

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO -
UNIBRA CURSO DE GRADUAÇÃO EM
BIOMEDICINA

GABRIELA CAROLINE GOMES DOS SANTOS

PRISCILA ALVES SILVA

CRISTIANA DIAS DA SILVA

**ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: UMA ANÁLISE
DESCRITIVA**

RECIFE/2022

GABRIELA CAROLINE GOMES DOS SANTOS

PRISCILA ALVES SILVA

CRISTIANA DIAS DA SILVA

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: UMA ANÁLISE DESCRITIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Professor Orientador: Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S586a Silva, Cristiana Dias da
Atrofia muscular espinhal: uma análise descritiva / Cristiana Dias da
Silva, Gabriela Caroline Gomes dos Santos, Priscila Alves Silva. - Recife: O
Autor, 2022.

30 p.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

Inclui Referências.

1. Atrofia muscular espinhal. 2. Doenças genéticas. 3. Doenças
neuromusculares. I. Santos, Gabriela Caroline Gomes dos. II. Silva,
Priscila Alves. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que nos deu a oportunidade, força de vontade e coragem para chegarmos até aqui.

Aos nossos familiares e amigos, por todo apoio, paciência, incentivo e compreensão.

Aos nossos professores, que contribuíram diretamente para que o caminho fosse mais fácil e prazeroso durante todos esses anos, em especial ao nosso orientador Profº Dr. Luiz da Silva Maia Neto, que sempre esteve disposto a ajudar e auxiliar para um melhor aprendizado.

Por fim, a nossa Instituição, por ter nos dado a chance e todas as ferramentas que permitiram chegar ao final desse ciclo de maneira satisfatória.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1- Classificação e caracterização da AME	14
Figura 1– Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos artigos	18

LISTA DE TABELA

Tabela 1- Resultado da busca bibliográfica	18
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 <i>Objetivo geral.....</i>	11
2.2 <i>Objetivos específicos.....</i>	11
3 REFERENCIAL TEORICO.....	12
3.1 <i>Atrofia muscular espinhal</i>	12
3.2 <i>Genética</i>	12
3.3 <i>Gene SMN.....</i>	13
3.4 <i>Caracterização de acordo com sua classificação</i>	13
3.5 <i>Aspectos clínicos.....</i>	14
3.6 <i>Diagnóstico.....</i>	15
3.7 <i>Tratamento.....</i>	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	17
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS.....	24

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: UMA ANÁLISE DESCRITIVA

Gabriela Caroline Gomes dos Santos
Priscila Alves Silva
Cristina Dias da Silva
Dr, Luiz da Silva Maia Neto

Resumo: A atrofia Muscular Espinhal (AME) tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos. Ela pode ser definida como uma doença neurodegenerativa de origem genética, autossômica e recessiva. É caracterizada principalmente pela alteração dos neurônios motores alfa da medula espinhal, o que por sua vez ocasiona em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva. Diante do exposto, pôde-se observar a necessidade de realizar uma revisão bibliográfica a respeito da temática, objetivando analisar, compreender e relatar a doença e suas principais características. A metodologia utilizada para o estudo foi à revisão bibliográfica da literatura com caráter descritivo. Pôde-se compreender que a doença se divide em quatro subtipos de acordo com sua gravidade e não tem cura, porém, seu tratamento farmacológico auxilia na sobrevida e proporciona uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Vale ressaltar que o tratamento farmacológico não visa recuperar os motoneurônios ou as células musculares que já foram perdidas por causa da atrofia e sim retardar o progresso da doença e melhorar a função muscular residual dos pacientes. Vale ressaltar que além do tratamento farmacológico, o acompanhamento médico e os cuidados paliativos são indispensáveis durante toda a vida dos pacientes com o intuito de aumentar a qualidade e expectativa de vida do paciente.

Palavras-chave: Atrofia muscular espinhal; Doenças genéticas; Doenças neuromusculares.

1 INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) pertence a um grupo de doenças definidas por alteração progressiva dos neurônios motores que está situado nos núcleos de nervos cranianos e no corno anterior da medula. A forma mais habitual da AME, em mais de 90% dos casos, é causada por modificações no gene SMN1 (survival motor neuron 1), que por sua vez é responsável pela codificação da proteína SMN e se encontra no cromossomo 5q13 (LICOVISKI *et al.*, 2021).

A doença é clinicamente dividida em quatro fases de acordo com a gravidade, severidade e idade dos primeiros sintomas, variando entre o tipo I, considerado a forma mais crítica, até o tipo IV, considerado a forma mais moderada. Cerca de mais de 90% dos pacientes com essa doença tem o gene SMN1 inexistente, devido a uma deleção ou conversão gênica de SMN1 para SMN2. Os demais é compreendido como uma alteração no gene SMN1 o qual interfere significativamente a produção de proteína SMN totalmente funcional (GRELLET *et al.*, 2022).

Podem ser observados diversos aspectos na doença, dentre eles o que mais se evidencia é a fraqueza muscular, que por sua vez é mais comum numa desordem miopática do que neurogênica. Os músculos proximais são mais envolvidos que os distais, as pernas são mais acometidas do que os braços, e estes são mais afetados do que o diafragma e a face. Isto é, a distribuição homogênea da fraqueza e atrofia muscular não ocorre, quase sempre, a idade de início dos sintomas é a resposta referente à intensidade da fraqueza (MARQUI *et al.*, 2021).

Considerada uma doença neurológica rara e de baixa incidência, a AME é difícil de ser diagnosticada. Apesar disso, é considerada uma doença de evolução progressiva, o diagnóstico preciso deve ser obtido o mais rápido possível. Todas as manifestações clínicas devem ser observadas e investigadas com muita atenção, o que por sua vez podem estar relacionadas a outras neuropatologias. Usualmente, o diagnóstico é cedido pelo início da perda dos movimentos, verificada na biópsia muscular e na eletromiografia. A análise molecular é feita com o intuito de ser um exame confirmatório, que evidencia a inexistência do éxon 7 do gene SMN1 (SOUZA *et al.*, 2021).

Nos dias atuais ainda não existe cura para a AME, porém, existem tratamentos que auxilia na sobrevida e proporciona uma melhora na qualidade de vida dos

pacientes. O tratamento feito com medicamentos consiste em ampliar o nível de produção ou equilibrar a proteína SMN, responsável pela funcionalidade motora (Borges *et al.*, 2019).

Atualmente ainda existem diversas incógnitas sobre a doença que necessitam ser solucionadas. Porém, tendo em vista as evoluções terapêuticas vigentes, é plausível que em um futuro breve os pacientes pré-sintomáticos sejam tratados com mais eficiência, com um rápido diagnóstico, antes mesmo do início da evolução dos sintomas. Os dados dos estudos eletrofisiológicos que contém a estimativa de elementos motores em crianças portadoras da AME, evidenciam a perda de motoneurônios ainda na fase do pré-natal na maior parte dos indivíduos acometidos (AMORIM 2021).

Devido a isso, é indispensável à realização de exames para o diagnóstico neonatal, ou mesmo no pré-natal, com a finalidade de acelerar o tratamento. Ainda assim, mesmo com o destaque de um diagnóstico e início de tratamento precoce, a doença ainda gera sequelas irreversíveis, sendo possível apenas uma melhora na qualidade de vida do paciente. Devido à falta de investigação e conhecimento sobre a patologia, normalmente a mesma é diagnosticada em um período maior do considerado adequado, o que pode acarretar consequências mais sérias para os pacientes, como maior dificuldade de movimentos e locomoção, perda parcial ou total do controle e forças musculares, dificuldade para respirar etc (GILBERT *et al.*, 2018).

Diante do exposto, pôde-se observar a necessidade de realizar uma revisão bibliográfica a respeito da temática, objetivando analisar, compreender e relatar a doença e suas principais características.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica a respeito da temática, objetivando analisar, compreender e relatar a doença e suas principais características.

2.2 Objetivos específicos

- Ampliar o conhecimento sobre a temática;
- Contribuir cientificamente para a comunidade acadêmica.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 Atrofia Muscular Espinhal

A AME foi identificada inicialmente por dois cientistas chamados Johann Hoffman e Guido Werdnig, que identificaram diversos casos de bebês que nos primeiros dias de vida apresentaram quadro de fraqueza muscular. Ambos notaram que as células do neurônio motor desses indivíduos pareciam degradar exclusivamente em uma parte da medula espinhal denominada corno anterior e perceberam também que essa situação parecia ser hereditária (FERNANDES *et al.*, 2022).

A AME é considerada uma doença neurodegenerativa, ocasionando atrofia e fraqueza muscular de forma progressiva, com isso, o portador da doença perde gradativamente, ainda nos primeiros meses de vida a força e movimentos motores, causando-lhes uma perda na qualidade de vida, podendo também acarretar sua morte. Pode ser classificada em quatro tipos, Tipo 1, Tipo II, Tipo III e Tipo IV, sendo esses caracterizados por sua gravidade de forma crescente, ou seja, o Tipo I é o mais grave e o Tipo IV é considerado o de menor gravidade. No Brasil a doença atinge 1 a cada 10.000 bebês (SOUZA *et al.*, 2018).

3.2 Genética

Considerada uma doença rara e de origem genética autossômica recessiva, a AME acontece em consequência da mutação ou deleção no SMN1, situado no cromossomo 5, na região 5p13, ocasionando em baixa função da proteína SMN. Raramente (aproximadamente 4%) essa doença é provocada por uma alteração no gene non-5q SMA. Acarreta degeneração do neurônio com o comprometimento do corpo do neurônio no corno anterior da medula espinhal e no tronco cerebral inferior, provocando a diminuição do tônus e fraqueza muscular (BELIZÁRIO *et al.*, 2022).

O número de cópias do SMN2, determinado por alguns estudos, está correlacionada com a gravidade da doença, em 95% dos pacientes com AME tipo I

foram achadas uma ou duas cópias de SMN2, já os indivíduos com o tipo III expressam três ou mais cópias do gene. Ademais, obteve-se três casos excepcionais

de pessoas assintomáticas e homocigotos para a inexistência do gene SMN1, porém foram expressados mais de quatro cópias do gene SMN2. Diante disso, a situação que expressa um maior número de cópias do gene SMN2 é em decorrência de ocorrências de conversão gênica do SMN1 para o SMN2 (CASTRO *et al.*, 2019).

3.3 Gene SMN

O gene SMN (Survival Motor Neuron) foi apontado como o gene relacionado a AME, ele é segmentado em 9 éxons (1,2a, 2b, 3 a 8) e é uma zona que apresenta 20 kb . Situado no final do éxon 7, o códon de parada, finaliza a região codificadora de 1,7 kb. Duas cópias homólogas são exibidas nesse gene, uma telomérica (SMN1, OMIM 600354) e outra centromérica (SMN2, OMIM 601627). Ambos os genes são transcritos, embora uma das trocas de bases esteja situada dentro da região codificadora, o aminoácido codificado não irá alterar (FERNANDES *et al.*, 2022).

A SMN é uma proteína de suma importância para o funcionamento motor dos neurônios e sua ausência afeta a função da mobilidade dos membros superiores e inferiores, prejudicando os músculos do sistema respiratório e a deglutição. Estudos revelam que a causa da AME é a ausência do gene SMN1, localizado no braço curto do cromossomo 5. Em 1995 foi descoberto esse gene, constituído por nove éxons que promove a codificação da proteína. Todos os indivíduos possuem uma cópia de um gene semelhante a ele, o SMN2, localizado na região centromérica do mesmo cromossomo. A ausência do SMN1 é causada por uma mutação genética que é transformada em SMN2 (MATTOS *et al.*, 2021).

A alteração genética do gene é a causa da diminuição dos níveis da proteína, o SMN2 tem apenas 25% da proteína SMN e acaba não suprindo a eficácia do SMN 1, a consequência da ausência do SMN é a morte dos motoneurônios alfa (α) identificado no corno anterior da medula espinhal, resultando em paralisia muscular (GILBERT *et al.*, 2018).

3.4 Caracterização de acordo com sua classificação

AAME se divide em cinco subtipos (Quadro 01): Tipo 0 é a forma mais grave e com menor incidência, Tipo I é a doença de Werdnig-Hoffmann, considerada a fase mais aguda, o Tipo II é a infantil intermediária/crônica, o Tipo III é a doença de Kugelberg-Welander e o Tipo IV é a forma adulta (FERNANDES et al., 2022).

Quadro 1: Classificação e caracterização da AME

Classificação Tradicional	Tipo 0	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Prevalência ao nascimento	<10%	58%	29%	13%	<5%
Idade de início dos sintomas	Pré-natal	Até 6 meses	> 6 meses	>6 meses	>18 anos
Cópia SMN2	1,3	1,2,3	2,3,4	2,3,4	4,5
História Natural	Hipotonia profunda, fraqueza grave e contrações articulares.	Não senta de forma independente, óbito ou ventilação permanente antes dos 2 anos	Senta de forma independente, não anda de forma independente	Anda de forma independente mas pode perder essa habilidade com a progressão da doença	Desenvolve e fraqueza muscular
Expectativa de vida	Menos de 1 mês	2 anos sem suporte respiratório	25-30 anos	Normal	Normal

Fonte: Fernandes *et al.*, 2022.

3.5 Aspectos Clínicos

Por ocorrer perda gradativa apenas dos motoneurônios α , a função prejudicada é prioritariamente a motora, enquanto os neurônios sensoriais continuam íntegros. Essa perda motora leva à fadiga muscular e à atrofia simétrica progressiva dos músculos voluntários proximais de pernas, braços e, por vezes, dos músculos do tronco no decorrer da doença (GONÇALVES *et al.*, 2022).

Alguns aspectos do quadro clínico da AME são considerados incomuns, como

por exemplo, o padrão de divisão da fraqueza muscular, que é mais compatível com uma desordem miopática do que neurogênica. Os músculos proximais são mais comprometidos que os distais, os membros inferiores acabam sendo mais afetados que os superiores, já a face e o diafragma apresentam menos comprometimento (LICOVISKI *et al.*, 2021).

Com isso, é possível salientar que não ocorre uma distribuição por igual da fraqueza e atrofia muscular, sendo alguns membros e órgãos mais afetados que outros. A severidade da fraqueza está relacionada com a idade de início da doença, a criança com o tipo mais grave (AME tipo I) pode parecer normal ao nascer, porém, em poucos meses pode vir a apresentar fraqueza muscular. O curso clínico da AME para os indivíduos que sobrevivem além da infância mostra que a perda de força muscular é normalmente mais notável no início da doença, depois a potência muscular residual pode se estabilizar durante meses ou anos (FERNANDES *et al.*, 2022).

3.6 Diagnóstico

A suspeita da doença é considerada através de seus aspectos clínicos e posteriormente a investigação é iniciada através de exames eficientes e comprobatórios como é o caso da eletromiografia que pode distinguir se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção

mioneural ou da fibra muscular, sendo este considerado pertinente para o diagnóstico da doença (SANTOS, 2021).

A biópsia muscular também é considerada um exame diagnóstico, o mesmo pode encontrar na amostra diversas alterações musculares. Algumas alterações histopatológicas são características da doença, como a presença de fibras musculares atroficas, tanto do tipo I quanto do tipo II, hipertrofia de fibras tipo I ou agrupamento de tipo de fibras. Portanto, essas alterações podem também ser encontradas em outros casos de desnervação, dessa forma, esse tipo de exame não pode ser confirmatório para AME, e sim mais um achado clínico a ser considerado (SANTOS, 2021).

Já a investigação genética é compreendida como um estudo da genética molecular e é considerado definitivo para o diagnóstico da AME. Através de uma investigação genética, detecta-se a ausência completa do éxon 7 do gene SMN1 (com ou sem deleção do éxon 8), como o gene SMN2 não possui esse éxon, sua ausência determina também a nulidade do gene SMN1. Se o paciente com suspeita de ter AME possuir uma cópia do gene SMN1, neste caso, deve-se investigar se essa cópia remanescente contém mutações brandas, como mutações pontuais, inserções e deleções, promovendo uma disfunção homozigótica do gene 8 (SANTOS, 2021).

3.7 Tratamento

Por se tratar 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. Esses cuidados abrangem principalmente a terapia de suporte que envolve uma equipe multidisciplinar responsável por prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os cuidados abrangem suporte tanto respiratório quanto nutricional, cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos, além de poder contar com um tratamento farmacológico (BELIZÁRIO *et al.*, 2021).

Os cuidados respiratórios incluem o acesso às intervenções clínicas especiais e suporte respiratório quando necessário, incluindo desde ventilação não

invasiva até traqueostomia e a ventilação mecânica quando necessário. Técnicas de limpeza das vias aéreas e de mobilização das secreções são muito úteis e incluem fisioterapia pulmonar e drenagem postural. Também deve ter um rápido acesso à antibioticoterapia, além de o paciente fazer parte de uma rotina de imunizações, abrangendo diversas vacinas contra agentes que podem causar infecções pulmonares (MATTOS *et al.*, 2021).

Os cuidados nutricionais são avaliados por um profissional responsável e levado em consideração o quadro clínico e nutricional do paciente, a partir disso a indicação é realizada de maneira específica. Em casos graves, quando o paciente não consegue se alimentar por via enteral, uma suplementação calórica via parenteral pode ser considerada (MARQUI *et al.*, 2021).

As intervenções ortopédicas que podem ser realizadas para evitar piores consequências devido à fraqueza e distrofia muscular são o controle postural, controle de dores e contraturas, adaptação das atividades diárias, mobilidade com cadeira de rodas ou andador, órteses nos membros e terapias que incentivem o desenvolvimento da mobilidade, prolongando a sobrevivência dos doentes, além de aliviar o peso da doença. Exercícios fisioterapêuticos regulares também devem ser utilizados com o intuito de intervir na melhora clínica e qualidade de vida do paciente (GILBERT *et al.*, 2018).

Até o momento não existe cura para a AME, porém, com o avanço da ciência e tecnologia podemos contar hoje com um tratamento farmacológico que auxilia na progressão do quadro clínico do paciente, além de contribuir para a qualidade de vida do mesmo. A medicação SPINRAZA é conhecida por atuar na produção da proteína SMN que a pessoa portadora da doença precisa, isso reduz a perda das células nervosas motoras, melhorando a força e o tônus muscular. Contudo, a medicação ainda não é disponibilizada pelo sistema público de saúde, é considerada de alto custo e encontrada apenas fora do país (CASTRO *et al.*, 2019).

4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Para o estudo, a coleta de dados foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), a busca foi conduzida em português e inglês sendo utilizados as palavras-chave: Atrofia muscular espinhal; Doenças genéticas; Doenças neuromusculares.

Como critérios de inclusão para a coleta de dados foram estabelecidos artigos indexados com seu texto completo e resumo disponível, disponibilizados na íntegra, eletronicamente, redigidos no idioma português e inglês, publicados entre os anos de 2018 e 2022, com intenção de encontrar os artigos mais atualizados.

Como critérios de exclusão foram estabelecidos artigos publicados no período anterior a 2018, que não apresentaram informações suficientes, sem resumos e/ou textos incompletos e com a temática central que não respondia o objetivo da pesquisa.

Após triagem dos títulos e seus resumos de acordo com os critérios de elegibilidade, os artigos considerados relevantes foram selecionados para serem lidos e serão apresentados em forma de tabela, contendo o(s) autor(s), ano de publicação, título, objetivo(s) e resultado(s).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir dos critérios de inclusão e exclusão 25 artigos foram selecionados para a leitura de seus resumos, após a leitura dos mesmos, 10 artigos foram excluídos por não responderem suficientemente o que o objetivo do estudo requeria como mostra a Figura 1.

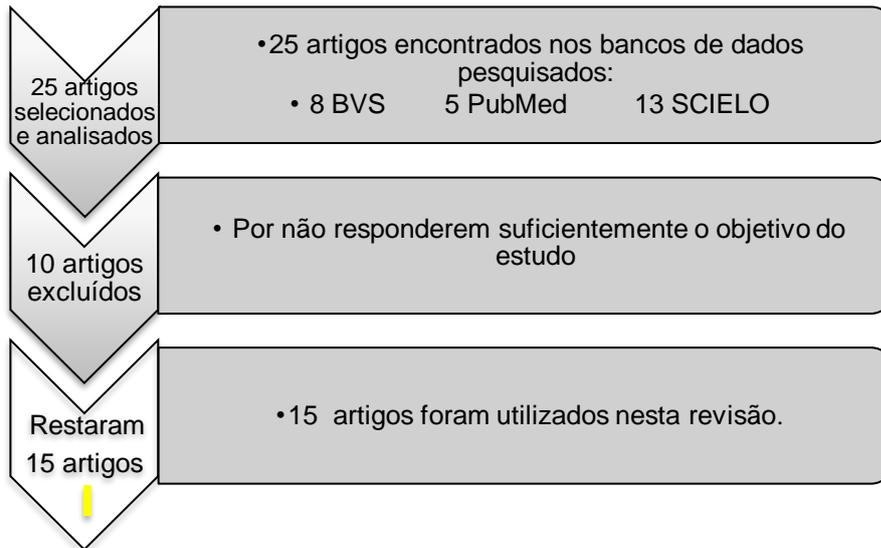


Figura 1: Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos artigos.

Quadro 1: Resultado da busca com as palavras-chave: Atrofia muscular espinhal; Genética; Doenças neuromusculares. Descrevem-se o autor(s), ano de publicação, título do artigo e objetivo do estudo.

Autor(s) e ano de publicação	Título	Objetivo(s)	Resultado(s)
Licoviski <i>et al.</i> , 2021	ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: ALTERAÇÕES OCULARES E MOTORAS	Caracterizar clinicamente dois irmãos com diagnóstico de AME.	O paciente 1, foi diagnosticado com AME tipo IIIb aos 16 anos, com relatos de quedas e fraqueza principalmente em MMII, na avaliação constatou-se, sinal de Gowers positivo, marcha anserina, hipotônico, arreflexia de MMSS

			<p>e hiporeflexia de MMII, padrão respiratório apical.</p> <p>O paciente 2 recebeu o diagnóstico de AME tipo IIIa com 01 ano de idade, atualmente utiliza cadeira de rodas para locomoção, no exame físico apresenta escoliose com convexidade a direita, deformidades no gradil costal, força muscular diminuída em MMSS e MMII, padrão respiratório misto.</p>
<p>Grellet; Sonoda; Santos, 2018.</p>	<p>ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: ALTERAÇÕES OCULARES E MOTORAS</p>	<p>Apresentar a AME, sua fisiopatogênia, tratamentos e cuidados.</p>	<p>O papel do cuidador da visão, em especial para motilidade e compensação óptica, caso haja ametropia é fundamental ao portador de AME, buscando um tratamento humanizado e qualidade de vida.</p>
<p>Marqui <i>et al.</i>, 2021</p>	<p>Assistência multiprofissional em paciente com Atrofia Muscular Espinhal: relato de caso</p>	<p>Descrever um paciente com AME tipo I com enfoque nos cuidados terapêuticos, relatando a assistência multiprofissional prestada.</p>	<p>A assistência multidisciplinar é fundamental e obrigatória para pacientes com essa condição genética, aumentando sua sobrevida e melhorando sua qualidade de vida, através dos serviços de Enfermagem, Fisioterapia, Medicina, Nutrição, Pedagogia,</p>

			Psicologia, Serviço Social e Terapia Ocupacional.
Souza <i>et al.</i> , 2021.	Atrofia muscular espinhal: possíveis impactos do rastreio precoce no teste do pezinho ampliado	Apresentar aspectos importantes da AME e analisar os possíveis impactos do rastreio precoce através do Teste do Pezinho.	A confirmação diagnóstica da doença se dá por testes genéticos moleculares. O teste genético de SMN1/SMN2 é altamente confiável e consiste na investigação de primeira linha diante de quadro clínico típico. O padrão ouro consiste na análise quantitativa dos genes SMN1 e SMN2 por meio de três principais métodos: MLPA, qPCR e sequenciamento de próxima geração.
Borges <i>et al.</i> , 2019	Avaliação da eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática	Avaliar a eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento da AME	O apoio financeiro pela indústria produtora do medicamento foi identificado como o principal viés entre os estudos. As evidências científicas analisadas demonstraram importante melhora na função motora em pacientes tratados com nusinersena, embora a combinação dos desfechos discutidos nessa revisão não seja considerada

			suficiente para confirmar aumento de sobrevida.
Amorim, 2021	MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO E A JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE: VERTENTES DA NECESSIDADE DE ACESSO A MEDICAMENTOS PARA OS PORTADORES DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL	Despertar a reflexão acerca da garantia Constitucional do direito à saúde, como um dever do Estado, caracterizar as doenças raras, bem como analisar os princípios que regem o funcionamento do SUS.	A previsão Constitucional do direito à saúde como um dever do Estado deve ser efetivada através de políticas públicas, diante da sua supressão para aqueles submetidos às falhas na prestação dos serviços públicos vai de encontro à violação de um direito fundamental, dando ao indivíduo através disso a possibilidade de alcançar a plenitude desse direito através do judiciário.
Gilbert <i>et al.</i> , 2018	Treatment networks and associations of patients with rare diseases/Redes de tratamento e as associacoes de pacientes com doencas raras.	Investigar como as associações de doentes com doenças raras têm acesso ao tratamento através das redes sociais.	A atuação das associações de pacientes é plural, indo desde a orientação de pacientes e familiares sobre questões relacionadas a tratamento e qualidade de vida, até a participação ativa na elaboração e implementação de políticas públicas. Os discursos sugerem que o foco destas associações é, na maior parte dos casos, o acesso a medicamentos, em detrimento da

			implantação efetiva da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.
Souza <i>et al.</i> , 2018	Peak cough flow in children and young people with spinal muscular atrophy types II and III.	Descrever o pico de fluxo de tosse de crianças e jovens com atrofia muscular espinhal dos tipos II e III.	Os indivíduos do tipo III alcançaram valores de pico de fluxo de tosse superiores aos dos indivíduos do tipo II. As medidas tomadas em posição sentada (AME tipo II 159,4 l/min; AME tipo III 287,9 l/min) foram superiores às medidas em posição deitada (AME tipo II 146,9 l/min; AME tipo III 257,5 l/min), com diferença significativa (p-valor=0,008 posição sentada e p=0,033 posição deitada).
Castro <i>et al.</i> , 2019	ANÁLISE DO USO DO MEDICAMENTO SPINRAZA ASSOCIADO À FISIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL	Verificar o nível de percepção das famílias de pacientes com AME sobre a eficácia do uso da medicação Spinraza associada à fisioterapia e analisar a qualidade de vida destes pacientes.	As evidências científicas analisadas demonstraram importante melhora na função motora em pacientes tratados com nusinersena, embora a combinação dos desfechos discutidos não seja considerada suficiente para confirmar aumento de sobrevida.
Belizário <i>et al.</i> , 2022	Uso do Nusinersen na Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1	Revisar a eficácia do nusinersen no tratamento da atrofia muscular	No grupo nusinersen, 22% dos bebês alcançaram o

		espinhal tipo 1	controle total da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% conseguiram sentar-se independentemente e 1% conseguiram se levantar; no grupo controle, nenhum bebê chegou a esses Marcos.
Fernandes <i>et al.</i> , 2022	História natural da atrofia muscular espinhal: padrão de sobrevivência	Avaliar o padrão de sobrevivência de pacientes com AME	16,7% dos pacientes com AME tipo I, 10% dos AME tipo II e 5,9% dos AME tipo IIIa morreram. A idade média das mortes ocorridas foi de 4,14 anos, sendo de 1,25 anos para o tipo I e 3,6 anos para o tipo II. O único óbito em paciente tipo IIIa ocorreu aos 11 anos de idade. Dos sobreviventes, 35,8% estavam fazendo tratamento com a medicação Nusinersen. Nenhum dos 5 pacientes que morreram haviam feito uso de qualquer terapia modificadora.
Mattos; Janz, 2021	O Processo de Incorporação do Nusinersena ao Sistema Único de Saúde para Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal	Compreender a necessidade e o processo de incorporação do nusinersena ao SUS	Anteriormente os pacientes tinham que entrar com ação judicial para conseguir o acesso ao medicamento pelo SUS, o que era um processo demorado em função de questões burocráticas, porém

			através da portaria nº 24, de 24 de abril de 2019 houve a incorporação deste ao Sistema.
Gonçalves <i>et al.</i> , 2022	Triagem neonatal e terapia gênica na atrofia muscular espinhal: uma revisão integrativa	Analisar o impacto da triagem neonatal e terapia gênica no prognóstico da atrofia muscular espinhal..	A triagem neonatal e terapias gênicas, utilizadas para o diagnóstico e tratamento da atrofia muscular espinhal, respectivamente, dentre suas principais aplicações, constituindo impactos no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes, frente a uma melhor função motora e obtenção de novos marcos do desenvolvimento infantil.
Santos, 2021	Acurácia de fasciculações musculares para o diagnóstico de formas tardias de atrofia muscular espinhal 5q	Determinar a acurácia diagnóstica de fasciculações na língua para diagnóstico de AME tipos II e III.	A prevalência de fasciculações em língua e em outros grupos musculares de indivíduos com AME ainda não está bem definida, porém podem ocorrer por envolvimento de neurônios motores bulbares.

Fonte: Dados extraídos da literatura selecionada.

De acordo com Souza (2018) a AME é a principal forma de neuropatia que acomete a população infantil, sendo considerada uma das mais graves e agressivas, de herança autossômica recessiva, com grande variabilidade quando relacionada ao seu início e gravidade do comprometimento motor, acometendo, aproximadamente, 1:6000 a cada 1:10000 nascidos vivos. Assim como Souza (2018) relata em seu

estudo, Borges (2019) complementa que a frequência de portadores varia a entre 1/40 a 1/100 em diferentes grupos étnicos, sendo mais comum em caucasianos.

Segundo Castro (2019) a doença é classificada em quatro fenótipos, na AME tipo I, ou doença de Werdnig-Hoffmann, a evolução natural é o óbito antes dos 2 anos de idade em mais de 80% dos casos, geralmente por insuficiência respiratória, ao menos que sejam instituídas medidas de suporte ventilatório e os primeiros sintomas observados antes dos 6 meses de vida, quando a criança não consegue se manter sentada devido à atrofia.

Acrescentando o trabalho realizado por Castro (2019), Santos (2021) descreve que na AME tipo II, os pacientes conseguem sentar sem auxílio, porém ficam impossibilitados de deambular, com surgimento dos primeiros sinais entre 6 e 18 meses. Já no tipo III o paciente consegue andar sozinho, apesar de alguma dificuldade, e na maioria dos casos atinge uma expectativa de vida normal, e por último, no tipo IV, o quadro inicia-se na fase adulta de modo mais brando.

Belizário (2022) descreve em sua pesquisa que modificações genéticas responsáveis pela AME são complexas e envolvem eventos de duplicação, deleção e transição intragênica no gene SMN-1 e as formas mais brandas da enfermidade se associam com deleções menores. Belizário (2022) traz ainda que de 95 a 98% dos casos, ocorre uma deleção homozigótica no exon 7, e em 2 a 5% é encontrada uma deleção heterozigótica e uma mutação. Amorim (2021) complementa relatando que o gene SMN-2 devido a substituição de C por T no exon 7 é capaz de produzir somente 10% de proteína SMN biologicamente ativa, os outros 90% correspondem a uma proteína instável, sendo rapidamente degradada e portanto, incapaz de manter a função dos neurônios motores e o segmento do genoma onde se localiza o gene da doença, 5q11.2-q13.3, o que facilita a ocorrência de mutações diferentes no mesmo locus.

Grellet (2018) traz em seu estudo que a AME é uma doença em que ambos os sexos são afetados igualmente e que, para aparecer, é necessária a presença do defeito genético em suas duas cópias do gene. Um ponto importante a ser destacado é o fato de que a quantidade de cópias intactas de SMN-2 é determinante para a severidade da doença.

Em conformidade com Grellet (2018), Licoviski (2021) aborda que todo paciente com AME possui pelo menos uma cópia de SMN-2 normal, assim, cerca de

80% dos pacientes com AME tipo I tem apenas uma ou duas cópias do gene SMN-2, 82% dos pacientes com AME tipo II tem três cópias do gene SMN-2 e 96% dos pacientes com AME tipo III tem três ou quatro cópias do gene SMN-221. Como cada cópia do gene SMN-2 produz cerca de 10% de proteína SMN biologicamente ativa, quanto mais cópias normais de SMN-2 estiverem presentes, mais proteína estável é produzida, e menor será a gravidade da doença.

Em 2016, a US Food And Drug Administration (FDA), aprovou o primeiro medicamento para uso em pacientes com AME, o Nusinersen (Spinraza®). Fernandes (2022) relata em sua pesquisa que a medicação é utilizada com o objetivo de conter a progressão da doença e vem tendo resultados promissores, como a melhora da sobrevida dos pacientes, que recebem o medicamento por via intratecal, através de punção lombar. É um oligonucleotídeo antisentido, que se une ao pré-mRNA (pré RNA mensageiro) do gene SMN2, promovendo a inclusão do exon 7 e tornando-o capaz de produzir a forma completa e funcional da proteína SMN.

Semelhantemente com esses achados, Gonçalves (2022) aborda que os pacientes tratados com o Spinraza apresentaram melhora significativa da atividade motora e força muscular, com uma sobrevida livre de ventilação invasiva significativamente maior do que o esperado na evolução natural da doença. Atualmente, pode-se afirmar que a sobrevida dos pacientes com AME tipo I é determinada pela escolha do seu tratamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME é um grupo de distúrbios neurodegenerativos autossômicos recessivos que afetam o neurônio motor espinhal, ocasionando fraqueza muscular, atrofia, comprometimento no sistema respiratório e fasciculação da língua. A doença se divide em quatro subtipos de acordo com sua gravidade e não tem cura, porém, seu tratamento farmacológico auxilia na sobrevida e proporciona uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Vale ressaltar que o tratamento farmacológico não visa recuperar os motoneurônios ou as células musculares que já foram perdidas por causa da atrofia, em vez disso, o objetivo é retardar o progresso da doença e melhorar a função muscular residual dos pacientes, pois a paralisia pode ser estacionada, mas não revertida.

Além do tratamento farmacológico, o acompanhamento médico e os cuidados paliativos são indispensáveis durante toda a vida dos pacientes com o intuito de aumentar a qualidade e expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

AMORIM, Poliana Torres. MEDICAMENTOS DE ALTO CUSTO E A JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE: VERTENTES DA NECESSIDADE DE ACESSO A MEDICAMENTOS PARA OS PORTADORES DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL. **Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso**, 2021.

BELIZÁRIO, Mirella Viviani Amaral Assis et al. Uso do Nusinersen na Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1. Revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e33811427297-e33811427297, 2022.

BORGES, Stéfani Sousa et al. Avaliação da eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática. **Biblioteca Virtual de Teses e Dissertações**. 2019.

CASTRO, Rafaelly Filomena Souza de et al. ANÁLISE DO USO DO MEDICAMENTO SPINRAZA ASSOCIADO À FISIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL. 2019.

FERNANDES, Tiago Vieira 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.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo, SP: Atlas, 2002.

GILBERT, Ana Cristina Bohrer et al. Treatment networks and associations of patients with rare diseases/Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 10, p. 3247-3257, 2018.

GRELLET, Ana Carolina Coelho; SONODA, Rodrigo Trentin; DOS SANTOS, Érica Matilde. ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: ALTERAÇÕES OCULARES E MOTORAS. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 3, p. e331296-e331296, 2022.

GONÇALVES, Ana Carolina Rodrigues et al. Triagem neonatal e terapia gênica na atrofia muscular espinhal: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 4, p. e9873-e9873, 2022.

LICOVISKI, Pamela Tainá et al. Spinal Muscle Atrophy: Clinical Cases. **Journal of Health Sciences**, v. 23, n. 2, p. 149-153, 2021.

MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó et al. Assistência multiprofissional em paciente com Atrofia Muscular Espinhal: relato de caso. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-12, 2021.

MATTOS, Larissa Santos; JANZ, Felipe Lara. 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.

SANTOS, Marco Antonnio Rocha dos. Acurácia de fasciculações musculares para o diagnóstico de formas tardias de atrofia muscular espinhal 5q. 2021.

SOUZA, Carla Peixoto Vinha de et al. Peak cough flow in children and young people with spinal muscular atrophy types II and III. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 25, p. 432-437, 2018.

SOUSA, Graziela Cesar 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.