



**VALEIZE BIONDO DE ALMEIDA**

**A INSERÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS NA TRIAGEM  
NEONATAL PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATROFIA  
MUSCULAR ESPINHAL**

**Cuiabá/MT**

**2024**

**VALEIZE BIONDO DE ALMEIDA**

**A INSERÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS NA TRIAGEM  
NEONATAL PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATROFIA  
MUSCULAR ESPINHAL**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Prof<sup>o</sup> Michell Charlles de Souza Costa

**Cuiabá/MT**

**2024**

**VALEIZE BIONDO DE ALMEIDA**

**A INSERÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS NA TRIAGEM NEONATAL PARA  
DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

---

Professor Orientador: XXXXXXXXXX  
Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Professor (a) Avaliador (a):  
Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Professor (a) Avaliador (a): Prof.  
Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Profª. Me. Laura Marina S. Maia de Athayde  
Coordenador do Curso de Biomedicina  
FASIPE - Faculdade CPA

**Cuiabá- MT  
2024**

## APÊNDICE V

### PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu \_\_\_\_\_, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “ \_\_\_\_\_ ” de autoria do(a) Graduando(a), \_\_\_\_\_, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT,        de    de 2024.

---

Assinatura do Orientador

## **DEDICO**

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso a todos os meus professores, ao orientador do trabalho, aos meus familiares e todos aqueles que de certa forma contribuíram para a realização deste projeto.

## **AGRADEÇO**

A Deus, pela minha vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados até aqui.

Ao meu marido, que ao longo desses meses me deu força e apoio para vencer essa etapa da vida acadêmica.

A minha filha, por ter dado sentido a minha vida e mostrado que eu era capaz sim de realizar todos os meus sonhos.

Aos meus familiares, que me incentivaram e ajudaram na logística do dia a dia, para que eu me dedicasse a faculdade e a realização deste trabalho.

Aos meus professores e ao meu orientador, pela dedicação, paciência, conhecimento que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

## **EPÍGRAFE**

“Alimente sua fé e todos os seus medos  
morrerão de fome”

**VALEIZE BIONDO DE ALMEIDA, A INSERÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS NA TRIAGEM NEONATAL PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL**, 2024. 34 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIFE- Faculdade de CPA.

## **RESUMO**

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença hereditária no qual se tem a degeneração dos neurônios motores medulares, essa degeneração é devido a redução nos níveis da proteína Survival Motor Neuron (SMN), que é necessária para a sobrevivência do neurônio motor, sendo está localizada no cromossomo cinco. Esta subdividida em cinco tipo: tipo 0 menos frequente, porém, mais grave; tipo 1: mais frequente e mais severa; tipo 2: uma forma branda, porém com necessidade de cuidados especiais; tipo 3 e 4: é uma forma branda da doença onde o indivíduo tem uma perspectiva de vida maior que nos outros tipos. É de difícil diagnóstico, por ser uma doença silenciosa. Seu tratamento é realizado com medicamentos e terapias ocupacionais realizada por uma equipe multidisciplinar. Devido à gravidade da doença é importante a inserção de exames laboratoriais para diagnóstico da AME na triagem neonatal, pois ao realizar precocemente o diagnóstico o portador da doença passa a ter uma perspectiva de vida normal ao realizar o tratamento. O objetivo deste trabalho é destacar a importância do diagnóstico e a inserção dos exames na triagem neonatal, conhecer a fisiopatologia da doença e sua divisão, ressaltar a perspectiva de vida do portador da AME e descrever quais exames são realizados para o diagnóstico. Este trabalho é uma revisão de literatura de carácter descritivo, exploratório e qualitativo. Foram utilizados com base de dados: (SciELO), (PubMed), Google Acadêmico e sites científicos. Como critério de inclusão a utilização de artigos científicos, publicados em português e inglês entre os anos de 2010 e 2023. Conclui-se que quanto mais precocemente for realizado o diagnóstico da AME, mais perspectiva de vida esse portador terá.

**Palavras-chave:** Atrofia Muscular Espinhal; Diagnóstico da Atrofia Muscular Espinhal; Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal.

VALEIZE BIONDO DE ALMEIDA, THE INSERTION OF LABORATORY EXAMINATIONS IN NEONATAL SCREENING FOR EARLY DIAGNOSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY, 2024. 34 pages. Course Completion Monograph - FASIPE - Faculty of CPA.

## ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a hereditary disease in which there is degeneration of spinal motor neurons. This degeneration is due to a reduction in the levels of the protein Survival Motor Neuron (SMN), which is necessary for the survival of the motor neuron, being It is located on chromosome five. It is subdivided into five types: Type 0, less frequent but more severe; type 1: more frequent and more severe; type 2: a mild form but requires special care; Types 3 and 4: this is a mild form of the disease where the individual has a smaller outlook on life than in other types. It is difficult to diagnose, as it is a silent disease. Its treatment is carried out with medications and occupational therapies carried out by a multidisciplinary team. Due to the severity of the disease, it is important to include laboratory tests to diagnose SMA in neonatal screening, as by carrying out an early diagnosis, those with the disease will have a normal life perspective when undergoing treatment. The objective of this work is to highlight the importance of diagnosis and the inclusion of exams in neonatal screening. Know the pathophysiology of the disease and its division, highlight the life perspective of SMA sufferers. Describe which tests are performed for diagnosis. This work is a literature review of a descriptive, exploratory and qualitative nature. Databases were used: (SciELO), (PubMed), Google Scholar and scientific websites. As an inclusion criterion, the use of scientific articles, published in Portuguese and English between the years 2010 and 2023. It is concluded that the earlier the diagnosis of SMA is made, the more perspective this person will have in life.

**Keywords:** Spinal Muscular Atrophy; Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy; Treatment of Spinal Muscular Atroph

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Linha do tempo da Atrofia Muscular Espinhal.....   | 17 |
| Figura 2: Ilustração representando a diferença entre o músculo de pessoas sem AME e em pessoas com AME ..... | 18 |
| Figura 3: Genótipo de indivíduos não-afetados e afetados pela AME .....                                      | 20 |
| Figura 4: Esquema ilustrativo da produção de proteína SMN .....  | 23 |
| Figura 5: Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q .....   | 25 |
| Figura 6: Padrão de herança de pais portadores do gene SMN1 .....  | 25 |
| Figura 7: Representação esquemática do mecanismos de ação do nusinersena .....                               | 28 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Óbitos por Atrofia Muscular Espinhal Segundo Região .....                            | 19 |
| Tabela 2 – Classificações clínicas da atrofia muscular espinhal<br>e suas características..... | 23 |
| Tabela 3: Custo por paciente em tratamento com, Spiranza .....                                 | 29 |

## **LISTA DE SIGLAS**

AME – Atrofia Muscular Espinhal

SMN – Survival Motor Neuron

INAME – Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal

SUS – Sistema Único de Saúde

CID – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

MLPA - Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification

PCR - Polymerase Chain Reaction

NGA - Next Generation Sequencing

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>13</b> |
| 1.1 Objetivos .....   | 14        |
| 1.1.1 Geral .....   | 14        |
| 1.1.2 Específicos .....   | 15        |
| <b>2. METODOLOGIA .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                                       | <b>17</b> |
| 3.1 Atrofia Muscular Espinhal (AME): contextualização e epidemiologia ..... | 17        |
| 3.2 Aspectos genéticos e moleculares .....                                  | 20        |
| 3.3 Aspectos clínicos: classificações da AME .....                          | 21        |
| 3.4 Diagnóstico clínico e laboratorial .....                                | 24        |
| 3.5 Inserção de exames laboratoriais na triagem neonatal .....              | 26        |
| 3.6 Tratamento e desafios terapêuticos .....                                | 27        |
| <b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>   | <b>31</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>32</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença hereditária no qual se tem a degeneração dos neurônios motores medulares, essa degeneração é devido a redução nos níveis da proteína Survival Motor Neuron (SMN), que é necessária para a sobrevivência do neurônio motor, sendo está localizada no cromossomo cinco. A maioria dos neurônios motores estão localizados na medula espinhal onde controlam o movimento muscular, portanto a doença AME causa atrofia e fraqueza do músculo. A doença repercute a nível de vários órgãos e sistemas, envolvendo sistema respiratório, osteoarticular e gastrointestinal (BAIONI e AMBIEL, 2010; PIRES et al; 2011).

A AME é uma doença considerada rara, que afeta 1 a cada 10.000 bebês nascidos no mundo. Contudo, possui grande impacto social, pois é a principal causa genética de mortalidade infantil (BAIONI e AMBIEL, 2010). Neurologista e membro do Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal (INAME), Edmar Zanoteli estima entre 260 e 470 casos da AME anualmente no Brasil e diz que mais de 50% dos casos são da forma mais grave da doença e que 90% das crianças não sobrevivem ou se tornam dependentes de ventilação mecânica para respirar (AMB, 2021).

A doença é dividida em cinco tipos que se diferenciam pela gravidade dos sintomas e a idade que esses sintomas iniciam. Sendo subdivididas em: Tipo 0, que é o tipo mais grave com sintomas ainda na gestação descoberto no pré-natal, geralmente os bebês não sobrevivem além dos seis meses de vida; o Tipo I é o mais frequente e o segundo mais grave, os sintomas geralmente tem início no nascimento ou até os seis meses de vida, onde começa a dificuldade de realizar as funções básicas, respirar e se alimentar; no Tipo II, os sintomas geralmente aparecem entre os seis meses e dezoito meses de vida, nesse tipo a criança não anda de forma independente mais tem algumas funções motoras, que podem se perder ao longo da vida; o Tipo III é uma forma branda da doença, os sintomas aparecem após os dezoito meses de vida e tem perspectiva de vida normal, porém pode vir a precisar de uso de cadeiras de roda; o Tipo IV é

a forma mais leve da doença e mais rara, no qual o paciente irá apresentar sintomas na vida adulta e tem perspectiva de vida normal (FERNANDES et al; 2022; DE SOUSA et al; 2021).

A AME é de difícil diagnóstico, é observado primeiro as dificuldades clínicas, pré-disposição hereditária e após isso, para confirmar o diagnóstico é realizado o teste genético molecular no bebê, esse exame detecta a ausência da proteína do gene SMN1, e se caso houver uma predisposição do casal de ter filhos com AME, pode ser realizado o exame anatomopatológico ainda na gestação. Por ser uma doença degenerativa e evoluir progressivamente, a rapidez no diagnóstico é imprescindível para que o portador da AME tenha uma perspectiva de vida maior (DE SOUSA et al., 2021). A inclusão do exame diagnóstico na triagem neonatal, facilitaria o diagnóstico precoce, assim, o portador de AME começaria o tratamento com os medicamentos e utilizaria terapias alternativas ao nascer. O exame de análise molecular para diagnóstico da AME não é lei federal e sim estadual, portanto cada estado é responsável por incluir ou não esse exame molecular na triagem neonatal (BAIONI e AMBIEL, 2010).

Pelo fato de estarmos diante de uma patologia neurodegenerativa progressiva, a AME necessita de vários cuidados especiais, que podem estacionar o progresso da doença e prolongar a vida do indivíduo. Esse tratamento envolve terapias alternativas para fortalecimento muscular e o uso dos fármacos como o Spinraza®, Risdiplam® e Zolgensma® são os medicamentos autorizados no Brasil e incluso no Sistema Único de Saúde (SUS) para a AME tipo 1, por ser a mais frequente e a forma mais grave da doença. (CAETANO, HAUEGEN, CASTRO, 2019; BRASIL, 2022).

As informações citadas acima trazem a importância da inserção de exames laboratoriais para diagnóstico da AME na triagem neonatal, pois ao realizar precocemente o diagnóstico o portador da doença passa a ter uma perspectiva de vida normal ao realizar o tratamento. Diante disso, este estudo tem como objetivo destacar a importância do diagnóstico e a inserção dos exames na triagem neonatal, conhecer a fisiopatologia da doença e sua divisão, ressaltar a perspectiva de vida do portador da AME e descrever quais exames são realizados para o diagnóstico.

## 2. METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão de literatura de carácter descritivo, exploratório e qualitativo. Para sua elaboração foram pesquisados artigos, teses e dissertações, utilizando as bases de dado: Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), Google Acadêmico e sites científicos. Os descritores utilizados para pesquisa foram: Atrofia Muscular Espinhal, diagnóstico e tratamento.

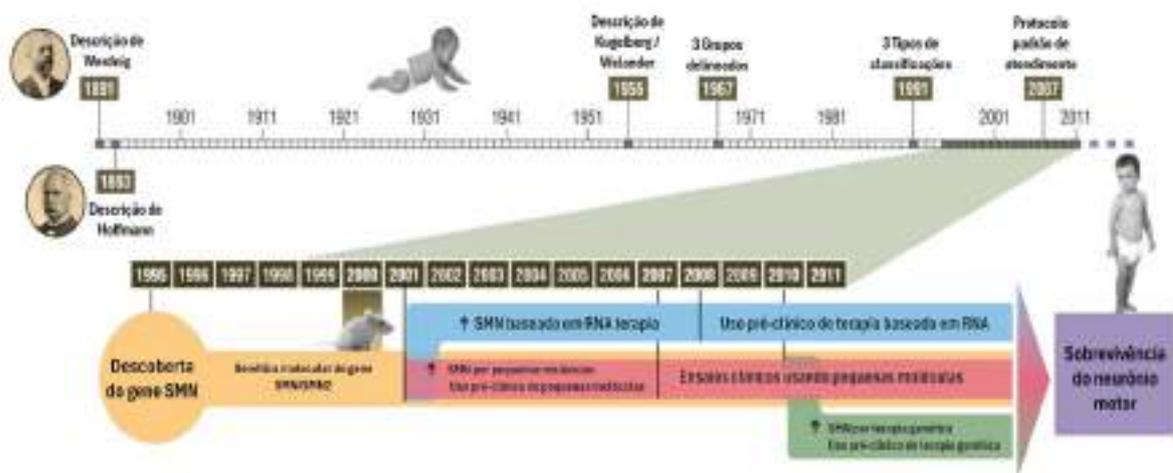
Como critério de inclusão, definiu-se a utilização de artigos científicos completos de acesso livre, publicados em português e inglês entre os anos de 2010 e 2023. Como critério de exclusão foram descartados artigos não disponíveis na íntegra, fora do período pré-definido ou sem consonância com a temática do estudo. Ao final da pesquisa e seleção, foram encontrados 6.580 artigos relacionados com título deste estudo, no qual 22 integraram esta revisão bibliográfica. Além disso, o presente estudo respeitou todos os aspectos éticos relacionados a estudos científicos, de acordo com a resolução vigente CNS 466/2013 para uso de dados secundários.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Atrofia Muscular Espinhal (AME): contextualização e epidemiologia

O termo amiotrofia espinhal progressiva foi usado pela primeira vez pelo neurologista alemão Johann Hoffmann em 1893. O tipo infantil da AME foi descrito pelo neurologista austríaco Guido Werdnig em 1891. O tipo juvenil da AME recebeu o nome dos neurologistas suecos Lisa Welande e Erik Kugelberg, que diferenciaram a doença das distrofias musculares em 1956 (Figura 1) (KOLB e KISSEL, 2011).

**Figura 1:** Linha do tempo da Atrofia Muscular Espinhal



Fonte: (KOLB e KISSEL; 2011)

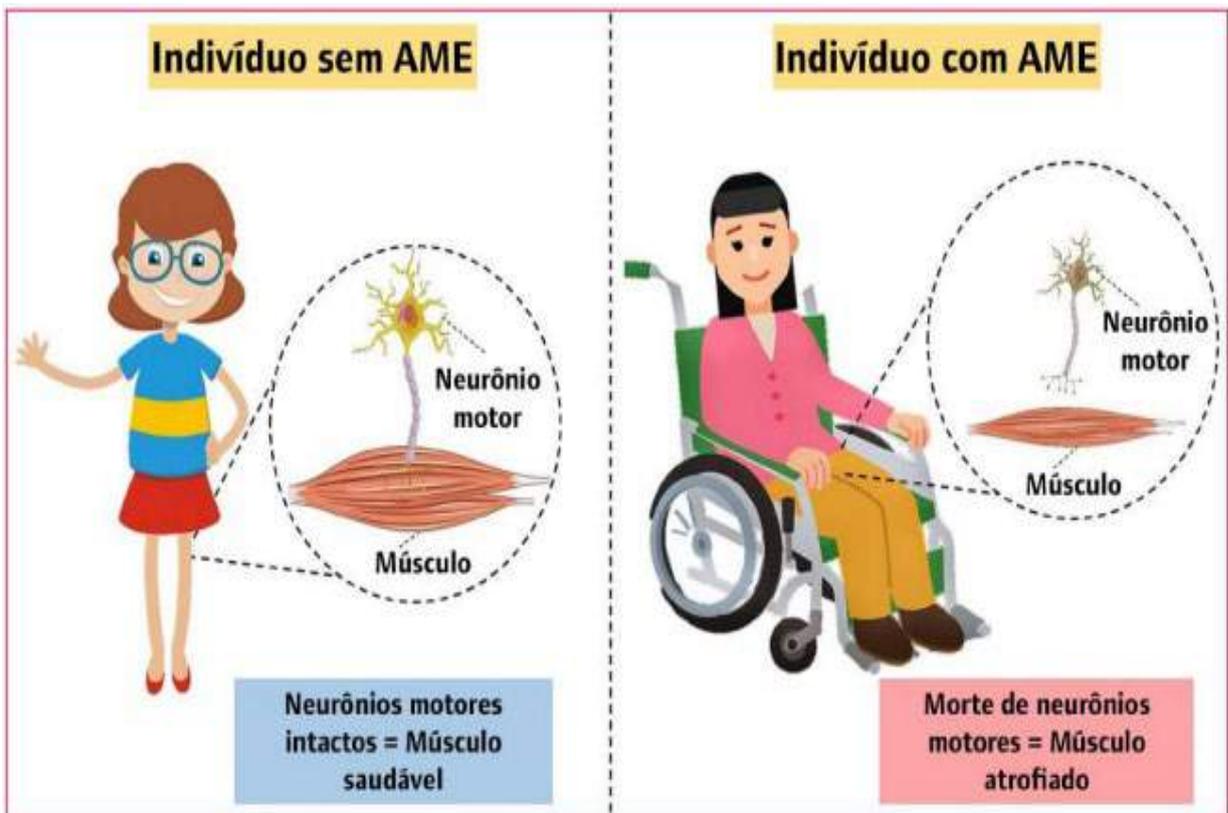
A AME, é uma CID 10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde que é publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e visa

padronizar a codificação de doenças e outros problemas relacionados à saúde) (VALERIANO, 2022).

A AME é uma doença degenerativa, considerada rara e transmitida geneticamente, que atinge o neurônio motor (figura 2), a maioria dos neurônios motores estão localizados na medula espinhal onde controlam o movimento muscular, e pode acometer ambos os sexos (VALERIANO, 2022).

A AME interfere mais especificamente na capacidade do corpo de fabricar a proteína Survival Motor Neuron (SMN) que é de suma importância para a sobrevivência e manutenção dos neurônios motores, que são responsáveis por respirar, engolir, piscar e se mover como um todo. Essa interferência se dá pela alteração do gene SMN1, uma réplica quase perfeita de gene, o SMN2, que dirá qual tipo e gravidade que o indivíduo com AME terá. A AME Tipo I é dada pela ausência do gene SMN1, a AME Tipo II é dada pela ausência do gene cópia o (SMN2) e uma conversão genica, a AME Tipo III se dá pela conversão em ambos cromossomos dos dois genes SMN 1 e SMN2 (VALERIANO, 2022).

**Figura 2.** Ilustração representando a diferença entre o músculo de pessoas sem AME 5q e em pessoas com AME



Fonte: (COSTA et al; 2021)

A AME afeta 1 a cada 10.000 bebês nascidos no mundo. Contudo, possui grande impacto social, pois é a principal causa genética de mortalidade infantil, tendo isso como base, torna-se lógico o caráter de urgência no diagnóstico precoce, para que a equipe médica se antecipe antes da evolução da doença, dimensionando assim uma forma mais concreta da extensão de possíveis sequelas (BAIONI e AMBIEL, 2010; VALERIANO, 2022).

O Neurologista e membro do Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal (INAME), Edmar Zanoteli estima que há 260 e 470 casos da AME anualmente no Brasil e diz que mais de 50% dos casos são da forma mais grave da doença e que 90% das crianças não sobrevivem ou se tornam dependentes de ventilação mecânica para respirar (AMB, Grupo MBE, 2021). Devido ao aumento populacional e um maior acesso a um pré-natal digno, a quantidade de casos relatados aumentou e a quantidade de morte em consequência da Atrofia Muscular Espinhal também tem aumentado (VALERIANO, 2022).

No Brasil as estatísticas são mais alarmantes, no mesmo período de 1996 a 2019, morreram 20.466 vítimas de CID 10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) (tabela 1) (VALERIANO, 2022).

**Tabela 1:** Óbitos por CID-10: Doença do sistema nervoso, AME e síndromes correlatas, Segundo Região no ano de 1996 a 2019

| REGIÃO       | NÚMERO DE CASOS |
|--------------|-----------------|
| Norte        | 620             |
| Nordeste     | 3.172           |
| Centro-oeste | 1.508           |
| Sudeste      | 11.214          |
| Sul          | 3.952           |
| Total        | 20.466          |

Fonte: (VALERIANO; 2022)

Não se sabe ao certo quais fatores são responsáveis por essas alterações genética, porém algumas situações de risco podem estar correlacionadas tais como condições socioeconômicas, culturais e hábitos de vida, em casos de doenças congênitas adquiridas como a AME, pode ter

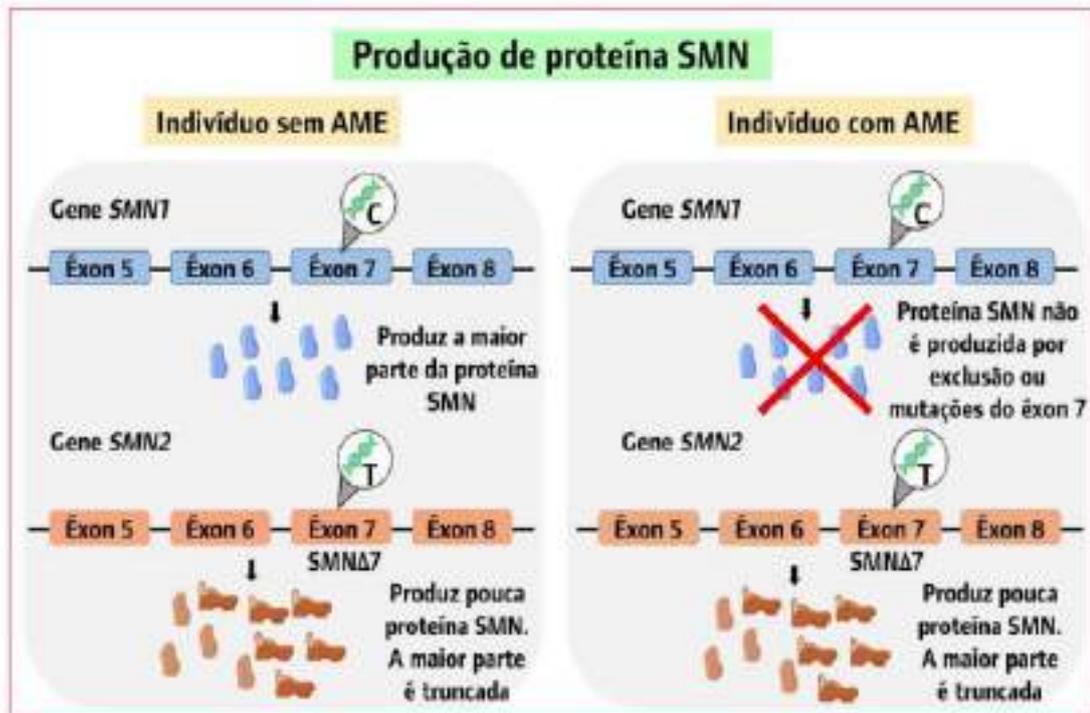
associações com circunstâncias gestacionais, do parto e no pós-parto durante o desenvolvimento da criança (MENDES et al; 2022). Mesmo com todos os estudos já realizados, e avanços terapêuticos é possível que em um futuro próximo a AME possa ser tratada com mais eficiência, para pacientes pré-sintomáticos, diagnosticados precocemente, e até a interrupção do progresso da fraqueza muscular (BAIONI e AMBIEL, 2010).

### **3.2 Aspectos genéticos e moleculares**

A AME é determinada por alterações no gene SMN1 e SMN2, localizados no cromossomo 5q, os quais são responsáveis pela produção da proteína Survival Motor Neuron (SMN), a proteína é responsável pela manutenção e sobrevivência dos neurônios motores (COSTA, et al. 2021)

Em um indivíduo sem a doença, o gene SMN1 e SMN2 é capaz de produzir 100% da sua proteína SMN necessária para a manutenção e sobrevivência dos neurônios motores. Em um indivíduo com AME, sendo ele de qualquer tipo, ocorre a ausência de produção de proteína SMN, originada pela deleção do gene SMN1, que está localizada próxima da região cromossômica chamada telômeros. Os genes SMN1 e SMN2 são genes de uma mesma espécie, resultado de uma duplicação gênica, porém, apenas as mutações do gene SMN1 são responsáveis pelo desenvolvimento da AME, caso o indivíduo tenha a deleção do gene SMN1, tendo zero cópia o indivíduo tem a confirmação gênica de AME 5q, no caso do gene SMN2, está localizado em uma posição mais centromérica em relação ao gene SMN1, ele é responsável por classificar a gravidade e qual tipo o portador de AME, irá depender se ele continua produzindo da sua forma normal dando a maior gravidade ou se consegue fazer uma conversão gênica produzindo um pouco mais de proteína SMN deixando essa gravidade mais branda a cada conversão gênica. A diferença entre os dois genes é apenas cinco nucleotídeos. Desses diferentes nucleotídeos está a troca de Citosina (C) para Timina (T) no éxon 7 (figura 3), (MENDONÇA, 2023).

**Figura 3.** Esquema ilustrativo da produção de proteína SMN



Fonte: (Costa et al., 2021)

### 3.3 Aspectos clínicos: classificações da AME

A AME é subdividida em cinco tipos caracterizando a gravidade dos sintomas e a idade que esses sintomas se iniciam. A doença é de origem autossômica genética recessiva e pode acometer ambos os sexos (DOS SANTOS, 2024).

A Tipo 0, é o tipo mais grave com sintomas ainda na gestação descoberto no pré-natal, geralmente os bebês não sobrevivem após o nascimento ou além dos seis meses de vida, essa classificação tem como sintomas perda de funções motoras simples, tais como menos movimento do feto dentro do útero, fraqueza grave dos membros superiores e inferiores, falta de reflexo, paralisia facial e deficiência no coração, são verificadas ainda durante a gestação por meio de ultrassonografia, insuficiência respiratória grave e deformidades nas articulações são verificadas ao nascer. Nas últimas literaturas a AME tipo 0 se fundiu a AME do tipo I, sendo conhecida somente como Tipo I (DOS SANTOS, 2024).

A Tipo I é também conhecida como Werdnig-Hoffman ou AME aguda é a mais severa dentre os tipos sendo responsável por cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com AME, e com mais de 90% desses pacientes vindo a óbito. É caracterizada por se manifestar precocemente antes dos 6 meses de vida, e tem a perspectiva de vida menor que 2 anos. A

criança diagnosticada com tipo I tem pouco controle da cabeça, não senta sem apoio, tem choro fraco, dificuldade de glutinar e mamar, levando a uma baixa nutrição e crescimento lento da criança, problemas respiratórios decorrentes de broncoaspiração, fraqueza grave dos membros superiores e inferiores. Essas características e sintomas se dá pela deleção total da proteína SMN responsável pela sobrevivência e manutenção dos neurônios motores, produzida pelo gene SMN 1 (Figura 4). Apesar dessa criança não ter uma perspectiva de vida além dos 2 anos, com a melhora dos tratamentos clínicos e medicamentosos, tem se observado um aumento de sobrevivência destes portadores (AMB, Grupo MBE, 2021; BAIONI e AMBIEL, 2010).

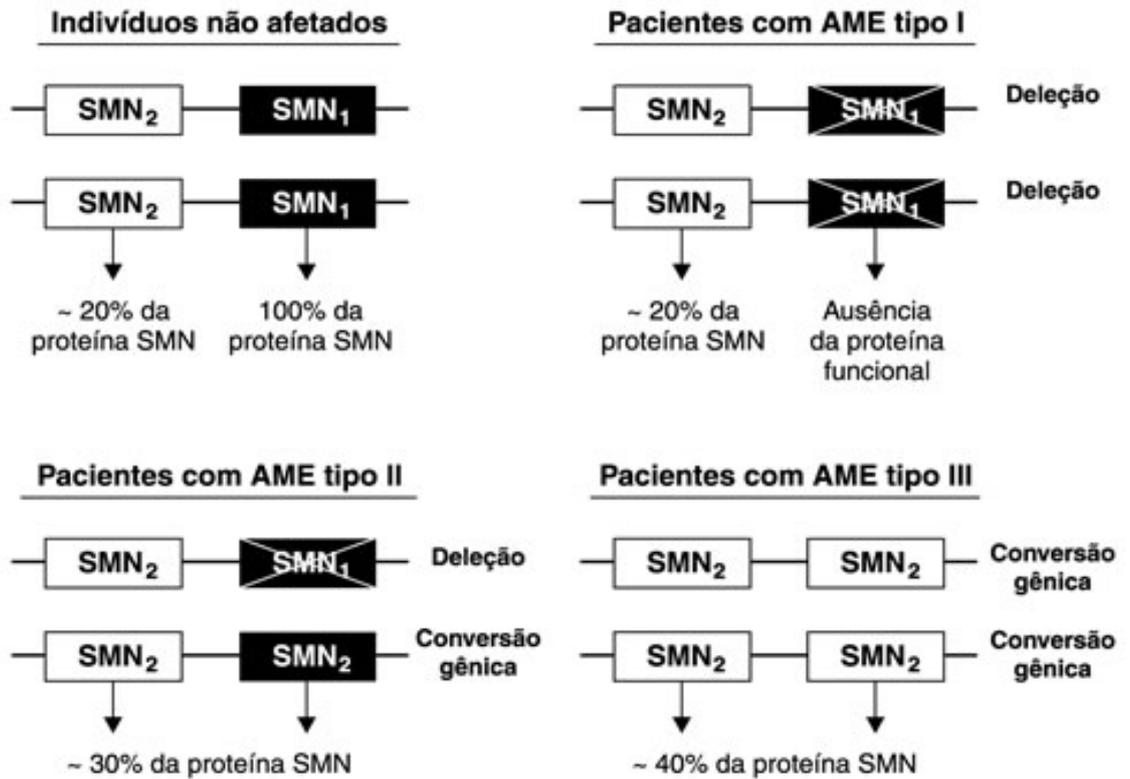
A Tipo II é conhecida também por AME crônica, e os sintomas aparecerem entre 7 e 18 meses de idade. Os pacientes alcançam a capacidade de sentar sem apoio e sem ser posicionado, já outros somente quando são posicionados, alguns pacientes com melhor condicionamento ficam de pé quando apoiados, porém, não adquirem a capacidade de andar independentemente. Esse paciente apresenta fraqueza bulbar, que tem a função de coletar informação sobre pressão arterial e iniciar uma resposta autonômica, combinada com a dificuldade de engolir levando o paciente a baixo ganho de peso, também podem ter dificuldades de tossir e retirar secreção da traqueia, ter tremores, ter escoliose e contratura muscular com o passar dos anos. Este paciente tem uma perspectiva de vida mais longa entre 10 a 40 anos. O portador da AME tipo II tem apenas ~30% da proteína SMN produzida pelos genes SMN1 e SMN2 (Figura 4), atuando na sobrevivência e manutenção dos neurônios motores (D'AMIGO, et al, 2011; BAIONI e AMBIEL, 2010).

A Tipo III, é conhecida também como AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander. O portador tem a característica de conseguir andar independentemente, e tem expectativa de vida indefinida e os sintomas aparecerem após os 18 meses de idade, entretanto, a idade que inicia os sintomas varia de paciente para paciente. De acordo com estudos, a AME Tipo III é subdividida em AME Tipo IIIa em que o aparecimento da doença se dá antes dos 3 anos de vida e AME Tipo IIIb em que o aparecimento da doença se dá após os 3 anos de idade. O que difere as duas é a preservação da capacidade de andar, sendo que a tipo IIIa perde essa capacidade aos 20 anos e a tipo IIIb preserva essa capacidade de andar pra vida toda. A AME do Tipo III, o portador pode desenvolver escoliose, tem dificuldade de tossir, engolir, fraqueza e atrofia muscular dos membros inferiores da posição proximal, hipotonia, arreflexia tendínea profunda, ocorre disfunção bulbar mínima e tardia ou hipoventilação noturna, porém os sintomas são menos frequente que os pacientes com AME tipo II. O portador da AME tipo III tem apenas

~40% da proteína SMN produzida pelos genes SMN1 e SMN2 (Figura 3), (D'AMIGO et al, 2011; BAIONI e AMBIEL, 2010).

A Tipo IV, é o tipo mais brando da doença, os sintomas surgem depois dos 20 anos de idade, porém, existe alguns estudiosos que descrevem que ela se desenvolve após os 10 anos de idade, enquanto outros relatam que os sintomas aparecem por volta dos 30 anos de idade. Os danos causados nos neurônios é pequeno, causando pouca perda motora e não ocorre prejuízos na deglutição ou no sistema respiratório. O curso da AME Tipo IV geralmente é progressivamente lento, deixando esse paciente andar normalmente e possuir uma perspectiva de vida normal diferente dos demais tipos (D'AMIGO et al, 2011; BAIONI e AMBIEL, 2010).

**Figura 4.** Genótipo de indivíduos não-afetados e afetados pela AME



Fonte: (BAIONI e AMBIEL, 2010).

Na tabela 2 a seguir, pode-se observar o Tipo de AME, qual o início da doença, a sobrevivência do paciente, o prejuízo motor, sinais e sintomas e a frequência de casos de AME, de uma forma mais simplificada (Mendonça e UC, 2020).

**Tabela 2** – Classificações clínicas da atrofia muscular espinhal e suas características.

| TIPO | INÍCIO    | SMM2        | SOBREVIDA | SINAL MOTOR                     | SINAIS  | FREQUÊNCIA |
|------|-----------|-------------|-----------|---------------------------------|---|------------|
| 0    | Pré-natal | 1           | Semanas   | Nenhum                          | Falência respiratória, diplegia facial e artrogripose       | 60         |
| I    | 1-5 m     | 2           | <2 anos   | Não senta sem apoio             | Fasciculações de língua, respiração paradoxal, sucção débil |            |
| II   | 6-18 m    | 3           | >2 anos   | Senta sem apoio<br>Não deambula | Escoliose, polimioclonus                                    | 27         |
| III  | >18 m     | 3 ou 4      | Normal    | Deambula                        | Sinal de Gowers, Polimioclonu                               | 12         |
| IV   | >18 anos  | 4 (ou mais) | Normal    | Normal                          |   | 1          |

Fonte: (VALERIANO, 2022)

### 3.4 Diagnóstico clínico e laboratorial

Por ser uma desordem neurológica de baixa incidência o diagnóstico da AME é difícil, portanto, a rapidez do diagnóstico é imprescindível. Os sinais e sintomas característicos da AME são hipotonia, paresia, arreflexia e miofasciculações e devem ser avaliados com cautela para não confundir com outras neuropatologias, mas nem todos os aspectos aqui descritos estarão presentes em conjunto no paciente, visto que variam de acordo com o estágio da doença e do tipo da AME (BAIONI E AMBIEL, 2010).

O diagnóstico da AME pode ser detectado pelos seguintes exames:

O Teste Genético para diagnóstico de AME está incluso no teste da bochechinha, que foi criado para investigar alterações em cromossomos, proteínas ou genes de um indivíduo. Quando nocivas, há chances de evolução para doenças graves, por isso, devem ser investigados quando há suspeita, o teste pode ser realizado a partir de células da mucosa oral, sendo usado o swab para realização, o teste é minimamente invasivo e indolor, é uma triagem neonatal genética com intuito de avaliar e diagnosticar o risco para mais de 300 doenças genéticas da

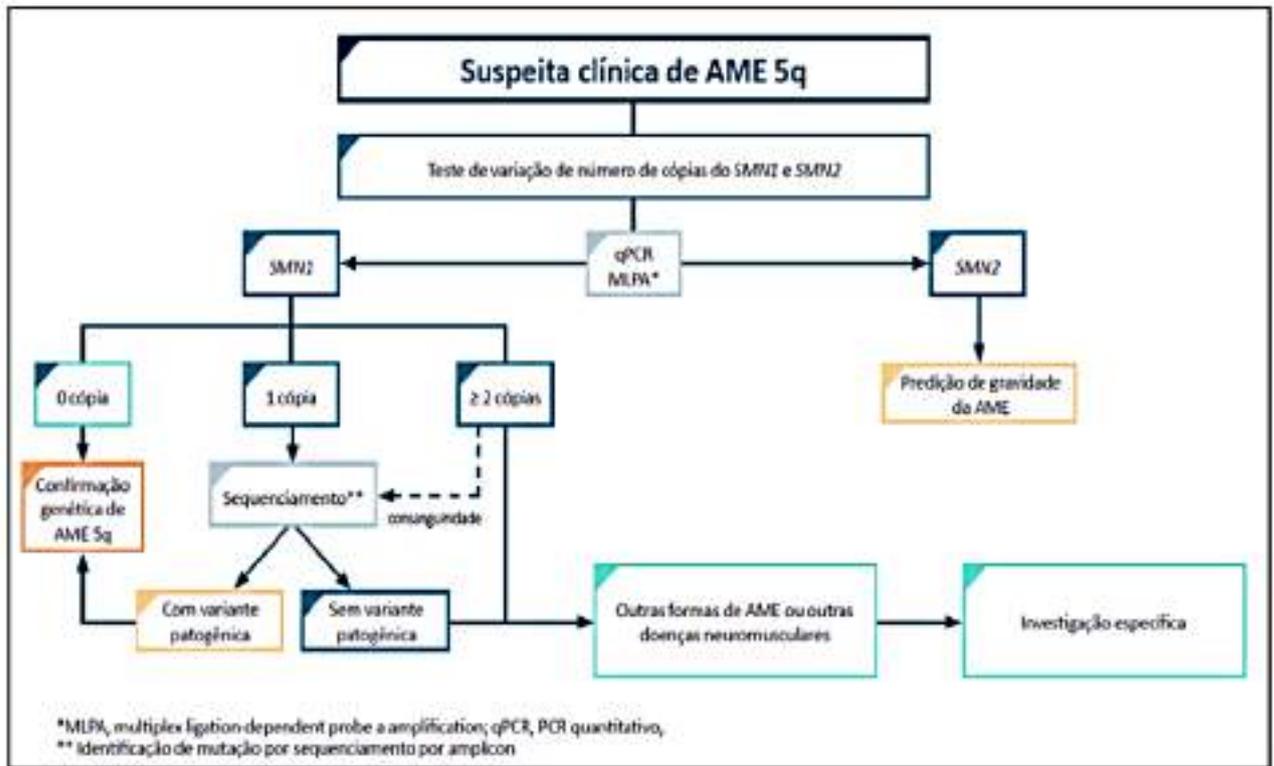
primeira infância, graves, porém tratáveis. É recomendado que se realize o teste no primeiro mês até 1 ano de vida do bebê, assintomática ou sintomáticas, pois as doenças analisadas no teste se manifestam nos primeiros meses do bebê, porém, não está incluso no rol de exames liberados pelo SUS somente nas redes particulares, é o teste mais preciso para diagnóstico da AME, sendo o exame padrão ouro, poderia ser o único a ser realizado, por ter o espectro de deleção uniforme de mutação, e conseguir detectar por análise molecular a deleção do éxon 7 do gene SMN1. Caso o paciente seja portador da AME diagnosticada pelo teste genético, os métodos mais utilizados para quantificar quantas cópias de gene SMN1 e SMN2, são Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA), Polymerase Chain Reaction (PCR) e Next Generation Sequencing (NGS) esses métodos são responsáveis por classificar a gravidade e qual tipo o portador de AME terá (Figura 5), (MERCURI et al, 2018).

O Aconselhamento/Rastreamento genético é um processo que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência e/ou recidiva de uma doença genética em uma família. Por ser uma doença herdada por meio de herança autossômica recessiva e ser silenciosa, o aconselhamento genético deve ser feito para que caso os pais sejam portadores do gene da AME, eles possam saber que se tem 50% de chance de não terem filhos com AME, porém, serem também portadores do gene, 25% de possuírem AME e 25% de não ter AME e não ser portadores do gene (Figura 6), para assim, decidirem se irão ter filhos de forma natural ou se irão realizar fertilização *in vitro* para conseguir realizar a análise genética do embrião antes de sua transferência ao útero materno (AMB, Grupo MBE, 2021).

O teste de compatibilidade genética são painéis genéticos que avaliam a presença de mutações em genes associados a doenças recessivas, em casais que pretendem ter filhos. Para ser afetado por uma doença recessiva, o indivíduo precisa herdar uma cópia mutada do gene de ambos os pais, esse teste pode ser realizado dentro de uma consulta com médico Geneticista (DO NASCIMENTO ARAÚJO et al, 2019).

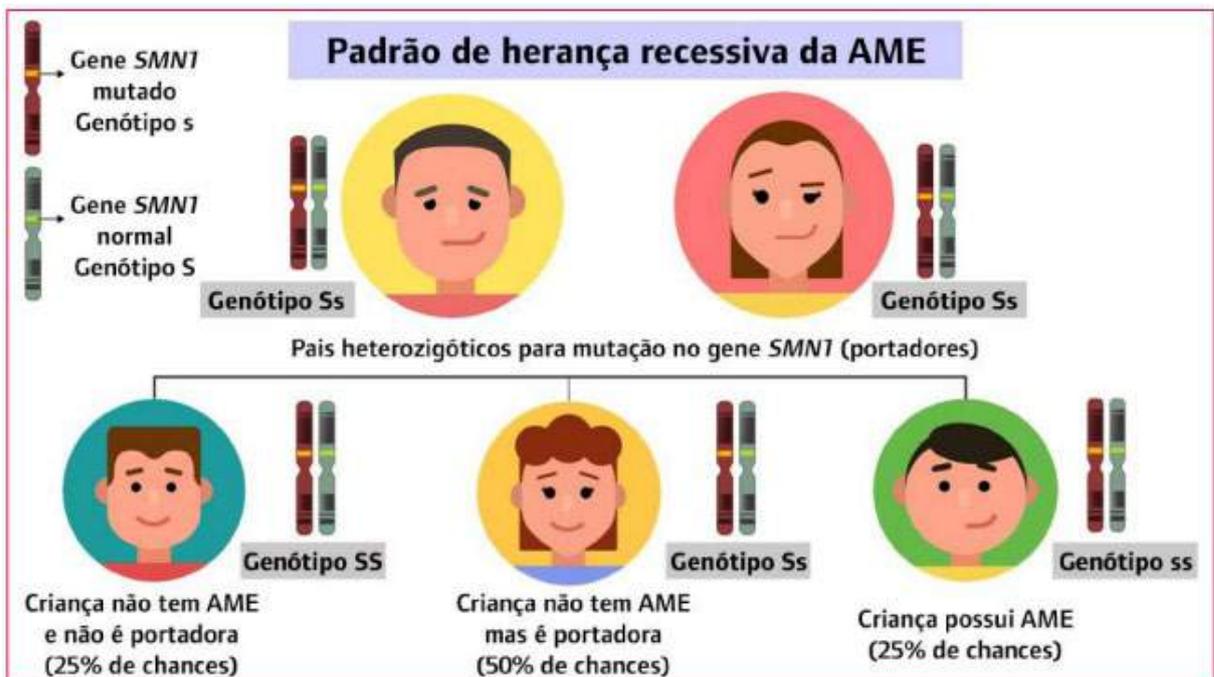
O Exame anatomopatológico é realizado ainda na gestação por amniocentese, é indicado para detectar problemas de saúde no bebê ainda dentro da placenta, realizado no segundo trimestre de gestação. Consiste em analisar as células fetais do líquido amniótico, da placenta ou até do sangue fetal, porém, é um exame de âmbito invasivo que pode gerar problemas para o bebê ou até mesmo para mãe (BAIONI e AMBIEL, 2010).

Figura 5. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q.



Fonte: (BRASIL, 2023)

Figura 6: Padrão de herança de pais portadores do gene SMN1



Fonte: (COSTA et al., 2021)

A Dosagem de creatinofosfoquinase é uma enzima encontrada na membrana mitocondrial e citoplasma de miócitos que atua no metabolismo energético. Quando elevada pode ser um marcador de infarto do miocárdio, miocardite, hipertermia e distrofia muscular auxiliando no diagnóstico e no acompanhamento de doenças musculares como a AME (ALVES, et al, 2019).

Existem outros exames complementares que podem ser utilizados no diagnóstico da AME como Eletromiografia e Biópsia.

A Eletromiografia que consegue distinguir se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção, mioneural ou da fibra muscular (AMB, 2021).

A Biópsia muscular que identifica alterações musculares, como presença de fibras musculares atroficas, hipertróficas ou agrupamentos de tipos de fibras (AMB, 2021).

Devido ao sucesso dos tratamentos que alteram o curso da doença, a AME foi incluída na lista de exames triadas em recém-nascidos nos Estados Unidos, mas, no Brasil somente o Teste do Pezinho está no Rol do SUS, por não estar no cronograma de exames liberados pelo SUS o teste da bochechinha passa a ser uma limitação para algumas classes sociais, por ter um custo considerável (KOK, 2021).

### **3.5 Inserção de exames laboratoriais na triagem neonatal:**

Mesmo ainda existindo incompreensões relacionadas a AME, que precisam ser estudadas e solucionadas, os estudos realizados até o momento revelam que com o avanço terapêutico (medicamento) juntamente com a equipe multidisciplinar, a doença pode ser tratada com uma maior eficácia. Pacientes diagnosticados precocemente e tratado devidamente pode ter uma melhor qualidade de vida estacionando o avanço da doença ainda no início sem danificar os neurônios. Logo, o diagnóstico precoce é imprescindível para o portador, o exame de rastreamento genético que está incluso no teste da “bochechinha” deveria ser realizado juntamente com o teste do pezinho que é realizado entre o 3º e o 7º dias de vida do bebe, não é a realidade do Brasil, pois não está no rol de exames fornecidos pelo SUS (BAIONI e AMBIEL, 2010).

O portador da AME diagnosticado tardiamente irá ter a qualidade de vida prejudicada, pois a doença é degenerativa e esse paciente irá ficar acamado, precisando de terapias alternativas tais como suporte nutricional para os pacientes que apresentam AME tipo I e II, por perderem ou não desenvolverem a capacidade de se alimentarem por via oral, cuidados

respiratórios, pois a paciente com AME pode apresentar um diafragma forte porém com músculos intercostais fracos, podem desenvolver hipoventilação, atelectasia, depuração deficiente das secreções das vias aéreas e infecções recorrentes. Cuidados ortopédicos, fisioterapia e fonoaudióloga são terapias para fortalecimento muscular, terapias ocupacionais para desenvolvimento psicomotor do paciente e medicamentos (BAIONI e AMBIEL, 2010; BRASIL, 2023).

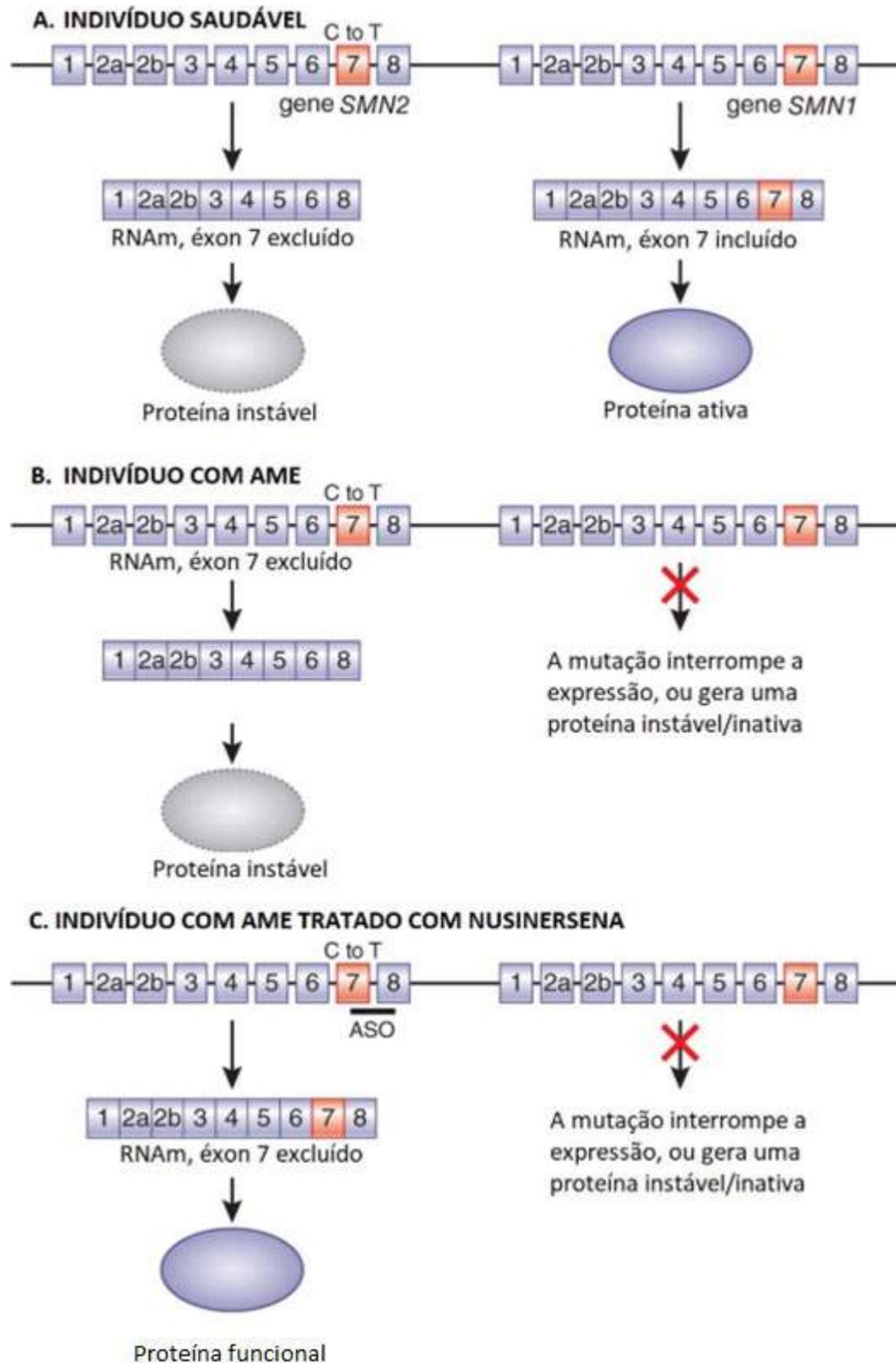
### **3.6 Tratamento e desafios terapêuticos:**

A AME não tem cura ainda, mas, existe tratamentos medicamentosos e terapias multidisciplinares tais como suporte nutricional, cuidados respiratórios, cuidados ortopédicos, fisioterapia e fonoaudióloga são terapias para fortalecimento muscular, terapias ocupacionais para desenvolvimento psicomotor do paciente e medicamentos, são terapias capazes de aumentar a sobrevida, proporcionando uma qualidade de vida maior para o portador. Com a evolução dos medicamentos podemos dizer que é possível estacionar o curso da doença, aumentando os níveis de produção da proteína SMN (DA SILVA, et al. 2021).

O primeiro medicamento para AME foi aprovado em 2016, o Nusinersen (Spiranza), ele melhora a força muscular e a conter o avanço da doença. O Spiranza, quando administrado ainda na infância ou antes dos sintomas aparecerem, pode melhorar a função motora e da sobrevida da proteína SMN, (DE CASTRO, et al. 2020).

Mecanismo de ação do nusinersena é um oligonucleótido anti-sentido que aumenta a proporção de inclusão do exón 7 na transcrição do RNAm mensageiro SMN, ligando-se a um local de silenciamento intrônico encontrado no íntron 7 do RNA pré-mensageiro SMN2. Por ligação, o ASO desloca os fatores de silenciamento. O deslocamento desses fatores leva à retenção do exón 7 no RNAm SMN2 e, portanto, quando o RNAm SMN2 é produzido, ele pode ser traduzido para a proteína SMN funcional (Figura 7) (DE MATTOS e JANZ 2021).

**Figura 7:** Representação esquemática do mecanismos de ação do nusinersena



Fonte: (DE MATTOS e JANZ 2021)

Em abril de 2019, o medicamento Nusinersen® foi incorporado no SUS. Essa incorporação é referida como um marco no tratamento das doenças raras, foi regido por contrato que Estado e fornecedor concordam que a importância a ser paga pela tecnologia dependerá das evidências de mundo real, coletadas com base na prática clínica. A incorporação desse medicamento foi para portadores de AME tipo I, a qual corresponde 60% dos casos. O medicamento é recomendado para qualquer idade ou peso sendo administrado 12mg por via intratecal, sendo seis doses no primeiro ano e três doses como forma de manutenção subsequente (CAETANO; HAUEGEN; CASTRO, 2019).

É um medicamento registrado no país em 2017. Seu custo é muito elevado (Tabela 3) e, até abril de 2019, as compras decorriam de judicialização dos entes governamentais (CAETANO; HAUEGEN; CASTRO, 2019).

**TABELA 3:** Custo por paciente em tratamento

| ORIGEM                                   | VALOR ESTIMADO       |
|--|----------------------|
| Custo do Nusinersena                     | R\$ 147.500 por dose |
| Custo de administração ambulatorial      | R\$ 7,40             |
| Custo de administração hospitalar        | R\$ 35,50            |
| Custo de suporte ventilatório permanente | R\$ 109.368,09       |
| Custo da cirurgia de escoliose           |                      |
| Custo de gastrostomia                    | 20.466               |

**Fonte:** (DE MATTOS e JANZ 2021)

Foi liberado recentemente um novo medicamento para tratamento da AME, comercialmente conhecido como Zolgensma®, que é indicado para paciente com AME tipo 1, com idade de até seis meses de vida, que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia. O medicamento foi incorporado pelo SUS em 2022 (Brasil, 2022). O mesmo é administrado em dose única intravenosa, o medicamento é um capsídeo viral não replicante que entrega uma cópia funcional do gene SMN para a células do neurônio motor do paciente com AME. O Zolgensma é o medicamento mais caro do mundo, podendo chegar a mais de 2 milhões de dólares a dose (DABBOUS, et al. 2019).

Ridisplam® é um modificador da maturação do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor SMN2 aumentando assim os níveis funcionais da proteína SMN (Brasil, 2023).

Estudos e pesquisas, exploram a eficácia de combinação de terapias com células-tronco e fisioterapias no tratamento da AME, foram observadas melhorias nos ganhos motores e respiratórios, dentre outros benefícios (DA SILVA, C. H. et al, 2024). Um centro de neurociência chinês já utiliza as células-tronco para tratar as desordens neurológicas incluindo a AME, o intuito destas pesquisas é criar novas formas de tratamento para os pacientes. Contudo, por questões éticas e de legislação ainda será necessário regularizar outras ações para possibilitar tais tratamentos aos pacientes (RIZZETI e PRADO, 2014).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após analisar artigos que abordam a AME, fica evidente que é uma doença grave, que interfere diretamente na sobrevivência dos neurônios motores. Observa-se uma busca por novas metodologias para que o diagnóstico seja precoce, dando ao paciente uma perspectiva de vida melhor ou até mesmo normal.

Acentua-se, a importância do diagnóstico e tratamento precoce, pois estes são diretamente ligados ao prognóstico, condição relatada em todos os artigos estudados. Quanto mais cedo iniciar o tratamento, melhor a qualidade de vida futura dos pacientes, resposta motora e a independência respiratória. E não por menos, é necessária também a discussão sobre o acesso à essa medicação para a população, visto que apesar das opções estarem disponíveis no SUS (Nusinersen® e Zolgensma®), nem sempre é um processo fácil para se iniciar o tratamento pois a demora ainda é um problema, e para os medicamentos ter sua máxima eficácia o medicamento precisa ser administrado antes dos sintomas aparecerem ou até os 2 anos de idade.

Diante de tudo que foi exposto neste trabalho verificamos a importância de mais estudos neste tema para que no futuro os casos de AME sejam identificados e solucionados com mais eficácia.

## 5. REFERÊNCIAS

ALVES, M. M. S. R. et al. Análise crítica da dosagem de creatinofosfoquinase no Pronto-Socorro Central do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo/Critical analysis of the creatine phosphokinase dosage in the Emergency Department of Sao Paulo's Santa Casa de Misericórdia Hospital. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 1-7, 2019.

AMB, Grupo MBE. Atrofia muscular espinhal (AME) – DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO.

BAIONI, M. T. C; AMBIEL, C. R. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. **Jornal de pediatria**, v. 86, p. 261-270, 2010

CAETANO, R.; HAUEGEN, R. C.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00099619, 2019.

COSTA, J. O. et al. Genes de sobrevivência do neurônio motor e a atrofia muscular espinhal 5q. **Genética na Escola**, v. 16, n. 2, p. 306-315, 2021

DABBOUS, Omar et al. Survival, motor function, and motor milestones: comparison of AVXS-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with spinal muscular atrophy type 1. **Advances in therapy**, v. 36, p. 1164-1176, 2019.

DA SILVA, C. H. et al. A CONTRIBUIÇÃO DA FISIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME): REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 5, n. 1, 2024.

DA SILVA, F. S. et al. Intervenção Fisioterapêutica na Atrofia Muscular Espinhal: revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 29, 2021.

- D'AMICO, A. et al. Spinal muscular atrophy. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2011.
- DE CASTRO, R. F. S. et al. Percepção das famílias de pacientes com atrofia muscular espinhal sobre a utilização da spinraza® associada ao tratamento fisioterapêutico. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e8769109358-e8769109358, 2020.
- DE MATTOS, L. S; JANZ, F. L. O Processo de Incorporação do Nusinersena ao Sistema Único de Saúde para Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 25, n. 2, p. 259-266, 2021.
- DE SOUSA, G. C. et al. Atrofia muscular espinhal: possíveis impactos do rastreio precoce no teste do pezinho ampliado. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8510-e8510, 2021.
- DO NASCIMENTO ARAÚJO, Ana Cris et al. TESTE GENÉTICO PRÉ-CONCEPÇÃO COMO PERSPECTIVA DE DIREITO REPRODUTIVO: UMA ANÁLISE SOBRE A GENÉTICA CLÍNICA NA SAÚDE PÚBLICA. **Lex Medicinæ: Revista Portuguesa de Direito da Saúde**, v. 16, 2019.
- DOS SANTOS, F. N. ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME). 2024. Disponível em: <https://www.abenepirio.com.br/wordpress/wp-content/uploads/guia-atrofia-muscular-espinhal.pdf>. Acessado em: 27 de junho de 2024
- FERNANDES, T. V. et al. História natural da atrofia muscular espinhal: padrão de sobrevivência Natural history of spinal muscular atrophy: survival pattern. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 50067-50075, 2022.
- GODINHO, F. M. S; SIEBERT, M; VEIT, T. D. **Caracterização molecular de pacientes com atrofia muscular espinhal: resultados preliminares**. Salão de Iniciação Científica (18.: 2006: Porto Alegre). Livro de resumos. Porto Alegre: UFRGS, 2006., 2006.

KOLB, S. J.; KISSEL, J. T. Spinal muscular atrophy: a timely review. **Archives of neurology**, v. 68, n. 8, p. 979-984, 2011.

MENDES, L. S. F; DE VASCONCELOS BARBALHO, E; PINTO, F. J. M. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE OS FATORES ASSOCIADOS À ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL EM CRIANÇAS. **Saúde da população em tempos complexos: olhares diversos**, 2022.

MENDONÇA, R. H. **Estudo clínico e funcional da atrofia muscular espinhal 5q: história natural e tratamento com nusinersena**. 2023. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MERCURI, E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular disorders**, v. 28, n. 2, p. 103-115, 2018.

PIRES, M. et al. Atrofia muscular espinhal: análise descritiva de uma série de casos. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, p. 95-102, 2011.

RIZZETI, D. A.; PRADO, A. L. C; **Fisioterapia na atrofia muscular espinais pós implante de células-tronco fetais bulbo olfativas: Relato de caso**. Saúde (Santa Maria), Santa Maria, Vol. 40, n. 1, Jan./Jul, p.59-68, 2014

VALERIANO, M. R. S. A atrofia muscular espinhal e a urgência na criação de normas que protejam a dignidade do paciente. 2022.