



# Jornal Brasileiro

## Auditoria em Saúde

*Acesso à saúde de forma ética e sustentável*



## Editorial

*Por Goldete Prizskulnik*

O ano de 2024 continua desafiador para a perenidade da Saúde Suplementar. Novas medicações e procedimentos incorporados e discussões acerca da introdução de medicamentos para as chamadas doenças órfãs tem permeado as discussões entre os participantes. Como faremos para que o mutualismo das carteiras seja sustentável e viável diante desse cenário?

Mudanças nos modelos de remuneração estão na pauta das operadoras de planos de saúde e dos prestadores de serviços de saúde e encontram eco na agência reguladora, a ANS, que irá capitanear um projeto para que a mudança nos modelos se torne realidade.

Nessa segunda edição de 2024 trazemos algumas novidades. Estamos publicando duas separatas:

- Linha de Cuidados em Métodos Contraceptivos para a mulher na Saúde Suplementar”. Uma publicação que ajudará os gestores a organizarem e acompanharem serviços de atenção a saúde da mulher com métricas e fluxogramas.
- Anais do II Congresso Brasileiro de Auditoria Médica da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM”. Uma compilação dos resumos dos pôsteres apresentados durante o congresso em 2023, trazendo um panorama do que tem sido feito dentro do universo da auditoria e gestão.

### NESTA EDIÇÃO

---

**ESCLEROSE MÚLTIPLA – FÓRUM LATAM 2024**

---

**O PAPEL DA RADIOEMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA COM ÍTRIO-90 NO TRATAMENTO DOS TUMORES HEPATOCELULARES**

---

**A IMPORTÂNCIA DA TELEMEDICINA PARA A GESTÃO EM SAÚDE NO BRASIL**

---

**A EXPERIÊNCIA DA FUNDAÇÃO ASSEFAZ NO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO PARA AME E A EXPERIÊNCIA DO PACIENTE**

---

**ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: ATUALIZAÇÕES E INFORMAÇÕES ÚTEIS PARA O GESTOR**

---

**LINHA DE CUIDADO – MÉTODOS CONTRACEPTIVOS PARA A MULHER NA SAÚDE SUPLEMENTAR**

---

**ANAIS DO II CONGRESSO BRASILEIRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE AUDITORIA MÉDICA – SBAM**

---

**ISSN 2965-6591**

Nesta 2ª edição de 2024 temos quatro artigos originais:

- O papel da Radioembolização Hepática com Itrio-90 no tratamento dos tumores hepatocelulares e o posicionamento econômico atual da tecnologia no contexto dos tratamentos disponíveis na Saúde Suplementar.
- Esclerose Múltipla - Fórum LATAM 2024.
- A Importância da Telemedicina para a Gestão em Saúde no Brasil.
- Atrofia Muscular Espinhal: Atualizações e informações úteis para o Gestor

No artigo de opinião temos a descrição da experiência vivida por uma operadora de planos de saúde na modalidade de autogestão na cobertura da terapia gênica:

- A experiência da Fundação Assefaz, operadora de planos de saúde na modalidade de autogestão, no fornecimento de medicamento de alto custo para Atrofia Muscular Espinhal - AME e a experiência do paciente.

Além do conteúdo científico publicado, o JBAS construiu um portfólio robusto onde temos vários temas para treinamentos “in company” para os diversos players do mercado, cursos de curta duração dos mais variados assuntos pertinentes ao sistema de saúde brasileiro, organização de lives com geração de comunicações breves no nosso site e, ainda a organização de “Advisory Board” com coordenação da temática e relatórios de finalização e fechamento.

Contribuam submetendo seu material para publicação pelo e-mail: [jbas@jbas.com.br](mailto:jbas@jbas.com.br).

Boa leitura!

Goldete Prizskulnik  
Editora



## GOLDETE PRISZKULNIK

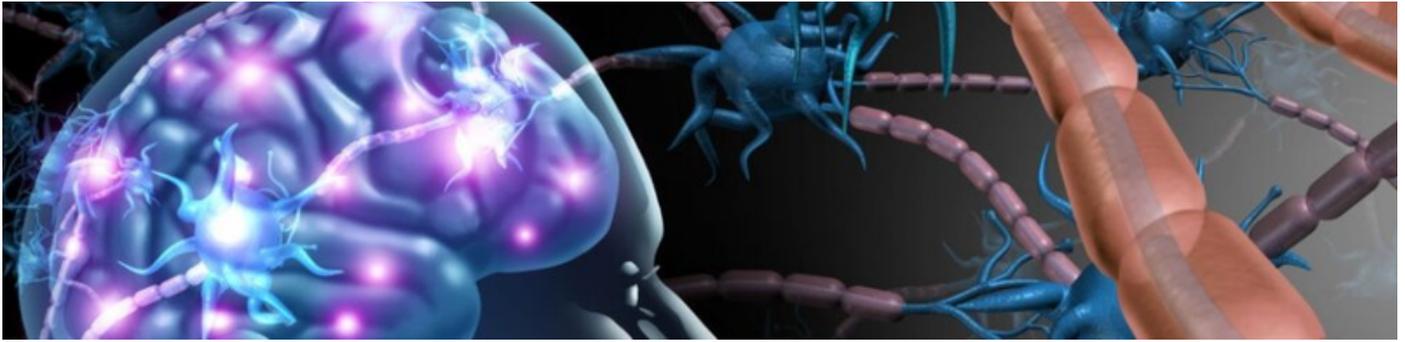
*Editora Científica*

Médica e Executiva em Gestão em Saúde Suplementar  
Consultora Sênior para Assuntos de Gestão, Regulação e Auditoria em Saúde  
Professora convidada dos Cursos do Programa de Educação Continuada da FGV-S.P. – GV Pec e GV in company  
Vice Presidente da SBAM – Soc. Brasileira de Auditoria Médica

## JOAO PAULO DOS REIS NETO

*Publisher*

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar  
Presidente da CAPESESP  
Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional  
Ex-professor de MBA em Auditoria  
Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde



Artigo

## Esclerose Múltipla – Fórum LATAM 2024

Por Ana Claudia Piccolo e outros

Ana Claudia Piccolo<sup>1</sup>, Bruno Barros<sup>2</sup>, Claudia Vasconcelos<sup>3</sup>, Fábio Rocha<sup>4</sup>, João Paulo Reis Neto<sup>5</sup>, Raul Piedra Buena<sup>6</sup>

*1 Profª de Medicina da Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS) e Coordenadora da Comissão de Residência Médica (COREME) da USCS; Vice-coordenadora do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia (DCNI da ABN); Médica do Ambulatório Doenças desmielinizantes da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Câmara técnica de Neurologia e Neurocirurgia do CREMESP*

*2 Instituto Nacional de Cardiologia – Rio de Janeiro/RJ*

*3 Professora Associada de neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; Pesquisadora e Coordenadora do Doutorado em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; Cientista do Nosso Estado-FAPERJ; Média responsável pela Centro de referência para atendimento de doenças desmielinizantes do Hospital Universitário Gaffree e Guinle; Coordenadora do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia (DCNI da ABN)*

*4 IBRAVS: Instituto Brasileiro de Valor em Saúde*

*5 Presidente da CAPESESP: Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde*

*6 Coordenador de la Unidad de Esclerosis Múltiple y Neuroimunologia de Clinica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina*

O Fórum LATAM de Esclerose Múltipla é um evento da Novartis Biociências. A Novartis não esteve envolvida no desenho ou elaboração deste manuscrito. As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade exclusiva dos autores.

### Introdução

O MS Fórum Latam (Fórum LATAM de Esclerose Múltipla), realizado em agosto de 2024 em São Paulo, reuniu especialistas de toda a América Latina para discutir os avanços e os desafios no tratamento da Esclerose Múltipla (EM).

O evento, patrocinado e organizado pela Empresa Novartis, foi concebido com o objetivo de promover o compartilhamento de conhecimentos científicos atualizados e incentivar a troca de experiências entre profissionais da saúde, pesquisadores e gestores de saúde. Durante o fórum, foram apresentadas inovações terapêuticas, modelos de gestão em saúde, além de dados clínicos e de custo-efetividade relacionados ao manejo da EM, com um foco particular nos tratamentos de alta eficácia (DMTs, do inglês disease modifying treatments) e suas implicações clínicas e econômicas.

Um dos principais objetivos do encontro foi explorar o impacto das terapias de alta complexidade no manejo da EM remitente recorrente (EMRR), especialmente em cenários de progressão da doença. As apresentações trouxeram uma visão abrangente sobre a eficácia e segurança dos tratamentos mais recentes, assim como o papel crítico do diagnóstico precoce e da individualização das terapias, levando em consideração as necessidades específicas de cada paciente. Além disso, o fórum destacou a importância de otimizar o acesso a essas terapias dentro dos sistemas de saúde, abordando a sustentabilidade financeira e a equidade no tratamento de pacientes com EM.

Entre os tópicos discutidos, destacou-se também a necessidade de adaptar os modelos de remuneração e gestão de saúde ao cenário atual, especialmente em relação ao uso de modelos baseados em valor (VBHC), que alinham os custos dos tratamentos com os desfechos clínicos obtidos. O fórum trouxe uma série de apresentações de médicos, economistas da saúde e gestores de saúde, que compartilharam suas experiências sobre como lidar com os custos crescentes das terapias e o impacto que isso tem nas operadoras de saúde e no sistema público. Abaixo, após uma breve introdução técnica, fazemos uma descrição resumida de tudo o que foi discutido.

### **Definição, Epidemiologia e Fisiopatologia**

A EM é a doença crônica, inflamatória e autoimune do sistema nervoso central (SNC) mais prevalente. Caracteriza-se pela auto-ativação da resposta imune inata (linfócitos T e B) e da resposta imune inata (micróglia) cursando com desmielinização e perda/degeneração neuronal subsequente, resultando em disfunções motoras, do equilíbrio e coordenação, sensoriais e cognitivas, entre outras. Clinicamente, a EM pode se manifestar de diversas formas, sendo a forma mais comum a forma remitente-recorrente (EMRR), como ocorrência de surtos, isto é crises de comprometimentos funcionais, manifestando-se por perda visual, comprometimento sensitivo e motor, da coordenação e medular, seguidos de recuperação parcial ou completa, ou um declínio funcional progressivo contínuo (formas progressivas)(1).

### **Epidemiologia**

Globalmente, a EM afeta aproximadamente 2,8 milhões de pessoas, sendo mais prevalente em regiões de clima temperado. Na América Latina, as taxas de prevalência variam consideravelmente: em países andinos e da América Central, os casos variam entre 1 a 10 por 100.000 habitantes, enquanto no norte do México e na região do Rio da Prata, a prevalência chega a 25-30 casos por 100.000 habitantes(1). No Brasil, estima-se que a prevalência esteja entre 8-15 por 100.000 habitantes (2) podendo chegar a 20 por 100.000, com 35.000 paciente sem tratamento segundo o DATA SUS. A doença afeta principalmente adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos, sendo duas a três vezes mais comum em mulheres. Fatores de risco incluem entre outros a predisposição genética (sistema HLA DR15, exposição a infecções virais, como o vírus Epstein-Barr, e carência de vitamina D, associada à menor exposição solar, a obesidade infantil)(3). Além disso, a distribuição geográfica dos casos sugere uma interação entre fatores ambientais e genéticos.

### **Fisiopatologia**

A fisiopatologia da EM envolve uma resposta imune anormal, isto é, padrão autoimune, na qual células T e B auto-reativas, após escaparem da células T Reg, penetram através da barreira hematoencefálica e promovem os ataques à mielina no SNC. Esse processo resulta na formação das lesões inflamatórias agudas e placas de desmielinização que pode levar à remielinização ou à degeneração axonal.

O dano inflamatório contribui para a neurodegeneração progressiva e o acúmulo de deficiência neurológica.

Os mecanismos exatos que levam ao desenvolvimento da EM ainda não são completamente compreendidos, mas sabe-se que há um desequilíbrio entre as células T pró-inflamatórias, as células B e as células T reguladoras, o que favorece um ataque autoimune crônico ao SNC(1).

### **Por que é importante discutir EM, sob o ponto de vista da Gestão?**

A palestra intitulada “Por que devemos discutir EM?”, apresentado por João Paulo dos Reis Neto, explora os principais desafios enfrentados na gestão de saúde da EM, com foco no cenário brasileiro, especialmente no mercado de saúde privada. A apresentação destaca a esclerose múltipla como uma doença rara, heterogênea e complexa, que impacta profundamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Entre os principais impactos estão os déficits cognitivos que afetam a empregabilidade, com cerca de 60% dos pacientes apresentando dificuldades no trabalho, e 50% incapazes de manter seus empregos após 10 anos de diagnóstico. O impacto socioeconômico da esclerose múltipla é significativo, com custos diretos, como as terapias modificadoras da doença (DMTs), exames e hospitalizações, e custos indiretos, como a perda de produtividade e a aposentadoria precoce.

Além disso, a apresentação explora o uso de recursos de saúde no mercado privado brasileiro, com foco nas doenças raras e no impacto econômico relacionado a elas. Os resultados mostram que pacientes com EM têm uma utilização substancialmente maior de consultas, exames e terapias, com uma taxa de internação anual de 26,9%, significativamente maior do que em pacientes com outras condições. Outro ponto central do estudo são os desafios associados às terapias de alto custo. As classes de terapias disponíveis incluem injetáveis, medicamentos orais e anticorpos monoclonais, com os especialistas defendendo uma abordagem terapêutica individualizada. Os especialistas geralmente argumentam que começar com terapias de baixo custo e baixa eficácia pode ser ineficaz a longo prazo, levando a custos adicionais e maior morbidade.

Um desafio importante, então, é o alto custo das terapias avançadas, que apresentam grande potencial terapêutico, mas também exercem uma pressão significativa sobre os sistemas de saúde, especialmente em termos de financiamento. O estudo sugere que sistemas de saúde, tanto públicos quanto privados, ainda não estão totalmente preparados para suportar os custos dessas terapias sem comprometer a sustentabilidade financeira a longo prazo.

A conclusão aponta para a necessidade de desenvolver modelos de cuidado baseados em valor, com métricas que possam ser incluídas em análises multicritério, como forma de balancear os benefícios clínicos com os impactos financeiros. O estudo destaca a importância da coordenação de cuidados e de modelos de negócios orientados por valor, considerando todas as partes interessadas do sistema de saúde, com foco na melhoria da jornada do paciente. Esses pontos mostram que discutir a EM vai além dos aspectos clínicos, tocando nas questões econômicas e nos desafios sistêmicos que envolvem a gestão de tratamentos de alto custo e alta complexidade.

### **Por que é tão complexa a avaliação de pacientes com EM?**

Os estudos apresentados por Ana Claudia Piccolo exploram as complexidades inerentes à EM, discutindo e abordando diversos aspectos que devem ser considerados.

A apresentação aborda os diferentes fenótipos e estágios da doença, destacando o quanto que a intensidade da atividade inflamatória nos estágios iniciais impactam na progressão da incapacidade e no acúmulo dos déficits funcionais, e que pode estar em curso mesmo quando os pacientes parecem clinicamente estáveis, sem surtos. A ideia de “reserva neuronal e cerebral” é introduzida como um conceito central para compreender como o cérebro pode compensar os danos antes de apresentar sintomas clínicos evidentes(4).

A reserva neuronal e cerebral refere-se à capacidade do cérebro de compensar os danos causados por doenças neurodegenerativas, como a EM. Esse conceito sugere que indivíduos com maior reserva cerebral conseguem manter melhor suas funções cognitivas e físicas, mesmo diante da perda de tecido cerebral ou lesões associadas à EM. Estudos indicam que fatores como o volume cerebral pré-existente, o nível educacional e o engajamento em atividades cognitivamente estimulantes contribuem para aumentar essa reserva, o que pode atrasar ou atenuar os sintomas clínicos da EM. A reserva cerebral, por outro lado, está relacionada ao tamanho e à conectividade do cérebro, enquanto a reserva cognitiva envolve a eficiência e a flexibilidade das redes neurais. Em pacientes com EM essas reservas podem mitigar o impacto da atrofia cerebral e de outras lesões neurológicas, permitindo que o cérebro encontre maneiras alternativas de realizar funções comprometidas. Isso explica por que alguns pacientes com EM têm melhor desempenho cognitivo e físico, mesmo com uma carga substancial de lesões cerebrais. Esses mecanismos são essenciais no tratamento da EM, especialmente em estágios iniciais da doença, quando intervenções precoces podem ajudar a preservar essas reservas por mais tempo, retardando a progressão dos sintomas mais grave(5, 6).

Um ponto crucial discutido é a dificuldade de definir quando um fenótipo remitente recorrente esta evoluindo para o fenótipo de progressão na EM, com base em biomarcadores ou exames de neuroimagem incorporados a avaliação clínica. Embora a cadeia leve de neurofilamento (NfL) seja um biomarcador útil para avaliar a atividade da doença, ela não é capaz de distinguir claramente entre os subtipos de EM. O curso da doença e a idade do paciente são fatores determinantes para a evolução da EM para formas mais progressivas, sugerindo que o envelhecimento e a perda de reserva neuronal desempenham um papel importante.

A apresentação também aborda as implicações imunológicas e genéticas, ressaltando que não há diferenças significativas entre os fenótipos de EM quando se trata de genética, embora algumas diferenças patológicas possam existir dependendo da idade e da duração da doença.

Outro destaque importante abordado na apresentação é o conceito de tratamento intensivo precoce, que visa maximizar os benefícios terapêuticos ao iniciar intervenções mais agressivas logo no início da doença, antes que ocorra uma progressão significativa de incapacidade. Esse modelo de tratamento tem ganhado força especialmente para pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) que apresentam um curso de rápida evolução da doença. Pacientes com rápida evolução da EMRR, definidos pela presença de dois ou mais surtos, e surtos incapacitantes (aumento na escala EDSS) em um período de um ano, ou pela identificação de novas lesões em T2 ou com realce por gadolínio em exames de ressonância magnética, tendem a se beneficiar substancialmente de terapias que controlam a inflamação de maneira mais robusta.

Nesse contexto, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), em sua Resolução Normativa Nº 584 de agosto de 2023, expandiu o acesso às terapias modificadoras da doença (DMTs) de alta eficácia para esses pacientes. A normativa da ANS incorporou medicamentos como o ofatumumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 administrado por via subcutânea, como opção terapêutica para pacientes que apresentam rápida progressão da EMRR. Essa ampliação de acesso foi um marco importante, pois assegura que pacientes em planos de saúde tenham acesso precoce a medicamentos de alta eficácia, permitindo que o controle da doença seja mais efetivo nas fases iniciais, quando a resposta imunológica ainda pode ser suprimida com maior sucesso.

Esse enfoque no tratamento intensivo precoce parte da premissa de que intervenções precoces com medicamentos de alta eficácia podem prevenir ou retardar a transição para formas mais agressivas e incapacitantes da EM. Vários estudos multicêntricos incluindo banco de dados de pacientes da Escandinávia, Austrália, Reino Unido, Itália e Estados Unidos da América, demonstram que quanto mais cedo os tratamentos agressivos forem introduzidos, maiores serão as chances de preservar a “reserva cerebral” e retardar a progressão da incapacidade física e cognitiva. Essa abordagem se desvia do tratamento escalonado tradicional, em que os pacientes eram inicialmente tratados com DMTs de menor eficácia e, apenas após falha ou progressão da doença, se introduziam tratamentos mais potentes(7).

Ao expandir o acesso a essas terapias de alta eficácia logo nas fases iniciais de evolução rápida da EMRR, a ANS reconhece a importância de uma intervenção terapêutica direcionada pela atividade da doença, o que tem o potencial de melhorar substancialmente o prognóstico dos pacientes. Além disso, essa medida permite uma maior personalização do tratamento, considerando o perfil individual de cada paciente, incluindo fatores como resposta terapêutica, efeitos adversos e considerações de segurança a longo prazo. Dessa forma, a regulamentação da ANS para o tratamento intensivo precoce com medicamentos de alta eficácia reflete uma mudança de paradigma no manejo da Esclerose Múltipla no Brasil, alinhando-se com práticas adotadas em países desenvolvidos e embasadas nas mais recentes evidências científicas(7).

No que tange à sequência de terapias modificadoras da doença (DMTs), os estudos sublinham a importância de considerar os efeitos imunológicos residuais de cada medicação, assim como o tempo necessário para a reversão da linfopenia induzida pelo tratamento. Isso é particularmente relevante ao se fazer a transição entre tratamentos imunodepletantes. A segurança dos pacientes e o monitoramento contínuo são elementos críticos, especialmente no uso de terapias com maior risco de infecções oportunistas, como o natalizumabe e o alentuzumabe(8, 9, 10).

Em conclusão, Dra Ana Claudia Piccolo enfatiza que, apesar dos avanços em biomarcadores e neuroimagem, a melhor forma de distinguir entre as formas recorrentes e progressivas da EM continua sendo a avaliação clínica contínua e entrevistas com os pacientes. A tomada de decisões terapêuticas deve ser guiada pela atividade da doença, com expansão do uso de terapias altamente eficazes para alcançar melhores resultados.

## **A transição dos estudos clínicos para a prática clínica: o papel crítico das terapias de alta eficácia no manejo da EM**

Dra Claudia Vasconcelos discorreu, então, sobre a transição dos estudos clínicos para a prática, no consultório, e o papel crítico das terapias de alta eficácia no manejo da EM. A história natural da EM foi alterada significativamente com o desenvolvimento das DMTs, que reduzem a frequência das recidivas e retardam a progressão da incapacidade(1, 3). Este avanço é particularmente evidente nas formas remittente-recorrente da doença (EMRR), onde as terapias têm demonstrado eficácia em manter os pacientes em períodos mais longos de remissão.

### **Evolução Terapêutica**

Nas últimas décadas, os tratamentos para EM evoluíram substancialmente. Inicialmente, os interferons e o acetato de glatirâmer foram os principais DMTs disponíveis, com eficácia limitada em reduzir as taxas de recidiva e desacelerar a progressão da incapacidade. No entanto, novos agentes terapêuticos mais eficazes foram desenvolvidos, como o fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe e, mais recentemente, ocrelizumabe e ofatumumabe(1). Essas drogas de alta eficácia não apenas reduziram as taxas de recidiva, mas também se mostraram eficazes na prevenção da progressão da incapacidade. Por exemplo, o estudo OPERA I/II demonstrou que o ocrelizumabe reduziu significativamente as recidivas em comparação ao interferon beta-1a(11). Além disso, o uso precoce dessas terapias está associado a melhores desfechos a longo prazo, especialmente em pacientes na fase inicial da doença, conforme relatado em um estudo observacional retrospectivo que analisou os efeitos do início precoce de DMTs nos primeiros dois anos após o diagnóstico(12).

### **Ensaio Clínicos Randomizados e Evidências de Mundo Real**

Os ensaios clínicos randomizados são a pedra angular da pesquisa científica em tratamentos para EM. Eles fornecem dados robustos sobre a eficácia, ou seja, a capacidade de um tratamento alcançar seus objetivos em condições ideais e controladas(3). No entanto, a transição dessa eficácia para o “mundo real” apresenta desafios. Nesse contexto, os estudos de efetividade analisam como esses tratamentos funcionam em um ambiente clínico típico, onde variáveis como aderência ao tratamento e comorbidades podem influenciar os resultados(1).

Por exemplo, as evidências do mundo real demonstram que a efetividade de uma terapia pode ser influenciada por fatores como o momento de início do tratamento e a gravidade inicial da doença. Estudos comparando o início precoce versus tardio de DMTs mostram que pacientes que iniciaram essas terapias precocemente (nos primeiros dois anos de diagnóstico) apresentaram menos progressão da incapacidade em um período de 6 a 10 anos. Assim, esses achados reforçam a importância de iniciar DMTs logo após o diagnóstico para maximizar os benefícios a longo prazo(1).

### **Comparação de Abordagens Terapêuticas**

Uma questão central no manejo da EM é a escolha entre duas abordagens terapêuticas: DMTs versus tratamentos de baixa eficácia (LETA). As DMTs, que incluem agentes como natalizumabe, alentuzumabe, ocrelizumabe e ofatumumabe, têm mecanismos de ação mais agressivos na modulação da resposta imune (3). Em contrapartida, os LETAs, como interferons e teriflunomida, têm perfis de eficácia mais modestos, sendo geralmente usados como terapias de primeira linha em pacientes com formas mais leves da doença. Estudos clínicos e do mundo real têm demonstrado que o início direto com DMTs, em vez de escalar de LETAs para DMTs após falha terapêutica, resulta em melhores desfechos a longo prazo, especialmente em termos de prevenção de surtos e progressão da incapacidade(1). Um estudo com pacientes na Suécia e Dinamarca observou que aqueles que começaram diretamente com DMTs tiveram menor risco de progressão da incapacidade em comparação com aqueles que iniciaram com LETAs(13).

No entanto, essa abordagem mais agressiva com DMTs também traz questões sobre segurança a longo prazo. Embora as DMTs ofereçam melhores desfechos clínicos, elas podem estar associadas a eventos adversos mais graves, como infecções e reações autoimunes secundárias. Portanto, a escolha entre DMTs e LETAs deve ser cuidadosamente balanceada, considerando o perfil de risco-benefício individual do paciente.

### **Benefícios do Início Precoce do tratamento**

Diversos estudos reforçam a importância do tratamento precoce na EM. A fase inicial da doença é caracterizada por uma alta atividade inflamatória, que pode ser controlada de maneira mais eficaz com o início imediato de terapias de alta eficácia. De acordo com um estudo observacional envolvendo 544 pacientes, aqueles que iniciaram DMTs dentro dos primeiros dois anos após o diagnóstico tiveram significativamente menos progressão da incapacidade após 6 a 10 anos, em comparação com aqueles que iniciaram essas terapias mais tarde(12).

Adicionalmente, um estudo publicado no *Lancet Neurology* também destacou que pacientes que iniciaram o tratamento com DMTs mais cedo apresentaram menor risco de transição para a fase progressiva da doença(14). Esse dado é fundamental, pois indica que o tratamento precoce pode modificar o curso da EM, prevenindo o acúmulo de incapacidade ao longo do tempo.

### **Conclusão**

A evolução dos tratamentos para a EM ao longo das últimas décadas foi marcada por um avanço significativo na modificação do curso da doença, particularmente com o desenvolvimento de DMTs. A evidência, tanto de ensaios clínicos quanto de estudos do mundo real, sugere que iniciar terapias de alta eficácia o mais cedo possível no curso da doença oferece os melhores resultados a longo prazo. Embora tratamentos de baixa eficácia ainda desempenhem um papel, especialmente em pacientes com formas mais leves da doença, o uso direto de DMTs pode prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade de maneira mais eficaz.

A transição do tratamento da EM, baseada em estudos clínicos essenciais para a prática clínica cotidiana, destaca a importância de personalizar as decisões terapêuticas de acordo com o perfil do paciente, garantindo que as intervenções sejam otimizadas tanto em termos de eficácia quanto de segurança a longo prazo(1, 3).

### **Importância da Personalização do Tratamento**

Em seguida, Dr. Piedrabuena, de Córdoba, na Argentina, discorreu sobre a importância na personalização do tratamento em tão complexa enfermidade. A EM é uma doença com evolução bastante variável entre os pacientes, o que torna crucial a individualização do tratamento. Como a condição pode se manifestar de formas diferentes e os pacientes têm estilos de vida diversos, é necessário adaptar o tratamento às necessidades específicas de cada um. Isso inclui a escolha da terapia no momento certo, com o objetivo principal de garantir a melhor qualidade de vida possível. Um dos maiores desafios enfrentados é o acesso a terapias de alta eficácia, que pode ser limitado para alguns pacientes. A personalização é importante, considerando tanto a progressão da doença quanto a situação pessoal e social de cada paciente(15).

### **Casos Clínicos**

Para ilustrar a importância da personalização do tratamento, foram apresentados três casos clínicos, todos de mulheres jovens com diagnóstico recente de EM e condições de vida diferentes, ilustrando como a personalização do tratamento é essencial:

- Caso 1: Uma paciente de 28 anos, médica de plantão, residente em Córdoba, sem histórico patológico e sem desejo de engravidar. Ela foi diagnosticada com neurite óptica direita e oftalmoplegia internuclear, com uma pontuação de 3,0 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). O estudo do líquido cefalorraquidiano revelou bandas oligoclonais positivas (OCB+) e positividade para o vírus JC (JCV+). O tratamento escolhido foi uma terapia de alta eficácia administrada por autoaplicação, sem necessidade de pré-medicação e com poucos efeitos colaterais relacionados à aplicação. A carga de monitoramento laboratorial foi baixa.
- Caso 2: Paciente de 31 anos, professora com dois filhos, moradora de área rural, também sem desejo de engravidar. A ressonância magnética (RM) cerebral mostrou múltiplas lesões, e a RM espinhal revelou lesões nas vértebras C4 e C6, sem captação de gadolínio. Essa paciente apresentava síndrome sensorial cervical e neurite óptica esquerda, com síndrome cerebelar, e pontuação EDSS de 4,0. Ela foi tratada com infusões anuais de alta eficácia, que demandavam baixo monitoramento. Por ter dois filhos e sem intenção de engravidar, esse fator foi considerado no seu plano de tratamento.
- Caso 3: Paciente de 33 anos, psicóloga, solteira e com desejo de engravidar. Sua RM mostrou múltiplas lesões em várias regiões cerebrais e uma lesão espinhal com captação de gadolínio. Ela foi diagnosticada com síndrome motora direita, síndrome cerebelar e diplopia, com EDSS de 4,0. Por ser JCV negativa, e considerando seu desejo de gravidez, foi planejado um tratamento com terapia de alta eficácia que respeitasse esses fatores.

Esses três casos mostram semelhanças, como o fato de todas serem mulheres jovens com diagnóstico recente de EM e sem tratamento prévio (pacientes “naive”), com EDSS entre 3,0 e 4,0. No entanto, as condições individuais, como planejamento familiar, lugar de residência e situação de trabalho, foram fundamentais para a escolha da terapia personalizada.

A transição do tratamento da EM, baseada em estudos clínicos essenciais para a prática clínica cotidiana, destaca a importância de personalizar as decisões terapêuticas de acordo com o perfil do paciente, garantindo que as intervenções sejam otimizadas tanto em termos de eficácia quanto de segurança a longo prazo(1, 3).

### **Importância da Personalização do Tratamento**

Em seguida, Dr. Piedrabuena, de Córdoba, na Argentina, discorreu sobre a importância na personalização do tratamento em tão complexa enfermidade. A EM é uma doença com evolução bastante variável entre os pacientes, o que torna crucial a individualização do tratamento. Como a condição pode se manifestar de formas diferentes e os pacientes têm estilos de vida diversos, é necessário adaptar o tratamento às necessidades específicas de cada um. Isso inclui a escolha da terapia no momento certo, com o objetivo principal de garantir a melhor qualidade de vida possível. Um dos maiores desafios enfrentados é o acesso a terapias de alta eficácia, que pode ser limitado para alguns pacientes. A personalização é importante, considerando tanto a progressão da doença quanto a situação pessoal e social de cada paciente(15).

### **Casos Clínicos**

Para ilustrar a importância da personalização do tratamento, foram apresentados três casos clínicos, todos de mulheres jovens com diagnóstico recente de EM e condições de vida diferentes, ilustrando como a personalização do tratamento é essencial:

- Caso 1: Uma paciente de 28 anos, médica de plantão, residente em Córdoba, sem histórico patológico e sem desejo de engravidar. Ela foi diagnosticada com neurite óptica direita e oftalmoplegia internuclear, com uma pontuação de 3,0 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). O estudo do líquido cefalorraquidiano revelou bandas oligoclonais positivas (OCB+) e positividade para o vírus JC (JCV+). O tratamento escolhido foi uma terapia de alta eficácia administrada por autoaplicação, sem necessidade de pré-medicação e com poucos efeitos colaterais relacionados à aplicação. A carga de monitoramento laboratorial foi baixa.
- Caso 2: Paciente de 31 anos, professora com dois filhos, moradora de área rural, também sem desejo de engravidar. A ressonância magnética (RM) cerebral mostrou múltiplas lesões, e a RM espinhal revelou lesões nas vértebras C4 e C6, sem captação de gadolínio. Essa paciente apresentava síndrome sensorial cervical e neurite óptica esquerda, com síndrome cerebelar, e pontuação EDSS de 4,0. Ela foi tratada com infusões anuais de alta eficácia, que demandavam baixo monitoramento. Por ter dois filhos e sem intenção de engravidar, esse fator foi considerado no seu plano de tratamento.
- Caso 3: Paciente de 33 anos, psicóloga, solteira e com desejo de engravidar. Sua RM mostrou múltiplas lesões em várias regiões cerebrais e uma lesão espinhal com captação de gadolínio. Ela foi diagnosticada com síndrome motora direita, síndrome cerebelar e diplopia, com EDSS de 4,0. Por ser JCV negativa, e considerando seu desejo de gravidez, foi planejado um tratamento com terapia de alta eficácia que respeitasse esses fatores.

Esses três casos mostram semelhanças, como o fato de todas serem mulheres jovens com diagnóstico recente de EM e sem tratamento prévio (pacientes “naive”), com EDSS entre 3,0 e 4,0. No entanto, as condições individuais, como planejamento familiar, lugar de residência e situação de trabalho, foram fundamentais para a escolha da terapia personalizada.

### **História Natural da EM e Terapias de Alta Eficácia**

A EM altamente ativa se caracteriza por um curso mais agressivo da doença, e a identificação precoce de pacientes com esse perfil é essencial para otimizar o tratamento. A iniciação precoce de terapias de alta eficácia (HET) pode trazer benefícios tanto a curto quanto a longo prazo. Evidências sugerem que os pacientes que recebem essas terapias no início da doença têm melhores resultados ao longo do tempo, tanto em termos de controle da progressão quanto de qualidade de vida. Um estudo observacional em 2.450 pacientes com EM remitente recorrente (EMRR) mostrou que 19% dos pacientes estavam sob tratamento com HET, e 35% deles iniciaram diretamente essas terapias, sem uso prévio de outros tratamentos modificadores da doença (DMTs). O principal motivo para a mudança para HET foi a falha no tratamento anterior (77%)(16).

### **Benefícios das Terapias de Alta Eficácia**

As DMTs demonstram vantagens tanto no curto quanto no longo prazo. A curto prazo, estudos como o de Selmaj et al. destacam que os pacientes tratados com DMTs apresentam melhor controle dos surtos e menor progressão da incapacidade. A longo prazo, os benefícios incluem a redução da atividade inflamatória e a preservação da capacidade funcional dos pacientes(17). Outros estudos reforçam que, quanto mais cedo os pacientes com EM altamente ativa começam o tratamento com DMTs, melhores são seus prognósticos. Esses tratamentos, embora de alto custo, têm mostrado eficácia significativa em retardar a progressão da doença e melhorar os resultados para os pacientes(18).

### **Escolha Personalizada de Terapia**

Nos três casos clínicos apresentados, enfatizou-se a personalização da terapia com base nas necessidades e características específicas de cada paciente:

- No Caso 1, a paciente recebeu ofatumumabe, uma terapia de alta eficácia com autoaplicação, sem necessidade de pré-medicação e com poucos efeitos adversos.
- No Caso 2, a paciente foi tratada com ocrelizumabe, que exige apenas duas infusões anuais e um monitoramento menos frequente, adequado para sua situação de vida.
- No Caso 3, o tratamento com natalizumabe foi escolhido, levando em conta que a paciente era JCV negativa e tinha planos de engravidar, necessitando de uma abordagem personalizada.

### **Conclusões Finais**

A personalização do tratamento para pacientes com EM é uma necessidade crítica, especialmente para aqueles com a forma altamente ativa da doença. Identificar esses pacientes cedo e iniciar rapidamente terapias de alta eficácia são estratégias-chave para melhorar o prognóstico a longo prazo. Além disso, o planejamento familiar, a situação de vida e o nível de atividade da doença devem ser levados em consideração ao escolher a terapia mais adequada. Esses fatores contribuem para melhores desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

### **História Natural da EM e Terapias de Alta Eficácia**

A EM altamente ativa se caracteriza por um curso mais agressivo da doença, e a identificação precoce de pacientes com esse perfil é essencial para otimizar o tratamento. A iniciação precoce de terapias de alta eficácia (HET) pode trazer benefícios tanto a curto quanto a longo prazo. Evidências sugerem que os pacientes que recebem essas terapias no início da doença têm melhores resultados ao longo do tempo, tanto em termos de controle da progressão quanto de qualidade de vida. Um estudo observacional em 2.450 pacientes com EM remitente recorrente (EMRR) mostrou que 19% dos pacientes estavam sob tratamento com HET, e 35% deles iniciaram diretamente essas terapias, sem uso prévio de outros tratamentos modificadores da doença (DMTs). O principal motivo para a mudança para HET foi a falha no tratamento anterior (77%)(16).

### **Benefícios das Terapias de Alta Eficácia**

As DMTs demonstram vantagens tanto no curto quanto no longo prazo. A curto prazo, estudos como o de Selmaj et al. destacam que os pacientes tratados com DMTs apresentam melhor controle dos surtos e menor progressão da incapacidade. A longo prazo, os benefícios incluem a redução da atividade inflamatória e a preservação da capacidade funcional dos pacientes(17). Outros estudos reforçam que, quanto mais cedo os pacientes com EM altamente ativa começam o tratamento com DMTs, melhores são seus prognósticos. Esses tratamentos, embora de alto custo, têm mostrado eficácia significativa em retardar a progressão da doença e melhorar os resultados para os pacientes(18).

### **Escolha Personalizada de Terapia**

Nos três casos clínicos apresentados, enfatizou-se a personalização da terapia com base nas necessidades e características específicas de cada paciente:

- No Caso 1, a paciente recebeu ofatumumabe, uma terapia de alta eficácia com autoaplicação, sem necessidade de pré-medicação e com poucos efeitos adversos.
- No Caso 2, a paciente foi tratada com ocrelizumabe, que exige apenas duas infusões anuais e um monitoramento menos frequente, adequado para sua situação de vida.
- No Caso 3, o tratamento com natalizumabe foi escolhido, levando em conta que a paciente era JCV negativa e tinha planos de engravidar, necessitando de uma abordagem personalizada.

### **Conclusões Finais**

A personalização do tratamento para pacientes com EM é uma necessidade crítica, especialmente para aqueles com a forma altamente ativa da doença. Identificar esses pacientes cedo e iniciar rapidamente terapias de alta eficácia são estratégias-chave para melhorar o prognóstico a longo prazo. Além disso, o planejamento familiar, a situação de vida e o nível de atividade da doença devem ser levados em consideração ao escolher a terapia mais adequada. Esses fatores contribuem para melhores desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

**Novos modelos de Gestão em Saúde**

A apresentação intitulada “Novos Modelos de Gestão em Saúde”, conduzida por Fabio Rocha, explora as mudanças necessárias no sistema de saúde privado, com foco em modelos de remuneração baseados em valor (Value-Based Healthcare, VBHC). A apresentação destaca que a evolução dos custos de saúde tem pressionado os sistemas, tanto globalmente quanto no Brasil, criando a necessidade de novas abordagens para garantir a sustentabilidade financeira e a qualidade no cuidado.

Rocha defende a criação de novos modelos de negócio no setor privado de saúde que incorporem uma cultura orientada por dados e que promovam a disseminação do conhecimento sobre VBHC. A premissa do VBHC é a entrega de melhores desfechos para os pacientes ao menor custo possível. O objetivo é envolver todas as partes interessadas e encorajar a aplicação prática desses conceitos, com a medição e comparação de resultados clínicos que realmente importam para os pacientes. O modelo de atenção proposto visa combater a ineficiência que permeia os modelos tradicionais de remuneração, que podem gerar até 30% de desperdício. Rocha destaca que o sistema atual de saúde suplementar brasileiro carece de mecanismos adequados para financiar terapias avançadas e de alta complexidade, cujos custos são elevados e cujo impacto orçamentário pode comprometer a sustentabilidade do sistema, caso não seja gerido corretamente.

A apresentação aborda ainda a necessidade de ajustes de risco e relevância dos desfechos clínicos, propondo modelos baseados em análises multicritério (MCDA) e na gestão da jornada do paciente em tempo real, utilizando ferramentas de sistemas de avaliação de vias de cuidado (Carepathways Evaluation System). Essas ferramentas permitem a análise de valor e a tomada de decisões mais precisas para melhorar a eficiência dos tratamentos e otimizar os recursos de saúde.

O programa de acordos baseados em valor da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) também é destacado, com a publicação de guias para implementação de modelos de compensação, o monitoramento de projetos e o treinamento de operadores do sistema para adotar a lógica do VBHC. A ANS visa, assim, alinhar os incentivos financeiros com os resultados em saúde, garantindo que as tecnologias de alta eficácia sejam acessíveis sem comprometer a viabilidade econômica dos sistemas de saúde.

Em conclusão, Rocha sugere que a transformação do sistema de saúde deve passar por uma mudança na forma como os resultados clínicos são medidos e remunerados, com foco na criação de valor real para os pacientes e na sustentabilidade a longo prazo.

**Para além das análises tradicionais de incorporações de novas tecnologias**

A apresentação “Para além da ATS tradicional”, de Bruno Barros, aborda uma análise de custo-efetividade e utilidade das terapias para Esclerose Múltipla Remitente recorrente (EMRR) no Brasil, com foco em metodologias inovadoras como a fronteira de eficiência e a análise de benefícios líquidos. Essas abordagens são consideradas mais completas do que a análise de custo-efetividade tradicional, que compara apenas pares de tecnologias. O estudo enfatiza o uso do conceito de QALY (Quality-Adjusted Life Years) para medir o impacto das intervenções terapêuticas na qualidade de vida dos pacientes.

A apresentação detalha o desempenho de vários tratamentos, incluindo interferons, natalizumabe, ocrelizumabe e fingolimode, com base em ensaios clínicos randomizados (RCTs).

Esses estudos avaliaram a eficácia dos medicamentos na redução das taxas de recidiva anualizadas (ARR) e na progressão da incapacidade em pacientes com EMRR. Além disso, a análise considerou o risco de viés nos resultados e utilizou uma meta-análise em rede para comparar os medicamentos de forma robusta e detalhada.

Os resultados mostram que, embora várias terapias estejam disponíveis no mercado brasileiro, a fronteira de eficiência é uma ferramenta crucial para definir quais opções oferecem melhores resultados em termos de QALYs com menor custo. A análise de benefícios líquidos também contribui para a compreensão do ganho em saúde de cada tratamento, calculando o valor monetário desses benefícios em relação aos custos totais das terapias.

O estudo conclui que a simples comparação de custo-efetividade entre pares de tratamentos pode não ser suficiente para capturar a complexidade do cenário de tratamento da EMRR. A integração de métodos como a fronteira de eficiência e a análise de benefícios líquidos, especialmente no contexto de tratamentos intensivos precoces, é essencial para guiar as decisões sobre custo-utilidade no tratamento da EMRR no Brasil. Contudo, os dados apresentados na análise ainda não foram publicados formalmente em um periódico científico, até o momento e aguarda a revisão por pares.

### **Conclusões**

Em resumos, as apresentações destacam que o cenário terapêutico para a EM evoluiu significativamente nas últimas décadas, com tratamentos cada vez mais eficazes que têm potencial para alterar a história natural da doença. No entanto, essa evolução traz desafios relacionados ao acesso, custo e sustentabilidade dos sistemas de saúde, particularmente no Brasil, onde as terapias avançadas ainda representam um impacto orçamentário significativo para os sistemas público e privado.

Um dos pontos centrais abordados é a importância do tratamento precoce com terapias de alta eficácia para pacientes com esclerose múltipla altamente ativa, principalmente aqueles de pior prognóstico. Estudos demonstram que o início precoce dessas terapias pode reduzir significativamente a progressão da incapacidade e melhorar os desfechos a longo prazo. O tratamento personalizado, que leva em consideração o perfil individual do paciente, incluindo aspectos como estilo de vida, planejamento familiar e nível de atividade da doença, é apontado como essencial para maximizar os benefícios das intervenções terapêuticas.

Finalmente, é enfatizado que, para garantir a sustentabilidade dos sistemas de saúde e ampliar o acesso a tratamentos inovadores, é necessário implementar modelos de remuneração baseados em valor (VBHC). Esses modelos buscam alinhar os incentivos econômicos com os resultados em saúde, promovendo uma abordagem mais eficiente e sustentável para o cuidado da EM. Dessa forma, a combinação de novas estratégias terapêuticas com modelos de financiamento inovadores poderá transformar a gestão da esclerose múltipla, equilibrando o impacto financeiro com os benefícios clínicos.

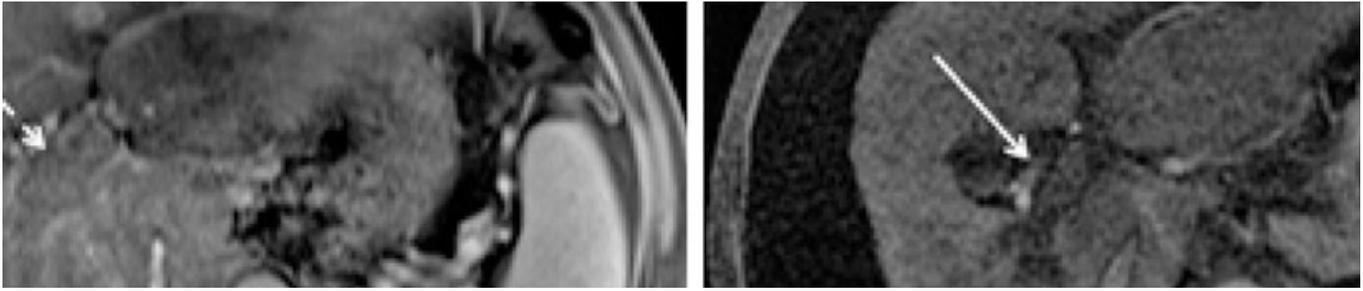
Esta é a intenção de todos os envolvidos no evento.

## Referências bibliográficas

1. Vásquez-Céspedes J, Carazo-Céspedes K, Fernández-Morales H, Moraga-López A, Valverde-Espinoza JA. Tratamiento de la esclerosis múltiple: situación a octubre del 2020 en los hospitales públicos de Costa Rica. *Neurología Argentina*. 2024;16(1):1-8.
2. Sancho SA, Giral EC, Ramírez AC, Meléndez SB, Bueno MG, Herrero RO. Esclerosis múltiple. Definición y epidemiología. *Revista Sanitaria de Investigación*. 2022;3(9):334.
3. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarías JP, Flores-Ramírez FG, et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Medicina interna de México*. 2019;35(5):732-71.
4. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RHB, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2024;403(10422):183-202.
5. Prosperini L, Alcamisi I, Quartuccio ME, Rossi I, Fortuna D, Ruggieri S. Brain and cognitive reserve mitigate balance dysfunction in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2023;44(12):4411-20.
6. Ezzeldin MY, Khedr EM, Nasreldein A, Mahmoud DM. White matter lesion load and location in relation to cognitive impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;60(1):53.
7. Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, Lee L, Emond F, Ward BJ, et al. Sequencing of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: perspectives and approaches. *Neural Regen Res*. 2018;13(11):1871-4.
8. Fischer S, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. Lymphocyte counts and multiple sclerosis therapeutics: between mechanisms of action and treatment-limiting side effects. *Cells*. 2021;10(11):3177.
9. Holm Hansen R, von Essen MR, Reith Mahler M, Cobanovic S, Sellebjerg F. Sustained effects on immune cell subsets and autoreactivity in multiple sclerosis patients treated with oral cladribine. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1327672.
10. Lucchini M, Prosperini L, Buscarinu MC, Centonze D, Conte A, Cortese A, et al. Predictors of lymphocyte count recovery after dimethyl fumarate-induced lymphopenia in people with multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2021;268:2238-45.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):221-34.
12. He A, Merkel B, Brown JW, Ryerson LZ, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):307-16.
13. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1197-204.
14. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):183-93.
15. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1622-36.
16. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early aggressive treatment approaches for multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology*. 2021;23:1-21.
17. Selmaj K, Cree BA, Barnett M, Thompson A, Hartung H-P. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *Journal of neurology*. 2024;271(1):105-15.
18. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brunborg C, Berg-Hansen P, Moen SM, et al. Early high efficacy treatment in multiple sclerosis is the best predictor of future disease activity over 1 and 2 years in a Norwegian population-based registry. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:693017.

## ANA CLAUDIA PICOLLO

Prof<sup>a</sup> de Medicina da Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS) e Coordenadora da Comissão de Residência Médica (COREME) da USCS; Vice-coordenadora do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia (DCNI da ABN); Médica do Ambulatório Doenças desmielinizantes da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Câmara técnica de Neurologia e Neurocirurgia do CREMESP



Artigo

# O papel da Radioembolização Hepática com Ítrio-90 no tratamento dos tumores hepatocelulares e o posicionamento econômico atual da tecnologia, no contexto dos tratamentos disponíveis no sistema de saúde privado brasileiro

Por Marcos Santos e outros

Marcos Santos MD PhD<sup>1</sup>, Joao Paulo Reis Neto<sup>2</sup> MD, Luis Sérgio Pereira Grillo Jr.<sup>3</sup> MD MBA, Emerson Neves dos Santos<sup>4</sup> MD

<sup>1</sup> Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM)

<sup>2</sup> Presidente da CAPESESP

<sup>3</sup> Diretor de Defesa Profissional da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular (SOBRICE)

<sup>4</sup> Coordenador Médico – Oncologia AMIL

## Nota:

*Este paper relata o encontro ocorrido no dia 13 de junho de 24, na cidade de São Paulo, para a discussão do tema acima relatado*

## Introdução

O hepatocarcinoma, também conhecido como carcinoma hepatocelular (CHC), é uma das formas mais comuns de câncer de fígado, representando aproximadamente 90% dos casos dessa neoplasia. Este tipo de câncer é um dos maiores desafios de saúde pública devido à sua alta incidência e mortalidade.

Globalmente, o hepatocarcinoma é o sexto tipo de câncer mais frequente e a terceira causa de morte por câncer, com uma predominância significativa em países da Ásia e da África, onde a infecção crônica por vírus da hepatite B e C é mais comum(1). No Brasil, a realidade não é menos preocupante. O país apresenta um número crescente de casos, correlacionado com o aumento das taxas de hepatite C e a prevalência de fatores de risco como cirrose hepática e o consumo excessivo de álcool. Espera-se, anualmente, no Brasil, aproximadamente 10.000 casos novos desta patologia, sendo pouco mais de 6 mil e homens e pouco mais de 4 mil em mulheres. O CHC ocupa a 15ª posição entre os tipos de cancer mais frequentes, com taxas mais altas observadas na região sul(2).

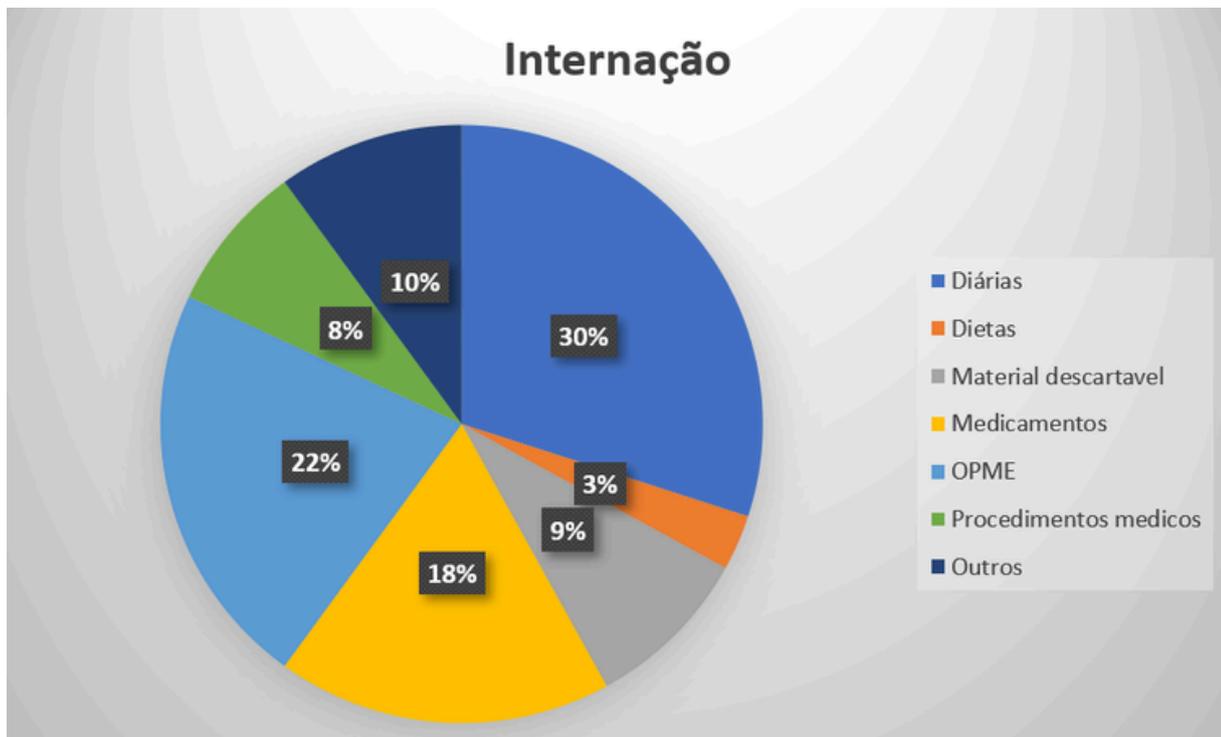
Este texto pretende abordar as principais alternativas no tratamento do hepatocarcinoma, com foco na radioembolização hepática com o Ítrio-90, recentemente incorporado ao ROL da ANS e suas alternativas, explorando tanto as tendências globais quanto as particularidades do cenário brasileiro, evidenciando a necessidade de políticas eficazes de prevenção e tratamento para mitigar o impacto desta doença devastadora.

### A Jornada do Paciente com Carcinoma Hepatocelular e os Custos Associados

João Paulo dos Reis Neto, diretor-presidente da CAPESESP e ex-vice-presidente da UNIDAS, traz, abaixo, uma análise profunda sobre a jornada do paciente com CHC e os custos associados ao tratamento dessa condição. O estudo analisa dados de 60.147 beneficiários de uma autogestão nacional. A média de idade dos pacientes é de 53 anos, com 59,4% sendo mulheres. Os dados foram coletados entre 2019 e 2023, fornecendo uma visão abrangente e atualizada da realidade dos pacientes com CHC no Brasil.

Os custos são divididos entre diversas categorias:

- Consultas e Exames Ambulatoriais: representam uma parcela significativa dos custos, indicando a frequência e a necessidade contínua de monitoramento e diagnóstico.
- Internação: Inclui várias subcategorias, como diárias (30%), dietas (3%), material descartável (9%), medicamentos (18%), OPME (22%), procedimentos médicos (8%) e outros (10%). Isso reflete a complexidade e a multiplicidade dos recursos necessários durante a hospitalização.
- Terapias: Envolvem material descartável (7%), medicamentos de alto custo (6%), quimioterápicos (79%) e outros (8%). A predominância dos quimioterápicos destaca a importância desse tipo de tratamento para pacientes com CHC.



### Evolução das Despesas ao Longo do Tratamento

A análise financeira revela que pacientes submetidos a tratamento quimioterápico têm despesas anuais per capita substancialmente maiores (R\$ 76.810) em comparação com aqueles que recebem outros tipos de tratamento (R\$ 14.953). Essa diferença significativa ressalta o impacto econômico dos tratamentos mais avançados e agressivos.

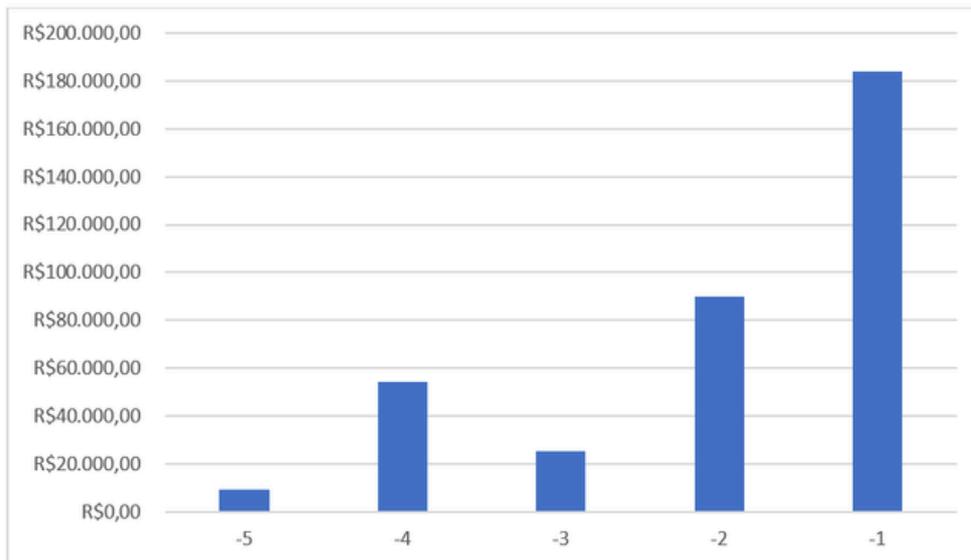
### Custos ao Longo do Tratamento

Os custos variam conforme os diferentes estágios do tratamento do CHC:

- Inicial: os primeiros 12 meses após o diagnóstico são cruciais, com custos elevados devido a diagnósticos iniciais, consultas e início de tratamentos.
- Período Variável: durante o tratamento contínuo, os custos se estabilizam, mas continuam altos devido à necessidade de monitoramento e terapias contínuas.
- Final da Vida: nos 12 meses que antecedem a morte, os custos aumentam novamente, refletindo os cuidados intensivos e paliativos necessários nesta fase.

### Custos dos Últimos Anos de Vida

Nos últimos anos de vida dos pacientes com CHC, os custos são extremamente elevados, com cifras como R\$ 9.218, R\$ 54.375, R\$ 25.145, R\$ 90.021 e R\$ 184.001 em diferentes anos do período final, indicando um aumento progressivo das despesas à medida que a doença avança.



### Considerações Finais

O estudo conclui que os custos associados ao tratamento do CHC são altos e variam significativamente conforme o estágio da doença e o tipo de tratamento administrado. Há uma necessidade evidente de políticas eficazes de prevenção e gestão para reduzir o impacto financeiro tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde.

### O Tratamento do Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma doença complexa que requer uma abordagem multidisciplinar para seu tratamento. A escolha da terapia depende de vários fatores, incluindo o estágio do tumor, a função hepática do paciente, a presença de comorbidades e a disponibilidade de recursos médicos. A seguir, detalhamos as principais modalidades de tratamento para o CHC(3).

### **Ressecção Cirúrgica**

A ressecção cirúrgica é considerada uma das opções curativas para o CHC, indicada principalmente para pacientes com tumores solitários e função hepática preservada (tipicamente pacientes com cirrose de classe Child-Pugh A). A cirurgia envolve a remoção do segmento hepático onde o tumor está localizado. As taxas de sobrevida variam entre 50% e 70% em cinco anos para pacientes selecionados adequadamente. A grande vantagem desta abordagem é o seu potencial curativo, apesar do alto risco de recorrência (até 70% em 5 anos) e das possíveis complicações pós-operatórias(4).

### **Transplante de Fígado**

O transplante hepático é outra modalidade curativa, particularmente indicada para pacientes com tumores que não são ressecáveis devido à localização anatômica ou função hepática comprometida. Os critérios de Milão são frequentemente utilizados para selecionar candidatos: um único tumor  $\leq 5$  cm ou até três tumores, nenhum maior que 3 cm, sem invasão vascular ou metástases extra-hepáticas(5).

### **Terapias Locorregionais**

As terapias locorregionais são indicadas para pacientes que não são candidatos à cirurgia ou transplante. Estas terapias incluem técnicas minimamente invasivas que visam destruir o tumor ou reduzir seu tamanho, com a possibilidade de tornar o paciente elegível ao tratamento curativo, como a ressecção cirúrgica e o transplante de fígado.

- Ablação por Radiofrequência (RFA) e Micro-ondas (MWA): estas técnicas utilizam calor para destruir o tecido tumoral. São mais efetivas em tumores pequenos (menos de 3 cm). É um procedimento minimamente invasivo, com taxas de sobrevida de longo prazo comparáveis à ressecção para tumores pequenos e considerado como primeira opção nos pacientes BCLC-A(6). Há limitações para tumores grandes ou localizados perto de estruturas vitais e considerável risco de recorrência local(7).
- Quimioembolização Transarterial (TACE): combina a administração de quimioterapia diretamente no tumor com a embolização dos vasos que o alimentam, cortando seu suprimento sanguíneo. É eficaz para reduzir o tamanho do tumor e controlar sintomas e pode ser usado como terapia ponte antes do transplante(8).
- SIRT (Ítrio90): a radioterapia seletiva interna (*selective internal radiotherapy*) envolve a injeção de microesferas radioativas (ítrio-90) nas artérias hepáticas para entregar radiação diretamente ao tumor. Como vantagens, lista-se a menor dor abdominal e menos perturbação da função hepática comparada ao TACE, assim como o tempo de progressão mais longo (13,3 vs. 8,4 meses comparado ao TACE)(9).
- Terapia Sistêmica: em pacientes com CHC avançado que não são candidatos a tratamentos locorregionais ou que falharam nestas terapias, a terapia sistêmica com sorafenibe pode ser considerada. Sorafenibe é um inibidor multiquinase que demonstrou prolongar a sobrevida em aproximadamente três meses comparado ao placebo. Outras alternativas envolvem imunoterapia e bloqueadores da angiogênese como atezolizumabe e bevacizumabe ou durvalumabe + tremelimumabe(10-12).

**Estudo IMbrave150 (Atezolizumabe + bevacizumabe)**

O estudo IMbrave150 foi um ensaio clínico de fase 3 que comparou a combinação de atezolizumabe (anticorpo anti-PD-L1) e bevacizumabe com sorafenibe no tratamento do CHC irressecável. Envolveu 501 pacientes, sendo que 336 receberam a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe, enquanto 165 receberam sorafenibe. A combinação demonstrou uma melhora significativa na OS. A mediana de OS foi de 19,2 meses contra 13,4 meses no grupo de sorafenibe. A combinação também apresentou uma PFS superior, com uma mediana de 6,8 meses versus 4,3 meses para o grupo controle. Os eventos adversos de grau 3/4 ocorreram em 56,5% dos pacientes no grupo de combinação e em 55,1% no grupo de sorafenibe. Os eventos adversos mais comuns incluíram hipertensão, proteinúria e eventos hepáticos(13).

**Estudo HIMALAYA (durvalumabe + tremelimumabe):**

O estudo HIMALAYA, um ensaio clínico de fase 3, comparou a combinação de durvalumabe e tremelimumabe (regime STRIDE) com durvalumabe isolado ou sorafenibe, também isolado, no tratamento do CHC avançado e irressecável. O estudo envolveu 1.171 pacientes que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio. Os participantes foram randomizados para um dos três grupos:

- Durvalumabe + Tremelimumabe (STRIDE): Dose de tremelimumabe seguida por doses regulares de durvalumabe.
- Durvalumabe isolado: Dose regular de durvalumabe.
- Sorafenibe isolado: Dose regular de sorafenibe.

Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de aproximadamente 16 meses. O grupo que recebeu a combinação de durvalumabe e tremelimumabe apresentou uma redução de 22% no risco de morte em comparação ao grupo que recebeu sorafenibe. As taxas de sobrevida em 36 meses foram de 30,7% para a combinação de durvalumabe e tremelimumabe, 24,7% para durvalumabe sozinho, e 20,2% para sorafenibe. O estudo HIMALAYA demonstrou que a combinação de durvalumabe e tremelimumabe (regime STRIDE) é uma alternativa viável e eficaz ao sorafenibe para o tratamento de CHC avançado e irressecável, oferecendo uma melhoria significativa na sobrevida global dos pacientes. Embora a sobrevida livre de progressão não tenha sido superior, a combinação mostrou um perfil de segurança favorável e uma taxa de resposta objetiva mais alta, destacando seu potencial como um novo padrão de tratamento para essa população de paciente(14).

Existem outras combinações possíveis, mas uma revisão mais ampla vai além do objetivo deste artigo. Para o leitor interessado, recomenda-se a leitura de Gordan et cols(12). Em seguida, focaremos no paciente com enfermidade em estado intermediário e vamos descrever mais detalhadamente a tecnologia SIRT.

### **Descrição da Tecnologia e da sua aplicabilidade**

A radioembolização, também conhecida como radioterapia interna seletiva (SIRT – Selective Internal Radiation Therapy), é uma técnica avançada de tratamento para certos tipos de câncer, incluindo o CHC. Este tratamento combina a radioterapia com a embolização para atacar diretamente os tumores no fígado, minimizando danos ao tecido saudável circundante. A radioembolização utiliza microesferas de resina impregnadas com o isótopo radioativo ítrio-90 (Y-90). As microesferas são extremamente pequenas, com diâmetros entre 20 e 60 micrômetros, e são capazes de viajar através da corrente sanguínea até os vasos que alimentam o tumor hepático. Para realizar o procedimento utiliza-se a técnica de cateterismo com acesso femoral ou radial.

### **Processo de Tratamento**

- **Preparação e Avaliação:** antes do tratamento, o paciente passa por uma avaliação detalhada, incluindo exames laboratoriais e imagem para avaliar a função hepática e mapear a anatomia vascular do fígado e determinar a extensão do tumor. Isso ajuda a planejar a distribuição das microesferas e a dose de radiação necessária.
- **Antes de se administrar as microesferas de resina de ítrio-90,** faz-se necessário a realização do estudo de mapeamento, quando o Radiologista Intervencionista administra a albumina marcada com tecnécio -99m (MAA – 99m Tc), material inócuo, no fígado possibilitando calcular o shunt hepatopulmonar e identificar possíveis escapes do material radioativo para órgãos não alvo, além de auxiliar no cálculo da dose a ser administrada do ítrio-90.
- **Cateterização:** durante o procedimento, um cateter é inserido através da artéria femoral na virilha, ou da artéria radial no antebraço e guiado até a artéria hepática.
- **Administração das Microesferas:** as microesferas de resina de ítrio-90 são então injetadas através do microcateter diretamente nos vasos que alimentam o tumor. As microesferas ficam alojadas nos pequenos vasos sanguíneos dentro e ao redor do tumor, onde emitem radiação beta.
- **Emissão de Radiação:** o ítrio-90 tem um alcance de emissão beta relativamente curto, de aproximadamente 2,5 mm em média, o que permite a entrega de altas doses de radiação diretamente no tumor com mínima exposição ao tecido hepático saudável. Essa radiação causa danos ao DNA das células tumorais, levando-as à morte.

Hoje, conforme Dr Luiz Sergio Grillo Jr, médico radiologista intervencionista, a maioria dos pacientes são tratados com a técnica OMT (Order-Map-Treat), em que o mapeamento e a administração das microesferas de resina de ítrio-90 são feitos em um único dia, minimizando custos consideráveis com internações e oferecendo aos beneficiários maior agilidade no tratamento. Até a presente data não foi relatado falhas com esta modalidade de tratamento que permite de maneira efetiva e segura administrar as microesferas de resina de ítrio-90 nos tumores.

### **Potenciais Vantagens da Radioembolização**

- **Alta Precisão:** a radioembolização permite a entrega precisa de radiação diretamente no tumor, reduzindo os efeitos colaterais em comparação com a radioterapia convencional.
- **Menor Trauma:** o procedimento é minimamente invasivo e geralmente realizado como um procedimento ambulatorial, o que significa menos dor e tempo de recuperação mais curto para os pacientes.
- **Eficácia:** a SIRT tem mostrado ser eficaz no controle do crescimento tumoral, especialmente em pacientes com tumores que não são passíveis de remoção cirúrgica. **Qualidade de Vida:** pacientes submetidos à radioembolização frequentemente relatam uma melhor qualidade de vida em comparação com outros tratamentos mais agressivos(15).

### **Estudo pivotal**

O estudo SARAH, publicado na Lancet Oncology em 2017, foi um ensaio clínico de fase 3 que comparou a eficácia e segurança da terapia da SIRT com microesferas de resina de ítrio-90 versus sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) localmente avançado e irrissecável. O estudo foi multicêntrico, aberto e randomizado, envolvendo 25 centros especializados em doenças hepáticas na França. Participaram pacientes com CHC avançado ou inoperável, randomizados para receber SIRT com microesferas de Y-90 ou sorafenibe, um inibidor de tirosina-quinase.

- **Critérios de Inclusão:** Pacientes com CHC localmente avançado e inoperável.
- **Procedimento da SIRT:** Incluiu uma angiografia hepática e avaliação do shunt fígado-pulmão com tecnécio-99m (99mTc) para determinar a elegibilidade dos pacientes para o tratamento. A dose de Y-90 foi calculada com base na área de superfície corporal do paciente e na porcentagem de envolvimento tumoral.
- **Comparação:** Sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia).

### **Resultados**

- **Sobrevida Global (OS):** O desfecho primário foi a sobrevida global. A análise não mostrou diferença significativa entre os dois grupos, com a OS mediana sendo de 8,0 meses para SIRT e 9,9 meses para sorafenibe.
- **Eventos Adversos:** A taxa de eventos adversos graves foi similar em ambos os grupos, mas o perfil de segurança diferiu, com a SIRT apresentando menos efeitos colaterais típicos da terapia sistêmica.
- **Qualidade de Vida (QoL):** Os escores de qualidade de vida relacionada à saúde mostraram vantagens para os pacientes tratados com SIRT, indicando menos deterioração na qualidade de vida em comparação com sorafenibe.

Os resultados do estudo SARAH indicam que, embora a SIRT com Y-90 não tenha mostrado uma superioridade clara em termos de sobrevida global em comparação com o sorafenibe, ela oferece um perfil de segurança favorável e pode ser preferível para pacientes que priorizam a qualidade de vida e têm contraindicações ao tratamento sistêmico. A SIRT foi associada a uma melhor qualidade de vida devido à menor incidência de efeitos colaterais adversos típicos das terapias sistêmicas. O estudo SARAH conclui que a SIRT com microesferas de resina de ítrio-90 é uma alternativa viável ao sorafenibe para o tratamento de CHC avançado e inoperável, especialmente para pacientes que desejam minimizar os efeitos colaterais e manter uma melhor qualidade de vida(16).

### **Comparação indireta com Atezolizumabe-Bevacizumabe**

O artigo “Efficacy of transarterial radioembolization using Y-90 resin microspheres versus atezolizumab-bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: A matching-adjusted indirect comparison” publicado no *European Journal of Cancer*, compara a eficácia da SIRT com a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe (AB) em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável.

Trata-se de uma comparação indireta e, por isso, cabe aqui uma reflexão: a aceitação de comparações indiretas entre duas tecnologias terapêuticas, na ausência de comparações diretas, é justificada pela necessidade de tomar decisões informadas em um ambiente clínico e econômico onde nem sempre é viável conduzir ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs) para todas as possíveis comparações de tratamentos. Comparações indiretas permitem utilizar dados disponíveis de diferentes estudos para extrapolar a eficácia relativa e a segurança das intervenções, proporcionando uma base racional para a tomada de decisões clínicas e políticas de saúde. Essas comparações são especialmente valiosas quando as intervenções têm populações-alvo similares e compartilham desfechos comuns, permitindo que métodos estatísticos ajustem as diferenças em variáveis prognósticas e características dos pacientes. Além disso, a aceitação de comparações indiretas é suportada por diretrizes metodológicas robustas, como as fornecidas pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) e a Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde (HTA), que garantem a validade e a confiabilidade dessas análises. Em suma, ao preencher lacunas de evidências diretas, comparações indiretas desempenham um papel crucial na otimização dos cuidados de saúde e na alocação eficiente de recursos, garantindo que decisões baseadas em evidências possam ser tomadas mesmo quando dados diretos são escassos ou inexistentes(17).

Mas voltando ao artigo, estudos anteriores mostraram discrepâncias significativas nos resultados clínicos de CHC, especialmente em tratamentos como a SIRT com microesferas de resina de Y-90. Foram, então, usados dados de pacientes do ensaio clínico SARAH para SIRT(16) e dados agregados do estudo observacional para AB. Uma comparação indireta ajustada por pareamento foi conduzida, ajustando-se para diferenças nos estudos em variáveis prognósticas e modificadoras de efeito. As variáveis incluíram causa da doença, invasão macrovascular, status de desempenho ECOG, níveis de alfafetoproteína e escore albumina-bilirrubina. A mediana de OS foi de 15,0 meses para TARE e 14,9 meses para AB, sem diferença estatisticamente significativa (HR=0.980; 95% CI: 0.658–1.461; p=0.922). A mediana de PFS foi de 4,4 meses para TARE e 6,8 meses para AB, também sem diferença estatisticamente significativa (HR=0.745; 95% CI: 0.544–1.022; p=0.068). Os resultados sugerem que a SIRT com Y-90 pode alcançar resultados de eficácia comparáveis aos do AB. A similaridade dos resultados de OS e PFS indica que ambos os tratamentos são viáveis para pacientes com CHC avançado. A análise mostrou que, apesar de não serem provenientes de um ensaio clínico direto, os resultados fornecem uma boa estimativa da eficácia relativa das duas tecnologias(18).

### As microesferas de Ítrio em algumas Agências Internacionais

- NICE (Reino Unido): a SIRT é recomendada como uma opção no tratamento do CHC avançado irressecável em adultos quando usado para pessoas com cirrose hepática grau A na classificação de Child-Pugh e quando as terapias transarteriais são inadequadas.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460>
- HAS (França): opção referendada no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular irressecável estágio B/C sem comprometimento ou oclusão da veia porta, em pacientes com: ECOG 0-1, Child-Pugh A ou B, quando nem a quimioembolização transarterial (TACE) ou o tratamento sistêmico são recomendados por uma equipe multidisciplinar. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3341504/fr/sir-spheres-y-90-resin-microspheres-sir-spheres](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341504/fr/sir-spheres-y-90-resin-microspheres-sir-spheres)
- ANS (Brasil): a SIRT tem cobertura obrigatória conforme descrito na DUT 155 para o tratamento do CHC em estágio intermediário ou avançado, com ou sem invasão da veia porta, em pacientes onde não há doença extra-hepática e a quimioembolização não é clinicamente indicada.  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542\\_01\\_09\\_2022.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542_01_09_2022.html)

### Comparações econômicas

Foi publicado, recentemente, um modelo de sobrevivência particionada foi desenvolvido para pacientes redimensionados para receber tratamentos com intenção curativa. Sorafenibe foi o comparador selecionado, um tratamento sistêmico comum no Brasil e para o qual existem evidências comparativas. Os dados clínicos foram extraídos de fontes publicadas de ensaios clínicos fundamentais, e a eficácia foi medida em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e anos de vida (LYs). A análise foi conduzida sob a perspectiva do pagador privado brasileiro, com um horizonte de tempo vitalício. Análises de sensibilidade abrangentes foram realizadas.

Os LYs e QALYs foram maiores para a SIRT com microesferas de resina de Y-90 em comparação com o sorafenibe (0,27 e 0,20 LYs e QALYs incrementais, respectivamente), e os custos foram ligeiramente maiores para a SIRT (R\$ 15.864). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) do caso base foi de R\$ 77.602 por QALY. A SIRT teve uma probabilidade de 73% de ser custo-efetiva com um limite de disposição a pagar de R\$ 135.761 por QALY (três vezes o produto interno bruto per capita no Brasil, no momento da publicação do estudo). No geral, as análises de sensibilidade confirmaram a robustez dos resultados, indicando que a SIRT com microesferas de resina de Y-90 é custo-efetiva em comparação com o sorafenibe.

Os resultados deste estudo destacam a importância da terapia de radiação interna seletiva (SIRT) com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) como uma opção terapêutica custo-efetiva para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) intermediário e avançado no Brasil. A análise demonstrou que a SIRT não só proporciona benefícios clínicos superiores em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e anos de vida (LYs) em comparação com o sorafenibe, mas também melhora significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes. O perfil de segurança favorável da SIRT, em comparação com o sorafenibe, é uma vantagem crucial, especialmente considerando que pacientes com CHC frequentemente sofrem com a carga física e psicológica da doença. Além disso, a SIRT apresenta menor incidência de eventos adversos graves e menos impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, fatores que são altamente valorizados por essa população.

### As microesferas de Ítrio em algumas Agências Internacionais

- NICE (Reino Unido): a SIRT é recomendada como uma opção no tratamento do CHC avançado irressecável em adultos quando usado para pessoas com cirrose hepática grau A na classificação de Child-Pugh e quando as terapias transarteriais são inadequadas.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg460>
- HAS (França): opção referendada no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular irressecável estágio B/C sem comprometimento ou oclusão da veia porta, em pacientes com: ECOG 0-1, Child-Pugh A ou B, quando nem a quimioembolização transarterial (TACE) ou o tratamento sistêmico são recomendados por uma equipe multidisciplinar. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3341504/fr/sir-spheres-y-90-resin-microspheres-sir-spheres](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341504/fr/sir-spheres-y-90-resin-microspheres-sir-spheres)
- ANS (Brasil): a SIRT tem cobertura obrigatória conforme descrito na DUT 155 para o tratamento do CHC em estágio intermediário ou avançado, com ou sem invasão da veia porta, em pacientes onde não há doença extra-hepática e a quimioembolização não é clinicamente indicada.  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542\\_01\\_09\\_2022.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542_01_09_2022.html)

### Comparações econômicas

Foi publicado, recentemente, um modelo de sobrevivência particionada foi desenvolvido para pacientes redimensionados para receber tratamentos com intenção curativa. Sorafenibe foi o comparador selecionado, um tratamento sistêmico comum no Brasil e para o qual existem evidências comparativas. Os dados clínicos foram extraídos de fontes publicadas de ensaios clínicos fundamentais, e a eficácia foi medida em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e anos de vida (LYs). A análise foi conduzida sob a perspectiva do pagador privado brasileiro, com um horizonte de tempo vitalício. Análises de sensibilidade abrangentes foram realizadas.

Os LYs e QALYs foram maiores para a SIRT com microesferas de resina de Y-90 em comparação com o sorafenibe (0,27 e 0,20 LYs e QALYs incrementais, respectivamente), e os custos foram ligeiramente maiores para a SIRT (R\$ 15.864). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) do caso base foi de R\$ 77.602 por QALY. A SIRT teve uma probabilidade de 73% de ser custo-efetiva com um limite de disposição a pagar de R\$ 135.761 por QALY (três vezes o produto interno bruto per capita no Brasil, no momento da publicação do estudo). No geral, as análises de sensibilidade confirmaram a robustez dos resultados, indicando que a SIRT com microesferas de resina de Y-90 é custo-efetiva em comparação com o sorafenibe.

Os resultados deste estudo destacam a importância da terapia de radiação interna seletiva (SIRT) com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) como uma opção terapêutica custo-efetiva para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) intermediário e avançado no Brasil. A análise demonstrou que a SIRT não só proporciona benefícios clínicos superiores em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e anos de vida (LYs) em comparação com o sorafenibe, mas também melhora significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes. O perfil de segurança favorável da SIRT, em comparação com o sorafenibe, é uma vantagem crucial, especialmente considerando que pacientes com CHC frequentemente sofrem com a carga física e psicológica da doença. Além disso, a SIRT apresenta menor incidência de eventos adversos graves e menos impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, fatores que são altamente valorizados por essa população.

As principais limitações do estudo incluem a rápida evolução do cenário de tratamento do CHC no Brasil e no mundo, e a falta de dados locais para algumas variáveis. Apesar disso, os parâmetros utilizados foram validados por especialistas locais e são considerados razoáveis para a análise. Além disso, o modelo não capturou toda a gama de benefícios potenciais da adoção da SIRT com microesferas de resina de Y-90 no Brasil(19).

### **Preferência dos pacientes**

O artigo “Patient Preferences for Advanced Hepatocellular Carcinoma Treatment: A Multicounty Stated Preference Study” explora as preferências dos pacientes em relação aos tratamentos para o CHC avançado. O estudo utilizou um método de preferência declarada (DCE) para avaliar as escolhas de 150 pacientes de diferentes países europeus, incluindo Reino Unido, Alemanha, Espanha e França. Os pacientes foram apresentados a pares de tratamentos hipotéticos que variavam em termos de atributos como sobrevida global (OS), tempo de espera para iniciar o tratamento, modo de administração do tratamento, e risco de diversos eventos adversos (AEs) como hipertensão, náusea/vômito/perda de apetite, fadiga, diarreia e irritação na pele.

Os resultados do estudo indicam que a sobrevida global é o atributo mais valorizado pelos pacientes. No entanto, os riscos associados aos eventos adversos também são considerações significativas. Os pacientes demonstraram uma disposição para trocar meses de vida para evitar esses eventos adversos. Por exemplo, para evitar um aumento de 10% no risco de hipertensão, os pacientes estavam dispostos a sacrificar até 1,6 meses de sobrevida. Para evitar fadiga, estavam dispostos a trocar até 4,7 meses de sobrevida. Além disso, os pacientes valorizaram um modo de administração do tratamento que fosse mais conveniente e com menor tempo de espera. Estes achados ressaltam a importância de considerar não apenas a eficácia do tratamento, mas também a tolerabilidade e a conveniência, ao tomar decisões terapêuticas para pacientes com CHC avançado.

A discussão do artigo destaca que, embora a extensão da vida seja um fator crucial, a manutenção da qualidade de vida é igualmente importante. O estudo sugere que decisões clínicas e políticas de saúde devem levar em conta essas preferências dos pacientes para melhorar a satisfação e a adesão ao tratamento, o que pode resultar em melhores resultados clínicos. Em conclusão, o artigo revela que as preferências dos pacientes por tratamentos de CHC avançado são multifacetadas, com uma forte ênfase tanto na extensão da vida quanto na minimização dos eventos adversos. Esses insights são valiosos para orientar abordagens personalizadas de tratamento, promovendo uma melhor qualidade de vida para os pacientes(20).

### **Conclusões**

O tratamento do CHC é multifacetado e deve ser personalizado para cada paciente. A combinação de várias modalidades terapêuticas pode ser necessária para otimizar os resultados. A abordagem multidisciplinar, envolvendo hepatologistas, oncologistas, cirurgiões e radiologistas intervencionistas, é crucial para oferecer o melhor cuidado possível aos pacientes com CHC. A detecção precoce e a adesão às diretrizes de vigilância são fundamentais para melhorar o prognóstico desta doença devastadora(3). As microesferas de Ítrio-90, recentemente incorporadas do ROL da ANS, representam uma alternativa interessante e potencialmente custo efetiva para o tratamento de pacientes com CHC em estágio intermediário ou avançado, com ou sem invasão da veia porta, em pacientes onde não há doença extra-hepática e a quimioembolização não é clinicamente indicada.

## Referências Bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Inca. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil 2023 [updated 2023-02-01. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
3. Hartke J, Johnson M, Ghabril M, editors. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Seminars in diagnostic pathology*; 2017: Elsevier.
4. Abdelhamed W, El-Kassas M. Hepatocellular carcinoma recurrence: Predictors and management☆. *Liver Research*. 2023.
5. Santopaolo F, Lenci I, Milana M, Manzia TM, Baiocchi L. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand? *World journal of gastroenterology*. 2019;25(21):2591.
6. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology*. 2022;76(3):681-93.
7. Tanaka T, Takata K, Miyayama T, Shibata K, Fukuda H, Yamauchi R, et al. Long-term outcome and eligibility of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma over 3.0 cm in diameter. *Scientific reports*. 2023;13(1):16286.
8. Raoul J-L, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer treatment reviews*. 2019;72:28-36.
9. Reeves HL, Reicher J, Priona G, Manas DM, Littler P. Selective internal radiation therapy (SIRT) for hepatocellular carcinoma (HCC): informing clinical practice for multidisciplinary teams in England. *Frontline Gastroenterology*. 2023;14(1):45-51.
10. Ntellas P, Chau I. Updates on systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2024;44(1):e430028.
11. Wu TK-H, Hui RW-H, Mak L-Y, Fung J, Seto W-K, Yuen M-F. Hepatocellular carcinoma: Advances in systemic therapies. *F1000Research*. 2024;13.
12. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(36):4317-45.
13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1894-905.
14. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM evidence*. 2022;1(8):EVIDoa2100070.
15. Kim YH, Kim DY. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: what we know and what we need to know. *Oncology*. 2013;84(Suppl. 1):34-9.
16. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1624-36.
17. Macabeo B, Rotrou T, Millier A, François C, Laramée P. The Acceptance of Indirect Treatment Comparison Methods in Oncology by Health Technology Assessment Agencies in England, France, Germany, Italy, and Spain. *PharmacoEconomics-Open*. 2024;8(1):5-18.
18. Agirrezabal I, Bouattour M, Pinato DJ, D'Alessio A, Brennan VK, Carion PL, et al. Efficacy of transarterial radioembolization using Y-90 resin microspheres versus atezolizumab-bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: A matching-adjusted indirect comparison. *European Journal of Cancer*. 2024;196:113427.
19. Agirrezabal I, Pereira Grillo Junior LS, Nasser F, Brennan VK, Bugano D, Galastri FL, et al. Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy with Y-90 resin microspheres for intermediate-and advanced-stage hepatocellular carcinoma in Brazil. *Journal of medical economics*. 2023;26(1):731-41.
20. Lo SH, Sharma R, Costentin CE, Aggio D, Shergill S, Colaone F, et al. Patient preferences for advanced hepatocellular carcinoma treatment: a multicountry stated preference study. *Future Oncology*. 2021;17(32):4275-87.



### MARCOS SANTOS

Médico Radio-Oncologista – GRUPO CONFIAR, Goiânia/GO  
 Especialista em Farmacoeconomia pela Université Paris-Descartes, Paris, França  
 Doutor em Bioética – Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília  
 Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM



Artigo

# A Importância da Telemedicina para a Gestão em Saúde no Brasil

*Por Julio Eduardo Ferro*

## Introdução

A telemedicina (TM), definida pela prática da medicina mediada por tecnologias de comunicação, ganhou destaque no Brasil especialmente após a pandemia de COVID-19, quando a necessidade de alternativas para o atendimento médico tradicional se tornou imperativa. Esse modelo se consolidou como uma solução estratégica para enfrentar os desafios enfrentados pelo setor de saúde, que vão desde a alta demanda e complexidade de atendimentos até a necessidade de otimizar custos e melhorar a satisfação do paciente. Este ensaio visa destacar os principais benefícios da telemedicina para as operadoras de saúde do setor privado brasileiro, enfocando especialmente seu potencial de redução de custos e elevação do nível de satisfação dos envolvidos.

## O Contexto Atual da Telemedicina no Brasil

As operadoras de saúde no Brasil enfrentam uma série de desafios que impactam diretamente sua eficiência e sustentabilidade financeira. Entre eles, destacam-se o aumento contínuo dos custos com procedimentos médicos e hospitalares, a crescente demanda por serviços de alta qualidade e a pressão para oferecer um atendimento acessível a diferentes públicos. A pandemia de COVID-19 acentuou esses desafios ao impulsionar a adoção da TM, que surgiu como uma solução não apenas para lidar com restrições físicas de atendimento, mas também como uma oportunidade de modernização e otimização das operações.

Com a regulamentação temporária da TM no país em 2020, esse modelo se consolidou como uma alternativa viável para operadoras de saúde interessadas em reduzir despesas operacionais e melhorar a experiência do paciente. A aprovação da Lei 13.989/20, que autoriza o uso da TM em situações de emergência, e a Resolução CFM N° 2.314/2022, que disciplina seu uso, foram marcos importantes para a expansão do setor e abriram novas possibilidades para que gestores de operadoras repensem suas operações.

## Revisão da Literatura

O artigo “Inovações e Tendências Aplicadas nas Tecnologias de Informação e Comunicação na Gestão da Saúde” aborda a crescente relevância da TM no contexto da saúde, especialmente em relação à gestão dos serviços de saúde. A TM é apresentada como uma solução viável para enfrentar os desafios enfrentados pelos gestores de operadoras de saúde no Brasil. Os autores destacam que a TM, definida como o exercício da Medicina por meio de metodologias interativas de comunicação audiovisual e de dados, possibilita a realização de ações médicas à distância, o que é particularmente benéfico em um país com dimensões continentais como o Brasil. As aplicações práticas incluem desde esclarecimentos de dúvidas até atendimentos médicos em áreas com recursos limitados, o que pode contribuir significativamente para a redução de custos operacionais e para o aumento da eficiência no diagnóstico(1). Essa redução de custos é uma vantagem crucial para os gestores, pois permite que as operadoras de saúde ofereçam serviços mais acessíveis e eficientes.

No entanto, o artigo também levanta preocupações sobre a implementação da TM. Embora a digitalização dos exames e o acesso à informação médica pela web possam acelerar diagnósticos, a dependência de infraestrutura tecnológica e a necessidade de formação adequada para os profissionais da saúde podem representar desafios significativos. Além disso, a integração de redes colaborativas de assistência médica a distância pode encontrar barreiras relacionadas à regulamentação e à aceitação por parte dos profissionais e pacientes. Os autores ressaltam que, apesar de a TM ter sido introduzida no Brasil desde a década de 90, sua adoção ainda é considerada tímida. Essa hesitação pode ser atribuída a fatores culturais, à falta de investimentos adequados e à necessidade de uma maior conscientização sobre os benefícios dessa tecnologia. Portanto, para que os gestores de operadoras de saúde possam maximizar as vantagens da telemedicina, é essencial que haja um esforço conjunto para superar essas barreiras e promover uma cultura de inovação e aceitação da tecnologia na saúde.

Já o artigo intitulado “O uso da telemedicina como ferramenta para aprimorar os serviços de saúde: viabilidade e desafios” explora de maneira abrangente a implementação da TM no contexto da saúde suplementar brasileira, destacando suas vantagens e desvantagens. A análise dos autores revela que a TM não apenas aumenta a acessibilidade às consultas médicas especializadas, mas também promove a equidade no acesso aos serviços de saúde, o que é essencial para gestores de operadoras de saúde que buscam otimizar recursos e melhorar a qualidade do atendimento.

Um dos principais pontos positivos da TM, conforme discutido no artigo, é a redução de custos associados ao atendimento médico, além de diminuir as distâncias entre os cuidados primários e especializados. Essa redução de custos é particularmente relevante para os gestores, que enfrentam a pressão constante por eficiência financeira e pela necessidade de atender a um número crescente de pacientes. A utilização de tecnologias de informação e comunicação para o intercâmbio de informações pertinentes ao diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças representa um avanço significativo na prática médica, permitindo que os profissionais de saúde tenham acesso a dados essenciais de forma mais rápida e eficaz.

Os autores ressaltam também a facilidade de comunicação entre pacientes e médicos como um aspecto positivo frequentemente mencionado pelos usuários. Essa melhoria na comunicação pode levar a um aumento na satisfação do paciente, um fator crítico para a retenção de clientes nas operadoras de saúde. No entanto, o artigo não ignora os desafios que a TM apresenta. A necessidade de consentimento do paciente para a utilização dessas ferramentas é um elemento que demanda atenção, pois implica a criação de protocolos claros e a capacitação dos profissionais de saúde para garantir que a prática seja realizada de forma ética e segura. Além disso, a TM é descrita como uma prática que envolve uma sinergia entre diversos atores, incluindo profissionais de saúde, gestores e decisores políticos. Essa multidisciplinaridade pode ser tanto uma vantagem, ao promover uma abordagem integrada, quanto uma desvantagem, uma vez que a coordenação entre diferentes setores pode ser complexa e exigir tempo e recursos adicionais. Os gestores de operadoras de saúde devem estar cientes dessas dinâmicas para implementar a telemedicina de maneira eficaz(2).

Também é importante mencionar o artigo de Barbosa, Pereira & Fachin-Martins, publicado no ano de 2019. Os autores, em um cenário ainda pré-pandêmico, abordam a TM como uma ferramenta inovadora que permite a prestação de cuidados de saúde a distância, integrando tecnologias da informação e comunicação para viabilizar diagnóstico, intervenção e educação em saúde. O texto apresenta uma análise completa da TM e suas derivações, incluindo teleconsultas, telediagnóstico e tele-educação, e discute sua importância para o contexto atual, marcado por desafios logísticos e demográficos, especialmente no Brasil. Além de muitos dos fatores acima elencados, o texto detalha outras vantagens da TM, destacando, mais uma vez, a redução de custos e a melhoria no acesso à saúde. A utilização de consultas remotas, por exemplo, reduz a necessidade de infraestruturas físicas, permitindo que os profissionais atendam pacientes de qualquer localidade com acesso à internet, diminuindo custos operacionais para as instituições de saúde. Além disso, a TM favorece a diminuição de deslocamentos de pacientes e de profissionais, o que gera uma economia significativa, especialmente para operadoras de saúde com redes em áreas remotas.

Outro ponto central do artigo é a análise dos benefícios clínicos e econômicos da TM para pacientes com condições crônicas e para a saúde coletiva. No caso de doenças crônicas, a TM permite um acompanhamento constante, prevenindo agravamentos e hospitalizações que poderiam ser evitadas com monitoramento adequado. Esses benefícios clínicos se traduzem em menor ocupação de leitos hospitalares e em um uso mais eficiente dos recursos de saúde, aspectos críticos para um sistema frequentemente sobrecarregado.

O artigo também explora o papel da TM na satisfação do paciente. Os autores argumentam que, ao facilitar o acesso aos serviços de saúde e reduzir o tempo de espera, a TM melhora a experiência do paciente, proporcionando um atendimento mais acessível e personalizado. Essa facilidade de acesso contribui para uma adesão mais consistente ao tratamento, especialmente entre pacientes com condições de saúde complexas que exigem acompanhamento contínuo.

No entanto, o artigo enfatiza também os desafios éticos e logísticos associados à implementação da TM. Entre os desafios éticos, destaca-se a necessidade de preservar a autonomia dos pacientes, permitindo que eles escolham entre o atendimento presencial e remoto. O artigo sublinha que, apesar das vantagens da TM, sua aplicação deve respeitar as particularidades de cada caso e evitar a imposição da tecnologia onde ela não seja apropriada. Questões como privacidade e segurança dos dados dos pacientes também aqui são apontadas como fundamentais, principalmente devido ao risco de uso indevido de dados pessoais em sistemas digitais. A conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) é mencionada como essencial para garantir a confidencialidade e a segurança das informações dos pacientes.

Para uma implementação bem-sucedida, os autores argumentam que é preciso estruturar e planejar adequadamente o uso da TM, integrando-a aos fluxos de trabalho já existentes nos sistemas de saúde. Além disso, a preparação da equipe e o uso de protocolos claros são considerados indispensáveis para assegurar a qualidade do atendimento remoto. A resistência de profissionais e pacientes à adoção de novas tecnologias é mencionada como um obstáculo adicional, sendo recomendado que os benefícios sejam claramente comunicados para facilitar a aceitação. O artigo finaliza com uma visão otimista sobre o futuro da TM, destacando que, apesar dos desafios, ela representa uma oportunidade única para otimizar o sistema de saúde, melhorar o acesso e atender de forma mais eficiente às necessidades da população. Os autores concluem com a recomendação de que a TM seja vista como um complemento aos serviços presenciais e que sua adoção seja acompanhada de medidas éticas e regulamentações que protejam os direitos dos pacientes e assegurem a qualidade dos serviços prestados(3).

#### A telemedicina em outros países

A revisão da literatura publicada por Eze et al., que analisa a telemedicina em países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), destaca, conforme os estudos brasileiros supramencionados, que a TM pode ser tão eficaz quanto o atendimento presencial em várias condições clínicas, incluindo controle glicêmico em pacientes diabéticos, redução da mortalidade e hospitalizações por insuficiência cardíaca crônica, manejo da dor, aumento da atividade física, melhora da saúde mental, qualidade da dieta e nutrição, e redução de exacerbações em doenças respiratórias como a asma. Cerca de 83% dos estudos indicaram que a TM é tão eficaz quanto o atendimento presencial em condições crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias. Houve melhorias em indicadores específicos, como controle glicêmico em diabéticos, redução de hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca e gestão de condições de saúde mental. Com relação aos dados econômicos, cerca de 39% dos estudos revisados apontaram que a telemedicina é economicamente vantajosa em comparação com o atendimento tradicional. O custo-benefício é especialmente relevante em áreas onde a telemedicina pode reduzir despesas com hospitalizações e transporte de pacientes. No tocante à experiência do paciente, a aceitação da TM é geralmente alta, especialmente em intervenções que utilizam aplicativos e dispositivos móveis. A conveniência do atendimento remoto e a capacidade de gerenciar condições de saúde no ambiente domiciliar são pontos positivos, embora problemas técnicos e de usabilidade representem barreiras. O estudo conclui que a TM pode ser uma alternativa eficaz e econômica ao atendimento tradicional em várias áreas de saúde, promovendo maior acesso e melhorando a satisfação dos pacientes. No entanto, para que a telemedicina seja amplamente adotada, são necessárias melhorias na regulamentação, na infraestrutura de suporte e na educação dos usuários. A aceitação entre pacientes e a viabilidade técnica são fatores decisivos, especialmente em países onde as populações enfrentam desigualdades no acesso à tecnologia e serviços médicos(4).

Saigí-Rubió et al., por sua vez, corroboram esses achados, mostrando que a TM tem benefícios claros no rastreamento, diagnóstico, manejo, tratamento e acompanhamento de doenças crônicas na região europeia da OMS. A revisão também destaca barreiras significativas, como questões relacionadas aos usuários, tecnologia e infraestrutura, mas enfatiza que a TM melhora os desfechos clínicos e oferece benefícios logísticos tanto para pacientes quanto para profissionais de saúde(5).

Kruse et al. também analisaram a eficácia da TM, neste caso, em seis domínios de qualidade, encontrando que os desfechos médicos associados à TM foram 100% eficazes, com muitos resultados positivos, embora não estatisticamente superiores ao tratamento usual. A TM mostrou-se altamente centrada no paciente, atendendo às preferências digitais, sendo conveniente e evitando estigmas(6).

#### A utilização dos Serviços de Saúde

Uma dúvida legítima que seguramente interferirá no processo de tomada de decisão do Gestor em Saúde, que queira investir em um serviço de atendimento virtual para os seus pacientes tem a ver com a utilização dos serviços físicos e os resultados de custos para a Operadora. A respeito deste assunto, Kidholm et al. desenvolveram o banco de dados TELEMED para fornecer informações sobre serviços de TM baseados em evidências. A análise de 331 artigos revelou que 48% dos estudos encontraram um efeito clínico positivo e significativo, e 51% dos estudos que avaliaram os efeitos econômicos relataram redução na utilização dos serviços de saúde, incluindo uma diminuição nas hospitalizações e visitas a emergências, indicando que a TM pode reduzir a carga sobre os sistemas de saúde(7). Estes dados trazem mais tranquilidade para o gestor que opta por esta estratégia de atendimento, complementar às que já dispõem em sua rede credenciada.

#### Adesão ao tratamento

O acesso conveniente aos serviços médicos não só beneficia a vida do paciente, como também melhora a adesão aos tratamentos. A continuidade do atendimento, facilitada pela TM, permite que o paciente mantenha consultas regulares e seja monitorado mais de perto, o que é, reconhecidamente, um fator de contenção de custos. Em casos de pacientes com doenças crônicas, por exemplo, essa continuidade é essencial para o sucesso do tratamento e pode ser um diferencial na percepção de valor do serviço oferecido pela Operadora.

A adesão ao tratamento pode ser melhorada com o uso de TM, conforme evidenciado por várias revisões sistemáticas e meta-análises. Estudos amplos indicam que intervenções de TM têm um impacto positivo na adesão à medicação em pacientes com transtornos mentais, como depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia(8, 9, 10). Além disso, a TM mostrou-se eficaz em aumentar a adesão à terapia antirretroviral em pacientes com HIV, com um aumento significativo de 18% na adesão em comparação com grupos de controle(11).

## **JULIO EDUARDO FERRO**

Sócio-Diretor da Dr. Mais Telemedicina



Opinião

## A experiência da Fundação Assefaz, operadora de planos de saúde na modalidade de autogestão, no fornecimento de medicamento de alto custo para Atrofia Muscular Espinhal – AME e a experiência do paciente

Por Mariana Cavalcante e Kelly Medeiros

### Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME)

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética rara que causa degeneração dos neurônios motores na medula espinhal, resultando em fraqueza e atrofia muscular progressivas. É causada por mutações no gene SMN1, responsável pela produção da proteína essencial para a sobrevivência desses neurônios. A presença de cópias do gene SMN2, que produz a proteína, mas de forma menos eficiente, modula a gravidade da enfermidade. Classificada em quatro subtipos principais, a AME varia desde formas graves que surgem no período pré-natal, como a Tipo 0, até formas leves, de início na idade adulta, como a Tipo IV. Os sintomas incluem fraqueza muscular, dificuldades motoras e insuficiência respiratória, com impacto significativo na qualidade de vida e na longevidade dos pacientes[1].

Embora a classificação em subtipos seja útil para considerações terapêuticas e prognósticas, a fisiopatologia de todos os tipos é a mesma: disfunção de neurônios motores devido à diminuição de quantidade da proteína SMN funcional, resultando em fraqueza e atrofia muscular progressiva. A doença evolui, inicialmente, com acometimento dos músculos proximais em maior intensidade que os distais e acomete mais marcadamente os membros inferiores que os membros superiores. Com a progressão, pode haver acometimento da musculatura torácica, levando a insuficiência respiratória[2-4]. Vale ressaltar que, mesmo variando a velocidade de piora, a AME é uma doença progressiva em todas as suas formas.

O diagnóstico precoce é feito por análise genética e é essencial para o manejo eficaz, especialmente diante de terapias disponíveis que podem modificar o curso da doença[5]. Este texto descreve uma experiência recente de uma Operadora de Auto-Gestão, ao ter, entre seus segurados, um paciente acometido pela patologia e, também, sob o ponto de vista da mãe do paciente, também genitora de outras crianças com o mesmo diagnóstico, como foi a sua experiência ao lidar a difícil situação de mais um diagnóstico entre os seus filhos.

### **A visão da operadora de Saúde**

A jornada de um recém-nascido diagnosticado com Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma narrativa de desafios, emoções intensas e decisões cruciais. No centro dessa história está o Zolgensma® (onasemnogene abeparvoveque), considerado de alto custo para o tratamento dessa condição, que recentemente entrou no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar- ANS, com uma Diretriz de Utilização – DUT, desencadeando uma série de eventos complexos e cruciais para a Fundação Assefaz e, especialmente, para a família do beneficiário.

Ao receber o pedido de autorização para o medicamento Zolgensma®, nos deparamos com uma decisão de grande impacto. Sabendo da urgência e da grande importância desse tratamento para a criança recém-nascida, cada passo adiante é carregado de responsabilidade e ponderação. Inicialmente, buscou-se obter pareceres jurídicos e técnicos regulatórios, a fim de fundamentar a análise quanto à autorização de fornecimento, bem como os riscos para a operadora. Os pareceres favoráveis representam a primeira etapa de um processo complexo, que envolveu diversos setores intervenientes da operadora, a indústria farmacêutica detentora da marca do medicamento, prestadores de serviços médicos e a família do paciente. Foi uma tarefa difícil conciliar a necessidade do beneficiário com a sustentabilidade da instituição.

A possibilidade de judicialização desde o início foi um ponto de atenção, visto que uma liminar poderia garantir a autorização imediata do tratamento, mas também representaria um ônus financeiro significativo, comprometendo potencialmente a estabilidade financeira da operadora.

O acolhimento da família do beneficiário foi uma prioridade em meio a toda essa complexidade. Houve um esforço para oferecer apoio emocional, informações claras e assistência prática, garantindo que a família se sentisse amparada e compreendesse que certas etapas precisariam ser cumpridas antes do fornecimento da medicação. Uma reflexão dessa experiência é que os beneficiários, principalmente os das autogestões, devem ser conscientizados de que também têm responsabilidades nos custos que acarretam quando solicitam procedimentos médicos na justiça, visto que arcar com os custos de um medicamento como esse poderia tornar a operadora insustentável.

O contato com a indústria fornecedora do medicamento foi fundamental para esse processo, considerando tratar-se de um medicamento novo, com poucos casos de fornecimento no Brasil, nos munindo de informações sobre preços, prestadores habilitados, forma de pagamento e entrega do medicamento no local indicado para a aplicação. A busca por hospitais habilitados para a infusão do medicamento revelou uma realidade desafiadora. A escassez de prestadores credenciados e as taxas comerciais propostas pelos prestadores levantam preocupações adicionais sobre a acessibilidade e equidade no acesso ao tratamento.

A elaboração cuidadosa da minuta para a autorização do tratamento foi crucial, dada à complexidade e os custos envolvidos. A condição de pagamento oferecida pela indústria para operadoras abaixo de 200 mil vidas, que é o caso desta instituição, trouxe um alívio temporário, permitindo o parcelamento do valor em dez vezes e aliviando parte do ônus financeiro diante do altíssimo custo do medicamento.

Após a infusão do medicamento, o acompanhamento contínuo do beneficiário é essencial, onde o nosso papel é permanecermos comprometidos em fornecer suporte integral à criança e à sua família, garantindo que recebam o cuidado necessário para alcançar os melhores resultados possíveis.

O fornecimento do Zolgensma® é um testemunho dos desafios, responsabilidades e complexidades inerentes ao sistema de saúde. Em meio a todas as dificuldades, o foco permanece na busca pelo bem-estar do beneficiário e na construção de um sistema mais justo, acessível e sustentável para todos. O envolvimento da indústria farmacêutica nesse processo levanta questões sobre a responsabilidade social das empresas de saúde. Isso nos leva a repensar o papel da indústria não apenas como fornecedora de produtos, mas também como parceira na promoção da saúde e no apoio aos diversos atores do sistema de saúde. É fundamental que olhemos para todos os atores envolvidos nessa cadeia de entrega para o paciente e pensar em performance, em que todos precisam ter mais entregas, para que no final, o paciente seja beneficiado, mas que seja sustentável para a fonte pagadora que são as operadoras de planos de saúde. Sabemos que a eficácia dos tratamentos para a AME é inversamente proporcional ao tempo que o paciente demora para ter acesso ao tratamento. As melhores evidências indicam que o tratamento deve começar o mais rápido possível[6].

Esperamos, assim, ter agido para que o melhor resultado fosse alcançado, baseando-nos na evidência disponível. Com relação especificamente a este beneficiário, apesar do curto espaço de tempo desde a aplicação da medicação (aproximadamente 6 meses), a criança aparenta estar evoluindo muito bem.

## Referências

1. Mercuri, E., et al., Spinal muscular atrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2022. 8(1): p. 52.
2. Baioni, M.T. and C.R. Ambiel, Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *Jornal de pediatria*, 2010. 86: p. 261-270.
3. Sumner, C.J., Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*, 2007. 22(8): p. 979-89.
4. Wang, C.H., et al., Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*, 2007. 22(8): p. 1027-49.
5. Arnold, W.D., D. Kassir, and J.T. Kissel, Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve*, 2015. 51(2): p. 157-167.
6. Dangouloff, T. and L. Servais, Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*, 2019. 15: p. 1153-1161.

### **A Jornada do Paciente**

A seguir, apresentamos o relato de uma mãe que vivencia diariamente os desafios e as conquistas do cuidado com filhos diagnosticados com atrofia muscular espinhal (AME). Sua perspectiva oferece um olhar profundo sobre a complexa jornada de acesso a tratamentos, o impacto emocional e as expectativas que acompanham cada etapa do processo terapêutico. Este depoimento não apenas destaca o valor dos avanços médicos para pacientes com AME, mas também traz à tona as dificuldades enfrentadas pelas famílias, que muitas vezes precisam superar obstáculos financeiros, logísticos e emocionais em busca de uma melhor qualidade de vida para seus filhos:

Sou Kelly Medeiros, tenho 40 anos, casada desde 2004 com GMP, mãe de GPM (17 anos). Ela é do sexo feminino, nascida em 2006, parto normal, sem complicações. Não é portadora de atrofia muscular espinhal.

LGPM, do sexo masculino, nascido em 2008, atualmente com 16 anos. Parto normal, com IG: 39 semanas, é portador de atrofia muscular espinhal tipo 1, diagnosticado 2 meses após nascimento. Apresentava redução dos movimentos fetais e, ao nascer, notamos a hipotonia, dificuldade de deglutição com engasgos recorrentes, choro fraco e dificuldade para respirar. Foi então encaminhado para a Rede Sarah Hospitalar, realizado teste genético (DNA) e confirmado AME tipo 1. Com a progressão rápida da doença, internou-se precocemente em unidade de terapia intensiva. Aos 4 meses de vida, realizou traqueostomia e gastrostomia e recebeu alta sob regime de internação domiciliar 6 meses depois, vivendo até o presente momento.

Em 2012, nascia DGPM, do sexo masculino, atualmente com 11 anos. Com IG: 34 semanas, devido a restrição de crescimento intrauterino, optou-se por parto via cesariana. Também portador de atrofia muscular espinhal tipo 1, diagnosticado aos 6 meses de vida através do teste genético DNA, Rede Sarah. É uma criança com manifestação clínica um pouco diferente da do irmão, embora tenha o mesmo número de cópias (2 cópias do gene SMN2). Ficou internado por 2 meses em UTI pediátrica devido a broncoaspiração. Após tratamento, recebeu alta hospitalar sob regime de internação domiciliar em uso de ventilação não invasiva (VNMI) com máscara nasal e gastrostomia. Segue em home care, em VMNI, foi diagnosticado diabetes tipo 1 em 2016 devido a quadro de cetoacidose, fazendo uso de bomba de insulina diariamente. Em 2019, nascia EPM (5 anos), do sexo feminino, nascida de parto normal, com IG: 39 semanas + 3 dias. Não é portadora de atrofia muscular espinhal.

Em 2023, nascia JGPM, do sexo masculino, atualmente com 9 meses de vida, portador de atrofia muscular espinhal tipo 1. Diagnosticado através da amniocentese realizada com 20 semanas de idade gestacional, quando recebemos novamente o diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo 1.

Foi então que iniciamos uma corrida contra o tempo, pois sabíamos que quanto mais tarde o diagnóstico, pior o prognóstico e maiores as chances de perder a função motora, uma vez que se trata de uma doença progressiva e agressiva, que faz com que a criança se torne dependente da ventilação, de home care, de sonda para alimentação, fique acamada e que leva à morte, conforme minhas experiências anteriores. Sabendo disso, procuramos vários médicos especialistas (neurologistas e geneticistas), procuramos advogados, comunicamos ao plano de saúde e, para cada uma dessas pessoas, o Senhor foi abrindo as portas e encaminhando. Dessa forma, iniciamos o pedido do uso do Zolgensma® (terapia gênica). Na época, solicitamos ao plano de saúde a medicação, mas como meu bebê não havia nascido, eles se posicionaram dizendo que teríamos que aguardar o nascimento para então analisarem o pedido de autorização para a medicação e realizarmos o teste genético nele. Neste dia, nós os pais, e toda a família ficamos muito apreensivos, pois tínhamos muito medo de que este processo pudesse ser longo e meu filho viesse a perder os movimentos, pois cada dia perdido aumentava o risco de morte dos neurônios motores e sabíamos que, uma vez perdidos, dificilmente recuperariam a função. Mas oramos sem cessar, todos os dias, em todos os momentos.

Então chegou o dia 08/11/2023 e JGPM nasceu de parto cesáreo, IG: 38 semanas. Realizei laqueadura. Ele necessitou de 1 dia em UTI neonatal devido a rápida queda de saturação e, no dia seguinte, pode ir para o quarto. Foi realizada avaliação ainda no hospital por médica geneticista que o encaminhou para o Hospital de Apoio aqui em Brasília/DF, onde foi avaliado pela neurologista responsável pela prescrição e aplicação do Zolgensma® e realizado teste genético para AME. Após a alta, realizou triagem neonatal no hospital de apoio (teste do pezinho ampliado), com resultado positivo para AME tipo 1 em 4 dias (diagnóstico precoce. salva vidas!). Foi iniciada medicação oral para AME (Risdiplam) com 17 dias de vida e encaminhamos laudo e pedido da terapia gênica para o plano de saúde solicitando autorização. Recebemos a melhor notícia das nossas vidas no dia 01/12/2023, com parecer técnico regulatório favorável ao procedimento, e vibramos demais pela conquista! Começaram então os trâmites para a aplicação. Realizou coleta do anti-AAV9, coleta de sangue, passou-se acesso central para infusão da medicação e no dia 27/12/2023 estávamos dando entrada no Hospital DIA, em Águas Claras/DF, para a tão sonhada aplicação. Deu tudo certo, sem intercorrências.

JGPM passou três meses coletando sangue semanalmente e em uso de corticoide. Nunca apresentou alteração renal e demos muitas graças a Deus por isso. Teve pouquíssimas reações à medicação. Hoje segue realizando fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia 3x na semana, com desenvolvimento motor o mais dentro do normal possível, adquirindo marcos no desenvolvimento jamais vistos em pacientes com AME tipo 1. Adquiriu rapidamente controle cervical e de tronco, senta-se sozinho, realiza apoio dos braços, tem estabilidade de cintura escapular e pélvica, ortostase com apoio, está iniciando tentativa de troca de posturas, rola, grita, sorri, come pela boca (não se engasga) e respira espontaneamente.

Todo o agradecimento é pouco por essa conquista! Meu filho está tendo a oportunidade de viver, de ser criança, de ter o prazer de saborear os alimentos, de segurar o que quiser, de ser livre para explorar as coisas do mundo. Gratidão a Deus em primeiro lugar! Gratidão à ciência e seus avanços, aos profissionais que abriram portas, a você, doutor, que estuda tanto e se especializa cada dia mais, que se interessou pelo mundo da AME, a todas as pessoas que fizeram esse sonho tornar-se uma grande realidade. A você que orou por essa causa, que batalhou por ela junto conosco, que movimentou muitas coisas, que renunciou a outras, que se disponibilizou, que chorou um choro de alegria com a gente e que vibrou pela nossa conquista. Nossa eterna gratidão aos envolvidos nesse processo. Sem vocês, não teríamos conseguido, a batalha teria sido muito mais árdua.

### **Conclusão**

Para concluir, é essencial destacar a importância de uma abordagem colaborativa entre todos os atores envolvidos no processo de tratamento da AME. Esta condição complexa exige um esforço coordenado entre profissionais de saúde, indústria farmacêutica, operadoras de planos de saúde e as famílias dos pacientes, especialmente em torno das terapias inovadoras disponíveis. Cada etapa desse processo – desde a avaliação de elegibilidade e o processo de autorização até o acompanhamento pós-tratamento – requer a participação ativa e o alinhamento de interesses de cada uma dessas partes.

As terapias para AME, incluindo a terapia gênica, representam avanços científicos significativos, com evidências que demonstram benefícios clínicos, particularmente quando administradas precocemente. No entanto, essas terapias ainda enfrentam desafios importantes que precisam ser cuidadosamente considerados, especialmente em relação aos custos envolvidos. O elevado custo das terapias de última geração coloca pressão tanto sobre as operadoras de saúde quanto sobre os sistemas públicos, levantando questões sobre sustentabilidade a longo prazo e sobre como equilibrar as necessidades dos pacientes com as limitações orçamentárias.

Nesse contexto, o papel das operadoras de saúde na análise criteriosa e na busca por condições viáveis de financiamento é essencial para viabilizar o acesso, ao mesmo tempo em que protege a sustentabilidade do sistema. Essas operadoras, como a Fundação Assefaz, encontram-se na posição de tomar decisões complexas que impactam diretamente a saúde do beneficiário, mas que precisam ser ponderadas com as restrições financeiras e com a responsabilidade de manter o equilíbrio econômico da operadora, para garantir a continuidade da assistência a todos os seus beneficiários.

A indústria farmacêutica também desempenha um papel fundamental neste cenário, com a responsabilidade de colaborar no desenvolvimento de soluções que possam facilitar o acesso, como condições de parcelamento, além de oferecer suporte técnico para a administração e o acompanhamento das terapias. É essencial que a indústria atue como parceira na implementação de terapias, trabalhando ao lado das operadoras para explorar alternativas viáveis de acesso que considerem o contexto financeiro dos planos de saúde.

Por fim, a família dos pacientes ocupa uma posição central nesse processo e deve ser envolvida em todas as etapas. O diálogo aberto com as famílias é fundamental para que entendam não apenas os potenciais benefícios, mas também as limitações e os riscos envolvidos, incluindo o impacto financeiro e as alternativas terapêuticas disponíveis. A transparência na comunicação e o suporte emocional e informativo são elementos chave para assegurar que as expectativas estejam alinhadas com as possibilidades reais de tratamento, promovendo uma participação mais ativa e informada.

Assim, o tratamento da AME é um desafio que demanda uma abordagem integrada, onde cada ator desempenha um papel essencial e interdependente. A cooperação e o alinhamento de objetivos entre operadoras, indústria, profissionais de saúde e familiares são vitais para buscar resultados de saúde que beneficiem o paciente, ao mesmo tempo em que asseguram a viabilidade econômica das operadoras e do próprio sistema de saúde. Esse esforço coletivo é imprescindível para que possamos avançar na busca por soluções que equilibrem inovação, acessibilidade e sustentabilidade.

PS: estes são relatos, com suas próprias palavras, de uma Gestora de Operadora de Saúde e de uma mãe de pacientes com AME.

Agrademos à Novartis pelo apoio à confecção deste texto. A Empresa não interferiu no conteúdo publicado.

## **MARIANA CAVALCANTE**

Advogada especializada em Gestão de Saúde

## **KELLY MEDEIROS**

Mãe de três pacientes com diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal – AME



Artigo

# Atrofia Muscular Espinhal: Atualizações e informações úteis para o Gestor

*Por Paulo Sgobbi e outros*

Paulo Sgobbi<sup>1,2</sup>, Felipe Franco<sup>3,4,5</sup>, Marcos Santos<sup>6</sup>

1. Médico Neurologista e Professor Afiliado da UNIFESP
2. Diretor Médico da PSEG Centro de Pesquisa Clínica
3. Neurologista e Neurofisiologista Clínico.
4. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia
5. Membro titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica
6. Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica

Este Material é de propriedade dos autores, cujo conteúdo foi produzido de forma independente. Material não promocional, destinado a público amplo.

Dr Paulo Sgobbi e Dr Felipe Franco colaboraram com a redação e revisão dos capítulos científicos deste material.

Apoio Biogen e Novartis.

Introdução:

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neuromuscular genética caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores na medula espinhal, levando a fraqueza progressiva e grave. A AME afeta indivíduos de diferentes idades, com sintomas que variam amplamente dependendo do tipo de AME. Este texto detalhado explora a genética, os subtipos, diagnósticos, tratamentos e as perspectivas futuras da AME, proporcionando um guia abrangente para gestores de saúde no sistema privado brasileiro(1, 2).

Genética da Atrofia Muscular Espinhal

A AME é causada por mutações bialélicas no gene “Survival Motor Neuron 1” (SMN1) localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q), que codifica a proteína Survival Motor Neuron (SMN) que é essencial para a sobrevivência e funcionalidade dos neurônios motores. A perda de função desse gene leva à degeneração dos neurônios, resultando em fraqueza muscular progressiva e atrofia.

O mecanismo mais comum que leva à AME é a presença de deleção homozigótica envolvendo o éxon 7/8 do gene SMN1 em 95% dos casos e em outros 5% podem ser verificadas uma deleção em heterozigose envolvendo o éxon 7/8 em heterozigose composta com uma mutação de ponto. Uma peculiaridade da genética da AME é a presença de um gene homólogo no braço longo do cromossomo 5, denominado SMN2, que também pode produzir a proteína SMN, mas em menor quantidade e de forma menos estável devido a variação em um único nucleotídeo que afeta o splicing do RNA levando, em 85% das vezes, à produção de uma proteína anômala e instável e em apenas 15%, à produção de proteína SMN funcional. Em indivíduos saudáveis o gene SMN2 não é relevante, mas nos pacientes com AME, que não produzem proteína a partir do SMN1, toda produção de SMN ocorre pela presença do SMN2. O número de cópias do gene SMN2, portanto, modula o fenótipo clínico da AME, com mais cópias correlacionando-se a formas de início mais tardio e com sintomas mais atenuados da doença(2-4).

#### Subtipos de Atrofia Muscular Espinhal

A AME é classificada em quatro tipos principais, baseados na idade de início dos sintomas e de acordo com o melhor marco motor atingido durante o desenvolvimento, sendo os principais tipos:

##### AME Tipo 0 (forma pré-natal)

A AME tipo 0 tem início dos sintomas no período pré-natal. As mães destas crianças podem observar uma diminuição ou perda do movimento fetal no final da gravidez bem como apresentar gestação complicada por polidramnio. Indivíduos com AME tipo 0 apresentam geralmente apenas uma cópia do gene SMN2 e não alcançam nenhum marco no desenvolvimento motor, evoluindo frequentemente à óbito nas primeiras horas ou dias de vida por insuficiência respiratória grave. Lactentes podem apresentar sinais graves de hipotonia e insuficiência respiratória logo após o parto. O exame físico revela arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas musculares. O prognóstico é muito ruim, sendo frequente o óbito neonatal precoce(5, 6).

##### AME Tipo I (Doença de Werdnig-Hoffmann):

É a forma mais comum, com início usualmente antes dos seis meses de idade, sendo melhor marco motor atingido a capacidade de sustentar a cabeça, ou seja, bebês com AME tipo 1 não tratados não se sentam sem apoio. Os bebês apresentam hipotonia severa, fraqueza muscular de predomínio proximal e de membros inferiores, com dificuldade de realizar movimentos contra a gravidade bem como fraqueza axial. Arreflexia e presença de fasciculações de língua são comuns no exame neurológico. Nos estudos de história natural, a maioria dos pacientes evoluiu para dependência de ventilação mecânica até fim do primeiro ano de idade, com óbito ocorrendo devido a complicações respiratórias(7).

##### AME Tipo II (Doença de Dubowitz):

Inicia-se usualmente entre 6 e 18 meses de idade, sendo a capacidade de sentar-se sem apoio o melhor marco motor atingido pelos pacientes. As crianças podem sentar-se independentemente, mas geralmente não conseguem ficar de pé e são incapazes de andar. A expectativa de vida pode ser reduzida, mas muitos indivíduos vivem na adolescência ou na idade adulta com cuidados adequados com limitações motoras gravíssimas, alterações ortopédicas importantes e comprometimento bulbar e respiratório(8).

AME Tipo III (Doença de Kugelberg-Welander):

Começa na infância ou adolescência sendo que o melhor marco motor atingido pelos pacientes é a capacidade de andar sem suporte, com expectativa de vida perto da normalidade. O quadro clínico característico é uma fraqueza muscular de predomínio proximal em membros inferiores com os principais sintomas incluindo dificuldade para subir escadas e se levantar de uma posição sentada. Com a progressão é comum, quando não tratados, haver a perda da marcha e piora das incapacidades(8).

AME Tipo IV:

Trata-se da forma mais leve da doença. Caracteriza-se por início dos sintomas na idade adulta (após os 18 anos de idade) com fraqueza muscular de predomínio proximal em membros inferiores de progressão lenta, geralmente começando na segunda ou terceira década de vida. Todos os marcos motores são alcançados, a deambulação geralmente é mantida e a expectativa de vida é comparável à população geral. Pessoas com AME tipo IV não apresentam, em geral, dificuldades de respiração da deglutição(9, 10).

Embora a classificação em subtipos seja útil para considerações terapêuticas e prognósticas, a fisiopatologia de todos os tipos é a mesma: disfunção de neurônios motores devido à diminuição de quantidade da proteína SMN funcional, resultando em fraqueza e atrofia muscular progressiva. A doença evolui, inicialmente, com acometimento dos músculos proximais em maior intensidade que os distais e acomete mais marcadamente os membros inferiores que os membros superiores. Com a progressão, pode haver acometimento da musculatura torácica, levando a insuficiência respiratória(11-13). Vale ressaltar que, mesmo variando a velocidade de piora, a AME é uma doença progressiva em todas as suas formas.

Diagnóstico da Atrofia Muscular Espinhal

O diagnóstico da AME é confirmado geneticamente através da detecção de deleções ou mutações bialélicas no gene SMN1. Testes complementares, como eletroneuromiografia, podem ajudar a avaliar o envolvimento dos neurônios motores inferiores, mas não são essenciais para o diagnóstico da AME. O diagnóstico precoce é crucial para o manejo eficaz da doença, especialmente com a disponibilidade de terapias que podem alterar significativamente o curso da doença se iniciadas precocemente(1, 2, 11).

Tratamentos Atuais e Pesquisa

Recentemente, avanços significativos foram feitos no tratamento da AME. Terapias gênicas como o onasemnogene abeparvoveque (Zolgensma) e terapias genéticas com o uso de moduladores do splicing do gene SMN2 como nusinersena (Spinraza) e risdiplam (Evrysdi) demonstraram estabilizar a doença e, em alguns casos, melhorar a função motora. Estes tratamentos são particularmente eficazes, é fundamental ressaltar, quando administrados precocemente, antes do desenvolvimento de sintomas severos.

## Nusinersena

Nusinersena é um oligonucleotídeo antisense que modifica o splicing do RNA pré-mensageiro do gene SMN2, promovendo um aumento na produção da proteína motora de sobrevivência (SMN).

### População pré-sintomática

O estudo NURTURE é um estudo clínico de fase 2, aberto, com bebês pré-sintomáticos com idade de no máximo 6 semanas no início do estudo. A mediana de idade dos pacientes tratados com a primeira dose de nusinersena foi de 22 dias. A Análise Interina (data limite de corte: 19 de fevereiro de 2020) foi realizada quando os pacientes estavam no estudo por uma mediana de 48,3 meses (36,6 – 57,1 meses). No momento da análise interina, todos os 25 pacientes (2 cópias do gene SMN2, n = 15; 3 cópias do gene SMN2, n = 10) estavam vivos sem ventilação permanente. Na análise interina, todos os 25 (100%) pacientes atingiram o marco motor da OMS de sentar-se sem apoio, 23 (92%) conquistaram a habilidade de andar com assistência e 22 dos 25 (88%) conseguiram andar sozinhos(14). Todos os 25 participantes (15 com duas cópias de SMN2 e 10 com três cópias) estavam vivos e nenhum necessitou de ventilação permanente. Vinte e um (84%) pacientes alcançaram a pontuação máxima possível na escala CHOP INTEND com 64 pontos. O tratamento manteve um perfil de segurança favorável, sem novos problemas identificados. Indicadores iniciais, como amplitude de CMAP e reflexos, influenciaram os resultados, evidenciando a importância de critérios de inclusão nos estudos(15). Os achados reforçam a eficácia e a segurança desta estratégia de tratamento, destacando a necessidade de triagem neonatal para iniciar o tratamento na fase pré-sintomática e maximizar os benefícios terapêuticos.

### População sintomática:

O estudo ENDEAR foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do nusinersena em 121 bebês sintomáticos com AME tipo 1. Os pacientes foram randomizados 2:1 para o grupo tratado com nusinersena ou grupo controle, com um período de tratamento variando de 6 a 442 dias (mediana de 258 dias) Os endpoints primários incluíram resposta de marcos motores (segundo a Hammersmith Infant Neurological Examination) e sobrevivência livre de eventos (tempo até a morte ou uso de ventilação assistida permanente). Os endpoints secundários incluíram sobrevivência global e análises de subgrupos de sobrevivência livre de eventos conforme a duração da doença no início do estudo. A análise interina mostrou que uma porcentagem significativamente maior de bebês no grupo do nusinersena alcançou uma resposta de marcos motores em comparação com o grupo controle (41% vs. 0%,  $p < 0.0001$ ), o que levou à interrupção precoce do ensaio, por motivos éticos, uma vez que seria, a partir de agora, inconcebível manter os pacientes do grupo placebo sem tratamento. Na análise final, 51% dos bebês no grupo do nusinersena mostraram resposta aos marcos motores, comparado a 0% no grupo controle ( $p < 0,0001$ ). A proporção de pacientes respondedores de marcos motores aumentou ao longo do tempo no grupo tratado com nusinersena, com aumento de 41% dos respondedores de marcos motores aos 6 meses vs. 5% no grupo controle simulado, 45% aos 10 meses vs. 0% no grupo controle simulado, e 54% aos 13 meses vs. 0% no grupo controle simulado A probabilidade de sobrevivência livre de eventos foi maior no grupo do nusinersena (razão de risco para morte ou uso de ventilação assistida permanente, 0,53;  $P = 0.005$ ). Na análise segundo Intenção de Tratamento (ITT), foi observada uma redução de 47% do risco de morte ou ventilação permanente na população analisada ( $p = 0,0046$ ). A mediana do tempo até a morte ou ventilação permanente não foi atingida no grupo tratado com nusinersena, e foi de 22,6 semanas no grupo controle.

Observou-se também uma redução estatisticamente significativa de 62,8% no risco de morte ( $p = 0,0041$ ) nos pacientes do grupo tratado com nusinersena em comparação ao grupo controle. Assim, os pesquisadores puderam concluir que bebês com AME que receberam nusinersena tiveram maior probabilidade de estar vivos e apresentar melhoras na função motora do que aqueles no grupo controle. O maior benefício observado foi nos pacientes com início mais precoce do tratamento(16).

Quando se considera a segurança e tolerabilidade do tratamento, a incidência e severidade de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos, indicando que o nusinersena é geralmente seguro e bem tolerado nesta população de pacientes. Este estudo forneceu evidências robustas do benefício do nusinersena em bebês com AME, destacando a importância de um diagnóstico precoce e intervenção terapêutica. Os resultados apoiam o uso do nusinersena como um tratamento eficaz para melhorar significativamente os desfechos clínicos em bebês com esta condição debilitante(16). O estudo foi financiado pela Biogen e pela Ionis Pharmaceuticals.

Já o estudo CHERISH avaliou crianças como AME tipo 2. Estes tipos são marcados, conforme relatamos acima, pela perda progressiva de função motora, dificultando ou impossibilitando o andar independente. Trata-se, então, de um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3, envolvendo 126 crianças com AME de início tardio. Os participantes foram randomicamente designados para receber nusinersena por administração intratecal ou um procedimento sem a droga, seguindo um cronograma específico de doses ao longo de 15 meses. O endpoint primário foi a mudança na escala de função motora expandida de Hammersmith (HFMSE) após 15 meses de tratamento, enquanto os endpoints secundários também incluíam melhorias na função motora e novos marcos de desenvolvimento motor conforme definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A análise interina foi realizada quando todos os pacientes haviam atingidos 6 meses de estudo e pelo menos 39 pacientes haviam completado 15 meses no estudo. Foi observada uma melhora estatisticamente significativa da pontuação de HFMSE valor basal versus visita no mês 15, entre os pacientes tratados com nusinersena em comparação com os pacientes do grupo controle: 4 vs. -1,9;  $p = 0,0000002$ . Baseado nesses resultados, este estudo também foi encerrado prematuramente, por motivos éticos. Os resultados na análise final foram consistentes com os da análise interina, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa na pontuação obtida por HFMSE entre os valores basais até o mês 15 de estudo no grupo tratado com nusinersena comparado ao grupo controle (3,9 vs -1,0;  $p = 0,0000001$ ). Não houve diferenças significativas na incidência de eventos adversos entre os grupos. Nenhuma criança descontinuou o tratamento ou foi retirada do estudo por evento adverso (11). O tratamento com nusinersena levou a melhorias significativas e clinicamente relevantes na função motora entre crianças com AME de início tardio. Esses resultados reforçam a eficácia do nusinersena como uma opção de tratamento promissora para esta população, com um perfil de segurança aceitável(17). O estudo CHERISH, assim como o estudo ENDEAR, foi financiado pela Biogen e Ionis Pharmaceuticals, com um comitê independente de monitoramento de dados e segurança supervisionando a condução do estudo para garantir a integridade e segurança dos dados.

Adicionalmente, os dados de vida real relacionados ao uso de nusinersena em pacientes adultos demonstram resultados significativos. Uma revisão crítica da literatura com dados do mundo real sobre a função motora em pacientes tipo 2 e 3 tratados com Nusinersena foi realizada, subdividindo os resultados de acordo com tipo de AME, idade e tipo de avaliação e realizando meta-análise dos resultados disponíveis.

As populações adulta e pediátrica apresentaram um aumento significativo na pontuação RULM (revised Upper limb module), assim como um aumento significativo no teste de caminhada de 6 minutos e um aumento na HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), o que, em resumo, indica que o Nusinersena proporciona um benefício favorável na função motora em uma ampla gama de pacientes com SMA tipos 2 e 3 durante um período de observação de 10 a 14 meses (18).

### Risdiplam

Risdiplam é um medicamento oral que modifica o splicing do RNA pré-mensageiro do gene SMN2, aumentando os níveis de proteína SMN funcional, crucial para a sobrevivência dos neurônios motores.

### População pré-sintomática

O protocolo RAINBOWFISH é um estudo aberto de braço único, multicêntrico que avaliou a eficácia, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do risdiplam em crianças pré-sintomáticas, geneticamente diagnosticadas, desde o nascimento até 6 semanas de idade na primeira dose, independentemente do número de cópias do gene SMN2. Publicado somente na forma de abstract, nenhum evento adverso grave relacionado ao tratamento foi relatado. Sete bebês foram tratados por  $\geq 12$  meses e dados preliminares de eficácia demonstraram que a maioria atingiu pontuação próxima do máximo para crianças saudáveis. Todos os bebês tratados por  $\geq 12$  meses estavam vivos e sem ventilação permanente, mantinham a capacidade de deglutição e alimentação e não necessitavam de hospitalização ao final do seguimento (19).

### População sintomática:

O estudo FIREFISH foi um estudo aberto, de duas partes, conduzido com bebês de 1 a 7 meses com diagnóstico genético de AME tipo 1, que nunca tinham recebido outras terapias direcionadas ao gene SMN2. Vinte e um bebês foram incluídos, distribuídos em dois grupos de dosagem de risdiplam. Ao final de 12 meses, observaram-se aumentos significativos nas concentrações de proteína SMN no sangue em ambos os grupos. Eventos adversos graves incluíram pneumonia, infecções do trato respiratório e falência respiratória aguda, com quatro mortes decorrentes de complicações respiratórias, que são provavelmente atribuíveis à história natural da enfermidade. A segunda parte do estudo está em andamento para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do risdiplam(20). O estudo foi financiado pela Hoffmann La Roche. Já o estudo SUNFISH avaliou a eficácia e segurança do risdiplam em pacientes com AME tipo 2 e tipo 3 não deambulantes. Trata-se de um protocolo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, organizado em duas partes. A parte 2, que é o foco deste texto, envolveu pacientes dos 2 aos 25 anos seguidos por um tratamento aberto com risdiplam para todos os participantes, por até 24 meses. O endpoint primário foi a mudança na pontuação total do Motor Function Measure de 32 itens (MFM32) em 12 meses. Como resultado, observou-se que o risdiplam mostrou uma mudança significativa no escore MFM32 em comparação com o placebo em 12 meses, e esses ganhos foram mantidos ou melhorados em 24 meses. Ao final de 24 meses, 32% dos pacientes demonstraram melhoria (uma mudança de  $\geq 3$ ) a partir da linha de base no escore total do MFM32; 58% mostraram estabilização (uma mudança de  $\geq 0$ )(21). O estudo também foi financiado pela Hoffmann La Roche.

### Onasemnogene abeparvoveque

O Onasemnogene abeparvovec é um vetor geneticamente modificado do vírus adenoassociado tipo 9 (AAV9), que insere uma cópia funcional do gene SMN1, objetivando regularizar a expressão da proteína SMN, essencial para a sobrevivência dos neurônios motores, nos tecidos. É aplicado através uma infusão intravenosa única, que atravessa a barreira hematoencefálica para transfectar neurônios e glia em todo o sistema nervoso, além de músculos, fígado e outros tecidos periféricos(22, 23).

### População pré-sintomática

O estudo SPRINT foi um ensaio de fase 3, multicêntrico e de braço único, projetado para investigar a eficácia e segurança do onasemnogene abeparvovec em crianças pré-sintomáticas com mutações bialélicas no gene SMN1, tratadas até a idade de 6 semanas. O foco foi em crianças com duas cópias do gene SMN2, esperadas para desenvolver atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1. O objetivo principal do estudo foi avaliar se as crianças poderiam sentar-se independentemente por pelo menos 30 segundos até os 18 meses de idade. Outros objetivos incluíram a sobrevivência sem ventilação permanente aos 14 meses e a manutenção do peso corporal acima do percentil 3 sem necessidade de suporte alimentar mecânico até os 18 meses de idade. Foram recrutados 14 recém-nascidos com diagnóstico genético confirmado de AME, com duas cópias do SMN2, e que ainda não apresentavam sinais clínicos da doença. Esses recém-nascidos foram tratados com onasemnogene abeparvovec, um vetor viral geneticamente modificado para expressar a proteína SMN.

### Resultados:

- **Eficácia:** Todos os 14 recém-nascidos conseguiram sentar-se independentemente por pelo menos 30 segundos até os 18 meses de idade, com 11 deles alcançando esse marco dentro da janela de desenvolvimento normal. Todos sobreviveram sem necessidade de ventilação permanente até os 14 meses. Treze crianças mantiveram o peso acima do percentil 3 durante os 18 meses do estudo, e nenhuma necessitou de suporte nutricional ou respiratório mecânico.
- **Segurança:** Não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Os eventos adversos observados foram geralmente leves e incluíram elevações transitórias das enzimas hepáticas e diminuições temporárias na contagem de plaquetas, todas resolvidas sem consequências clínicas graves.

Os investigadores, então, concluíram que o onasemnogene abeparvovec mostrou-se eficaz e bem tolerado em crianças esperadas para desenvolver AME tipo 1, destacando a importância da triagem neonatal universal para diagnóstico precoce e intervenção. Este estudo reforça a eficácia do tratamento precoce em melhorar os resultados de desenvolvimento e a independência funcional em crianças com AME(24).

### População sintomática:

O estudo STRIVE-US consistiu em um ensaio clínico aberto, de braço único e fase 3, realizado em 12 instituições hospitalares nos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). A terapia objetiva a entrega do gene de sobrevivência do motoneurônio (SMN1) utilizando um vetor viral do tipo AAV9 (Vírus adenoassociado 9). Os participantes do estudo tinham menos de 6 meses de idade e possuíam AME tipo 1 sintomática e confirmada geneticamente (mutações bialélicas no gene SMN1 e uma ou duas cópias do SMN2). Todos os pacientes receberam uma única dose do tratamento por via intravenosa.

Os principais desfechos de eficácia avaliados incluíram a capacidade de sentar-se de forma independente por pelo menos 30 segundos, além da sobrevivência livre de eventos adversos, que se referia à ausência de morte ou necessidade de ventilação permanente até os 14 meses de idade. A segurança do tratamento foi monitorada através da coleta de dados sobre eventos adversos, exames físicos e avaliações vitais, cardíacas e laboratoriais.

Durante o período de outubro de 2017 a novembro de 2019, 22 pacientes com AME tipo 1 foram submetidos ao tratamento com onasemnogene abeparvovec. Dentre eles, 13 (59%) conseguiram sentar-se de forma independente até o fim do estudo, enquanto 20 pacientes (91%) não necessitaram de ventilação permanente aos 14 meses. Os eventos adversos mais frequentemente incluíram febre, bronquiolite, pneumonia e dificuldades respiratórias, sendo em sua maioria considerados não associados à terapia. Entre os eventos adversos considerados graves foram observadas elevações nas aminotransferases hepáticas e troponina I, mas sem disfunção hepática ou cardíaca significativas(25).

Os achados deste ensaio multicêntrico corroboram os resultados do estudo de fase 1 conhecido como START(26), confirmando tanto a segurança quanto a eficácia do Onasemnogene Abeparvovec. A terapia demonstrou ser estatisticamente superior e trouxe respostas clinicamente muito significativas em comparação ao observado em uma coorte com evolução natural da doença, em que não seriam esperados nenhum dos marcos motores alcançados ou manutenção de respiração independente. O perfil positivo sustenta a utilização do Onasemnogene Abeparvovec no tratamento de pacientes sintomáticos que apresentam características genéticas ou clínicas indicativas de AME tipo 1 de início precoce. Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis.

O estudo STRIVE-EU, por sua vez, foi feito com pacientes europeus e desenho semelhante, mas com uma população mais gravemente acometida. A principal medida de eficácia também foi a proporção de pacientes vivos e sem necessidade de ventilação permanente (definida como ventilação >16 horas por dia por >14 dias consecutivos) aos 14 meses de idade. A maioria dos pacientes atingiu a sobrevivência sem suporte ventilatório aos 14 meses de idade. Muitos pacientes demonstraram melhorias significativas nos marcos motores, incluindo a habilidade de sentar-se sem suporte e o perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores, com eventos adversos gerenciáveis e nenhum novo dado de segurança relevante(27). O estudo SPRINT, por sua vez, foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, concebido para investigar a eficácia e segurança do Onasemnogene Abeparvovec em crianças pré-sintomáticas com diagnóstico genético confirmado de AME. O tratamento foi administrado a recém-nascidos até a idade de 6 semanas, focando especificamente naquelas crianças com duas cópias do gene SMN2, que têm maior risco de desenvolver atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1.

O objetivo primário do estudo foi determinar se essas crianças poderiam sentar-se de forma independente por pelo menos 30 segundos até os 18 meses de idade. Outros desfechos importantes incluíam a sobrevivência sem a necessidade de ventilação permanente aos 14 meses e a manutenção do peso corporal acima do percentil 3 sem apoio alimentar mecânico até os 18 meses. Um total, 14 recém-nascidos com diagnóstico genético confirmado de AME e portadores de duas cópias do SMN2 foram recrutados para participar do ensaio. Esses participantes receberam onasemnogene abeparvovec, um vetor viral desenvolvido para permitir a expressão da proteína SMN, essencial para a função motora.

Os resultados resumidos do estudo mostram que 12 das 14 crianças (ou seja, 86%) conseguiram sentar-se independentemente por 30 segundos ou mais até os 18 meses, estando muito próximas do desenvolvimento normal de crianças da mesma idade. Ademais, 13 crianças (93%) sobreviveram sem a necessidade de ventilação permanente aos 14 meses. Em relação ao peso, todas as 14 crianças mantiveram o peso acima do percentil 3 sem a necessidade de suporte alimentar mecânico até a conclusão do estudo. Esses achados indicam um impacto positivo da terapia, reforçando a segurança e eficácia do onasemnogene abeparvovec em uma população de alto risco(24).

Vale ressaltar, por fim, que dados da extensão do estudo START, com 5 anos de seguimento pós infusão, mostram que todos os pacientes mantiveram os ganhos motores, conquistaram ou ganharam novos motores, sendo que 83% deles sentam-se sem suporte e 17% conseguem andar sem suporte. Ressalta-se que esses pacientes, pela história natural da doença, não alcançaram sequer a capacidade de sentar e evoluíram precocemente com insuficiência respiratória(26).

Regulação:

Nusinersena

CONITEC:

O nusinersena foi incorporado pelo SUS no ano de 2019 para crianças com diagnóstico confirmado de AME tipo 1 com os seguintes critérios de inclusão:

- Pré-sintomáticas, com histórico familiar de AME, diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de SMN2.
- Sintomáticas, com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, com presença de até três cópias de SMN2 e início dos sintomas até o sexto mês de vida.

Adicionalmente, independente da manifestação de sintomas, o paciente tem que apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia, pesando, pelo menos, o terceiro percentil de peso corporal para a idade e estando com o calendário de vacinação em dia.

Foram relacionados como critérios de exclusão:

- Ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por  $\geq 21$  dias
- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo 1A ou 0; ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento;

Ou:

- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos II, III ou IV: manifestações clínicas após 6 meses de idade e controle cefálico presente;
- Para o uso de nusinersena, história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado ou hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Em maio 2021 o Conitec fez uma revisão das indicações para AME tipo II e III e recomendou

- Para pacientes com AME 5q do tipo 2:
  - Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2.
  - Sintomáticos: início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2;
- Até 12 anos de idade no início do tratamento, ou mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores.
- 

ANS:

Conforme parecer técnico nº 01/GEAS/GGRAS/DIPRO/2021, o medicamento pertence à classe terapêutica “outros medicamentos para o tratamento de transtornos do sistema musculoesquelético”, tem apresentação de solução injetável, de uso restrito em hospitais e deve ser administrado por via intratecal. E, em conformidade com a lei 9656, de 1998, tem cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde quando prescrito pelo médico assistente para administração em regime de internação hospitalar, nos planos de segmentação hospitalar e nos planos referência.

É possível, então, a conclusão de que o medicamento não teria cobertura, quando administrado de maneira ambulatorial, antes de a criança demandar cuidados de internação hospitalar. Já sabemos, no entanto, que os melhores resultados, observados nos estudos clínicos(16) e de mundo real(7, 28, 29), acontecem quando o tratamento se dá antes do aparecimento deste sintomas (o que é verdade para qualquer terapia para esta doença). A interpretação da Agência Regulatória, por outro lado, e da qual, obviamente, não se questiona a legitimidade, se dá devido à vigência de uma legislação antiga (de 1998). Seguida à risca, os pacientes não teriam acesso à medicação quando esta disfruta de seu maior potencial(30), tendo acesso somente quando os sintomas já poderiam ser visto como irreversíveis, caracterizando uma típica situação em que o recurso é desperdiçado e nenhum dos envolvidos auferem, daí, benefício.

Cada gestor precisa estar de posse destas informações para tomar as melhores decisões, conforme a realidade da sua Operadora.

Risdiplam

CONITEC:

A Conitec recomendou, em reunião realizada no dia 10 de fevereiro de 2022, a incorporação do Risdiplam no SUS para o tratamento da AME tipo I. Na ocasião, o plenário considerou que a baixa qualidade das evidências científicas é frequente quando se trata de doenças raras e que novos dados de qualidade superior provavelmente nunca existirão.

Considerando-se a AME tipos II e III, a Conitec inicialmente decidiu pela não incorporação do medicamento, em reunião ordinária ocorrida nos dias 6 e 7 de outubro de 2021. Na ocasião, o plenário considerou que, apesar das evidências científicas apresentadas serem de boa qualidade, haveria uma grande incerteza quanto à extensão e precisão dos resultados mais relevantes. Esta recomendação foi, entretanto, parcialmente alterada após consulta pública e, em reunião no dia 10 de fevereiro de 2022, a Agência recomendou a incorporação no SUS para o tratamento da AME tipo II. Para o tipo III, manteve-se a decisão inicial.

Em maio 2021 o Conitec fez uma revisão das indicações para AME tipo II e III e recomendou

- Para pacientes com AME 5q do tipo 2:
  - Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2.
  - Sintomáticos: início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2;
- Até 12 anos de idade no início do tratamento, ou mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores.
- 

ANS:

Conforme parecer técnico nº 01/GEAS/GGRAS/DIPRO/2021, o medicamento pertence à classe terapêutica “outros medicamentos para o tratamento de transtornos do sistema musculoesquelético”, tem apresentação de solução injetável, de uso restrito em hospitais e deve ser administrado por via intratecal. E, em conformidade com a lei 9656, de 1998, tem cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde quando prescrito pelo médico assistente para administração em regime de internação hospitalar, nos planos de segmentação hospitalar e nos planos referência.

É possível, então, a conclusão de que o medicamento não teria cobertura, quando administrado de maneira ambulatorial, antes de a criança demandar cuidados de internação hospitalar. Já sabemos, no entanto, que os melhores resultados, observados nos estudos clínicos(16) e de mundo real(7, 28, 29), acontecem quando o tratamento se dá antes do aparecimento deste sintomas (o que é verdade para qualquer terapia para esta doença). A interpretação da Agência Regulatória, por outro lado, e da qual, obviamente, não se questiona a legitimidade, se dá devido à vigência de uma legislação antiga (de 1998). Seguida à risca, os pacientes não teriam acesso à medicação quando esta disfruta de seu maior potencial(30), tendo acesso somente quando os sintomas já poderiam ser visto como irreversíveis, caracterizando uma típica situação em que o recurso é desperdiçado e nenhum dos envolvidos auferem, daí, benefício.

Cada gestor precisa estar de posse destas informações para tomar as melhores decisões, conforme a realidade da sua Operadora.

Risdiplam

CONITEC:

A Conitec recomendou, em reunião realizada no dia 10 de fevereiro de 2022, a incorporação do Risdiplam no SUS para o tratamento da AME tipo I. Na ocasião, o plenário considerou que a baixa qualidade das evidências científicas é frequente quando se trata de doenças raras e que novos dados de qualidade superior provavelmente nunca existirão.

Considerando-se a AME tipos II e III, a Conitec inicialmente decidiu pela não incorporação do medicamento, em reunião ordinária ocorrida nos dias 6 e 7 de outubro de 2021. Na ocasião, o plenário considerou que, apesar das evidências científicas apresentadas serem de boa qualidade, haveria uma grande incerteza quanto à extensão e precisão dos resultados mais relevantes. Esta recomendação foi, entretanto, parcialmente alterada após consulta pública e, em reunião no dia 10 de fevereiro de 2022, a Agência recomendou a incorporação no SUS para o tratamento da AME tipo II. Para o tipo III, manteve-se a decisão inicial.

Onasemnogene abeparvoveque

CONITEC:

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde aprovou a incorporação do medicamento onasemnogene abeparvovec no Sistema Único de Saúde para o tratamento da AME tipo I. A recomendação é para o uso em crianças com até seis meses de idade, que não estejam em ventilação invasiva por mais de 16 horas por dia, apesar da bula autorizar o uso do tratamento em crianças com até 2 anos de idade.

Avaliação e Condições:

Durante a avaliação, a Conitec considerou os bons resultados apresentados pelo medicamento, que incluem melhorias na respiração, mastigação, deglutição, movimentos da língua, reflexo de vômito e articulação da fala. Contudo, devido às incertezas sobre os benefícios a longo prazo e à segurança do medicamento, assim como o impacto econômico no sistema de saúde, a incorporação foi aprovada com base em um acordo de acesso gerenciado com compartilhamento de risco.

Acordo de Acesso Gerenciado

O acordo prevê um pagamento parcelado, vinculado ao desempenho da terapia. A proposta final inclui um pagamento em cinco anos, com 20% do preço do medicamento sendo pagos anualmente. A fabricante só receberá os pagamentos após o primeiro ano de infusão se a criança atingir certos marcos motores e mantiver esses marcos até o quarto e quinto ano de tratamento.

ANS:

Em reunião realizada no dia 6 de fevereiro de 2023, a Agência Nacional de Saúde Suplementar decidiu, em respeito à lei 14.307, que em seu parágrafo 10º determina que as tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela CONITEC, cuja decisão de incorporação ao SUS já tenha sido publicada, serão incluídas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar no prazo de até 60 (sessenta) dias, por incorporar a tecnologia no seu ROL de procedimentos de cobertura obrigatória pelos planos de saúde.

Desafios e Perspectivas Futuras

O acesso ao tratamento continua sendo um desafio significativo, especialmente em países como o Brasil, onde o custo dessas terapias pode ser proibitivo. É essencial que gestores de saúde desenvolvam estratégias para incluir essas terapias nos planos de saúde, garantindo que os pacientes possam receber o tratamento necessário. Além disso, a pesquisa continua a evoluir, com estudos explorando novas terapias genéticas e combinações de tratamentos para melhorar ainda mais os resultados para os pacientes com AME.

Conclusão

A Atrofia Muscular Espinhal é uma condição complexa com múltiplas facetas que desafiam pacientes, familiares e profissionais de saúde. Com o advento de novas terapias genéticas e a evolução contínua da pesquisa, há esperança de que a qualidade de vida dos afetados pela AME continue a melhorar. É crucial que o sistema de saúde privado brasileiro esteja equipado para fornecer o suporte necessário a esses pacientes, garantindo acesso a diagnósticos precoces e tratamentos avançados.

A incorporação de medicamentos de alto custo no sistema de saúde privado brasileiro exige uma avaliação cuidadosa dos impactos econômicos e clínicos. A seguir, são destacados alguns aspectos chave:

- **Modelos de Pagamento:** A adoção de modelos de pagamento inovadores, como pagamento por desempenho e financiamento compartilhado, pode ajudar a gerenciar o custo elevado desses medicamentos. Por exemplo, acordos de pagamento por desempenho vinculam o pagamento aos resultados clínicos alcançados pelos pacientes, incentivando a eficácia e a eficiência dos tratamentos.
- **Negociação de Preços:** Negociações eficazes entre operadoras de saúde e fabricantes de medicamentos são essenciais para estabelecer preços acessíveis e justos. Essas negociações podem incluir acordos de preço baseados no volume ou na extensão dos benefícios clínicos demonstrados.
- **Avaliação de Custo-Benefício:** As análises de custo-benefício são fundamentais para justificar a incorporação de medicamentos de alto custo. Essas análises devem considerar não apenas os custos diretos do tratamento, mas também os benefícios indiretos, como a redução de hospitalizações, a diminuição da necessidade de cuidados médicos contínuos e a melhoria na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

Além disso, como pudemos extrair, a partir das evidências acima detalhadas, o diagnóstico precoce da AME é um dos pilares para garantir melhores desfechos clínicos, sociais e econômicos para todos os envolvidos no tratamento. Para o paciente, identificar a doença antes do início de sintomas graves permite a administração oportuna de terapias modificadoras da doença, como nusinersena, risdiplam ou onasemnogene abeparvovec a tempo de um melhor controle dos sintomas. Esses tratamentos podem prevenir a progressão da atrofia muscular, preservar marcos motores e melhorar significativamente a qualidade de vida, possibilitando maior autonomia e longevidade.

Para as famílias e cuidadores, o diagnóstico precoce reduz o impacto emocional e físico de lidar com as complicações severas da AME. Uma intervenção antecipada minimiza a dependência de cuidados intensivos e hospitalizações frequentes, permitindo que os cuidadores direcionem suas energias para o suporte emocional e social ao paciente, em vez de enfrentarem desafios contínuos de cuidados paliativos. Do ponto de vista dos financiadores do tratamento, o diagnóstico precoce oferece uma oportunidade ímpar de maximizar o retorno sobre o investimento em terapias de alto custo. Quando iniciado antes da manifestação dos sintomas graves, o tratamento é mais eficaz e pode reduzir custos associados a hospitalizações prolongadas, suporte ventilatório e complicações secundárias. Além disso, ao promover desfechos clínicos positivos, os planos de saúde podem reforçar seu compromisso com a qualidade do atendimento e a satisfação dos beneficiários, fortalecendo sua posição no mercado.

O diagnóstico precoce é, portanto, uma estratégia central para equilibrar os interesses de pacientes, famílias e operadores de saúde, proporcionando benefícios clínicos significativos, suporte emocional e eficiência econômica. A consolidação de políticas de triagem neonatal universal e acesso rápido a exames genéticos é essencial para tornar esse cenário uma realidade, reforçando o compromisso do sistema de saúde com a equidade e a sustentabilidade no tratamento da AME.

Desta forma, é possível traçar a direção de como contribuir para um melhor acesso dos pacientes aos tratamentos que necessitam, mantendo a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar brasileiro.

## Referências

1. Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nature reviews Disease primers*. 2022;8(1):52.
2. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(15).
3. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert review of molecular diagnostics*. 2004;4(1):15-29.
4. Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics*. 2015;12(2):290-302.
5. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51.
6. Grotto S, Cuisset J-M, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 spinal muscular atrophy: further delineation of prenatal and postnatal features in 16 patients. *Journal of neuromuscular diseases*. 2016;3(4):487-95.
7. Audic F, Barnerias C. Spinal muscular atrophy (SMA) type I (Werdnig-Hoffmann disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7s):7s15-7s7.
8. Annoussamy M, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(2):359-73.
9. Souza PVS, Pinto W, Ricarte A, Badia BML, Seneor DD, Teixeira DT, et al. Clinical and radiological profile of patients with spinal muscular atrophy type 4. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):609-19.
10. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forkert R, Wirth B. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 1995;346(8983):1162.
11. Baioni MT, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *Jornal de pediatria*. 2010;86:261-70.
12. Sumner CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):979-89.
13. 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.
14. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, 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;29(11):842-56.
15. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve*. 2023;68(2):157-70.
16. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-32.
17. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):625-35.
18. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):430.
19. Finkel R, Farrar M, Vlodayets D, Zanolati E, Al-Muhaizea M, Nelson L, et al. FP. 24 RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2022;32:S85-S86.
20. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(10):915-23.
21. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2022;21(1):42-52.
22. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nature biotechnology*. 2009;27(1):59-65.

23. Thomsen G, Burghes AH, Hsieh C, Do J, Chu BT, Perry S, et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue. *Nature medicine*. 2021;27(10):1701-11.
24. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1381-9.
25. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284-93.
26. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA neurology*. 2021;78(7):834-41.
27. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):832-41.
28. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: real world data from Hungarian patients. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020;27:37-42.
29. Lavie M, Diamant N, Cahal M, Sadot E, Be'er M, Fattal-Valevski A, et al. Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(1):291-8.
30. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153-61.

## **PAULO SGOBBI**

Médico Neurologista e Professor Afiliado da UNIFESP  
Diretor Médico da PSEG Centro de Pesquisa Clínica



Separata

## Linha de Cuidado – Métodos Contraceptivos para a mulher na Saúde Suplementar

EDIÇÃO ESPECIAL DO JORNAL BRASILEIRO DE AUDITORIA EM SAÚDE

Os métodos contraceptivos são parte essencial dos cuidados com a saúde reprodutiva. Com o desenvolvimento cada vez mais comum de novas tecnologias de cuidado anticoncepcional, é necessário o acompanhamento por meio de uma linha de cuidado que inclua métodos eficazes e adequados às condições da mulher, estabelecendo processos de ativação, acompanhamento assistencial, avaliação de riscos e benefícios, com eficiência para a usuária e a operadora de saúde, evitando dispersões de recursos.

### PROPOSTA

Apresentação de modelo de linha de cuidado de métodos contraceptivos para a mulher a ser aplicado no contexto da saúde suplementar.

Clique na imagem para baixar o material.





Separata

## Anais do II Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM

EDIÇÃO ESPECIAL DO JORNAL BRASILEIRO DE AUDITORIA EM SAÚDE

19 a 21 de outubro de 2023 – Curitiba/PR

ISBN: 978-65-999886-0-8

II Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica – SBAM  
Auditoria Médica em transformação: os desafios da equidade com qualidade

Clique na imagem para baixar o material.

