

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal**Burden of Disease and Cost of Illness of Spinal Muscular Atrophy in Portugal**

João Costa^{1,2,3}, **Teresa Coelho**⁴, **Teresa Moreno**⁵, **Luís Negrão**⁶, **Joana Ribeiro**⁶, **Manuela Santos**⁷, **Miguel Oliveira Santos**^{3,8}, **José Pedro Vieira**⁹, **Edgar Pinheiro**¹, **Rita Guerreiro**^{1,*}, **Luís Silva Miguel**¹, **Margarida Borges**^{1,2}

1-Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

2-Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

3-Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

4-Unidade Clínica de Paramiloidose, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

5-Unidade de Neuropediatria, Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte), Lisboa, Portugal

6-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

7-Serviço de Neuropediatria, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

8-Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte), Lisboa, Portugal

9-Serviço de Neurologia, Hospital Dona Estefânia (Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central), Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210058/2021>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Atrofia Muscular Espinhal
Anos de Vida Ajustados por Qualidade de Vida;
Carga Global da Doença;
Custo da Doença;
Portugal.

Keywords:

Cause of Death Cost of Illness;
Global Burden of Disease;
Muscular Atrophy, Spinal
Quality-Adjusted Life Years;
Portugal.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Rita Guerreiro
CEMBE – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
ritaguerreiro@gmail.com

Resumo

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética heterogénea, caracterizada por 5 fenótipos, sendo os principais os tipos I, II e III. Apresenta diferentes graus de gravidade e, apesar de rara, é a principal causa de mortalidade infantil por doença monogénica. Neste estudo pretendemos estimar os custos e a carga da AME em Portugal Continental, no ano de 2019.

Material e Métodos: A estimação dos custos e da carga associados à AME foi realizada para os três fenótipos, na ótica da prevalência. A carga da doença foi medida pelos anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY *disability-adjusted life years*). Os custos foram estimados adotando a perspetiva global da sociedade, e incluíram os consumos de recursos e os custos indiretos (perdas de produtividade dos doentes). As principais fontes de informação foram a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar, os contratos programa, dados de consumo e preço de medicamentos, e a opinião de um painel de 7 peritos (4 neuropediatras e 3 neurologistas).

Resultados e Discussão: A prevalência da AME foi estimada em 147 doentes (18 tipo I, 46 tipo II e 83 tipo III). Atribuíram-se 6 óbitos à AME que geraram 345 anos de vida perdidos por morte prematura, 75% imputáveis à AME tipo II e III. Estima-se que se tenham perdido 403 DALY (86% por mortalidade prematura; 14% por incapacidade). Em termos individuais, a carga é significativa (perda de 2,7 DALY/doente; 5,4 DALY/doente tipo I e 2,4 DALY/doente tipo II/III). Os custos médicos totalizaram 16,6 milhões € (15,0 milhões € custos diretos; 1,6 milhões € custos indiretos). Os custos de produtividade estimaram-se em 194 mil €. Os custos totais foram de 16,8 milhões €, representando um custo anual médio por doente de 114 mil € (395 mil € tipo I; 93 mil € tipo II; 65 mil € tipo III).

Conclusão: A carga da AME é muito significativa individualmente (em média, uma criança com tipo I vive apenas o equivalente num ano a 4,8 meses sem incapacidade), sendo expectável que a carga global da doença aumente no futuro, fruto da introdução de medicamentos que aumentam a sobrevivência.

Recebido / Received: 2021-09-06

Aceite / Accepted: 2021-12-19

Publicado / Published: 2022-01-20

Abstract

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is a heterogeneous genetic disease, being commonly characterized into 3 main phenotypes (type I, II and III) with different degrees of severity. Although rare, SMA is the main cause of infant mortality due to monogenic disease. In this study we aimed to estimate the SMA burden and cost (types I, II and III) in mainland Portugal in 2019.

Material and Methods: The burden of disease and cost of illness were estimated for the 3 phenotypes, using a prevalence approach. Burden of disease was measured using disability-adjusted life years (DALY). Costs of illness were estimated using a societal perspective and included resource use and indirect costs (patients' lost productivity). The main sources of information were the hospital morbidity database; program contracts; medicine consumption and price data, and the opinions of a panel with 7 experts (4 neuropediatricians and 3 neurologists).

Results and Discussion: Prevalence of SMA was estimated at 147 patients (18 type I; 46 type II and 83 type III). Six deaths were attributed to SMA, which generated a loss of 345 years of life due to premature death, 75% of which are related to SMA type II and III. It is estimated that 403 DALY were lost (86% due to premature death; 14% due to disability). From an individual perspective, the burden is significant (2.7 DALY/patient; 5.4 DALY/type I patient and 2.4 DALY/type II-III patient). Medical costs totalled 16.6 million € (15.0 million € in direct costs; 1.6 million € in indirect costs). Productivity costs were estimated at 194 thousand €. Total costs were 16.8 million €, representing an average annual cost per patient of 114 thousand € (395 thousand € type I; 93 thousand € type II; 65 thousand € type III).

Conclusion: The burden of SMA is very significant individually (on average, a child with type I lives, in a year, only the equivalent of 4.8 months without disability), and it is expected that the global burden of the disease will increase in the future, as a result of the introduction of drugs that increase survival.

Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) engloba um conjunto de doenças genéticas, dentro das quais se destaca a AME proximal ou 5q, responsável por cerca de 95% dos casos clínicos de AME.¹ A AME é uma doença heterogénea, quer do ponto de vista da sua apresentação clínica, quer da sua gravidade,² nomeadamente no que respeita à atrofia e fraqueza muscular resultantes do processo degenerativo do(s) neurónio(s) motor(es).³ Envolve frequentemente os sistemas respiratório, osteoarticular e gastrointestinal.⁴ A AME tem a designação de doença rara, com uma incidência global estimada de 1 por 10 000 nascimentos. Não obstante, é a segunda doença autossómica recessiva hereditária mais comum e a principal causa de mortalidade infantil por doença monogénica.⁵

Apesar de não existir uma classificação universalmente aceite, é comum a divisão do espectro clínico da AME

em 5 fenótipos, baseados na idade ao início dos sintomas e no grau de disfunção motora (melhor capacidade motora adquirida).^{3,5} O tipo 0 corresponde ao fenótipo de maior gravidade, a qual vai diminuindo progressivamente até ao tipo IV. Estes fenótipos representam os extremos do espectro de gravidade e são raros, sendo a AME tipo I a forma com maior incidência.⁵

A reduzida esperança de vida observada nos fenótipos mais severos desta patologia, juntamente com o seu carácter particularmente debilitante e limitativo, tornam expectável que a AME esteja associada a um impacto social e económico significativo.⁶ Contudo, desconhece-se a dimensão deste impacto no contexto nacional. O objetivo do presente estudo foi estimar a carga e o custo associados à AME, em Portugal Continental, para o ano de 2019.

Material e Métodos

A estimação da carga e do custo da AME foi realizada para os três fenótipos mais comuns da doença (tipo I, II e III).

População e ano de análise

A população em análise consistiu na população residente em Portugal Continental ($n = 9\,779\,826$). O ano de 2019 foi selecionado como o ano em análise, dado ser o ano mais recente para o qual estava disponível informação.

Carga da doença

A carga da doença foi estimada através dos anos de vida ajustados pela incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years*, DALY), uma métrica introduzida pelo Banco Mundial e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1990. Inclui dois indicadores: os anos perdidos por morte prematura (*Years of Life Lost*, YLL), sendo o tempo perdido operacionalizado como a diferença entre a idade na altura do óbito e a esperança de vida padrão para essa idade, e os anos perdidos por incapacidade (*Years Lost due to Disability*, YLD), onde se considera a proporção da população que ao longo do ano em análise tenha vivido com incapacidade.⁷ A fórmula utilizada para estimar os DALY perdidos por um indivíduo é a seguinte:

$$\text{DALY (c,s,a,t)} = \text{YLL (c,s,a,t)} + \text{YLD (c,s,a,t)}$$

c - causa;

s - sexo;

a - idade;

t - tempo.

A estimativa dos YLL é efetuada com base no número de óbitos atribuídos à doença em análise e na esperança média de vida padrão, por grupo etário. Os dados de mortalidade por AME utilizados para esta estimativa foram os disponibilizados pela Direção-Geral da Saúde (DGS),⁸ com base nos dados de mortalidade do Sistema de Informação dos Certificados de Óbito (SICO), para o ano de 2018. A esperança média de vida foi obtida a partir das tábuas de mortalidade universais desenvolvidas pelo Global Burden of Disease (GBD) 2017 como padrão de referência.⁹

A estimativa dos YLD requer dados de prevalência da doença e ponderadores do nível de incapacidade, por sexo e para os vários grupos etários. A incapacidade é

medida por um coeficiente com valores entre 0 (sem qualquer incapacidade, saúde perfeita) e 1 (incapacidade total ou morte). Os ponderadores de incapacidade utilizados foram identificados no estudo GBD 2019. Dada a heterogeneidade clínica da doença, foi necessário definir e caracterizar um doente-padrão dos tipos I, II e III (crianças e adultos). Esta caracterização foi realizada por consulta à opinião de Peritos nacionais que seguem doentes com AME, recorrendo a um questionário eletrónico e a entrevistas estruturadas individuais (total de 7 Peritos, 4 neuropediatras e 3 neurologistas, assegurando a representatividade regional [3 da Região Sul, 2 da Região Centro e 2 da Região Norte de Portugal Continental]). A média das respostas obtidas para cada tipo é apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 2. YLD por DA, em Portugal Continental, 2018 (população com ≥ 65 anos).

| AME | Ponderador de incapacidade (pontuação média) |
|-------------------|--|
| Tipo I | 0,602 |
| Tipo II | 0,500 |
| Tipo III crianças | 0,046 |
| Tipo III adultos | 0,327 |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Cálculo dos autores com base nas respostas dos Peritos, tendo por base o Global Burden of Disease Study (2019).

Na ausência de uma fonte única com dados de prevalência nacional da AME, foi necessário recorrer a um processo com várias etapas, de forma a estimar separadamente a prevalência da AME tipo I, tipo II, e tipo III em Portugal.

Esta estimativa teve como ponto de partida o valor de prevalência total de 1,5 por 100 000 habitantes reportado por Kekou et al (2020).¹⁰ As razões pelas quais considerámos a prevalência reportada neste estudo incluíram o facto de se tratar de um estudo realizado no Sul da Europa (Grécia), de ter representatividade nacional (coorte de todos os doentes nacionais ao longo de 24 anos referenciados ao laboratório central de genética médica para diagnóstico genético molecular) e de apresentar dados epidemiológicos atuais, tratados de forma metodologicamente robusta. Aplicando esta taxa de prevalência à população em Portugal Continental no ano de 2019, é possível estimar 147 doentes com AME.

O passo seguinte consistiu em estimar a distribuição destes 147 doentes com AME por fenótipo. No seu conjunto, os Peritos consultados seguiam 88 casos prevalentes: 18 com AME tipo I, 25 com AME tipo II e 45 com AME tipo III. Considerou-se que o total nacional dos casos prevalentes com AME tipo I seriam seguidos pelos Peritos. Relativamente aos restantes 129 casos prevalentes ($n=147-18$), a sua distribuição pelos fenótipos tipo II e tipo III seguiu as proporções relativas dos doentes com estes fenótipos seguidos pelos Peritos (35,7% [25/70] com AME tipo II e 64,3% [45/70] com AME tipo III), tendo-se estimado 46 ($129*35,7\%$) e 83 ($129*64,3\%$) casos prevalentes com AME tipo II e tipo III em Portugal Continental, respetivamente. No caso particular da AME tipo III, foi ainda necessário fazer a distinção por crianças e adultos, tendo igualmente sido considerada a proporção relativa obtida a partir dos doentes seguidos pelos Peritos (11% crianças e 89% adultos).

Para caracterizar a idade média e a distribuição por sexo dos doentes com AME, foram usadas duas fontes de informação: a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH) dos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) para o ano de 2019 e a base de dados, previamente anonimizada, do conjunto dos doentes em idade pediátrica seguidos em 4 Centros Hospitalares Universitários (Porto; Coimbra; Lisboa Norte e Lisboa Central), com dados atualizados para o ano de 2017. A BDMH foi analisada para extrair informação relativa ao tipo I dado que existe um código específico da Classificação Internacional das Doenças na versão 10 (*International Classification of Diseases Tenth Revision, Clinical Modification* [ICD-10-CM]) (G12.0). Foram, assim, identificados 14 doentes no ano de 2019, cuja idade média e distribuição por sexo se apresenta na **Tabela 2**. Como não existem códigos ICD-10 específicos para a AME tipo II e tipo III, não foi possível identificar separada e inequivocamente estes doentes pela BDMH, tendo-se recorrido à análise descritiva dos 43 doentes com AME tipo II e dos 37

doentes com AME tipo III, constantes da base de dados dos 4 Centros Hospitalares (**Tabela 2**).

Custos da doença

Os custos da AME foram estimados com base na prevalência adotando a perspetiva da sociedade. Foram considerados custos diretos médicos (internamento e ambulatório) e não médicos (transportes, apoios sociais e recursos especializados, custos relacionados com o cuidador, dispositivos de apoio e custos decorrentes de adaptações no domicílio), assim como custos relacionados com perdas de produtividade dos doentes.

Custos de internamento

Os consumos hospitalares em regime de internamento, e em regime de ambulatório hospitalar de episódios que implicam codificação por Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH), foram estimados utilizando a BDMH dos Hospitais do SNS no ano de 2019. Foram identificados os episódios que apresentassem diagnóstico de AME em qualquer posição (ICD-10-CM igual a G12.0 ou G12.1 ou G12.25 ou G12.8 ou G12.9). A diferenciação dos custos, por fenótipo, teve como base a identificação dos episódios com o código G12.0, específico da AME tipo I. A distribuição do restante valor pelos fenótipos II e III assumiu que os custos dos episódios relativos a doentes com < 18 anos seriam imputados ao fenótipo II e os restantes custos atribuídos ao fenótipo III. O custo unitário dos episódios de internamento foi estimado com base nos preços da Portaria nº 254/2018 que aprova o regulamento e as tabelas de preços das instituições e serviços integrados no SNS.

Custos de ambulatório

Para estimar os consumos (médicos e não médicos) em regime de ambulatório que não são associados a um código GDH, e consequentemente não integram a BDMH, recorreu-se à opinião dos peritos. Os 7 peritos responderam de forma independente a um questionário eletrónico com questões específicas sobre o padrão de consumo de cuidados médicos que incluíram: consultas, urgências, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDTs; como, por exemplo, análises laboratoriais ou exames para avaliação da função respiratória), cuidados respiratórios e gastrointestinais, tratamentos de medicina física e reabilitação (incluindo terapia da fala), dispositivos de apoio, apoios sociais e adaptações

Tabela 2. AME, distribuição por sexo e idade média de acordo com o fenótipo.

| Sexo | AME tipo I | AME tipo II | AME tipo III |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Distribuição por sexo | 50% H 50% M | 47% H 53% M | 63% H 37% M |
| Idade média | 8,3 meses | 17,3 anos | 31,9 anos |
| Total de doentes | 14 | 43 | 37 |

AME: atrofia muscular espinhal; H: homens; M: mulheres.

ao domicílio. Foram utilizadas para análise as médias simples dos valores das respostas dos Peritos.

Os custos da terapêutica farmacológica foram obtidos através dos contratos hospitalares mais recentes, disponíveis em Base: Contratos Públicos online, e através do sítio eletrónico do INFARMED, I.P. Os recursos de saúde foram valorizados aos preços disponíveis na Portaria n.º 254/2018.

Custos do transporte

O custo do transporte dos doentes foi obtido assumindo dois tipos de deslocações: 1) para as urgências e para as consultas hospitalares (sendo uma proporção suportada pelo SNS e outra pelo doente); e 2) para prestadores mais próximos (idas a consultas de Medicina Geral e Familiar e sessões de reabilitação). Para estimar o custo unitário por deslocação ao hospital, considerou-se que os doentes são acompanhados em hospitais concentrados nos centros urbanos de Lisboa, Coimbra e Porto, calculando-se o número médio de quilómetros que os residentes teriam de percorrer em cada deslocação. Foram aplicados os preços por km definidos no Despacho 7702-A/2012 e Lei n.º 66-B/2011.

Apoios sociais

A estimativa dos custos dos apoios sociais teve como base a proporção de doentes com AME que são beneficiários dos diferentes tipos de apoio, estimados com base na opinião dos Peritos. O custo anual por doente associado aos diversos subsídios foi calculado através da divisão do custo total de cada apoio pelo número total dos seus beneficiários, valores disponíveis no sítio eletrónico da Segurança Social.¹¹⁻¹⁴ Esta rubrica também incluiu os custos associados à intervenção de equipas de apoio social, nomeadamente: 1) a Equipa Local de Intervenção Precoce (ELI), cujos custos anuais foram estimados com base na constituição das suas equipas e nos honorários médios dos respetivos profissionais,¹⁵ bem como no número de utilizadores dos seus serviços; 2) a Equipa de Cuidados Continuados Integrados, cujo custo foi estimado com base na Portaria n.º 17/2020.

Custos associados ao cuidador

Assumiu-se que, nos doentes com AME tipo I, a criança é acompanhada por um cuidador informal a tempo inteiro, sendo que 100% dos cuidadores abandonam o mercado de trabalho. No caso dos doentes com AME

tipo II e III, a estimativa foi feita com base na opinião dos Peritos sobre a necessidade de um doente ter um cuidador e em que modalidade (tempo inteiro ou parcial). Para a estimativa do valor monetário dos cuidadores formais, considerou-se o valor do salário mínimo nacional para o ano de 2020, incluindo a contribuição patronal de 23,75% para a Segurança Social, publicado na base de dados da PORDATA.¹⁶ Para a estimativa do valor monetário do tempo do cuidador informal, considerou-se o método do bem-substituto, que permite atribuir um valor monetário ao tempo do cuidador informal através do valor de mercado de um profissional próximo,¹⁷ e assumiu-se o mesmo valor monetário mensal atribuído aos cuidadores formais.

Custos de produtividade

Neste estudo incluem-se apenas os custos associados à produção perdida devido a doença (excluindo as perdas de produção por morte prematura).

Para estimar os custos de produtividade associados aos adultos com AME tipo III em idade produtiva, consideraram-se as médias simples dos valores das respostas dos Peritos relativamente à proporção de doentes em idade ativa que trabalha. A diferença entre a proporção apurada e a taxa de emprego na população foi atribuída à doença e utilizada para calcular os custos de produtividade.

O valor monetário correspondente à perda de produção foi calculado através da produtividade média dos trabalhadores, estimada a partir dos encargos das empresas com os trabalhadores, seguindo a teoria do Capital Humano.¹⁸ Quanto ao ganho médio anual em Portugal Continental, considerou-se o valor mensal médio indicado pelo Boletim Estatístico de dezembro de 2020 publicado pelo Gabinete de Estratégia e Planeamento do Ministério do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social (1301 € nos homens e 1055 € nas mulheres),¹² acrescidos das contribuições patronais para a Segurança Social (23,75%). Este valor foi aplicado à percentagem da população empregada, de acordo com a taxa de emprego média no terceiro trimestre de 2020.

Resultados

Carga da doença

Anos perdidos por morte prematura (YLL)

O total de óbitos atribuíveis à AME foi de 6 (2 em homens e 4 em mulheres). Um óbito foi causado por AME tipo I e os restantes por AME tipo II/III. Com base

nestes resultados e na esperança média de vida padrão, estimou-se que em Portugal Continental se perderam 345 YLL por AME, sendo que 25% desse valor se relaciona com a AME tipo I e 75% com a AME tipo II/III.

Anos perdidos por incapacidade (YLD)

Com base nos dados de prevalência e no ponderador médio de incapacidade por doente padrão para cada tipo de AME, estimou-se que a AME seja responsável por um total de 58,4 YLD. Globalmente, os fenótipos responsáveis pela maior proporção de YLD foram o tipo III adultos (41%), seguido do tipo II (39%). A **Tabela 3** apresenta a distribuição dos YLD por fenótipo da doença.

Tabela 3. Anos perdidos por incapacidade (YLD) por fenótipo da AME em Portugal Continental, 2019.

| | Casos prevalentes | Ponderador de incapacidade | YLD |
|-----------------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| AME tipo I | 18 | 0,602 | 10,8 |
| AME tipo II | 46 | 0,500 | 23,0 |
| AME tipo III crianças | 9 | 0,046 | 0,4 |
| AME tipo III adultos | 74 | 0,327 | 24,2 |
| Total | 147 | - | 58,4 |

AME: atrofia muscular espinhal; YLD: anos de vida perdidos por incapacidade.

Anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY)

Os dados agregados dos YLL e dos YLD resultam numa carga total da doença de cerca de 403 DALY, com 24% desta carga associada ao tipo I e 76% aos tipos II/III. No total, estima-se uma perda de 2,7 DALY por doente (5,4 DALY/doente tipo I e 2,4 DALY/doente tipo II/III). Os YLL representam 86% dos DALY (**Tabela 4**).

Tabela 4. Anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY) por AME em Portugal Continental.

| Fenótipo | YLL | YLD | DALY | DALY/doente |
|--------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| Tipo I | 87 | 10,8 | 97,8 | 5,4 |
| Tipo II/III | 258 | 47,6 | 305,6 | 2,4 |
| Total | 345 | 58,4 | 403,4 | 2,7 |

YLD: anos perdidos por incapacidade; YLL: nos perdidos por morte prematura.

Custos da doença

Custos diretos médicos

Na BDMH identificaram-se 144 episódios de internamento e ambulatório que geram GDH, com um preço

médio por episódio de 3369 €. O custo total relacionado com estes episódios foi de cerca de 485 mil € (**Tabela A.1**).

Os restantes custos em ambulatório totalizaram, aproximadamente, 756 mil €, correspondendo a um custo médio por doente de 5148 €. Os custos médios assumiram valores mais elevados nos fenótipos I e II (**Tabela A.2**).

Aos custos de ambulatório somam-se os custos associados ao tratamento farmacológico, diferenciados entre terapêutica de suporte e terapêutica dirigida (**Tabela A.3**). No caso da terapêutica dirigida, acresce também o custo da sua administração (**Tabela A.4**). O total dos custos diretos médicos associados à AME em Portugal Continental, no ano de 2019, foi de 15 044 120 €, 45% dos quais no tipo I (6 827 496 €), 24% no tipo II (3 552 472 €) e 31% no tipo III (4 664 152 €).

Custos diretos não-médicos

Os custos diretos não-médicos totalizaram 1 567 475 €, onde se incluem os custos estimados com as deslocações dos doentes durante um ano (102 087 €), com os apoios sociais (465 498 €) (**Tabela A.5**), com os cuidadores informais (878 774 €) (**Tabela A.6**) e com os dispositivos de apoio e as adaptações ao domicílio (121 117 €) (**Tabela A.7**).

Ao contrário dos custos diretos médicos totais, a maior proporção dos custos diretos não-médicos foi associada aos tipos II (729 264 €) e tipo III (552 472 €), representando, respetivamente, 47% e 35% destes custos.

Custos de produtividade

Os custos de produtividade gerados pela não participação dos doentes no mercado de trabalho totalizaram 194 390 €. Estes custos foram atribuídos na sua totalidade ao tipo III, assumindo-se que os doentes que se encontravam em idade laboral manifestavam este fenótipo.

A **Tabela 5** resume os custos anuais médios por doente e os custos totais considerados na análise.

Sem incluir a terapêutica dirigida, os custos diretos são responsáveis por cerca de 18% dos custos totais. A **Fig. 1** mostra a distribuição dos custos pelas suas diferentes componentes.

Os custos globais devidos à AME, em 2019, totalizaram 16 806 331 €, dos quais 42,32% foram atribuídos ao tipo I (7 113 235 €), 25,48% ao tipo II (4 281 736 €) e 32,20% ao tipo III (5 411 360 €). Ao nível individual,

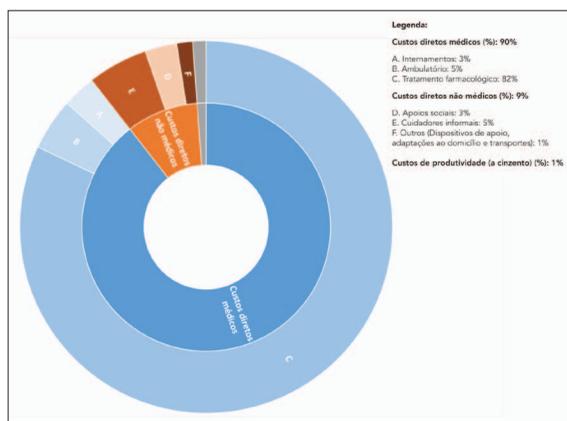


Figura 1. Custos totais devidos à AME em Portugal Continental, 2019.

o custo total anual médio por doente com AME foi estimado em 114 mil €. A estimativa do custo anual médio por fenótipo foi de 395 mil € por doente tipo I, 93 mil € por doente tipo II e 65 mil € por doente tipo III.

Discussão e Conclusão

O presente estudo teve como objetivo estimar os custos e a carga da AME em Portugal Continental no ano de 2019, de forma a quantificar o impacto socioeconómico da doença no contexto português. Este estudo baseou-se na ótica da prevalência, tendo-se estimado um total de 147 doentes com AME.

A doença foi responsável por 6 mortes em Portugal

Tabela 5. Custos totais devidos à AME em Portugal Continental, 2019.

| | Custo anual médio/ doente | Custo total | % do total dos custos |
|--|------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Custos diretos médicos | 102 341 € | 15 044 120 € | 89,51% |
| Internamentos | 3300 € | 485 077 € | 2,89% |
| Ambulatório | 5148 € | 756 745 € | 4,50% |
| Urgências | 20 € | 2967 € | 0,02% |
| Consultas | 313 € | 46 068 € | 0,27% |
| MCDTs | 567 € | 83 382 € | 0,50% |
| Cuidados respiratórios e GI | 1046 € | 153 786 € | 0,91% |
| Procedimentos de reabilitação | 3201 € | 470 542 € | 2,80% |
| Tratamento farmacológico | 93 893 € | 13 802 297 € | 82,13% |
| Terapêutica de suporte | 1136 € | 166 944 € | 0,99% |
| FMHND | 92 758 € | 13 635 353 € | 81,13% |
| Custos diretos não médicos | 10 663 € | 1 567 475 € | 9,33% |
| Dispositivos de apoio | 626 € | 92 066 € | 0,55% |
| Adaptações ao domicílio | 198 € | 29 051 € | 0,17% |
| Apoios sociais | 3167 € | 465 497 € | 2,77% |
| Bonificação do abono de família para crianças e jovens com deficiência | 361 € | 53 002 € | 0,32% |
| Subsídio de educação especial | 557 € | 81 925 € | 0,49% |
| Prestação social para a inclusão | 1257 € | 184 831 € | 1,10% |
| Complemento por dependência | 587 € | 86 282 € | 0,51% |
| Equipa Local de Intervenção Precoce | 1 € | 193 € | 0,00% |
| Apoio a doentes no domicílio | 27 € | 3936 € | 0,02% |
| Cuidador formal | 376 € | 55 329 € | 0,33% |
| Cuidador informal | 5978 € | 878 774 € | 5,23% |
| Transportes | 694 € | 102 087 € | 0,61% |
| Custos de produtividade | 1325 € | 194 736 € | 1,16% |
| Total | 114 329 € | 16 806 331 € | 100,00% |

FMHND: fármacos modificadores da história natural da doença; GI: gastrointestinal; MCDT: meios complementares de diagnóstico e terapêutica.

Fonte: Estimativa dos autores.

Continental, que resultaram em 345 YLL. Ainda que, de acordo com a literatura, a esperança de vida dos doentes com AME tipo III seja semelhante à da população geral¹⁹ e que, no caso da AME tipo II, a sobrevivência tenha aumentado pela maior efetividade dos cuidados de suporte, estes 2 fenótipos são responsáveis pela maior proporção (75%) dos YLL quantificados neste estudo.^{1,20} Deste modo, os fenótipos menos severos da AME são responsáveis pela maior proporção da carga da doença por morte prematura associada à AME. Quanto aos anos perdidos por incapacidade, pese embora o maior nível de incapacidade seja atribuído à AME tipo I (em média, uma criança com tipo I vive apenas o equivalente num ano a 4,8 meses sem incapacidade.), o fenótipo responsável pela maior proporção de YLD é a AME tipo III na população adulta (41%), dada a maior prevalência comparativamente com os outros fenótipos. A previsível alteração na história natural da AME tipo I, com a introdução de fármacos modificadores da doença e consequente alteração substancial da sobrevivência, poderá vir a mudar este cenário no futuro com o aumento dos YLD atribuíveis a este fenótipo. A AME tipo I é a forma com maior incidência e será, progressivamente, mais prevalente pelo aumento da sobrevivência.

No geral, foi calculada uma perda de 0,40 YLD por cada doente com AME, obtendo-se um valor ainda mais expressivo quando se analisa especificamente a população com AME tipo I e II, onde cada doente perde, em média, 0,60 e 0,50 YLD, respetivamente. Tal significa que, em cada ano, os doentes com AME tipo I e II usufruem apenas o equivalente a 4,8 e 6,0 meses vividos por alguém sem incapacidade, respetivamente. Em termos comparativos, e de acordo com os resultados de um estudo semelhante realizado pelos autores sobre a carga da doença associada à leucemia linfóide aguda (LLA) em Portugal Continental no ano de 2015,²¹ estes valores são cerca do dobro dos 0,29 YLD perdidos por doente pediátrico com LLA, que é consensualmente considerada uma patologia aguda particularmente debilitante. Esta comparação permite-nos obter uma perspetiva da extrema incapacidade associada à AME que, ao contrário da LLA, assume uma natureza crónica.

Em termos individuais, a carga da doença é muito significativa (2,7 DALYs/doente), sendo, como expectável, mais expressiva nos doentes tipo I (5,4 DALY/doente), dada a maior morbimortalidade.

O presente estudo tem, naturalmente, várias limita-

ções. No contexto da estimativa da carga da doença, a maior limitação advém da escassez de informação pública sobre a epidemiologia nacional da AME, tendo sido necessário colmatar esta lacuna através de dados internacionais.¹⁰ Outra limitação relaciona-se com o facto de a informação sobre a mortalidade dizer respeito ao ano de 2018, pelo facto de, à data da realização do estudo, apenas estarem disponíveis dados para 2018 no *dashboard* da mortalidade da DGS. No contexto da estimativa dos custos, uma limitação deste trabalho resulta do facto de todos os doentes com AME tipo I estarem a ser tratados, não sendo possível fazer uma avaliação do custo destes doentes prévio ao tratamento.

Relativamente aos custos, o total de custos médicos atribuíveis à AME foi de aproximadamente 15 milhões €, 90,6% dos quais relacionados com a terapêutica dirigida. Os custos diretos médicos foram responsáveis por 89,5% dos custos totais. Outros custos relevantes foram os relacionados com a valorização monetária dos cuidadores informais (5% dos custos totais) e com os procedimentos de reabilitação (3% dos custos totais).

O custo total anual médio estimado por doente com AME em Portugal (114 mil €) é bastante superior aos valores reportados por outros estudos europeus que estimaram os custos associados à AME. De facto, o custo anual médio por doente com AME na Alemanha e em Espanha foram estimados, respetivamente, em 70 mil € (custo total) e 58 mil € (custos diretos médicos).^{22,23} Esta aparente discrepância está provavelmente relacionada com o facto de os estudos europeus serem anteriores à utilização dos fármacos modificadores da história natural da doença, e portanto não incluírem os custos associados a esta terapêutica, que representa, no nosso estudo, mais de 80% do custo total anual médio por doente em Portugal. Neste contexto, se excluirmos no nosso estudo os custos associados a esta terapêutica, o custo anual médio por doente em Portugal é cerca de um terço do doente na Alemanha e de 17% do doente em Espanha (custos diretos médicos). À semelhança do estudo alemão, os custos totais anuais médios por doente são maiores no fenótipo tipo I.²²

A utilização crescente de fármacos modificadores da história natural da doença levará, previsivelmente, a alterações do tipo e consumo dos recursos de saúde, assim como alterações na morbimortalidade, pelo que será interessante reproduzir este estudo a médio prazo.

No seu conjunto, os resultados deste estudo sobre o custo e a carga da AME no contexto nacional docu-

Tabela A1. Resumo dos episódios hospitalares identificados na BDMH, por fenótipo (2019).

| | Nº episódios hospitalares | Custo médio por episódio | Custo total |
|--------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| AME tipo I | 53 | 4021 € | 213 113 € |
| AME tipo II | 46 | 3095 € | 142 381 € |
| AME tipo III | 45 | 2756 € | 129 583 € |
| Total | 144 | 3369 € | 485 077 € |

AME: atrofia muscular espinhal

Fonte: Base de dados de morbilidade hospitalar (2019) e estimativa dos custos pelos autores com base na Portaria N.º 254/2018 de 7 de setembro.

Tabela A2. Custo médio por doente e custo total, ambulatório, por fenótipo (2019).

| Ambulatório | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Urgências | 60 € | 1082 € | 34 € | 1552 € | 4 € | 334 € |
| Consultas | 568 € | 10 230 € | 353 € | 16 222 € | 236 € | 19 617 € |
| MCDTs | 1467 € | 26 402 € | 697 € | 32 058 € | 300 € | 24 921 € |
| Cuidados respiratórios e GI | 2835 € | 51 031 € | 1789 € | 82 292 € | 247 € | 20 462 € |
| Procedimentos de reabilitação | 9900 € | 178 198 € | 4010 € | 184 478 € | 1300 € | 107 866 € |
| Total | 14 830 € | 266 943 € | 6883 € | 316 602 € | 2087 € | 173 200 € |

AME: atrofia muscular espinhal; GI: gastrointestinal; MCDT: meio complementar de diagnóstico e terapêutica.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A3. Custo médio por doente e custo total, tratamentos farmacológicos, por fenótipo (2019).

| Tratamento farmacológico | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Terapêutica de suporte | 4830 € | 86 948 € | 1403 € | 64 528 € | 186 € | 15 469 € |
| FMHND | 347 805 € | 6 260 491 € | 65 847 € | 3 028 961 € | 52 360 € | 4 345 901 € |
| Total | 352 635 € | 6 347 439 € | 67 250 € | 3 093 489 € | 52 546 € | 4 361 370 € |

Nota: A proporção dos fármacos modificadores da história natural da doença atribuível a cada fenótipo foi estimada com base nas proporções de doentes tratados de cada tipo, referidas no painel de peritos executado neste âmbito. Essas proporções foram, posteriormente, aplicadas ao número de doentes estimado pelos autores para cada um dos fenótipos.

Abreviaturas: AME: Atrofia muscular espinhal; FMHND: Fármacos modificadores da história natural da doença.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A4. Custo médio por doente e custo total, administração dos fármacos modificadores da história natural da doença, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|----------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Custo da administração dos FMHND | 477 € | 8586 € | 195 € | 8952 € | 140 € | 11 620 € |

AME: atrofia muscular espinhal; FMHND: fármacos modificadores da história natural da doença.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A5. Custo médio por doente e custo total, apoios sociais, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|--|--------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Bonificação do abono de família para crianças e jovens com deficiência | 701 € | 12 616 € | 701 € | 32 240 € | 98 € | 8 146 € |
| Subsídio de educação especial | 672 € | 12 087 € | 1343 € | 61 780 € | 97 € | 8 058 € |
| Prestação social para a inclusão | 780 € | 14 034 € | 2495 € | 114 766 € | 675 € | 56 031 € |
| Complemento por dependência | 0 € | 0 € | 743 € | 34 197 € | 628 € | 52 085 € |
| Equipa Local de Intervenção Precoce | 11 € | 193 € | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| Apoio a doentes no domicílio | 69 € | 1241 € | 55 € | 2530 € | 2 € | 165 € |
| Cuidador formal | 733 € | 13 201 € | 0 € | 0 € | 508 € | 42 128 € |
| Total | 2966 € | 53 372 € | 5337 € | 245 513 € | 2007 € | 166 613 € |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A6. Custo médio por doente e custo total, cuidador informal, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|-------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Cuidador informal | 11 001 € | 198 016 € | 8251 € | 379 530 € | 3629 € | 301 228 € |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A7. Custo médio por doente e custo total, tratamentos farmacológicos, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|-------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Dispositivos de apoio | 514 € | 9254 € | 1071 € | 49 243 € | 404 € | 33 569 € |
| Adaptações ao domicílio | 0 € | 0 € | 254 € | 11 692 € | 209 € | 17 360 € |
| Total | 514 € | 9254 € | 1325 € | 60 935 € | 614 € | 50 929 € |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Estimativas dos autores.

mentam o seu relevante impacto socioeconómico, não obstante a baixa prevalência da doença, nomeadamente ao nível da pessoa e família/cuidadores, documentando a necessidade do envolvimento de todos (doentes, família/cuidadores, profissionais de saúde e decisores políticos) na definição de políticas de saúde nacionais sobre a abordagem da AME. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Este trabalho recebeu apoio da Roche Farmacêutica Química, Lda. através de um Unrestricted Grant à AIDFM. O financiamento foi independente dos resultados obtidos e a Roche não participou em nenhuma das etapas do processo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work was supported by Roche Farmacêutica Química, Lda. through an Unrestricted Grant to AIDFM. Funding was independent of the results obtained and Roche did not participate in any of the steps of the process.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Arnold WD, Kassab D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157–67.
2. Nash L, K Burns J, Warman Chardon J, Kothary R, J Parks R. Spinal muscular atrophy: more than a disease of motor neurons? *Curr Mol Med*. 2016;16:779–92.
3. Tsirikos AI, Baker AD. Spinal muscular atrophy: Classification, aetiology, and treatment of spinal deformity in children and adolescents. *Curr Orthop*. 2006;20:430–45.
4. Prior T, Leach M, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. *GeneReviews*. 2019.
5. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–20.
6. 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;11:58.
7. Murray C. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994;7:429–45.
8. Direção-Geral da Saúde. Mortalidade em Portugal - Dashboard da mortalidade dos residentes em Portugal. Lisboa: DGS; 2017.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Reference Life Table. London: IHME; 2017.
10. Kekou K, Svingou M, Sofocleous C, Mourtzi N, Nitsa E, Konstantinidis G, et al. Evaluation of Genotypes and Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy in Greece: A Nationwide Study Spanning 24 Years. *J Neuromuscul Dis*. 2020;:1–10.
11. Segurança Social. Prestações Familiares - Dados Anuais 2005 a 2019 [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 28]. Available from: http://www.seg-social.pt/documents/10152/336285/Prestações+Familiares+Dados+Anuais+2005_a_2019.xls/578fc105-ae3-4b8b-8415-49944aa4d6af
12. Gabinete de Estratégia e Planeamento (GEP), Ministério do trabalho, Solidariedade e segurança Social. Boletim Estatístico – Dezembro 2020. Lisboa: GEP; 2020.
13. Segurança Social. Estatísticas [Internet]. [cited 2020 Dec 28]. Available from: <http://www.seg-social.pt/estatisticas>
14. Segurança Social. Complemento [Internet]. [cited 2020 Dec 28]. Available from: <http://www.seg-social.pt/complemento-por-dependencia>
15. Pinto F, Ferronha A. As Equipas Locais de Intervenção Precoce. *Nascer Crescer*. 2011;20:S166–S172.
16. PORTDATA. Salário mínimo nacional [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Sal%C3%A1rio+m%C3%ADnimo+nacional-74>
17. Hoefman RJ, Van Exel J, Brouwer W. How to include informal care in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1105–19.
18. Becker. G. "Human Capital". New York: National Bureau of Economic Research; 1975.
19. Darras BT, Markowitz JA, Monani UR, Darryl C. Spinal muscular atrophies. In: *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*. Amsterdam: Elsevier; 2015.
20. Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20:393–401.
21. Paquete AT, Alarcão J, Fiorentino F, Guerreiro R, Miguel LS, Borges M. Acute Lymphoblastic Leukaemia's Burden Of Disease In Portugal. *Value Health*. 2017;20:A469.
22. 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;11:58.
23. Darbà J. Direct Medical Costs of Spinal Muscular Atrophy in the Catalonia Region: A Population-Based Analysis. *Clin Drug Investig*. 2020;40:335–41. doi:10.1007/s40261-020-00897-4