

A RELEVÂNCIA DA TRIAGEM NEONATAL

na atrofia muscular
espinhal (AME)



JUNTOS PELA AME™
com Biogen

DISCLAIMER

Este documento é o resultado de uma construção colaborativa e voluntária entre pessoas com AME, associações de pacientes e profissionais de saúde. Foi organizado pela Biogen Brasil, com consultoria da IQVIA.

Não é uma iniciativa promocional de qualquer tratamento farmacológico e nem trata ou fomenta acesso judicial a terapias.

Este documento é uma ferramenta de conscientização e educação sobre a AME no Brasil, destinada a todos os públicos interessados no assunto.

A distribuição deste material é gratuita, sendo a sua venda proibida. Biogen- 106239. Junho, 2021

APOIO INSTITUCIONAL



ORGANIZADORAS BIOGEN

Carolina Cavanha de Azeredo Santos

Caroline Bruggemann

Deborah Azzi-Nogueira

CONSULTORES TÉCNICOS

Marion Coting

Jessica Nakazume

Renato Watanabe de Oliveira

Diego Kashiura

INICIATIVA



DESENVOLVIMENTO



01	INTRODUÇÃO	6
02	O QUE VOU ENCONTRAR NESTE POLICY PAPER?	9
03	MÉTODO	11
04	CONTEXTO HISTÓRICO DA TRIAGEM NEONATAL	12
05	A TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL	14
5.1	O PNTN e sua estrutura	15
5.2	PNTN: da coleta ao laudo	19
5.3	Triagem Neonatal além do PNTN	21
06	PARA REFLETIR SOBRE A AME NO CONTEXTO DA TRIAGEM NEONATAL, é importante entendê-la	23
6.1	AME – uma doença genética e progressiva	23
6.2	Diagnóstico (sintomático e pré-sintomático)	26
6.3	Tratamento	28
6.4	Por que incluir a AME na triagem neonatal	28

SUMÁRIO

07	ANÁLISE DAS EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS e suas implicações para a AME	30
7.1	Recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde	30
7.2	Experiências internacionais de triagem neonatal	33
7.3	Projetos pilotos para AME no mundo	36
7.4	Implicações para a AME	38
08	ANÁLISE FINANCEIRA	41
09	DISCUSSÃO SOBRE A POLÍTICA PÚBLICA PARA O BRASIL	45
9.1	Discussão sobre ampliação do PNTN	48
10	CONCLUSÃO	50
11	REFERÊNCIAS	52

TABELA DE SIGLAS

AME

Atrofia Muscular Espinhal

ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAE

Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais

CONITEC

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

FDA

Food & Drug Administration

HHS

Departamento de Saúde e Serviços Humanos

MS/MS

Espectrometria de massa em tandem

OMS

Organização Mundial da Saúde

PCR

Reação em cadeia da polimerase

PNTN

Programa Nacional de Triagem Neonatal

SINASC

Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

SRTN

Serviços de Referência em Triagem Neonatal

SUS

Sistema Único de Saúde



01. INTRODUÇÃO

A triagem neonatal é um conjunto de avaliações realizadas em recém-nascidos para o diagnóstico de doenças graves que possuem tratamento¹. A relevância da triagem neonatal está em conseguir identificar, em poucas semanas após o nascimento, os bebês em risco para certas doenças, antes da manifestação clínica de qualquer sinal e sintoma². As doenças identificadas na triagem neonatal tendem a afetar consideravelmente a saúde desses indivíduos, como nos casos em que há perdas cognitivas e motoras, e em casos mais graves, a morte precoce³. Portanto, o quanto antes o diagnóstico for realizado, mais rápido podem ser iniciados os cuidados ao paciente e, com isso, maiores são as chances de a doença não progredir³.

Dessa forma, por permitir a identificação de doenças graves antes mesmo do aparecimento de qualquer manifestação clínica, a triagem neonatal tem potencial de impactar muito positivamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares^{2,3}. O impacto socioeconômico da doença também é relevante. Há custos que envolvem tanto o orçamento doméstico, pois muitas vezes o familiar deixa de trabalhar para cuidar do indivíduo que tem a doença, como também para o sistema de saúde, relacionados ao diagnóstico, tratamento, cuidado e acompanhamento dos pacientes⁴.

É evidente o benefício social da triagem neonatal e seu potencial transformador do curso natural da doença⁵. Porém, assim como qualquer política pública, é um programa que envolve custos. Portanto, utilizar critérios validados para a avaliação

financeira da triagem neonatal é um fator relevante que ajuda a equilibrar sustentabilidade orçamentária e necessidades da população⁶.

Discute-se na literatura mundial a possibilidade de expansão do número de doenças triadas em programas nacionais⁷⁻⁹. Dentre essas doenças, a atrofia muscular espinhal (AME) tem sido amplamente analisada e, recentemente, aprovada em programas de triagem neonatal de diversos países^{8,10-13}.



A AME é uma doença causada por alterações genéticas que afetam as células conhecidas como neurônios, que controlam os diversos músculos do corpo^{14,15}.



Seus sinais e sintomas se intensificam com o passar do tempo. A AME é, portanto, uma doença genética e neuromuscular progressiva que, de acordo com o tipo, leva a diferentes níveis de gravidade e comprometimento na vida do indivíduo¹⁴.



Apesar de rara, tem impacto social e de saúde pública importante: é a maior causa genética de morte em crianças com menos de 2 anos de idade no mundo¹⁵ e sua progressão afeta tanto as pessoas com a doença, quanto aqueles que a cercam, já que ações e tarefas simples como, se alimentar e até mesmo respirar, podem se tornar extremamente difíceis^{16,17}.



Na AME, quanto mais cedo o paciente for diagnosticado e tratado, melhor pode ser sua qualidade e perspectiva de vida. Estudos clínicos mostram que o tratamento, especialmente quando realizado antes do aparecimento dos sinais e sintomas, reduz drasticamente a progressão da doença, a ponto de o paciente nem manifestar algumas características clínicas da doença¹⁸.

Entretanto, a AME não faz parte da triagem neonatal no Brasil e, como fator agravante, ainda nos deparamos com um longo período entre a manifestação clínica da AME e seu diagnóstico, o que tende a impactar o início precoce do cuidado que o paciente necessita.

Neste *policy paper*, vamos discutir os critérios internacionais recomendados pela Organização Mundial de Saúde para a incorporação de uma doença à programas nacionais de triagem neonatal, bem como as características da triagem neonatal nacional e de outros países, além da tendência mundial de ampliação do número de exames⁶. Dentre as características da triagem neonatal no Brasil, será abordada a triagem neonatal no âmbito tanto privado quanto público, seja em escala federal com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e suas particularidades em esfera estadual, como diferenças em relação ao setor privado. E, ao final, uma reflexão sobre o potencial impacto da triagem neonatal no contexto da AME, dadas as necessidades médica e social não atendidas.

Portanto, este *policy paper* tem como objetivo realizar a discussão em profundidade sobre a triagem neonatal na perspectiva global e brasileira, avaliar os aspectos que impactam a inclusão da AME no PNTN e o papel de todos os envolvidos para que a triagem em AME se torne uma realidade no Brasil.

02.

O QUE VOU ENCONTRAR NESTE POLICY PAPER?



A DESCRIÇÃO DO MÉTODO REALIZADO PARA O DESENVOLVIMENTO DESTE MATERIAL EDUCATIVO

Você pode entender quais foram os critérios utilizados para a construção do *policy paper*, desenvolvido a partir de uma busca abrangente na literatura científica com o objetivo de obter informações sobre triagem neonatal e AME.



O CONTEXTO HISTÓRICO DA TRIAGEM NEONATAL

Você vai encontrar informações sobre o primeiro método analítico que proporcionou o desenvolvimento da triagem neonatal e como foi o início da triagem neonatal como política pública no Brasil



A TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL

Esta seção explica tanto sobre a triagem neonatal inserida no contexto federal no PNTN, como em outras esferas, públicas e privadas.



INFORMAÇÕES SOBRE AME

Diversas explicações sobre a AME, desde o que é a doença, porque ela acontece, suas características clínicas e sua relevância na sociedade, além de como é o diagnóstico e os benefícios de um diagnóstico precoce.



ANÁLISE DAS EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS SOBRE TRIAGEM NEONATAL E AME

Como é a triagem neonatal em diversos países, quais países fazem a triagem neonatal para AME e o impacto em qualidade de vida dos pacientes.



ANÁLISE FINANCEIRA

Uma discussão sobre os custos da triagem neonatal e os custos envolvidos no tratamento e acompanhamento de pacientes não tratados com AME.



DISCUSSÃO SOBRE A POLÍTICA PÚBLICA PARA O BRASIL

Recomendações sobre a potencial implantação do diagnóstico de AME na política de triagem neonatal brasileira.



CONCLUSÃO

Os principais pontos abordados no material, incluindo as análises, achados da revisão e a relevância da política de triagem neonatal para a AME.

03. MÉTODO

Foi realizada revisão bibliográfica baseada em artigos científicos, políticas públicas e consensos de abrangência mundial sobre os diferentes tipos de AME. Foram consultadas as bases Medline (via PubMed), BVSsalud, Embase e Biblioteca Cochrane em agosto de 2020. Foi utilizada uma estratégia de pesquisa ampla para maximizar a sensibilidade. Os principais termos incluíram “newborn”, “screening” e “spinal muscular atrophy”, considerando o período de dez anos.

A REVISÃO INCLUIU ARTIGOS QUE

- i. **Avaliaram programas de saúde pública** de triagem neonatal
- ii. **Avaliaram programas privados** de triagem neonatal
- iii. Foram publicados em **inglês** ou **português**
- iv. Foram publicados **após 01 de janeiro de 2010**

FORAM EXCLUÍDOS ESTUDOS

- i. **In vitro, pré-clínicos e intervencionais**
- iv. Que estavam disponíveis apenas como **resumos** ou **pôsteres**
- v. Foram publicados em **outros idiomas**, exceto inglês e português

Como forma de complementar os achados em literatura com o que se conhece atualmente sobre triagem neonatal e AME, especialmente no contexto brasileiro, o conteúdo deste *policy paper* foi discutido e validado por profissionais especialistas da área por meio de um *advisory board*.

04. CONTEXTO HISTÓRICO DA TRIAGEM NEONATAL

1960

Na década de 1960, **Guthrie desenvolveu um teste simples para detectar hiperfenilalaninemia** (presença em excesso do aminoácido fenilalanina) em grandes populações, tornando a fenilcetonúria a primeira doença a compor a triagem neonatal¹⁹. Dessa forma, a identificação de uma doença se tornou possível pela quantificação de uma deficiência enzimática previamente ao aparecimento de sua manifestação clínica. Com isso, a identificação e o tratamento precoces da fenilcetonúria auxiliaram na redução da progressão natural da doença, o que inclui, neste caso, a deficiência intelectual²⁰.

1976

No **Brasil**, a triagem neonatal teve início em 1976 com a triagem de fenilcetonúria

1980

E em 1980 para hipotireoidismo congênito pela **Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE)** (atual Instituto Jô Clemente) no Estado de São Paulo²¹.

1990








Em seguida, **a triagem neonatal tornou-se obrigatória por lei** para o diagnóstico precoce de hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, de forma gratuita no sistema público de saúde em 1990²².

2001

Em 2001, **o Ministério da Saúde do Brasil implementou como medida de saúde pública o PNTN**, permitindo a que a triagem neonatal fosse inserida em um contexto que envolve não apenas o exame em si, mas toda a cascata de cuidado ao paciente, incluindo triagem, acompanhamento, diagnóstico, gestão, avaliação e educação²³⁻²⁵.

A cobertura obrigatória de doenças varia consideravelmente entre os países, conforme as características geográficas, econômicas, políticas, demográficas e epidemiológicas^{2,26}.

OS PROGRAMAS INTERNACIONAIS DE TRIAGEM NEONATAL COM MAIOR ABRANGÊNCIA NO NÚMERO DE DOENÇAS TRIADAS ESTÃO NOS

Estados Unidos 	32
Canadá 	5 a 30
Suécia 	12
Holanda 	12
Áustria 	13
Bélgica 	10
Espanha ^{27,28} 	15

NO BRASIL, O PNTN INCLUI SEIS DOENÇAS OBRIGATÓRIAS PARA O POPULARMENTE DENOMINADO “TESTE DO PEZINHO”:

- Hipotireoidismo congênito
- Fenilcetonúria
- Hemoglobinas
- Fibrose cística
- Hiperplasia adrenal congênita
- Deficiência da biotinidase^{3,29-31}

Além do PNTN na rede pública de saúde, existe à disposição na rede privada a possibilidade de aumentar o número de doenças triadas, conhecidas como triagens ampliada e expandida, que serão discutidas na seção seguinte³².

05.

A TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL

No Brasil, a triagem neonatal é composta por pelo menos **quatro testes**:

OS TESTES DO



pezinho



olhinho



orelhinha



coraçãozinho



linguinha²³⁻²⁵

Cada um desses testes possui diferentes metodologias e finalidades, sempre buscando a detecção, por via clínica ou laboratorial, de alterações no recém-nascido. Neste *policy paper*, vamos discutir a triagem neonatal no contexto do “teste do pezinho”.

5.1 O PNTN E SUA ESTRUTURA

O atual programa de triagem neonatal brasileiro, conhecido como PNTN faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar do PNTN ter sido criado pelo Ministério da Saúde em 2001, a triagem neonatal chegou ao Brasil em 1976 e já era obrigatória por lei desde 1990²². A missão do PNTN é “promover, implantar e implementar ações visando o acesso universal, integral e equânime, com foco na prevenção, na intervenção precoce e no acompanhamento permanente das pessoas com as doenças incluídas no Programa”³³.

Em outras palavras, o PNTN consiste não apenas do exame laboratorial “teste do pezinho”, mas de toda uma integração de cuidado ao paciente, seguindo a tríade²³⁻²⁵:



ATENÇÃO PRIMÁRIA

Além de ser porta de entrada preferencial no sistema de saúde, a atenção primária (também conhecida como atenção básica) possui diversas atividades, incluindo a coleta e atendimento de triagem neonatal quando a mesma não é realizada no local de nascimento da criança. Tanto a atenção primária à saúde quanto a atenção especializada fornecem atendimento e suporte ao paciente e familiares que obtêm resultado positivo para as doenças triadas no teste do pezinho.



ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Compreende um conjunto de ações e serviços de saúde realizados em ambiente ambulatorial por profissionais especializados para o cuidado em média e alta complexidades, incluindo especialidades importantes para o paciente positivo na triagem neonatal, como a genética clínica e terapia nutricional, entre outros.



LABORATÓRIO ESPECIALIZADO

Faz a distribuição do cartão coleta, bem como a análise da amostra e liberação do laudo com o resultado do exame. O local em que a coleta foi realizada (os postos de coleta) recebe o laudo e é responsável pela entrega do resultado às famílias.

OUTRA TRÍADE FUNDAMENTAL NO PNTN DESCREVE OS OBJETIVOS DO PROGRAMA:

PILAR LABORATORIAL

busca promover a detecção de doenças genéticas e/ou congênitas em fase pré-sintomática em recém-nascidos

PILAR INFORMACIONAL

busca a agilidade na informação para permitir a intervenção clínica em tempo oportuno envolvendo as três esferas

(atenção primária à saúde, atenção especializada e laboratório especializado)

PILAR ASSISTENCIAL

é o grande foco da atenção primária à saúde e atenção especializada, pois tem como objetivo “proporcionar tratamento adequado aos pacientes detectados, diminuindo a morbimortalidade”³³

As seis doenças incluídas no PNTN e seus respectivos anos de entrada no programa estão descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1.

Ano de incorporação de doenças triadas no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)

Potaria	Fase	Doenças triadas	Ano da universalização
GM/MS Nº 822 DE 06/06/2001	I	Hipotireoidismo Congênito Fenilcetonúria	2006
	II	Hemoglobinopatias	2013
	III	Fibrose Cística	2013
GM/MS Nº 2.829 DE 14/12/2012	IV	Hiperplasia Adrenal Congênita Deficiência da Biotinidase	2014

Adaptado de: Ministério da Saúde ³⁴

Estima-se que 80% da população seja exclusivamente dependente do SUS para assistência à saúde, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde^{35,36}. No âmbito da triagem neonatal, dados do Ministério da Saúde mostram que, desde 2005, mais de 80% da população é coberta pelo PNTN³⁷. Entretanto, estima-se que a cobertura de 2019 tenha reduzido para 77,5% (2,2 milhões) de recém-nascidos triados, uma queda de 7,5% em relação a 2018 (com 2,4 milhões de triados). A **Tabela 2** traz a comparação dos indicadores PNTN dos anos de 2018 e 2019.

Indicador	2018	2019	Comparação de 2019 com relação a 2018
SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL	30	29	▼
POSTOS DE COLETA NA ATENÇÃO BÁSICA	24,3 mil	27,2 mil	▲
COLETA EM ATÉ 05 DIAS DE VIDA	58,25%	59,93%	▲
COBERTURA	2,4 milhões (83,8%)	2,2 milhões (77,5%)	▼

Tabela 2.

Indicadores do PNTN em 2018 e 2019

CGSH-PNTN/DAET/SAES/MS - Relatório Anual de Dados do PNTN

A cobertura do programa é um desafio no Brasil. Em São Paulo, há três grandes laboratórios que cobrem 98% da população do estado nos sistemas público e privado. Em outros estados, a média fica em torno de 75% na rede pública, sendo difícil estipular a porcentagem de cobertura pela rede privada, pois, apesar do programa nacional descrever que os serviços privados devem comunicar o sistema público da coleta, isso não necessariamente ocorre na prática. Além disso, fatores como a ausência de responsabilidade de busca ativa e de convocação de pacientes na rede privada, bem como a falta de solicitação do resultado da triagem pelo pediatra³⁸, prejudicam o relato da informação acerca dos pacientes triados e seus resultados, dificultando as estimativas precisas de cobertura e efetividade do programa. De qualquer modo, com a melhora na cobertura, mais pessoas realizarão a triagem neonatal, o que pode indicar um melhor acesso a intervenções precoces em casos positivos, favorecendo o paciente e seus familiares.

Há de se destacar que o programa de triagem neonatal é muito mais do que o laboratório e a simples realização do teste: o sucesso do programa depende da estruturação da rede do país como um todo. É necessário garantir todo o fluxo, como coleta e transporte da amostra, convocação e deslocamento de pacientes, realização do teste diagnóstico confirmatório, e o atendimento na ponta. No Brasil, o PNTN ainda precisa ser aprimorado do ponto de vista logístico; no entanto, isso não deveria impedir que um maior número de doenças seja incorporado ao programa, gerando benefício à população.

5.2 : PNTN: DA COLETA AO LAUDO

Os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) são a base da estrutura do PNTN, pois organizam a rede Estadual, fazendo o intermédio entre os laboratórios de coleta e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, além de estabelecerem vínculo com a rede de assistência hospitalar complementar. Cada estado conta com pelo menos um SRTN que também são responsáveis pelos laboratórios especializados e ambulatórios multidisciplinares, os quais realizam atendimento e seguimento dos pacientes triados²⁵.

Os pontos de coleta, também chamados de unidades de coleta, geralmente são postos de atenção primária à saúde, mas podem também incluir maternidades, casas de parto ou comunidades indígenas. Esses locais são responsáveis não apenas pela coleta, mas também pela documentação e disponibilização das informações relacionadas ao tema.

O período de coleta pode variar entre os países e as técnicas utilizadas em laboratório. No Brasil, recomenda-se que a coleta da primeira amostra seja entre o 3º e o 5º dia de vida do bebê²⁵. No entanto, 19,82% das coletas foram realizadas em o 6º e o 8º dia em 2019 e 1,67% após 30 dias, segundo o Relatório Anual de Dados do PNTN de 2019³⁹.

As amostras de sangue de recém-nascidos são coletadas em um papel-filtro específico para a realização do exame. Estados que possuem barreiras geográficas são favorecidos pelos correios e convênios com laboratórios, uma vez que o papel filtro contendo sangue seco não é considerado material biológico, portanto pode ser transportado pelos correios²⁵.

A metodologia laboratorial dos testes varia conforme as doenças, podendo ser utilizada a colorimetria ou fluorimetria para quantificação de atividade enzimática, imunofluorimetria por tempo resolvido, umelisa, elisa ou outras técnicas desenvolvidas com eficiência e efetividade comprovada para triagem neonatal e aprovadas pela ANVISA^{40,41}. Nos casos de resultados alterados, a família é notificada e solicitada a presença para um exame confirmatório e uma consulta especializada²⁵. Em 2019, de acordo com o Relatório Anual de Dados do PNTN, 0,14% dos exames realizados demonstraram alterações, o que corresponde a 3,2 mil recém-nascidos.

5.3 : TRIAGEM NEONATAL ALÉM DO PNTN

Além das seis doenças triadas na rede pública de saúde, também é possível realizar uma triagem neonatal ampliada pela rede privada, em laboratórios particulares, hospitais particulares ou instituições credenciadas pelo Ministério da Saúde como Serviços de Referência em Triagem Neonatal. A nomenclatura pode variar conforme o número de doenças triadas e de acordo com o laboratório particular, como por exemplo, ampliada, expandida, completo, mais, super, agama, master ou plus. A quantidade pode variar a partir de doze até mais de 100 doenças triadas. Uma das principais técnicas utilizadas nos testes ampliado é a espectrometria de massa em tandem (MS/MS), que permitiu a expansão de triagem para diversas doenças metabólicas^{29,32}. É importante destacar que esses testes do pezinho ampliados ainda não incluem a triagem para AME. A triagem ampliada, conforme entendida hoje, é geralmente realizada pela espectrometria de massa em tandem (MS/MS), enquanto o exame para AME é realizado geralmente por variações da técnica PCR, como RT-PCR e qPCR⁴². Essas questões técnicas são importantes para discutir a ampliação na rede de triagem neonatal.

O Distrito Federal é a única unidade da federação que oferece o teste do pezinho ampliado. Inicialmente, a unidade federativa ampliou para dez doenças triadas, com a promulgação da Lei Distrital nº 4.190, de 6 de agosto de 2008. Atualmente, são

mais de 30 doenças no total (Lei nº 6.382, de 24 de setembro de 2019). Além das seis já cobertas pelo PNTN (**Tabela 1**), também estão incluídas a galactosemia, a deficiência de G6PD, toxoplasmose congênita e outras 21 doenças relacionadas aos erros inatos do metabolismo. Outros estados também já estão realizando testes para a implantação do teste do pezinho ampliado, como São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Goiás, Paraíba e Rio Grande do Sul.

Tem-se estudado a ampliação do “teste do pezinho” para a detecção de outras doenças, como AME, toxoplasmose congênita, distrofia muscular de Duchenne, entre outras^{43,44}. Como exemplo, em Porto Alegre, dos 21.800 pacientes triados para aminoacidopatias ou acidemias orgânicas, 375 foram diagnosticados e prontamente submetidos aos tratamentos disponíveis, com evidente redução da mortalidade e morbidade⁴⁵. A possibilidade de incorporar exames ao PNTN poderia garantir acesso fácil e equânime a essa iniciativa de prevenção de saúde, uma vez que a maioria dos brasileiros dependerem exclusivamente da rede pública^{35,36}. Mesmo na rede privada, muitos convênios médicos não cobrem a triagem neonatal, aumentando ainda mais o número de pessoas dependentes do sistema público para sua realização.

06. PARA REFLETIR SOBRE A AME NO CONTEXTO DA TRIAGEM NEONATAL, É IMPORTANTE ENTENDÊ-LA

Uma doença que tem sido alvo de inclusão recente nos programas de triagem neonatal em alguns países é a AME:

..... UMA DOENÇA



genética



neuromuscular



progressiva



rara



e de manifestação clínica variável^{14,15}

6.1 : AME - UMA DOENÇA GENÉTICA E PROGRESSIVA

Um dos pontos que torna a AME uma candidata viável para a triagem neonatal é sua origem genética. Sua causa está na deleção ou outras mutações no gene sobrevivência do neurônio motor (do inglês, *survival motor neuron* – *SMN1*), localizado no cromossomo 5q, que levam à deficiência na produção da proteína *SMN*⁴⁶.

Por afetarem os neurônios motores da medula espinhal e do tronco cerebral, ações que envolvem a musculatura podem estar prejudicadas no paciente com AME, como se sentar, andar, manter a cabeça ereta, se alimentar e respirar^{47,48}. Com o tempo, os músculos se degeneram, se tornando fracos e atrofiando, e perdendo a sua função⁴⁸.

A diferença entre os pacientes está no grau de gravidade da doença e início de manifestação de seus sinais e sintomas. O principal fator que contribui para essa variabilidade é o nível de proteína SMN produzido por um segundo gene, SMN2. Os diferentes tipos da AME são caracterizados clinicamente em 0, 1, 2, 3 e 4, de acordo com a idade de aparecimento dos primeiros sintomas e a capacidade motora máxima do paciente. A doença pode variar desde sintomas leves de fraqueza até casos graves, com morte na primeira infância⁴⁹⁻⁵¹.

TIPO 0

No **tipo 0**, os sinais aparecem ainda durante a gestação, com diminuição de movimentos fetais. Esses bebês costumam apresentar asfixia e fraqueza grave logo ao nascimento e, em geral, não sobrevivem além do primeiro mês⁵².



TIPO 1

Corresponde a cerca de **60%** dos casos de AME

Com idade de início de **0 a 6 meses** e expectativa de vida **abaixo dos dois anos**

Esses pacientes nunca chegam a se sentar e possuem um comprometimento respiratório grave, sendo dependentes de suporte ventilatório^{15,53}.



AME TIPO 2



Representa **29%** do total de casos incidentes

Tem início dos sintomas perto dos **7 a 18 meses** e apresenta expectativa de vida **entre dois e 18 anos**

Esses pacientes se sentam, porém não conseguem andar. Além disso, possuem deformidades ortopédicas, principalmente escoliose; apresentam comprometimento respiratório, mas não tão grave como no tipo 1⁵⁴⁻⁵⁶.

AME TIPO 3 E TIPO 4

Têm início dos sintomas após os **18 meses** e na idade adulta, respectivamente

com a expectativa de vida semelhante da população sem a doença; para **AME tipo 3 e 4**, o número de casos corresponde a **13 e 5%** respectivamente

Pacientes do **tipo 3** conseguem andar, porém perdem essa capacidade conforme progressão da doença.

No **tipo 4**, os pacientes apresentam fraqueza nos membros inferiores, com comprometimento motor, nutricional e respiratório⁵⁴⁻⁵⁶.



Pelas características da doença, a AME gera um impacto direto na qualidade de vida e bem-estar de pacientes, cuidadores e familiares que convivem com a doença, limitação de mobilidade, incapacidade de realizar atividades de autocuidado e outras atividades cotidianas, dor/desconforto e ansiedade/depressão^{16,57}. Muitos pacientes com AME perdem a sua independência pessoal e tornando-se dependentes de familiares e cuidadores, para se alimentar, tomar banho, se transferir da cama à cadeira de rodas e utilizar o banheiro^{14,16,57}. Os aspectos psicológico, emocional e estigma social também impactam a qualidade de vida do paciente com AME, que muitas vezes se depara com limitações para se relacionar, trabalhar e ter atividades em sociedade^{16,57,58}. A AME traz também impactos econômicos para pacientes e familiares, que serão discutidos na seção “Proposta de Política Pública para o Brasil”.

6.2 : DIAGNÓSTICO : (SINTOMÁTICO E PRÉ-SINTOMÁTICO)

O diagnóstico de AME pode acontecer em pacientes sintomáticos, quando já desenvolveram algum sintoma da AME, ou em pacientes pré-sintomáticos, nos quais ainda não existem sinais ou sintomas da doença. Geralmente, o diagnóstico do paciente sintomático ocorre por uma suspeita clínica, enquanto os pré-sintomáticos podem ocorrer por uma investigação devido a presença da doença na família (histórico familiar) ou pela triagem neonatal, nos países que a realizam¹⁴.

O diagnóstico pré-natal possibilita que intervenções – tanto farmacológicas quanto não farmacológicas – sejam realizadas antes da manifestação de sintomas, me-

lhorando o prognóstico⁵⁹. Dada a característica degenerativa da doença, essas intervenções podem evitar que ocorra a disfunção e morte de neurônios motores inferiores, possibilitando um futuro melhor ao paciente⁴⁷. O atraso no diagnóstico evita que sejam tomadas ações corretas para o cuidado do paciente com AME. Além disso, a longa jornada até o diagnóstico traz um maior impacto para pacientes e suas famílias, que sofrem com a ansiedade e o estresse da incerteza diagnóstica⁶⁰.

Outro fator que dificulta o diagnóstico na AME é a complexidade em distinguir desenvolvimento normal de anormal nas primeiras etapas de vida, como a habilidade de sentar e andar sem auxílio⁶¹. Dessa forma, muitos pacientes com AME recebem o diagnóstico com atraso, quando já existe algum comprometimento físico e/ou neuronal⁶⁰. A curta janela terapêutica para se obter o melhor resultado possível no tratamento do paciente deve-se pela perda progressiva e irreversível de neurônios⁵³. Estudos demonstram que, quanto mais cedo o tratamento é iniciado, melhores são os resultados na função motora e na qualidade de vida do indivíduo^{51,62,63}.

Quanto mais precoce o diagnóstico, mais cedo o paciente com AME poderá entrar em toda rede de cuidado multidisciplinar apropriado¹⁴. O diagnóstico da AME se baseia, fundamentalmente, em testes genéticos moleculares. Apesar de o método padrão-ouro ser a análise quantitativa dos genes *SMN1*, complementada pela análise de *SMN2* para fins prognósticos, novas tecnologias para diagnóstico de AME estão em desenvolvimento, com potencial escalável e financeiramente atrativo⁶⁴. É importante ressaltar que a análise quantitativa de *SMN2* tem valor prognóstico, porém não determina com exatidão o tipo de AME. A definição de tipos é clínica, conforme descrito na seção anterior (**item 6.1**).

6.3 : TRATAMENTO

Com o desenvolvimento dos tratamentos modificadores, o cuidado com a AME deixou de ser apenas paliativo e voltado ao suporte. A terapia farmacológica com nusinersena, que recebeu aprovação pelo *Food & Drug Administration* (FDA) em 2016 e posterior registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2017, foi inserida no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro em 2019 para AME tipo 1^{50,65-67}. Outros medicamentos foram recentemente aprovados pela ANVISA, como risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque^{68,69}.

Além do tratamento farmacoterapêutico, encontram-se disponíveis atualmente no SUS tratamentos não medicamentosos, como suporte nutricional para problemas gastrointestinais e suplementação de macronutrientes e micronutrientes, especialmente cálcio e vitamina D, além de controle de peso. Também consta a fisioterapia e terapia ocupacional para sintomas respiratórios e motores^{67,70}. Esses recursos são fundamentais devido ao caráter neurodegenerativo da doença. Portanto, a assertividade e rapidez no diagnóstico desta condição possibilita a aplicação precoce das intervenções necessárias em seu manejo⁷¹.

6.4 : POR QUE INCLUIR A AME NA TRIAGEM NEONATAL

A combinação de novas opções terapêuticas para AME com sua natureza neurodegenerativa faz com que a triagem neonatal esteja em discussão há anos na comunidade⁷². Pesquisas com pacientes, familiares e mesmo a população, em países como Estados Unidos, Reino Unido, entre outros, demonstram alta aceitação

da triagem neonatal⁷³⁻⁷⁵ e a maioria expressa o desejo tanto de triar os filhos para AME, como também estariam dispostos a arcar com os custos do teste⁷⁶.

No Brasil, a existência de um PCDT para AME tipo 1 implementado em 2019 permite que o cuidado ao paciente com AME já possua critérios estabelecidos, o que tende a facilitar a regulamentação dessa doença no PNTN. Como critério de inclusão para o tratamento farmacoterapêutico, o PCDT indica pacientes AME tipo 1, tanto sintomáticos e pacientes pré-sintomáticos com histórico familiar da doença e, em ambos os casos, solicita o diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de *SMN2*⁶⁷. Dessa forma, pode-se aproveitar o fluxo atual de tratamento para AME já descrito no PCDT, o que seria um fator para descomplicar a implementação da AME na triagem neonatal brasileira.

Um fator agravante que deixa claro a importância de se discutir a implementação da AME na triagem neonatal brasileira é o tempo até o diagnóstico a partir dos primeiros sintomas. Na literatura, existem estudos que mostram o atraso no diagnóstico de AME a partir dos primeiros sintomas, sendo mais evidente nos tipos de desenvolvimento mais tardios⁴⁰. Assim, são necessárias políticas públicas para o diagnóstico precoce da AME no cenário nacional.



07. ANÁLISE DAS EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS E SUAS IMPLICAÇÕES PARA A AME

7.1 RECOMENDAÇÕES DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) E MINISTÉRIO DA SAÚDE



DESDE A DÉCADA DE 60,

a OMS descreveu padrões recomendados para a seleção de doenças triadas em programas nacionais, conhecidos como critérios clássicos Wilson e Jungner⁷⁸:

- **A condição buscada** deve ser um importante problema de saúde
- **Deve haver um tratamento aceito** para pacientes com doença reconhecida
- **Instalações para diagnóstico e tratamento** devem estar disponíveis
- **Deve haver um estágio latente ou sintomático** inicial reconhecível
- **Deve haver um teste ou exame adequado**
- **O teste deve ser aceitável** para a população
- **A história natural da doença**, incluindo o desenvolvimento da doença latente à declarada, deve ser adequadamente compreendida
- **Deve haver uma política acordada** sobre que perfil de pacientes deverá ser tratado



ATUALMENTE,

devido aos avanços tecnológicos nos últimos 40 anos, novos critérios foram propostos para programas de triagem emergentes⁷⁹:

- **O custo da detecção de casos** (incluindo diagnóstico e tratamento de pacientes diagnosticados) deve ser economicamente equilibrado em relação a possíveis despesas com cuidados médicos como um todo
- **A descoberta de casos deve ser um processo contínuo** e não um projeto “uma vez por todas”
- **O programa de rastreamento** deve atender a uma necessidade reconhecida
- **Os objetivos da triagem** devem ser definidos no início
- **Deve haver uma população-alvo definida**
- **Deve haver evidência científica** da eficácia do programa de rastreamento
- **O programa deve integrar** educação, testes, serviços clínicos e gestão do programa
- **Deve haver garantia de qualidade**, com mecanismos para minimizar riscos potenciais de triagem
- **O programa deve assegurar escolha informada**, confidencialidade e respeito pela autonomia
- **O programa deve promover a equidade e o acesso à triagem** para toda a população-alvo



COM BASE NA OMS,

o Ministério da Saúde²¹ também desenvolveu critérios a serem observados para que uma doença seja considerada importante para um procedimento de triagem

- **A avaliação do programa** deve ser planejada desde o início
- **Os benefícios gerais do rastreamento** devem compensar os danos
- **Não apresentar** características clínicas precoces
- **Ser um defeito de fácil detecção**
- **Permitir a realização de um teste de identificação** com especificidade e sensibilidade altas (confiável)
- **Ser um programa economicamente viável**
- **Ter um programa logístico** para acompanhamento dos casos detectados até o diagnóstico final
- **Estar associado a uma doença** cujos sintomas clínicos possam ser reduzidos ou eliminados através de tratamento
- **Ter estabelecido um programa de acompanhamento clínico** com disponibilização dos quesitos mínimos necessários ao sucesso do tratamento

7.2 : EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS DE TRIAGEM NEONATAL

Os programas de triagem neonatal variam não apenas no número de doenças triadas, mas também na cobertura populacional, nos métodos laboratoriais aplicados e período de vida do recém-nascido em que ocorre a coleta da amostra. Essa diversidade se deve as características de cada país, tanto geográficas, econômicas, políticas, demográficas e epidemiológicas^{2,26}.

Nos Estados Unidos, as doenças do programa de triagem neonatal são selecionadas com base em evidências que apoiam o potencial benefício da triagem, a capacidade de rastreamento e a disponibilidade de tratamentos eficazes¹¹. Apesar de cada Estado americano definir seu próprio programa de triagem neonatal, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) recomenda uma lista com 62 doenças (36 principais e 26 secundárias) a serem cobertas em seus programas Estaduais de triagem neonatal, incluindo AME desde 2018¹¹.

Também há variação entre os países europeus. Um estudo com 12 países da Europa e Ásia mostrou a grande variabilidade entre os programas nacionais de triagem neonatal, com número de doenças triadas variando de 2 a 35, incluindo projetos pilotos:



Alguns países possuem plano de expansão do número de doenças triadas em andamento, como Turquia (de 6 para 10 doenças) e Holanda (de 20 para 32 doenças)⁸⁰. A Alemanha, por exemplo, possui 14 doenças em seu programa nacional de triagem neonatal oficial e um projeto piloto^{81,82}. A **Figura 1** mostra o número de doenças triadas no programa nacional de triagem neonatal em 46 países da Europa, Ásia e Oriente Médio.

Figura 1.

Número de doenças triadas em programas nacionais de triagem neonatal em países da Europa, Ásia e Oriente Médio considerando 13 doenças: Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Galactosemia, Doença da Urina do Xarope de Bordo, Hiperplasia Adrenal Congênita, Deficiência da Biotinidase, Fibrose Cística, Deficiência de G6PD, Distúrbios do metabolismo de aminoácidos, Distúrbios da oxidação de ácidos graxos, Distúrbios do metabolismo dos ácidos orgânicos, Hemoglobinopatias e Toxoplasmose. (adaptado de Therrell, 2015²⁸)

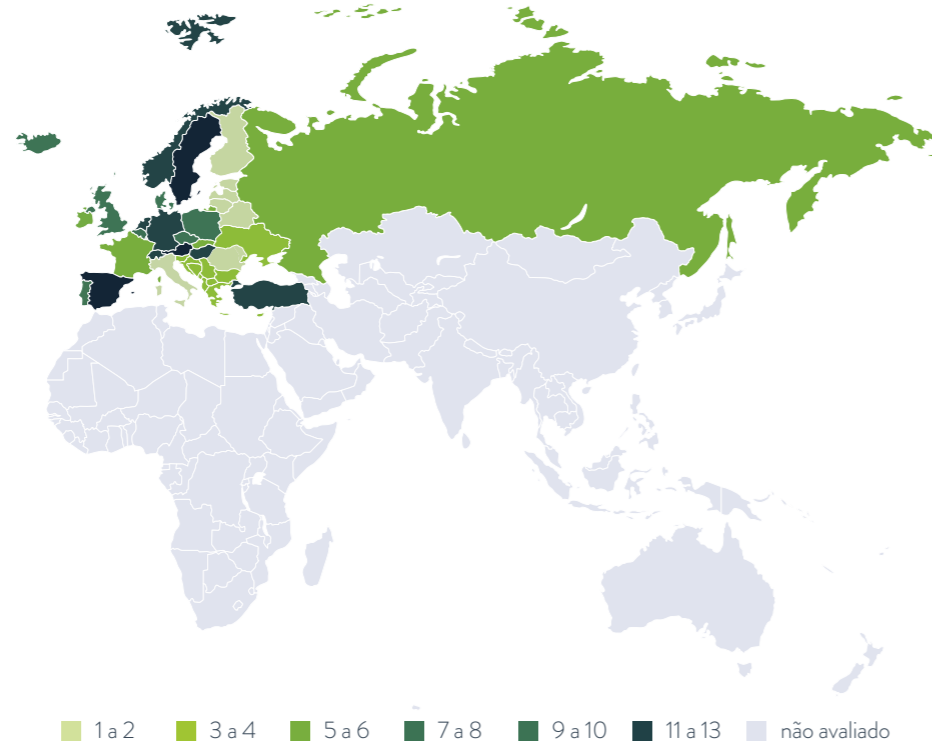


Figura 2.

Número de doenças triadas em programas nacionais de triagem neonatal em países da América Latina considerando 13 doenças: Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Galactosemia, Doença da Urina do Xarope de Bordo, Hiperplasia Adrenal Congênita, Deficiência da Biotinidase, Fibrose Cística, Deficiência de G6PD, Distúrbios do metabolismo de aminoácidos, Distúrbios da oxidação de ácidos graxos, Distúrbios do metabolismo dos ácidos orgânicos, Hemoglobinopatias e Toxoplasmose. (adaptado de Therrell, 2015²⁸)

Na América Latina, Costa Rica e Uruguai são os dois países que possuem maior número de doenças triadas em programas nacionais (**Figura 2**). Outras doenças podem ser triadas em regiões específicas dos países ou disponíveis no setor privado²⁸.

O ideal é que os programas nacionais de triagem neonatal sejam capazes de atingir grande cobertura populacional, atendendo o maior número de pessoas possível. Como discutido anteriormente no **item 5.1**, apesar de mais de 80% da população brasileira ser coberta pelo PNTN, houve uma redução no número de pessoas cobertas em 2019 com relação ao ano anterior³⁷. Países como Costa Rica, Chile e Uruguai possuem alta cobertura, enquanto Bolívia, República Dominicana, Guatemala e Peru possuem os índices mais baixos da América Latina. A **Figura 3** mostra a porcentagem de cobertura populacional do programa de triagem neonatal de países da América Latina.

Figura 3.

Porcentagem de cobertura de programas nacionais de triagem neonatal na América Latina (adaptado de Therrell, 2015²⁸). *Foram consideradas 13 doenças: Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Galactosemia, Doença da Urina do Xarope de Bordo, Hiperplasia Adrenal Congênita, Deficiência da Biotinidase, Fibrose Cística, Deficiência de G6PD, Distúrbios do metabolismo de aminoácidos, Distúrbios da oxidação de ácidos graxos, Distúrbios do metabolismo dos ácidos orgânicos, Hemoglobinopatias e Toxoplasmose

COBERTURA POPULACIONAL DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL EM PAÍSES DA AMÉRICA LATINA*

Cobertura populacional (%)

1 99



7.3 : PROJETOS PILOTOS PARA AME NO MUNDO

Um projeto piloto é uma importante ferramenta, que responde perguntas para diversos problemas e gargalos enfrentados na prática e, complementado pelos pilares de assistência e ensino, permite com que sejam estudadas as práticas mais efetivas e sustentáveis para a implantação de programas nacionais. Dessa forma, é comum a realização de projetos pilotos em locais específicos antes da inserção de uma determinada doença em programas nacionais.

Antes da incorporação da AME na lista de recomendação americana, um projeto piloto em Nova York analisou amostras de 3.826 recém-nascidos em um período de um ano, identificando um paciente que posteriormente seguiu para a confirmação do resultado⁹. Com diagnóstico confirmado antes do aparecimento dos sintomas, este paciente foi tratado e alcançou todos os marcos do desenvolvimento dentro dos prazos típicos. O estudo confirmou tanto a viabilidade técnica e utilidade da triagem neonatal para AME no Estado de Nova York, como a aceitação dos pais, uma vez que mais de 93% dos pais concordaram em adicionar AME à triagem neonatal de rotina de seus bebês, mesmo antes de um tratamento comprovado estar disponível⁹. Posteriormente, em um estudo no mesmo Estado com 225.093 participantes, 8 foram identificados com AME¹⁰. Atualmente, são 32 Estados que possuem cobertura para AME no programa de triagem neonatal, alcançando 68% dos neonatos dos Estados Unidos¹¹ (Figura 4).

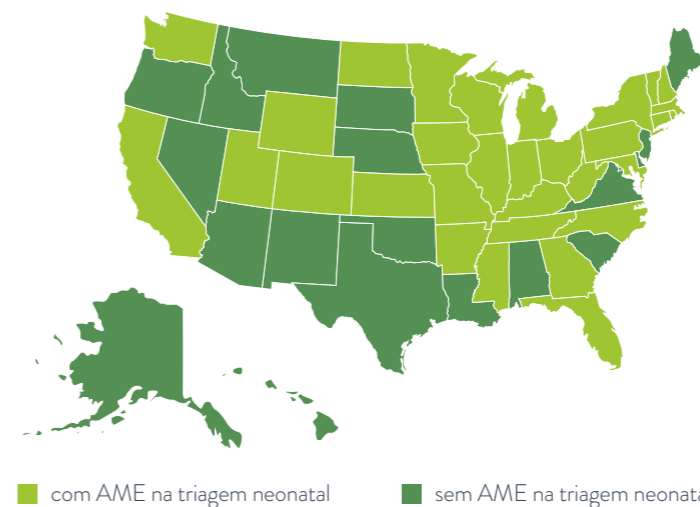


Figura 4.

Estados que (●) possuem e (●) não possuem a avaliação de AME no programa de triagem neonatal nos Estados Unidos (adaptado de Federal Advisory Committees - Recommended Uniform Screening Panel¹¹)

Outro estudo piloto para triagem neonatal de AME ocorreu em Taiwan, com 120.267 recém-nascidos, dos quais 15 testaram positivos na primeira avaliação e 7 tiveram seus resultados confirmados por um segundo método⁸. Assim como no estudo novo-iorquino, foi demonstrada a viabilidade de triagem populacional de AME a custos acessíveis.

Projetos pilotos ajudam a comprovar a viabilidade da realização da triagem neonatal para AME. Assim, ainda que haja barreiras de financiamento, política ou técnica, projetos pilotos auxiliam a tomada de decisão baseada em evidências.

7.4 : IMPLICAÇÕES PARA A AME

Estudos de triagem neonatal populacional para AME em diversos países indicaram viabilidade técnica favorável para implantação do método em políticas públicas^{8,9,12,13,73,83,84}. Mesmo países que inicialmente rejeitaram o programa, como os Estados Unidos em 2008, mudaram seu posicionamento após o registro farmacoterapêutico^{51,85}. Como exemplo, um estudo australiano recentemente publicado triou para AME as amostras de 103.903 recém-nascidos¹². Previamente, um estudo alemão havia triado para AME 165.525 recém-nascidos. Durante os períodos de estudo, 9 e 22 novos casos de AME foram reportados na Austrália e Alemanha, respectivamente^{12,13}. No piloto australiano, inicialmente foram reportados dez casos positivos, com confirmação genética em nove, portanto um caso falso-positivo¹². Os resultados de estudos para triagem neonatal de AME foram resumidos na **Tabela 3**.

A incidência de uma doença geralmente impacta as ações em saúde pública, pois participa da composição de modelos econômicos que ajudam a definir o custo de tratamentos e diagnósticos, incluindo programas nacionais de triagem neonatal.








Autor	Local	Indivíduos			Incidência
		Triados	Positivos	Confirmados	
Vill, 2019 ¹³	Alemanha 	165.525	22	22	1 em 7.096
Czibere et al., 2020 ⁸⁶	Alemanha 	213.279	30	30	1 em 7.109
Müller-Felber et al., 2020 ⁸⁷	Alemanha 	278.970	38	30	1 em 7.350
Kariyawasam, 2020 ¹²	Austrália 	103.903	10	9	1 em 11.545
Lin et al., 2019 ⁸⁸	China 	29.364	3	3	1 em 9.788
Kraszewski, 2018 ⁹	Nova York 	3.826	1	1	1 em 16.712
Kay, 2020 ¹⁰	Nova York 	225.093	8	8	1 em 28.137
Chien, 2017 ⁸	Taiwan 	120.267	15	7	1 em 17.181

Tabela 3. Incidências de AME a partir de estudos de triagem neonatal populacional

O estudo mais recente de Nova York discute a possibilidade de sua incidência ser menor devido a parte de sua população ter sido previamente testada para AME por meio de triagem de portador pré-concepcional, aconselhamento genético, teste/triagem em cascata, diagnóstico pré-natal ou tecnologias reprodutivas avançadas¹⁰. Outros estudos reportaram a incidência estimada de AME entre 1 em 6.000 nascidos vivos na Itália e 1 em 24.000 nascidos vivos na Inglaterra^{89,90}. Outro estudo demonstrou variação de 3.900 a 16.000 a cada nascido vivo na Europa⁹¹.

Resultados ainda são esperados para alguns países que possuem estudos em andamento, como Japão e Bélgica. Na Bélgica, amostras de recém-nascidos estão sendo analisadas para AME por um período de três anos, com precisão de término em 2021⁸³. Atualmente, há 59.000 recém-nascidos por ano no sul da Bélgica e seis pa-

cientes com AME. Com este estudo, espera-se triar 180.000 indivíduos para AME (NCT03554343)⁹².

Todos esses estudos internacionais nos trazem a possibilidade do diagnóstico precoce de AME em escala populacional. Com o diagnóstico precoce, a possibilidade do tratamento e acompanhamento dos pacientes proporcionam um melhor prognóstico. Com a redução da evolução da doença e evitando até o aparecimento de alguns sintomas, há a esperança de um futuro melhor para os pacientes e seus familiares, com aumento significativo na qualidade de vida.

Muitos estudos mostram o apoio da população para a triagem neonatal de AME. Um estudo com 70 pais sobre triagem neonatal de AME na Universidade de Utah mostrou que, após informados sobre os riscos e benefícios do teste, a maioria dos pais optaram por autorizar o teste em seus filhos⁷. O baixo risco e de benefício potencial para os recém-nascidos e familiares foi o principal motivador para a tomada de decisão, uma vez que não envolveria coletas de sangue adicionais ou novos procedimentos. O principal risco identificado envolve erros na análise, como resultados falso-positivos, o que também pode ocorrer para outros exames da triagem neonatal. Para os pais, o ensaio ser conduzido em amostras de sangue já existentes foi fundamental para a adesão⁷.

No geral, estudos internacionais de qualidade de vida de pacientes com AME e seus cuidadores indicam que os indivíduos afetados por uma forma menos grave de AME e com funções mais preservadas relataram maior qualidade de vida, produtividade no trabalho e comprometimento de atividades^{16,93}. Portanto, um diagnóstico precoce pela triagem neonatal seguido de um tratamento precoce aumenta a chance de preservação das funções e, desse modo, aumentando a qualidade de vida dos pacientes e familiares, seja da perspectiva física e motora da doença quanto dos desafios emocionais e sociais.

08. ANÁLISE FINANCEIRA

Apesar da triagem neonatal auxiliar na prevenção de problemas de saúde graves, evitando sequelas no desenvolvimento das crianças e o óbito precoce^{2,26}, é um programa que envolve custos ao sistema público. Portanto, existem critérios recomendados pela OMS para inclusão de exames em programas de triagem em saúde pública⁶, que incluem:

VALIDADE E CONFIABILIDADE :
consideram aspectos técnicos da metodologia empregada, como sensibilidade e especificidade. Por ser uma triagem, o teste deve ser altamente sensível e uma proporção de falsos positivos pode ser aceita, sendo necessário um teste confirmatório em casos positivos.

ACEITAÇÃO :
o teste deve ser o menos invasivo e desconfortável possível para gerar aceitação e engajamento populacional.

RENDIMENTO E CUSTO :
o teste deve possuir o menor custo possível, no maior rendimento possível.

SERVIÇO DE ACOMPANHAMENTO :
o suporte para pacientes e familiares com resultados positivos devem ocorrer através de serviços de acompanhamento, permitindo os cuidados e ações necessárias.

Atualmente, os valores pagos pelo governo pelos testes incluídos no Programa Nacional de Triagem Neonatal brasileiro variam de R\$ 5,50 a R\$ 137,00 (por exemplo, para triagem e exame confirmatório de deficiência de biotinidase, respectivamente)⁹⁴.

Procedimento	Valor R\$
Dosagem de Fenilalanina e TSH ou T4	R\$ 12,10
Dosagem de Fenilalanina TSH ou T4 e detecção da variante de hemoglobina (componente do teste do pezinho)	R\$ 20,90
Dosagem de Tripsina Imunoreativa (componente do teste do pezinho)	R\$ 5,50
Dosagem de Fenilalanina (controle / diagnóstico tardio)	R\$ 5,50
Dosagem de TSH e T4 Livre (controle / diagnóstico tardio)	R\$ 13,20
Detecção de variantes da hemoglobina (diagnóstico tardio)	R\$ 8,80
Detecção molecular de mutação em hemoglobinopatias (confirmatório)	R\$ 66,00
Detecção molecular em Fibrose Cística (confirmatório)	R\$ 66,00
Dosagem de 17 hidroxiprogesterona em papel de filtro (componente do teste do pezinho)	R\$ 8,00
Dosagem da atividade da biotinidase em amostras de sangue em papel de filtro (componente do teste do pezinho)	R\$ 5,50
Dosagem quantitativa da atividade da biotinidase em amostras de soro	R\$ 137,00
Detecção molecular de mutação em hiperplasia adrenal congênita	R\$ 66,00
Detecção molecular de mutação em deficiência de biotinidase	R\$ 66,00

Tabela 4. Procedimentos incluídos no Programa Nacional de Triagem Neonatal^{24,95}

Reduzir custos é o primeiro passo para tornar viável a incorporação de um exame em escala nacional. Conforme demonstrado pelas experiências internacionais até o momento, a incorporação dos testes para AME em um programa de triagem neonatal pode ser realizada a custos viáveis, de até 3 dólares (aproximadamente R\$ 9,82 no período de publicação do estudo, em outubro de 2017) por teste incluindo despesas com pessoal, equipamento e reagentes^{8,9}. As estimativas dos programas em implementação em diferentes estados dos Estados Unidos estimam que a adição de AME nos programas de triagem causaria um aumento de \$0.10 a \$1.00 ao custo do teste, com alguns estados modificando o custo do kit de triagem do governo em 3 dólares, jus-

tificando a necessidade de acomodar a incorporação de AME no programa^{96,97}. Além disso, é importante mencionar que, nesses estudos, já eram consideradas outras doenças triadas por PCR em tempo real, como a imunodeficiência combinada grave. No programa em implementação na Bélgica, os custos analíticos também não passaram de 3 euros (aproximadamente R\$ 12,77 no período de publicação do estudo, em fevereiro de 2019) por recém-nascido e poderão potencialmente ser reduzidos com a automação de processos de extração do DNA na realização de testes em larga escala⁸³.

Além do fator clínico da AME e do fator técnico de seu exame, essa doença neurodegenerativa também repercute em significativo impacto econômico ao sistema de saúde: em relatório produzido para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2019, estimou-se que o custo de manejo de cada paciente com AME tipo 1 sem tratamento com terapia modificadora da doença seria de R\$ 256.127,38 no SUS⁹⁸, considerando apenas custos com suporte ventilatório permanente, gastrostomia e cirurgia de escoliose.

Apesar da maioria das hospitalizações e visitas ao setor de emergência ser de fato motivada por causas respiratórias ou dificuldades para alimentação^{99,100}, este valor não capta diversos outros custos médicos diretamente envolvidos no manejo dos pacientes, como consultas com especialistas, assistência psicológica, materiais e equipamentos de assistência médica (por exemplo, cadeiras motorizadas), serviços de reabilitação e fisioterapia, hospitalizações causadas por outros motivos, exames laboratoriais, medicamentos para cuidados paliativos, entre outros. Estudos internacionais apontam que esses custos chegam a 53.707 euros (aproximadamente R\$ 214.924,67 o período de publicação do estudo, em maio de 2016) anualmente por paciente com AME tipo 1⁵⁷. Dessa forma, o custo para o sistema de saúde com o manejo do paciente com a doença é potencialmente maior do que o estimado.

Além disso, os custos médicos mencionados acima representam apenas cerca de 20% da carga econômica da doença⁵⁷. Estima-se que a maior parte do custo da AME seja decorrente dos chamados “custos não médicos diretos”, que incluem principalmente despesas com cuidadores profissionais e cuidadores informais (geralmente membros da família do paciente), e com adaptações do domicílio e/ou do carro, com o intuito de promover acessibilidade e autonomia do paciente. A doença também possui uma carga indireta relevante associada a perdas de produtividade econômica dos pacientes e/ou de seus familiares, por conta da progressiva perda de funcionalidade, invalidez, diminuição das horas dedicadas ao trabalho^{57,58}. Por fim, ainda existem potenciais custos não-mensuráveis relacionados ao ônus da saúde mental e emocional dos pacientes e seus cuidadores¹⁰¹.

O impacto social demonstra a gravidade da doença: muitos pacientes com AME tipo 1 apresentam um escore de utilidade da qualidade de vida abaixo de zero, o que avalia seu estado como pior do que a morte¹⁰². Em geral, esses pacientes não sobrevivem por mais de dois anos sem suporte ventilatório, que pode ser invasivo e permanente¹⁰³. Portanto, aumentar o acesso ao diagnóstico através da triagem neonatal seria fundamental para que os pacientes com AME tenham a oportunidade de iniciar o tratamento de forma precoce e, assim, ampliar sua qualidade e expectativa de vida^{61,104,105}.

09. DISCUSSÃO SOBRE A POLÍTICA PÚBLICA PARA O BRASIL

Com o objetivo de identificar a presença de uma condição, seja congênita ou infecciosa, a triagem neonatal permite um diagnóstico laboratorial precoce, ou seja, antes mesmo do aparecimento dos sinais e sintomas. No entanto, apesar do PNTN promover ações preventivas que vão além do teste do pezinho, incluindo o tratamento medicamentoso integrado ao cuidado multidisciplinar, é um programa que enfrenta desafios.

Melhorias na coordenação da rede e na maior participação de profissionais especializados são alguns exemplos de como o PNTN poderia ser aprimorado. Atualmente, a Rede Nacional de Serviços de Hematologia e Hemoterapia (Hemorrede) faz a gestão administrativa da triagem neonatal, porém não há um grupo de técnicos que sejam envolvidos com essa estrutura de gestão de saúde pública. Com a falta de uma coordenação nacional, há um prejuízo na velocidade de inclusão de novas doenças no PNTN, além da falta de clareza na apresentação de critérios de inclusão. A teleconsulta, o teleapoio e material de interatividade estão evoluindo constantemente, no entanto o compartilhamento de informações entre os gestores estaduais ainda é escasso, dada a carência de uma organização e coordenação federal. Ferramentas de tecnologia poderiam auxiliar a troca de informação entre os gestores.

Além disso, é importante discutir a necessidade de realizar os exames de triagem neonatal reduzindo a interferência de critérios políticos e priorizando critérios técnicos de avaliação. Isso propiciaria uma vantagem economicamente relevante e impulsionaria que outras doenças fossem triadas¹⁰⁶.

○ PNTN é oportuno para AME dadas as características da doença, que vão ao encontro com os critérios internacionais para uma doença ser inserida em um programa nacional de triagem neonatal, conforme discutido no **item 7**.

○ desenvolvimento dos tratamentos modificadores para AME possibilitou aprimorar o cuidado ao paciente diagnosticado. Além disso, a inclusão da opção farmacológica ao PCDT em abril de 2019 permitiu a discussão da entrada da AME como doença a ser triada no “teste do pezinho”. Estudos sugerem que o período ideal para o início do tratamento ocorra nos primeiros três meses de vida, apresentando maiores chances de reduzir a progressão inerente da doença^{53,107}. Em um estudo nos Estados Unidos, com 1.966 pacientes com AME, a idade média do diagnóstico foi de 5,2 meses para pacientes do tipo 1, 22,1 meses para o tipo 2 e 97,8 meses para o tipo 3, portanto após o período da janela terapêutica¹⁰⁸. Com isso, há o prejuízo irreversível nos neurônios motores proveniente do curso natural da doença^{53,107}.

A triagem neonatal para AME permitirá a expansão desse cuidado para todos os recém-nascidos brasileiros, trazendo alívio aos pais de bebês com resultado negativo e esperança aos pais de bebês com resultado positivo.

Além do diagnóstico precoce, a incorporação de uma doença na triagem neonatal aumenta a conscientização e conhecimento do público em geral e, principalmente, dos profissionais de saúde⁴⁵. Na perspectiva de familiares de pacientes com AME, a falta de conscientização e de conhecimento sobre essa doença rara e progressiva – mesmo em famílias com maior grau de escolaridade – compõem alguns dos principais fatores que tornam a jornada diagnóstica difícil^{14,61,75}. É importante divulgar que a AME é uma doença muito grave quando não tratada.

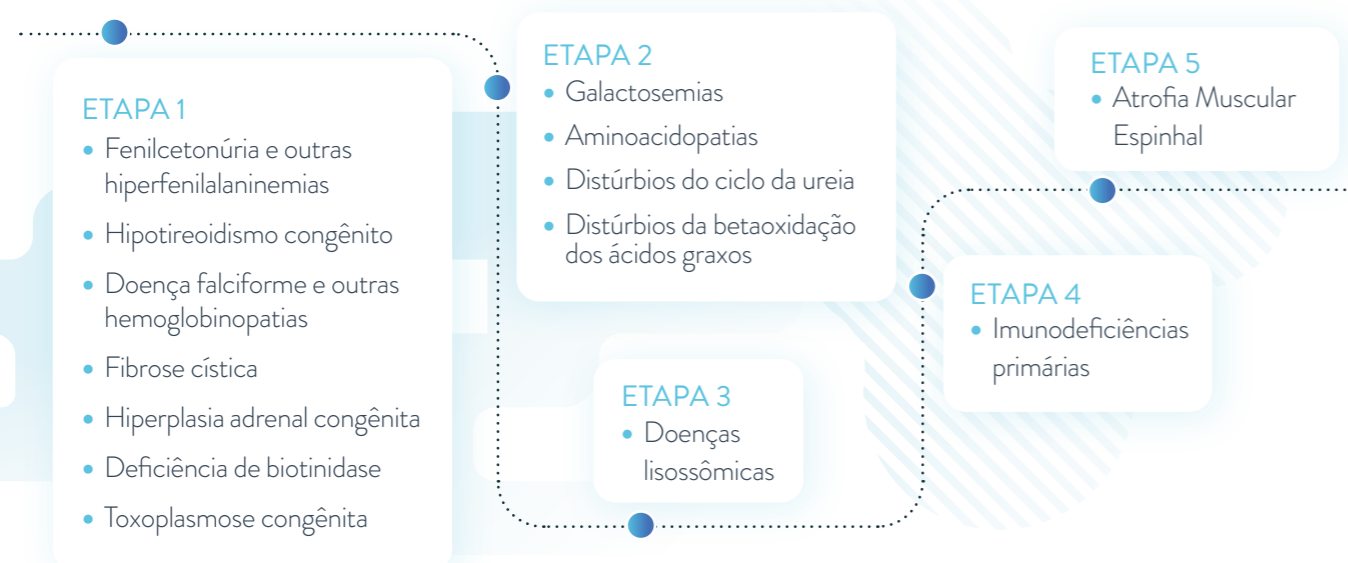
Portanto, múltiplos setores podem estar envolvidos na conscientização e disseminação de conhecimento sobre triagem neonatal e AME para toda a comunidade. Como discutido no **item 5.2**, a metodologia de coleta empregada possui muita influência na cobertura populacional da triagem neonatal. É importante estimular uma conscientização nacional e local. Existem diversos exemplos de ações que permitem concretizar essa disseminação em prol da AME, seja pelo levantamento de recursos como o financiamento de campanhas pela indústria farmacêutica; desenvolvimento de políticas de referências, treinamentos e guias completos pela sociedade médica; a compreensão de valores sociais, comerciais e comportamentais para a criação de novas regulamentações pelos legisladores e demais lideranças políticas; a promoção de amplo debate e workshops por associação de pacientes e até mesmo a sociedade civil, entre muitos outros.

A triagem neonatal gera custos ao sistema público de saúde, no entanto, o desenvolvimento tecnológico de metodologia de diagnóstico laboratorial e experiências internacionais com a triagem populacional trazem a possibilidade da incorporação da AME em programas nacionais de triagem neonatal a custos acessíveis como uma realidade mundial. Quando se trata de uma doença rara, o custo da triagem por pessoa aumenta porque são poucos diagnósticos confirmados para muitos testes de triagem realizados (conforme discutido no **item 8**). No entanto, devem ser levados em consideração os impactos a longo prazo, impactos gerados pelo tratamento de AME, como a produtividade do paciente e de seus cuidadores e familiares, a economia no uso de recursos de saúde, entre outros.

Desta forma, espera-se que a triagem neonatal para AME possibilite o diagnóstico precoce a custos aceitáveis e traga efeitos terapêuticos maiores aos pacientes que iniciam o tratamento precocemente¹⁰⁹. Embora as evidências de tais efeitos a longo prazo ainda sejam limitadas, a triagem neonatal associada à oferta do tratamento pré-sintomático apresenta uma relação de custo-benefício melhor do que a oferta de tratamento após o aparecimento dos sintomas, em um cenário sem triagem^{83,97}.

9.1 : DISCUSSÃO SOBRE AMPLIAÇÃO DO PNTN

Em 06 de maio de 2021, o Senado Federal aprovou o projeto de lei 5043/2020, que segue para sanção do Presidente da República. A Lei busca o aperfeiçoamento do PNTN através da alteração do Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei nº. 8.069, de 13 de julho de 1990), ampliando as doenças triadas pelos testes para rastreamento de doenças do recém-nascido disponibilizados pelo SUS, sendo sua implementação de maneira escalonada, seguindo a programação¹¹⁰.



Embora a Lei defina o início de sua vigência, o texto não discute prazos para implementação de cada uma das etapas da ampliação da cobertura do PNTN, não dando previsibilidade para a execução concreta das ações pelo Ministério da Saúde. Desta forma, apesar desta lei representar um avanço, que sinaliza uma preocupa-

ção nacional com a questão da triagem neonatal no SUS, a ausência de estimativas concretas para sua execução é um ponto de atenção para a efetividade desta lei. É necessário que, em conjunto com o Ministério da Saúde, sejam definidas e divulgadas as estimativas de prazos para a avaliação e incorporação dos testes das doenças a serem rastreadas em cada etapa.

Entende-se que a ampliação de cobertura do PNTN deva ser feita de forma escalonada e progressiva, no entanto, é preciso considerar que diversas externalidades podem modificar o cenário de prioridades na saúde pública, o que dificulta uma definição categórica e inflexível de etapas subsequentes. A existência de inovações tecnológicas que mudem de forma significativa o curso de uma doença diagnosticada e tratada precocemente, por exemplo, poderia motivar a avaliação da triagem neonatal para tal doença; no entanto, se tal doença se enquadrar nas últimas fases e só puder ser avaliada posteriormente às outras das etapas anteriores, os pacientes que já poderiam se beneficiar do diagnóstico e tratamento precoce continuarão sem usufruir de tal benefício – e por um tempo indefinido, caso não haja prazos estabelecidos para implementar cada etapa.

Desta forma, acredita-se que seja importante sugerir uma ordem priorização para a implementação, mas não de forma engessada e sim, guiada por critérios bem definidos, com base nas prioridades de saúde pública e/ou relevância do diagnóstico precoce para a mudança na evolução do curso da doença, bem como existência de protocolo de tratamento aprovado e incorporado no SUS. Em suma, esta aprovação representa uma importante conquista para o PNTN, mas é crucial que uma implementação sustentável e oportuna, considerando todos os aspectos já explorados neste documento, seja realizada para garantir a efetividade do programa.

10. CONCLUSÃO

A triagem neonatal permite que a identificação de uma doença seja realizada com antecedência suficiente para confirmar o diagnóstico e, então, definir a intervenção clínica a fim de impedir ou reduzir a progressão da doença em questão. Exemplos de intervenções clínicas incluem o tratamento medicamentoso e acompanhamento multidisciplinar, como cuidados nutricionais, fisioterapia, terapia ocupacional, entre outros. Com isso, triar e tratar os pacientes antes do aparecimento dos sintomas implicada no aumento da expectativa e da qualidade de vida, proporcionando um futuro próspero para esses pacientes.

Atualmente, o PNTN inclui seis doenças triadas. Este *policy paper* tenta contribuir com a pauta, trazendo elementos diversos que são relevantes dentro da AME. A AME, uma doença genética grave, rara e progressiva, de natureza neuromuscular degenerativa, recentemente teve um dos tratamentos modificadores incluído ao SUS no PCDT⁷². Vimos neste *policy paper* que o menor período entre o início dos sintomas e o diagnóstico, especialmente o diagnóstico antes do aparecimento dos sintomas, é fundamental para combater a evolução da doença, aumentando a qualidade de vida dos pacientes e familiares. Além dos avanços no país com o tratamento para AME, novos passos em relação ao diagnóstico precoce trarão benefícios para toda a sociedade, cumprindo assim os princípios de equidade, universalidade e integralidade que devem pautar as ações de saúde.



REFERÊNCIAS

1. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen*. 2001/05/26. 2001;8(1):1.
2. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM da, George P. Triagem neonatal: o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Cien Saude Colet*. 2010;15(2):493–508.
3. Therrell BL, Padilla CD. Newborn screening in the developing countries. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Dec;30(6):734–9.
4. Camelo Junior JS, Fernandes MIM, Jorge SM, Maciel LMZ, Santos JLF, Camargo Jr. AS, et al. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia. *Cad Saude Publica*. 2011 Apr;27(4):666–76.
5. Kerruish NJ. Newborn screening: new developments, new dilemmas. *J Med Ethics*. 2005 Jul;31(7):393–8.
6. Wilson JM. MG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE. World Health Organization. 1968.
7. Rothwell E, Anderson RA, Swoboda KJ, Stark L, Botkin JR. Public attitudes regarding a pilot study of newborn screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A*. 2013 Apr;161(4):679–86.
8. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr*. 2017;190:124-129.e1.
9. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2017/02/09. 2018 Jun;20(6):608–13.
10. Kay DM, Stevens CF, Parker A, Saavedra-Matiz CA, Sack V, Chung WK, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet Med*. 2020/06/17. 2020;
11. Administration Health Resources & Services. Federal Advisory Committees - Recommended Uniform Screening Panel. 2020.
12. Kariyawasam DSTT, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med*. 2020 Mar;22(3):557–65.
13. Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA – Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(4):503–15.
14. Araujo A, Campos P de Q, Giuliani A, Bomfim D, Lorigato D, Zanotelli E, et al. Guia de Discussão sobre Atrofia Muscular Espinhal (AME) no Brasil: Trabalhando hoje para mudar o amanhã. *Biogen*. 2019. p. 84.
15. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120–33.
16. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Dec;15(1):217.
17. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(5):428–38.
18. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, 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. *Neuromuscul Disord*. 2019 Nov;29(11):842–56.
19. GUTHRIE R, SUSI A. A SIMPLE PHENYLALANINE METHOD FOR DETECTING PHENYLKETONURIA IN LARGE POPULATIONS OF NEWBORN INFANTS. *Pediatrics*. 1963;
20. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014 Feb;16(2):188–200.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2nd ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2004. 128 p.
22. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Histórico da SBEM.
23. Marini de Carvalho T, Pimentel dos Santos H, dos Santos ICGP, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: A national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis*. 2007 Aug;30(4):615–615.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA No 822, DE 06 DE JUNHO DE 2001. Brazil; 2001.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico. Departamento de atenção especializada e temática. 2016.
26. Therrell Jr. BL. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab*. 2001/10/11. 2001;74(1–2):64–74.
27. Luxner L (SMA NT). SMA Newborn Screening Expands as More States Enact Mandatory Testing. BioNews Services, LLC. 2019.
28. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015 Apr;39(3):171–87.
29. Leão LL, Aguiar MJB de. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Aug;84(4):S80–90.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Coleta de sangue. 2017 [internet]. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/coleta-de-sangue>>. Acesso em 17 de julho de 2020. 2017;
31. Mendes I et al. Aspectos Gerais da Triagem Neonatal no Brasil: Uma Revisão. *Rev Med Minas Gerais*. 2020;30:e-3008.
32. Camelo Jr JS. DA TRIAGEM NEONATAL EXPANDIDA À ERA PÓS-GENÔMICA. *Rev Paul Pediatr*. 2017 Sep;35(3):240–1.
33. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados D. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Ministério da Saúde. 2018.

34. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal [Internet]. Available from: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. O SUS. Ministério da Saúde.
36. Stopa SR, Malta DC, Monteiro CN, Szwarcwald CL, Goldbaum M, Cesar CLG. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. *Rev Saude Publica*. 2017;51(suppl 1).
37. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil. Ministério da Saúde.
38. Martins AM, Pessoa ALS, Quesada AA, Ribeiro EM. Unmet needs in PKU and the disease impact on the day-to-day lives in Brazil: Results from a survey with 228 patients and their caregivers. *Mol Genet Metab Reports*. 2020 Sep;24:100624.
39. Ministério da Saúde B. Mais de 2,2 milhões de recém-nascidos fizeram o teste em 2019. 2020;
40. BRASIL.Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada, Temática. Triagem neonatal : deficiência de biotinidase. Ministério da Saúde. 2015. p. 32.
41. BRASIL.Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada, Temática. Triagem neonatal : hiperplasia adrenal congênita. Ministério da Saúde. 2015. p. 44.
42. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2020 Dec;10:39–47.
43. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Ampliação do uso do teste do pezinho para a detecção da toxoplasmose congênita. Ministério da Saúde. 2020. p. 90.
44. Ke Q, Zhao ZY, Mendell JR, Baker M, Wiley V, Kwon JM, et al. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *World J Pediatr*. 2019;15(3):219–25.
45. Wajner M, Sitta A, Kayser A, Deon M, Groehs AC, Coelho DM, et al. Screening for organic acidurias and aminoacidopathies in high-risk Brazilian patients: Eleven-year experience of a reference center. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 suppl 1):178–85.
46. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatr Clin NA*. 2015;62(3):743–66.
47. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(7):593–602.
48. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2017;28(1):24–8.
49. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
50. Ricci F, Vacchetti M, Brusa C, Vercelli L, Davico C, Vitiello B, et al. New pharmacotherapies for genetic neuromuscular disorders: opportunities and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):757–70.
51. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019/08/03. 2019;20(8):e437–51.
52. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49–51.
53. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6307–18.
54. Zerres K. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):518.
55. Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):946–51.
56. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146(1):67–72.
57. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–9.
58. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–7.
59. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Nov;22(6):944–50.
60. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300.
61. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: A qualitative study. *BMC Neurol*. 2015;15(1):1–12.
62. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 2019/11/11. 2020;7(1):1–13.
63. Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, Weiler M, Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy – How to screen and whom to treat? *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(1):197–205.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/23/Portaria-Conjunta-PCDT-Atrofia-Muscular-Espinhal-5q-Tipo-I-fina>>.
65. Food & Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Nusinersen sodium (Spinraza). 2016 [internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf>. Acesso em 14 de julho de 2020. 2016;

66. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta a Medicamentos e Hemoderivados. Medicamentos registrados. Princípio ativo: Nusinersena. 2017 [internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?substanc>. 2017;
67. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal (AME). Comissão Nac Inc Tecnol no Sist Único Saúde. 2019;
68. Anvisa. Bula Risdiplam. 2021;
69. Anvisa. Bula onasemnogeno abeparvoveque. 2021;
70. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103–15.
71. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):261–70.
72. Phan HC, Taylor JL, Hannon H, Howell R. Newborn screening for spinal muscular atrophy: Anticipating an imminent need. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):217–29.
73. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Jan;6(1):99–108.
74. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Impairment Experiences, Identity and Attitudes Towards Genetic Screening: the Views of People with Spinal Muscular Atrophy. *J Genet Couns*. 2018;27(1):69–84.
75. Moultrie RR, Kish-Doto J, Peay H, Lewis MA. A Review on Spinal Muscular Atrophy: Awareness, Knowledge, and Attitudes. *J Genet Couns*. 2016 Oct;25(5):892–900.
76. Lin P-JJ, Yeh W-SS, Neumann PJ. Willingness to Pay for a Newborn Screening Test for Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol*. 2017 Jan;66:69–75.
77. Monges S, Rosa AL. Management of neuromuscular diseases and spinal muscular atrophy in Latin America. *Gene Ther*. 2017 Sep;24(9):578–80.
78. Wilson JM., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Public Health Papers. 1968.
79. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008.
80. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, et al. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Front Public Heal*. 2020 Jan;7.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019.
82. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany *. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):44.
83. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord*. 2019 May;29(5):343–9.
84. Jones PM. Newborn Screening: What's New? *Lab Med*. 2008 Dec;39(12):737–41.
85. Association of Public Health Laboratories. Newborn Screening Status for All Disorders. Association of Public Health Laboratories.
86. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, Glück B, Keitel LM, Landt O, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet*. 2020 Jan;28(1):23–30.
87. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening – Opportunity or Burden? *J Neuromuscul Dis*. 2020 Mar;7(2):109–17.
88. Lin Y, Lin C-H, Yin X, Zhu L, Yang J, Shen Y, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in China Using DNA Mass Spectrometry [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Genetics* . 2019. p. 1255. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2019.01255>
89. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet*. 1978 Dec;15(6):409–13.
90. Merlini L, Bonfiglioli Stagni S, Marri E, Granata C. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna province, Italy. *Neuromuscul Disord*. 1992 Jan;2(3):197–200.
91. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol*. 2017 Jul;264(7):1465–73.
92. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT03554343, Sun May Arise on SMA : Newborn Screening of Spinal Muscular Atrophy in Belgium [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554343>
93. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 May;23(3):347–56.
94. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) - DataSUS [Internet]. Consultar Procedimentos. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>
95. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS No. 1434, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2012. 2012.
96. Ojodu J. Public health system impact assessment: Spinal Muscular Atrophy [PowerPoint report] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/meetings/20180208/kemper-smae-evidence-review.pdf>
97. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2020 Jul;

98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Relatório de Recomendação no. 449/2019. Brasília - DF; 2019.
99. Teynor M, Zhou J, Hou Q, Wells W, Hall E AJ. Retrospective analysis of healthcare resource utilization (HRU) in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in MarketScan®. *Neurology*. 2017;88(16):2017.
100. Cardenas J, Menier M, Heitzer MD, Sproule DM. High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids' Inpatient Database (KID). *Pharmacoeconomics - open* [Internet]. 2019 Jun;3(2):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182345>
101. Farrar MA, Carey KA, Paguinto S-G, Chambers G, Kasparian NA. Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: an exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *BMJ Open* [Internet]. 2018 May 1;8(5):e020907. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/8/5/e020907.abstract>
102. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. *Clin Outcomes Res*. 2019/11/22. 2019;11:615–22.
103. Gregoretti AC, Ottonello G, Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini M, Mastella C, et al. Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Pediatrics*. 2013;131(5):1509–14.
104. Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Newborn and Carrier Screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Mar;37(1):23–36.
105. Finkel RS, De Vivo DC, Swoboda KJ, Bertini E, Hwu W-L, Foster R, et al. Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Results From the Phase 2 NURTURE Study (993). *Neurology*. 2020 Apr;94(15 Supplement):993.
106. Lima DRL, Goiozo PFI, Sanches A, De Carvalho E, Carvalho HA, Silva CL. Political analysis of the neonatal screening for severe combined immunodeficiency - Curitiba, Brazil. *Eur J Public Health*. 2020 Sep;30(Supplement_5).
107. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet*. 2019 Dec;27(12):1774–82.
108. Belter L, Cook SF, Crawford TO, Jarecki J, Jones CC, Kissel JT, et al. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis*. 2018 May;5(2):167–76.
109. De Vivo DC, Topaloglu H, Swoboda KJ, Bertini E, Hwu W-L, Crawford TO, et al. Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study (S25.001). *Neurology* [Internet]. 2019 Apr 9;92(15 Supplement):S25.001. Available from: http://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.001.abstract
110. Senado Federal. Projeto de Lei nº 5043. 2020;

The IQVIA logo consists of a blue icon of five horizontal bars of varying lengths on the left, followed by the word "IQVIA" in a blue, sans-serif font.

IQVIA

The Biogen logo features a blue and green sphere icon on the left, followed by the word "Biogen" in a blue, sans-serif font with a registered trademark symbol.

Biogen[®]