custo total anual – como cuidadores informais, terapia da fala, entre outros. (Dangouloff, et al., 2019) Através

destes valores, é possível estimar-se o custo total de um doente com AME, tendo por base a esperança média de vida de cada tipo, podendo depois proceder-se a análises comparativas mais pormenorizadas entre diferentes intervenções de saúde, sendo a atualização dos valores descritos na **Tabela 6** aconselhável.

No caso da AME, existem, à data, poucas *análises de custo-utilidade* publicadas, havendo no entanto já publicados alguns relatórios que abordam a relação de custo-efetividade dos tratamentos, para efeitos de aprovação das terapias, nomeadamente na Escócia (*oligonucleotídeo antisense nusinersen*) (Scottish Medicines Consortium, 2018), Estados Unidos da América (*oligonucleotídeo antisense nusinersen* e *onasemnogene abeparvovec*) (ICER - Institute for Clinical and Economic Review, 2019), Reino Unido (*oligonucleotídeo antisense nusinersen* e *onasemnogene abeparvovec*) (National Institute for Health and Care Excellence, 2019; National Institute for Health and Care Excellence, 2021) e Suécia (*oligonucleotídeo antisense nusinersen*) (Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverkets, 2017; Zuluaga-Sanchez, et al., 2019). Estes relatórios reportam valores de ICER elevados, sugerindo que as terapias modificadoras para a AME não são custo-efetivas, tendo em conta o valor do limiar de custo-efetividade definido pelos respetivos países. No entanto, concluem favoravelmente quanto à aprovação e financiamento das mesmas, considerando que no caso das doenças raras, e da AME em particular, devem ser tidos em conta fatores como a falta de alternativas eficazes, o impacto dos tratamentos em termos éticos e sociais, e o impacto orçamental – apesar do elevado custo por doente, o impacto orçamental é considerado reduzido devido ao pequeno número de doentes afetados.

Com o aumento do número de doentes tratados em fase pré-sintomática, devido à implementação do rastreio neonatal ou de projetos-piloto com esse fim (como por exemplo em países europeus como a Bélgica, Alemanha e Itália), mais dados estarão disponíveis para que se proceda a avaliações dos impactos socioeconómicos, através da elaboração de *análises de custo-utilidade*, de se rastrear e tratar a AME em fase pré-sintomática, e comparar esse cenário com a prática atual – em que os doentes são tratados apenas após a manifestação dos sintomas. Este tipo de informação será fundamental para os decisores e gestores na área da saúde, tanto no planeamento como na alocação dos recursos disponíveis. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Atualmente, já existem modelos para a realização de *análises de custo-utilidade* para o rastreio neonatal de doenças raras, apesar de ainda serem poucas as análises efetuadas (van der Ploeg, et al., 2015; Bessey, et al., 2019; van der Ploeg, et al., 2019) Para a realidade dos Estados Unidos da América, foi recentemente publicada uma *análise de custo-utilidade* para rastreio neonatal da AME e conseqüente tratamento com o *oligonucleotídeo antisense nusinersen*. A análise demonstra que o ICER do cenário “Não Rastrear-Tratar” – situação verificada em países onde o tratamento está aprovado e é reembolsado, mas que não rastreiam a AME à nascença, como é o caso atual em Portugal – é de \$522.118, quando comparado com o “Não Rastrear-Não Tratar” (cuidados-padrão). O cenário de “Rastrear-

Tratar”, quando comparado com “Não Rastrear-Não Tratar”, resultou num ICER de \$330.558 por QALY. A análise conclui, assim, que o cenário em que se realiza o rastreio neonatal e consequente tratamento é preferível a um cenário em que se trata os doentes sem o rastreio neonatal – após manifestação dos sintomas (ver **Tabela 7**). (Jalali, et al., 2020) Antecipa-se uma conclusão semelhante quando o tratamento aplicado é o *onasemnogene abeparvovec*. (Dangouloff, et al., 2021)

Tabela 7 – Conclusões da análise de custo-utilidade (ICER) do rastreio neonatal da AME acompanhado pelo tratamento pré-sintomático com o *oligonucleotídeo antisense nusinersen*.

	Não Rastrear - Não Tratar
Não Rastrear – Tratar	\$522.118 por QALY
Rastrear – Tratar	\$330.558 por QALY

Fonte: *Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy* (Jalali, et al., 2020)

É importante salientar que os resultados deste tipo de análises serão sempre sensíveis aos fatores específicos de cada país (como por exemplo, o modelo de sistema de saúde ou o programa universal de rastreio existente), especialmente tendo em conta o contraste que existe entre o sistema de saúde dos Estados Unidos da América e o de outros países, nomeadamente Portugal. Torna-se, assim, imperativa a realização de estudos semelhantes para outros contextos, nomeadamente a nível europeu e português.

Nesse sentido, encontra-se concluída, e em vias de ser publicada, uma *análise de custo-utilidade* realizada pelo Centro Médico da Universidade de Groningen (Países Baixos), tendo em conta a realidade neerlandesa, os custos com o rastreio neonatal da AME e associados à descoberta de novos casos (custos com a confirmação, acompanhamento, aconselhamento genético, tratamento, entre outros), e todos os benefícios resultantes da aplicação dos tratamentos em fase pré-sintomática – que incluem não só a mitigação de custos com cuidados de saúde inerentes ao tratamento tardio (pós-manifestação dos sintomas), como também a mitigação de perdas para a sociedade como, por exemplo a perda produtividade resultante da necessidade dos pais de se ausentarem dos respetivos empregos para poderem acompanhar os tratamentos. Todos estes fatores são quantificados ao longo da análise, resultando na conclusão de que o rastreio neonatal da AME, e subsequente tratamento através quer do *oligonucleotídeo antisense nusinersen* como da terapia de substituição genética *onasemnogene abeparvovec*, é custo-efetivo quando comparado com o cenário atual – tratamento em fase sintomática.

Outro aspeto relevante que deve ser tido em conta é o facto de, no âmbito das doenças raras, o modelo de *análises de custo-utilidade* existente não ter capacidade para avaliar todos os efeitos relevantes de uma nova intervenção de saúde, especialmente em termos de valor acrescentado para a sociedade. (Lakdawalla, et al., 2018) Para além da possibilidade de se poder mitigar os efeitos de uma doença grave, como por exemplo a AME,

existem outros aspetos que justificam uma disponibilidade para pagar mais elevada, e que devem ser tidos em conta aquando da realização de futuras análises.

Em primeiro lugar, os modelos de *análises de custo-utilidade* e os valores definidos como *limiar de custo-efetividade* foram desenvolvidos e pensados para intervenções de grande escala – para o combate de doenças com uma elevada incidência – e, conseqüentemente, o seu elevado impacto orçamental, devido à incidência. Logo, ao não se quantificar todos os benefícios socioeconómicos, as *análises de custo-utilidade* de intervenções de saúde para doenças raras poderão sobrestimar o impacto orçamental das intervenções em estudo. (Schlander, et al., 2016)

Em segundo lugar, intervenções destinadas ao combate de doenças raras implicam, na maioria dos casos, um esforço importante em inovação tecnológica (como por exemplo, as terapias genéticas), que potencialmente impactará áreas relacionadas com o combate a outras doenças (tanto raras como comuns). Os efeitos desse esforço em inovação tecnológica “transbordarão” para essas áreas, estimulando o desenvolvimento de outras intervenções de saúde – como defendido pela International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. (Lakdawalla, et al., 2018)

Em terceiro lugar, os preços mais elevados em intervenções para doenças raras devem-se, muitas vezes, ao investimento elevado na investigação que é dedicada a essa área – uma área com um potencial retorno-de-investimento difícil (resultando na designação de medicamentos órfãos para as intervenções desenvolvidas nessa área) – e que resulta na satisfação de uma importante necessidade para a sociedade – combate a doenças que, de outra forma, levariam a uma menor qualidade de vida ou mesmo a uma baixa esperança média de vida dos afetados. Por essa razão, a satisfação dessa necessidade implica também valor acrescentado para a sociedade como um todo. (Dangouloff, et al., 2021; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Por fim, a raridade de uma doença acarreta, em si, valor socioeconómico, sendo a disponibilidade para pagar verificada nos países europeus inversamente correlacionada com a incidência de uma determinada doença. Esta foi a conclusão de um estudo que, com base nos custos de medicamentos órfãos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento e na incidência de cada doença, analisou a correlação entre a raridade da doença e a disponibilidade para pagar de sete países europeus – Alemanha, Espanha, França, Itália, Noruega, Reino Unido e Suécia. O estudo concluiu que a disponibilidade para pagar um determinado medicamento aumenta quanto menor for a incidência da doença. (Medic, et al., 2017)

5.5. Importância para as Famílias

“O Rastreo Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal, e subsequente tratamento dos doentes em fase pré-sintomática, altera a perspetiva das famílias em relação à doença e ao futuro, e diminui potenciais efeitos desestabilizadores da dinâmica familiar.”

O artigo 24.º da Convenção para os Direitos da Criança, da Organização das Nações Unidas, ratificada por todos os países europeus, garante o direito de todas as crianças a gozarem do melhor estado de saúde possível e de beneficiarem de serviços de saúde, cabendo aos Estados garantir especial atenção aos cuidados de saúde primários e medidas de prevenção, à educação em termos de saúde pública, e à diminuição da mortalidade infantil, assegurando que nenhuma criança seja privada do direito ao acesso a serviços de saúde eficazes. (UNICEF, 1989) O direito fundamental aos melhores cuidados de saúde está também preconizado na Carta da Criança Hospitalizada, elaborada por várias associações de defesa dos direitos da criança europeias e reconhecida pelo Parlamento Europeu. (Instituto de Apoio à Criança, 1988)

Tendo em conta a gravidade da AME, a sua incidência e manifestação na idade pediátrica, e os dados existentes que apontam para a maior eficácia das terapias modificadoras quando aplicadas em fase pré-sintomática, o rastreio neonatal (por ser realizado nos primeiros dias de vida da criança) é uma resposta adequada na garantia de um combate eficaz à doença, e na prevenção da mortalidade infantil, que na AME de tipo I se verifica maioritariamente até aos dois anos de vida. (Dangouloff, et al., 2019)

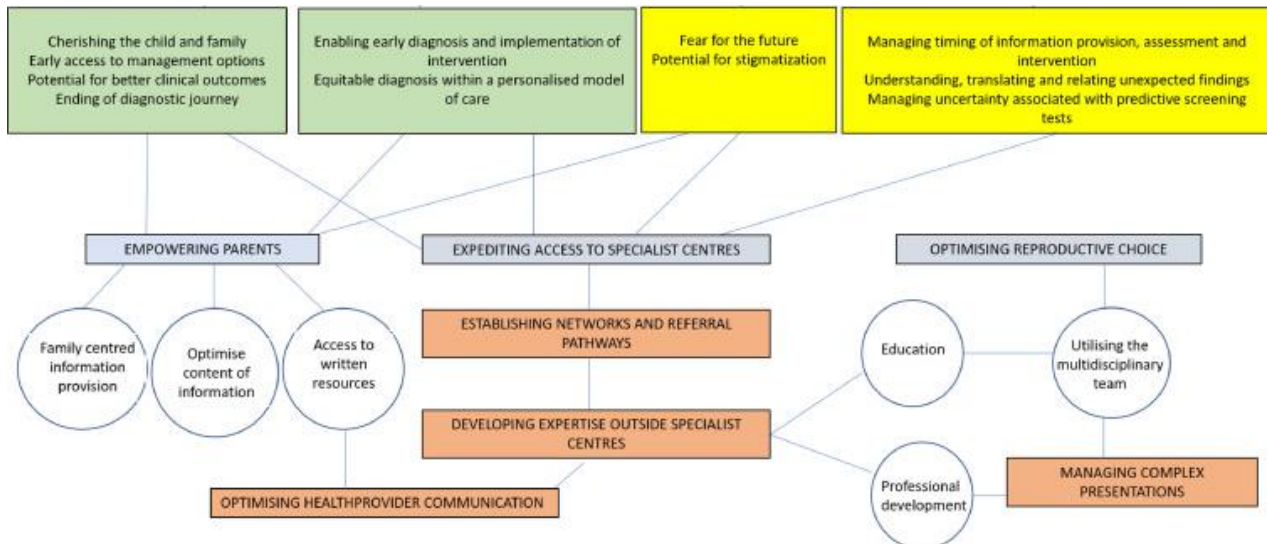
Os programas de rastreio neonatal europeus são tipicamente, embora não todos, geridos e financiados pelas autoridades públicas de saúde de cada país, sendo heterogéneos em termos de doenças rastreadas por cada um, e projetados de forma abrangente desde a fase pré-analítica, passando pela fase do diagnóstico e comunicação do resultado, e terminando na fase de reencaminhamento e acompanhamento dos doentes pelos especialistas. (Loeber, et al., 2021) No âmbito do SNS, o reencaminhamento para as consultas de genética hospitalar, apoio psicossocial e acompanhamento pelos especialistas, antes e depois da realização de testes pré-sintomáticos é um direito previsto pela lei portuguesa.

Dada a natureza dos programas de rastreio neonatal, os mesmos representam uma solução adequada para garantir a equidade entre todos – permitindo que todos as crianças sejam rastreadas à nascença, os programas de rastreio neonatal evitam possíveis atrasos no diagnóstico, que poderão ter por base uma menor capacidade dos pais de recorrer atempadamente a cuidados de saúde, ou menor acesso a informação que os leve a identificar a necessidade de recorrer a esses cuidados, aquando da manifestação dos primeiros sintomas. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

A componente pedagógica é outra das vantagens dos programas de rastreio neonatal, por permitirem a consciencialização e preparação de todos os envolvidos no processo para cada uma das doenças rastreadas, desde profissionais de saúde às famílias, passando pelos funcionários hospitalares, legisladores e sociedade como um todo. Esta consciencialização levará a uma melhor preparação por parte dos pais para o momento em que decidirão se participam ou não no programa (que deverá sempre ser de participação voluntária) (Instituto de Apoio à Criança, 1988), bem como uma melhor preparação dos pais para reagirem a um diagnóstico positivo. (Dangouloff, et al., 2019)

Na sequência do projeto-piloto de rastreio neonatal da AME australiano, foi realizado um inquérito aos profissionais de saúde envolvidos e aos pais de doentes identificados através do rastreio, que teve como objetivo aferir quanto à perceção destes dois grupos em relação ao rastreio. (Kariyawasam, et al., 2021) Através do questionário, foi possível identificar quais os sucessos e benefícios do programa, quais os desafios e desvantagens, quais as recomendações de ambos os grupos para o futuro do programa, e quais os efeitos dessas recomendações. Como principal sucesso percecionado pelas famílias está o aliviar da odisseia até ao diagnóstico, que devido aos atrasos leva a um desgaste dos pais e dos profissionais de saúde que acompanham o processo – atrasos esses que são prejudiciais ao processo de gestão da doença – e que está diretamente ligado ao principal sucesso identificado pelos profissionais de saúde, que destacam a possibilidade de se poder iniciar o planeamento e gestão da intervenção médica atempadamente, de forma a obter os melhores resultados possíveis. Como principal desafio, foi identificado o processo de comunicação do diagnóstico positivo aos pais – como referido anteriormente, a forma como o diagnóstico é comunicado influencia a reação dos pais à notícia e a forma como gerem essa informação, sobretudo a nível psicológico. Através das respostas recolhidas, foi identificada a relação entre cada um desses fatores, resultando no esquema ilustrado pela **Figura 4**.

Figura 4 – Mapa das interações entre as recomendações e perceções dos pais de doentes diagnosticados e dos profissionais de saúde envolvidos no Rastreio Neonatal da AME na Austrália. A verde – Benefícios e sucessos do programa (à esquerda – identificados pelos pais, à direita – pelos profissionais de saúde); a amarelo – desvantagens e desafios do programa (à esquerda – pais, à direita – profissionais de saúde); a azul – recomendações dos pais; a laranja – recomendações dos profissionais de saúde; em forma de círculos – resultados potenciais das recomendações dos pais e dos profissionais de saúde.



Fonte: “We needed this”: perspectives of parents and healthcare professionals involved in a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy (Kariyawasam, et al., 2021)

Na maioria dos países europeus, os pais começam a ser informados para a existência do rastreio neonatal, importância e benefícios do mesmo, as doenças rastreadas e o tipo de procedimentos que o rastreio envolve, durante o período de acompanhamento da gravidez. Esta informação é normalmente transmitida através de brochuras, informação disponibilizada *online* e outros conteúdos educativos. (Ijzebrink, et al., 2021) Aquando da inclusão da AME no painel de doenças rastreadas, é importante que seja feita uma atualização desse conteúdo de forma a incluir toda a informação relevante, de forma a informar adequadamente os pais, e capacitar os profissionais de saúde envolvidos desde o acompanhamento da gravidez, passando pela realização do rastreio e terminando no acompanhamento dos doentes e suas respetivas famílias. (Instituto de Apoio à Criança, 2021)

A comunicação correta e assertiva de um resultado positivo, seguida de um acompanhamento multidisciplinar é essencial para que os pais consigam compreender a informação da melhor forma e sentir-se apoiados durante o período de tomada de decisões, diminuindo a ansiedade e o transtorno psicológico causados pelo resultado. (Kariyawasam, et al., 2021) Um entendimento correto do que a doença implica, do seu prognóstico e das opções terapêuticas permite aos pais uma participação ativa e consciente na gestão da doença, mas também uma gestão de expectativas em relação aos efeitos e limitações dos tratamentos. A atitude correta dos pais em relação à doença é fundamental, uma vez que a mesma será, inevitavelmente, projetada para os filhos – que terão de conviver com a doença para o resto das suas vidas. (Dangouloff, et al., 2019)

Como já foi referido ao longo do presente documento, o principal argumento para se rastrearem os doentes no período neonatal é o facto de se poder iniciar o tratamento numa fase pré-sintomática, em que as terapias modificadoras disponíveis apresentam melhores resultados. No entanto, o diagnóstico precoce também comporta impactos significativos no

relacionamento entre pais e filhos – nomeadamente nos casos de manifestações mais tardias da doença e que não serão imediatamente alvo das terapias modificadoras (Glascocock, et al., 2018), permite que os pais percebam melhor as limitações no desenvolvimento dos seus filhos, prevenindo assim o sentimento de culpa que poderão vir a sentir (como por exemplo, em situações em que os pais pressionam os filhos a desenvolverem determinadas atividades, sem saberem que a doença poderá dificultar esse processo). Saber atempadamente permite também aos pais que organizem e ajustem as suas vidas, de forma a poderem responder da melhor forma à sua nova realidade (como por exemplo, mudando-se para localizações mais próximas de centros de tratamento ou acompanhamento dos filhos). (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

O diagnóstico da AME é sempre uma experiência dolorosa para os doentes e para as suas respetivas famílias. No entanto, o cenário ideal para o receber será aquele que ocorre quando é possível evitar ou mitigar os danos da doença – especialmente quando comparado com o cenário em que a doença apenas começa a ser combatida depois de ocorrerem os primeiros danos, que são irreversíveis. (European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021)

Dois estudos realizados, com base em inquéritos respondidos por doentes adultos com AME (de tipo II, III e IV) e familiares de doentes no Reino Unido, demonstram que a maioria dos doentes (85%), bem como a maioria das famílias (também 85%), não acreditam que o diagnóstico à nascença interfira com o processo de desenvolvimento de laços afetivos entre os pais e os filhos. Ambos os estudos demonstram também que a maioria dos doentes (74,4%), bem como a maioria das famílias (70%), apoia a realização do rastreio neonatal da AME. (Boardman, et al., 2017; Boardman, et al., 2018) Esta visão corresponde também à visão de membros da população geral no Reino Unido, que a um inquérito semelhante, respondeu favoravelmente (84%) à realização do rastreio neonatal da AME. (Boardman, et al., 2018)

Por fim, importa referir que o peso do diagnóstico, especialmente nos casos de manifestação da doença mais tardia e que possivelmente não serão imediatamente tratados (doentes com 4 ou mais cópias de *SMN2* – tipo IV e alguns casos de tipo III) (Glascocock, et al., 2018; European Alliance for Newborn Screening in SMA, 2021), recai também sobre os doentes, que vivem com o estigma e com o fardo emocional da doença. Mais uma vez, o acompanhamento multidisciplinar (não só a nível da gestão da doença, como a nível psicológico) será fundamental no desenvolvimento do doente. (Dangouloff, et al., 2019) O inquérito a doentes adultos com AME, no Reino Unido, demonstra que 74% acredita que o rastreio neonatal pouparia os doentes de dificuldades associadas com a descoberta da doença mais tarde, numa fase em que o doente já teria planos de vida definidos sem ter em conta as limitações da doença, resultando em consequência psicológicas. Dos 74% que responderam favoravelmente a essa questão, 36% eram portadores de AME de tipo III e 28% de AME de tipo IV. (Boardman, et al., 2018)

6. Conclusão

Dadas as suas características e o seu objetivo primário (o rastreio de doenças raras, de forma a evitar a evolução da patologia rastreada, através do diagnóstico pré-sintomático e da institucionalização precoce de terapia adequada), a informação referente aos ensaios clínicos das terapias modificadoras já aprovadas e estudos-piloto já realizados, e o conhecimento existente em relação à AME, o Programa Nacional de Rastreio Neonatal apresenta-se como uma solução viável e eficaz para o diagnóstico e início do tratamento da AME na fase pré-sintomática, tirando assim proveito da “janela de oportunidade” em que as terapias modificadoras já aprovadas apresentam maior eficácia.

Ao longo do presente relatório foram abordadas as várias dimensões relacionadas com a AME e com o Rastreio Neonatal, tendo sido elencados os custos e benefícios da inclusão da AME no PNRN, bem como os desafios que a mesma enfrenta, tendo como base a literatura existente à data, os testemunhos de quem acompanha e/ou convive com a doença, e a experiência dos países em que a mesma solução está a ser posta à prova.

Apesar dos custos inerentes à inclusão da AME no painel de patologias rastreadas no âmbito do PNRN, e dos desafios que esta inclusão poderá implicar, a presente análise indica que os benefícios alcançados poderão representar uma mais-valia, tanto em termos de qualidade de vida e bem-estar para os doentes e para as suas respetivas famílias, como em termos de valor acrescentado para a sociedade.

Desta forma, o presente relatório conclui que se justifica a realização de um estudo-piloto de Rastreio Neonatal da AME em Portugal, à semelhança dos estudos realizados em outros países europeus, de forma a permitir a avaliação dos custos e benefícios reais do mesmo, bem como o aperfeiçoamento das condições em que se realiza, e o aproveitamento da “janela de oportunidade” para o tratamento pré-sintomático dos doentes.

7. Ficha Técnica

Relatório Branco sobre a Inclusão da Atrofia Muscular Espinhal no Rastreio Neonatal

Associação Portuguesa de Neuromusculares > *Coligação pelo Rastreio Neonatal da Atrofia Muscular Espinhal.*

Desenvolvimento Executivo: Loyal Advisory

Discussão e Revisão Científica:

Carmen Carvalho, Neonatologista

Heloísa Santos, Geneticista Médica /
Pediatra

Joana Ribeiro, Neurologista

João Lavinha, Investigador em Genética
Humana

José Pedro Vieira, Neuropediatra

Mónica Vasconcelos, Neuropediatra

Melanie Tavares, Psicóloga

Teresa Moreno, Neuropediatra

Signatários:

Instituto de Apoio à Criança

Ordem dos Enfermeiros

Parceiro Internacional: *SMA Europe > European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy.*

Com o Apoio: *Biogen Portugal, Novartis Gene Therapies; Roche Portugal*

8. Referências

- Andermann A. [et al.]** Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years [Journal] // Public health classics. - 2008. - 4 : Vol. 86. - pp. 317-19.
- Assembleia da República** Decreto-Lei n.º 131/2014, 2014-08-29 [Online]. - Agosto 29, 2014. - Maio 20, 2021. - <https://dre.pt/home/-/dre/56384883/details/maximized>.
- Assembleia da República** Lei n.º 12/2005, de 26 de Janeiro [Online]. - Janeiro 2005. - Abril 9, 2021. - <https://dre.pt/pesquisa/-/search/624463/details/maximized>.
- Bessey A. [et al.]** A Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the UK [Journal] // International Journal of Neonatal Screening. - 2019. - 58 : Vol. 5.
- Boardman F. K., Sadler C. and Young P. J.** Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population [Journal]. - [s.l.] : Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2018. - Vol. 6. - pp. 99-108.
- Boardman F. K., Young P. J. and Griffiths F. E.** Impairment Experiences, Identity and Attitudes Towards Genetic Screening: the Views of People with Spinal Muscular Atrophy [Journal] // Journal of Genetic Counseling . - 2018. - Vol. 27. - pp. 69-84.
- Boardman F. K., Young P. J. and Griffiths F. E.** Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults [Journal] // American Journal of Medical Genetics. - 2017. - Vol. 173. - pp. 1546-61.
- Boemer F. [et al.]** Newborn screening for SMA in Southern Belgium [Journal]. - [s.l.] : Neuromuscular Disorders, 2019. - Vol. 29. - pp. 343-49.
- Burgard P. [et al.]** Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance [Journal]. - [s.l.] : J Inher Metab Dis, 2012. - Vol. 35. - pp. 613-25.
- ClinicalTrials.gov** A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [Online] // ClinicalTrials.gov. - U. S. National Library of Medicine, Dezembro 3, 2019. - Maio 01, 2021. - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553>.
- ClinicalTrials.gov** A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [Online] // ClinicalTrials.gov. - U. S. National Library of Medicine, Fevereiro 17, 2021. - Maio 1, 2021. - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02193074>.
- ClinicalTrials.gov** A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Online] // ClinicalTrials.gov. - U. S. National Library of Medicine, Fevereiro 17, 2021. - Maio 1, 2021. - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839656>.
- ClinicalTrials.gov** Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Aporavidine in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) [Online] // ClinicalTrials.gov. - U. S. National Library of Medicine, Março 30, 2021. - Maio 1, 2021. - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>.
- Dangouloff T. [et al.]** 24th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12 [Conference] // Neuromuscular Disorders. - Hoofddorp, The Netherlands : [s.n.], 2019.
- Dangouloff T. [et al.]** Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments [Journal] // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2021.
- Dangouloff T. and Servais L.** Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives [Journal]. - [s.l.] : Dove Press, 2019. - pp. 1153-1161.

De Vivo D. C. [et al.] Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study [Journal]. - [s.l.] : Neuromuscular Disorders, 2019. - 11 : Vol. 29. - pp. 842-856.

Drummond M. F. [et al.] Methods for the economic evaluation of health care programmes [Book]. - Oxford : Oxford University Press, 2015. - 4th.

European Alliance for Newborn Screening in SMA About - SMA Newborn Screening Alliance [Online]. - 2020. - March 19, 2021. - <https://www.sma-screening-alliance.org/about/>.

European Alliance for Newborn Screening in SMA Spinal muscular atrophy: Screen at birth, save lives [Report]. - 2021.

European Medicines Agency Evrysdi | European Medicines Agency [Online]. - Março 26, 2021. - Maio 12, 2021. - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi>.

European Medicines Agency Zolgensma | European Medicines Agency [Online]. - Maio 18, 2020. - Março 01, 2021. - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>.

EURORDIS - European Organisation for Rare Diseases Key Principles for Newborn Screening: A EURORDIS Position Paper [Report]. - 2021.

Glascok J. [et al.] Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening [Journal] // Journal of Neuromuscular Diseases. - 2018. - Vol. 5. - pp. 145-58.

ICER - Institute for Clinical and Economic Review Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value [Report] : Final Evidence Report. - Boston : ICER - Institute for Clinical and Economic Review, 2019.

Ijzebrink A. [et al.] Informing Parents about Newborn Screening: A European Comparison Study [Journal] // International Journal of Neonatal Screening. - 2021. - 13 : Vol. 7.

Infarmed; Administração Central do Sistema de Saúde Circular Informativa Conjunta - Financiamento Centralizado para a Atrofia Muscular Espinhal [Online]. - Maio 6, 2019. - Março 19, 2021. - http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/05/Circular-informativa-conjunta_7_2019.pdf.

Instituto de Apoio à Criança Carta da Criança Hospitalizada [Online]. - 1988. - May 1, 2021. - https://iacrianca.pt/wp-content/uploads/2020/07/carta_crianca_hospitalizada.pdf.

Instituto de Apoio à Criança Carta da Criança nos Cuidados de Saúde Primários [Online]. - 2021. - May 1, 2021. - <http://www.ulsm.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/16/2021/04/Carta-da-Crianca-nos-Cuidados-de-Saude-Primarios.pdf>.

Jalali A. [et al.] Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy [Journal] // The Journal of Pediatrics. - 2020. - pp. 1-7.

Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy [Journal]. - [s.l.] : Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, 2020. - Vol. 10. - pp. 39-47.

Kariyawasam D. S. T. [et al.] “We needed this”: perspectives of parents and healthcare professionals involved in a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy [Journal] // Elsevier Clinical Medicine. - 2021.

Lakdawalla D. N. [et al.] Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [Journal] // Value in Health Journal. - 2018. - Vol. 21. - pp. 131-139.

Lin C. W., Kalb S. J. and Yeh W. S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review [Journal] // Pediatric Neurology. - 2015. - 4 : Vol. 53. - pp. 293–300.

Loeber J. G. [et al.] Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010 [Journal] // International Journal of Neonatal Screening. - 2021. - 15 : Vol. 7.

- López-Bastida J. [et al.]** Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain [Journal] // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2017. - Vol. 12.
- Lunn M. R. and Wang C. H.** Spinal muscular atrophy [Journal] // The Lancet. - 2008. - 9630 : Vol. 371. - pp. 2120-2133.
- Markowitz J. A., Singh P. and Darras B. T.** Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update [Journal]. - [s.l.] : Pediatric Neurology, 2012. - Vol. 46.
- Medic G. [et al.]** Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe [Journal] // Journal of Market Access and Health Policy. - 2017. - Vol. 5.
- Mercuri E. [et al.]** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care [Journal] // Neuromuscular Disorders. - 2018. - 2 : Vol. 28. - pp. 103-115.
- Messina S. and Sframeli M.** New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges [Journal] // Journal of Clinical Medicine. - 2020. - Vol. 9.
- National Institute for Health and Care Excellence** Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [Report]. - [s.l.] : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019.
- National Institute for Health and Care Excellence** Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy [Report]. - [s.l.] : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- OMIM®** OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man® [Online]. - Johns Hopkins University School of Medicine. - 03 01, 2021. - <https://www.omim.org/>.
- Park H. B. [et al.]** Survival analysis of spinal muscular atrophy type I [Journal] // Korean J. Pediatrics. - [s.l.] : Korean J Pediatr., 2010. - 53. - pp. 965–970.
- Peña-Longobardo L. M. [et al.]** The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe [Journal] // International Journal of Environmental Research and Public Health. - 2020. - Vol. 17.
- Russman B. S.** Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity [Journal] // Journal of child neurology. - 2007. - 8 : Vol. 22. - pp. 946–951.
- Schlender M. [et al.]** Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement [Journal] // Journal of Market Access & Health Policy. - 2016. - 10 : Vol. 4.
- Scottish Medicines Consortium** Nusinersen for the treatment of 5q Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Report]. - Glasgow : Scottish Medicines Consortium (SMC), 2018.
- Serra-Juhe C. and Tizzano E. F.** Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors [Journal] // European Journal of Human Genetics. - 2019. - Vol. 27. - pp. 1774–1782.
- SMA Newborn Screening Alliance** Map [Online]. - 02 2021. - 03 01, 2021. - <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>.
- Strauss K. A. [et al.]** Onasemnogene Abeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPR1NT Study Update (2384) [Online]. - 2020. - March 28, 2021. - https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/2384.
- Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverkets** Spinraza (nusinersen) intended for the treatment of spinal muscle atrophy of type 5q [Report]. - [s.l.] : Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV), 2017.
- UNICEF** Convenção dos Direitos da Criança [Online]. - 1989. - April 29, 2021. - https://www.unicef.pt/media/2766/unicef_convenc-a-o_dos_direitos_da_crianca.pdf.
- van der Ploeg C. P. B. [et al.]** Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data [Journal] // Journal of Cystic Fibrosis. - 2015. - Vol. 14. - pp. 194-202.

van der Ploeg C. P. B. [et al.] Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency [Journal] // European Journal of Pediatrics. - 2019. - Vol. 178. - pp. 721-29.

Verhaart I. E. C. [et al.] Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review [Journal] // Orphanet Journal of Rare Diseases. - [s.l.] : Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017. - 12:124.

Vilarinho L., Garcia P. and Pinho e Costa P. Relatório 2019 - Programa Nacional de Rastreio Neonatal [Report]. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2020.

Vill K. [et al.] One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project [Journal]. - [s.l.] : Journal of Neuromuscular Diseases, 2019. - Vol. 6. - pp. 503-15.

Wilson J. M. G. and Jungner G. Principles and practice of screening for disease [Book]. - [s.l.] : WHO - World Health Organization, 1968.

Zuluaga-Sanchez S. [et al.] Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden [Journal] // PharmacoEcon.. - 2019. - 6 : Vol. 37. - pp. 845-65.