

# ATROFIA ESPINHAL MUSCULAR: ALTERAÇÕES GENÉTICAS E MOTORAS

MUSCLE SPINAL ATROPHY: GENETIC AND MOTOR CHANGES

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: CAMBIOS GENÉTICOS Y MOTORES

**Pedro Luiz Pereira Sales**

Centro Universitário Christus - Interno de Enfermagem

<http://lattes.cnpq.br/9340325839767770>

**Nicole Cavalcante dos Santos**

Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP/CE) - Enfermeira Residente em Cancerologia

<http://lattes.cnpq.br/6395397997218653>

**Stefany Guimarães Sousa**

Rede Norte e Nordeste de Biotecnologia – Renorbio

<http://lattes.cnpq.br/1717359552368152>

**Diva de Aguiar Magalhaes**

Doutora pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO-UFPI)

<http://lattes.cnpq.br/1033763113640031>

## RESUMO

Objetivou-se mostrar as principais alterações genéticas e motoras relacionada a doença. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A pergunta norteadora formulada foi: “Quais as principais alterações genéticas e motoras em pacientes com atrofia espinhal muscular?”. Assim, foram geradas as seguintes palavras-chave: Neurologia; Doenças Neurodegenerativas e Atrofia Espinhal Muscular. A busca foi conduzida em maio de 2024, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo a LILACS, BDENF e PubMed. Foram então considerados inicialmente, 238 estudos com a temática proposta; dentre estes, foram excluídos 223 estudos, de acordo com os critérios de exclusão estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de inclusão, restaram 14 estudos. Um dos principais problemas da AME é o atraso no diagnóstico o qual é proporcional ao aparecimento dos sintomas. Dessa forma, nota-se que a maioria dos pacientes apresentam um atraso no diagnóstico mínimo de 3 meses, e esse tempo torna-se maior nos subtipos com o aparecimento dos sintomas mais tardio. A AME é uma doença de difícil diagnóstico clínico devido à sua baixa incidência e manifestações clínicas como hipotonia, paralisia, perda de reflexos e fasciculações serem comuns em outras neuropatias. Porém, por ser uma doença de rápida evolução, o diagnóstico deve ser realizado o quanto antes. Diferentes condutas terapêuticas são utilizadas para reduzir a progressão da AME. O prognóstico favorável é altamente relacionado ao diagnóstico precoce, início do tratamento

medicamentoso e de todas demais intervenções necessárias. Sendo assim, aumentam-se a expectativa de vida e preserva-se a funcionalidade do indivíduo.

**Palavras-chave:** Neurologia; Doenças Neurodegenerativas e Atrofia Espinhal Muscular.

## ABSTRACT

The aim of this study was to show the main genetic and motor alterations related to the disease. This is an integrative literature review. The guiding question was: “What are the main genetic and motor alterations in patients with spinal muscular atrophy?”. Thus, the following keywords were generated: Neurology; Neurodegenerative Diseases and Spinal Muscular Atrophy. The search was conducted in May 2024, in the following databases: Virtual Health Library (BVS), including LILACS, BDENF and PubMed. Initially, 238 studies with the proposed theme were considered; of these, 223 studies were excluded, according to the established exclusion criteria. After applying the inclusion criteria, 14 studies remained. One of the main problems of SMA is the delay in diagnosis, which is proportional to the onset of symptoms. Thus, it is noted that most patients have a delay in diagnosis of at least 3 months, and this time becomes longer in subtypes with later onset of symptoms. SMA is a disease that is difficult to diagnose clinically due to its low incidence and clinical manifestations such as hypotonia, paralysis, loss of reflexes and fasciculations, which are common in other neuropathies. However, as it is a rapidly progressing disease, the diagnosis should be made as soon as possible. Different therapeutic approaches are used to reduce the progression of SMA. A favorable prognosis is highly related to early diagnosis, initiation of drug treatment and all other necessary interventions. Therefore, life expectancy is increased and the individual's functionality is preserved.

**Keywords:** Neurology; Neurodegenerative Diseases and Spinal Muscular Atrophy.

## RESUMEN

El objetivo fue mostrar los principales cambios genéticos y motores relacionados con la enfermedad. Esta es una revisión integradora de la literatura. La pregunta orientadora formulada fue: “¿Cuáles son los principales cambios genéticos y motores en pacientes con atrofia muscular espinal?” Así, se generaron las siguientes palabras clave: Neurología; Enfermedades Neurodegenerativas y Atrofia Muscular Espinal. La búsqueda se realizó en mayo de 2024, en las siguientes bases de datos: Biblioteca Virtual en Salud (BVS), incluidas LILACS, BDENF y PubMed. Inicialmente se consideraron 238 estudios con la temática propuesta; Entre estos, se excluyeron 223 estudios, según los criterios de exclusión establecidos. Después de aplicar los criterios de inclusión, quedaron 14 estudios. Uno de los principales problemas de la AME es el retraso en el diagnóstico, que es proporcional a la aparición de los síntomas. Por lo tanto, se observa que la mayoría de los pacientes tienen un retraso en el diagnóstico de al menos 3 meses, y este tiempo se hace mayor en los subtipos con inicio tardío de los síntomas. La AME es una enfermedad de difícil diagnóstico clínico debido a su baja incidencia y manifestaciones clínicas como hipotonía, parálisis, pérdida de reflejos y fasciculaciones siendo comunes en otras neuropatías. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad de rápida evolución, el diagnóstico debe realizarse lo antes posible. Se utilizan diferentes enfoques terapéuticos para reducir la progresión de la AME. El pronóstico favorable está muy relacionado con el diagnóstico precoz, el inicio del tratamiento farmacológico y todas las demás intervenciones necesarias. Por tanto, se aumenta la esperanza de vida y se preserva la funcionalidad del individuo.

**Palabras clave:** Neurología; Enfermedades Neurodegenerativas y Atrofia Muscular Espinal.

## 1. INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é considerada uma patologia de origem genética, que pode acometer os pacientes desde a infância. Promove distúrbios respiratórios que podem ser fatais. No entanto, com os avanços no diagnóstico, a sobrevivência de adolescentes e adultos é considerável. Pode apresentar-se de forma tanto aguda e subaguda, e envolvendo uma parcela do sistema nervoso periférico, afetando especialmente o corno anterior da medula, afetando os núcleos e os VII e XII nervos cranianos, afetando assim todo o sistema motor (Grellet; Sonoda; Dos Santos, 2022).

A suspeita e consequente investigação para AME são realizadas a partir de sinais e sintomas clínicos típicos do comprometimento neuromuscular. Em crianças com AME tipo I sem tratamento, ocorre degeneração de cerca de 95% dos neurônios motores espinhais até os 6 meses de idade, diminuindo de forma drástica a qualidade de vida e a funcionalidade destes pacientes. O teste genético molecular é o padrão ouro para diagnóstico de AME, embora existam outras metodologias que também podem ser empregadas, quando necessário (De Sousa *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas da AME são decorrentes da perda progressiva de neurônios motores localizados no corno anterior da medula espinhal. Essa degeneração dos neurônios motores resulta em fraqueza e atrofia dos músculos voluntários proximais das extremidades inferiores e superiores e possivelmente de todo o tronco durante o processo da doença. A alteração é mais acentuada nos neurônios motores responsáveis pela inervação dos músculos proximais relativamente aos músculos distais, sendo assim, os membros inferiores são considerados mais fracos que os membros superiores (De Sá, 2018; Polido, 2018).

Por se tratar de uma alteração genética, o seu diagnóstico ocorre através do quadro clínico do paciente e através de exames específicos como a eletroneuromiografia (ENMG), investigação genética, além de uma série de exames físicos detalhados além da história clínica do portador (Domingos; Aguiar, 2020).

O manejo dos portadores de AME abrange medidas que tem por objetivo aumentar o desenvolvimento neuropsicomotor e promover suporte. Dentre as possibilidades terapêuticas estão o suporte respiratório, o acompanhamento ortopédico, nutricional e fisioterapêutico. Há também o tratamento farmacológico baseado na administração do medicamento Nusinersena (Spinraza™) que durante os estudos clínicos obteve excelentes resultados, sendo capaz de impedir a progressão da destruição neuronal, possibilitando que as crianças atinjam os marcos motores do desenvolvimento e obtenham melhor qualidade de vida (De Sousa *et al.*, 2021).

A compreensão da patogênese da AME levou ao desenvolvimento da primeira terapia com fármacos. Em dezembro de 2016, Nusinersena (Spinraza) foi aprovado pela *Food and Drug*

*Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de todos os tipos de AME em pacientes pediátricos e adultos. No Brasil, esse medicamento foi registrado em 2017. Seu custo é bastante elevado e, até abril de 2019, as compras ocorriam através de judicialização dos entes governamentais (Belizário *et al.*, 2022).

Por se tratar de uma doença de degeneração neurológica, rara, a qual existe pouco esclarecimento sobre a dificuldade no diagnóstico, justifica-se o fato do desenvolvimento desse estudo, onde objetivou-se mostrar a patologia, as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento ressaltando a importância do diagnóstico precoce.

## 2. MÉTODOS

A metodologia empregada neste estudo consistiu na realização de uma revisão integrativa da literatura, com foco nas principais alterações genéticas e motoras relacionada a doença, incluindo a identificação das melhores práticas e estratégias baseadas em evidências científicas e a análise da efetividade dessas intervenções na qualidade do cuidado prestado aos pacientes.

A questão de pesquisa foi formulada utilizando o mnemônico PICO, uma estratégia eficaz para elaborar a pergunta de pesquisa e buscar evidências. Com base nessa estratégia, a pergunta norteadora formulada foi: “Quais as principais alterações genéticas e motoras em pacientes com atrofia espinhal muscular?”

Após estabelecer os componentes-chave da pergunta de pesquisa, foi elaborada uma lista de palavras-chave para cada componente. Sinônimos e frases alternativas que poderiam ser usados para descrever cada componente foram listados. Inicialmente, recorreu-se aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Assim, foi gerada a seguinte lista de palavras-chave: Neurologia; Doenças Neurodegenerativas e Atrofia Espinhal Muscular. Posteriormente, aplicaram-se os operadores booleanos AND e OR, construindo as estratégias de busca nas bases de dados (Quadro 1).

**Quadro 1-** Resultados da busca de artigos científicos bases de dados: BVS e PubMed, Teresina – Piauí, Brasil, 2024.

| Base de Dados                     | String de busca                                                         | Quantidade de Artigos |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) | Neurologia AND Doenças Neurodegenerativas AND Atrofia Espinhal Muscular | 158                   |
| PUBMED                            | Neurologia AND Doenças Neurodegenerativas AND Atrofia Espinhal Muscular | 70                    |
|                                   | <b>Total de artigos localizados nas bases de dados:</b>                 | 238                   |

A busca pelos estudos foi conduzida no mês de maio de 2024, de forma individual, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o Banco de Dados de Enfermagem da BVS (BDENF); e PubMed, que abrange o *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*.

Foram considerados para inclusão os artigos originais disponíveis online nas bases de dados selecionadas, na íntegra, em português, publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), que abordassem diretamente as principais alterações genéticas e motoras relacionada a doença, incluindo a identificação das melhores práticas e estratégias baseadas em evidências científicas e a análise da efetividade dessas intervenções na qualidade do cuidado prestado aos pacientes.

Foram excluídos os artigos indexados em mais de uma base de dados (duplicados), assim como aqueles que não tratavam diretamente da temática central. Também foram excluídos os trabalhos apresentados sob a forma de teses, dissertações, monografias, livros, carta-resposta, anais de congressos, editoriais e materiais não científicos.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, procedeu-se inicialmente à leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados. Posteriormente, os artigos selecionados nesta etapa foram submetidos à leitura na íntegra para definição da amostra final a ser incluída na revisão integrativa. Esse processo de triagem permitiu uma seleção mais criteriosa dos estudos.

Para análise e interpretação dos dados, realizou-se a síntese das informações extraídas dos artigos selecionados na elegibilidade, buscando responder à questão de pesquisa e aos objetivos. Para essa etapa, utilizou-se um instrumento, composto dos itens: título do artigo, autoria, ano da publicação, revista, tipo de estudo, objetivo, resultados.

Após a análise e interpretação dos dados, realizou-se a discussão dos resultados obtidos, considerando os achados em relação à literatura existente, bem como suas implicações práticas e

teóricas. Durante essa etapa, foram exploradas as relações entre os diferentes estudos, destacando-se os pontos de convergência e divergência, e foram levantadas questões relevantes para futuras pesquisas na área.

Em consonância com os aspectos éticos e legais da resolução 466/2012, a pesquisa não foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa, por se tratar de uma revisão da literatura e não envolver seres humanos.

### 3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram então considerados inicialmente, 238 estudos com a temática proposta; dentre estes, foram excluídos 223 estudos, de acordo com os critérios de exclusão estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de inclusão, restaram 14 estudos.

Considerando, inicialmente, a busca dos artigos que abordassem a temática proposta e para compor a fundamentação da discussão deste estudo, foram recuperados pelas estratégias de busca um total de 14 artigos que foram analisados e discutidos integralmente.

**Quadro 1:** Caracterização dos artigos selecionados para a discussão.

| Autores (Ano)            | Título                                                                                                            | Objetivo                                                                                                                                                                                            | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (De 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, através de revisão bibliográfica feita em bancos de dados científicos eletrônicos.                                    | A análise deste processo mostra que o fármaco é de alto custo e visto o impacto que este pode gerar no orçamento do SUS, permitiu-se o uso do fármaco para pacientes com diagnóstico genético obrigatório, que não estejam fazendo uso de ventilação mecânica e somente em centros de referência durante três anos, sendo o processo reavaliado após o prazo. |
| (De Sousa et al., 2021). | Atrofia muscular espinhal: possíveis impactos do rastreio precoce no teste do pezinho ampliado.                   | Apresentar aspectos importantes da Atrofia Muscular Espinhal (AME) e analisar os possíveis impactos do rastreio precoce através do Teste do Pezinho Ampliado no prognóstico das crianças acometidas | Como o sucesso da terapia está associado à precocidade de sua instituição, o rastreio precoce possibilitará melhor perspectiva de cuidado na AME, maximizando os resultados funcionais e promovendo qualidade de vida.                                                                                                                                        |
| (Giménez et al., 2021).  | Cuidados respiratórios de los pacientes con atrofia muscular espinal.                                             | Descrever os principais cuidados respiratórios de pacientes com atrofia muscular espinhal.                                                                                                          | Muito se avançou no conhecimento molecular do defeito genético da SMA e nos potenciais tratamentos que corrigem essa alteração, principalmente na última década.                                                                                                                                                                                              |

|                                      |                                                                                                              |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                                                                                                              |                                                                                                                                                                       | No entanto, os cuidados respiratórios não invasivos por meio de dispositivos de uso domiciliar, descritos há mais de 20 anos, ainda são apenas parcialmente disseminados entre pacientes e profissionais de saúde.                                                                                                                               |
| (Silva et al., 2019).                | Plano de cuidados de enfermagem para pacientes com atrofia muscular espinhal (AME): uma revisão integrativa. | Analisar por meio de uma revisão integrativa as técnicas e métodos fisioterapêuticos que podem ser utilizados para o tratamento da AME.                               | Destacou-se a necessidade de estudos randomizados controlados que abordassem estratégias fisioterapêuticas nos diferentes contextos para uma melhor compreensão e evolução da doença, devido às características clínicas e disfunções ocasionadas pela doença que por vezes limitam os deslocamentos aos ambulatorios de atendimento e pesquisa. |
| (Reed; Zanoteli, 2018).              | Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy.                                                   | Descrever estratégias terapêuticas mais recentes e promissoras.                                                                                                       | Para ampliar a confiabilidade dos ensaios clínicos, é urgente, internacionalmente, fornecer métodos precisos e uniformes de avaliação da função respiratória (sobrevida e tempo de dependência do ventilador), força muscular e função motora, estado nutricional, questionários de qualidade de vida e efeitos neurofisiológicos                |
| (Grellet; Sonoda; Dos Santos, 2022). | Atrofia muscular espinhal: alterações oculares e motoras.                                                    | Descreve-se aos cuidadores primários da visão a necessidade de avaliações e possíveis achados no portador de AME, com a finalidade da precisão na conduta optométrica | AME não possui cura ou processo eficiente para a remissão. Nota-se que, quando a apresentação é severa, a hospitalização se faz fundamental para a qualidade de vida do paciente.                                                                                                                                                                |
| (Da Silva et al., 2021)              | Intervenção Fisioterapêutica na Atrofia Muscular Espinhal: revisão de literatura.                            | Analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, quais foram as intervenções fisioterapêuticas aplicadas na atrofia muscular espinhal nos últimos 10 anos.            | Diante da pesquisa, verificou-se que as principais intervenções fisioterapêuticas utilizadas na AME nos últimos 10 anos foram exercícios em plataformas vibratórias, exercícios de fortalecimento com resistência, exercícios aquáticos e exercícios respiratórios.                                                                              |
| (De Marqui et al., 2021).            | Assistência multiprofissional em paciente com Atrofia                                                        | Descrever um paciente com AME tipo I com enfoque nos cuidados terapêuticos,                                                                                           | O presente relato de caso descreve uma paciente com AME tipo I e evidencia a importância da assistência multidisciplinar em pacientes com essa condição                                                                                                                                                                                          |

|                           |                                                                                                |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | Muscular Espinhal: relato de caso.                                                             | relatando a assistência multiprofissional prestada.                                                                           | genética. pois ela possibilita um aumento de sua sobrevida e melhora sua qualidade de vida                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (De Sá, 2018).            | O papel da LARP4 no sistema nervoso central: relação com a atrofia muscular espinal.           | caracterizar o papel da proteína LARP4 no sistema nervoso central e os seus efeitos na expressão do SMN e no fenótipo da SMA. | O presente trabalho expandiu o novo conhecimento acerca do papel da LARP4 na regulação da expressão do SMN e o seu impacto no sistema nervoso. Desta forma, os dados demonstraram que a proteína LARP4 tem efeito positivo na expressão do Smn, aumentando dessa forma a sua expressão endógena quando os seus níveis de expressão aumentam. |
| (Domingos; Aguiar, 2020). | O uso do Nusinersen no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal: Revisão de literatura.         | Descrever a importância do tratamento com nusinersen em pacientes diagnosticados com atrofia muscular espinal.                | A AME é uma doença rara, progressiva, neurodegenerativa, considerada a maior causa genética de morte, entre crianças menores de dois anos e necessita de cuidados especiais. O tratamento farmacológico surgiu como promessa de vida para esses pacientes                                                                                    |
| (Costa et al., 2021).     | . Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal.                                      | Estimar os custos e a carga da AME em Portugal Continental, no ano de 2019.                                                   | A carga da AME é muito significativa individualmente (em média, uma criança com tipo I vive apenas o equivalente num ano a 4,8 meses sem incapacidade), sendo expectável que a carga global da doença aumente no futuro, fruto da introdução de medicamentos que aumentam a sobrevivência.                                                   |
| (Arruda et al., 2022).    | Incorporação do rastreio da atrofia muscular espinal na triagem neonatal: revisão integrativa. | Avaliar os dados na literatura científica sobre a atrofia muscular espinal e seu rastreio na triagem neonatal.                | A triagem neonatal da AME e o início precoce do tratamento são capazes de alterar história natural da doença, permitir o desenvolvimentoneuropsicomotor adequado para a idade, reduz o número de intercorrências respiratórias, complicações ortopédicas e complicações nutricionais.                                                        |
| Faria; Bocchi, 2021).     | Atrofia Muscular Espinhal: uma revisão sistemática sobre a evolução do seu tratamento.         | Descrever a fisiopatologia da atrofia muscular espinal e quais os métodos diagnósticos existentes atualmente, envolvendo e    | Zolgensma apresentou uma maior eficácia que o Nusinersen, principalmente quando se avalia o aumento da taxa de sobrevivência sem uso de ventilação mecânica                                                                                                                                                                                  |

|                                  |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                  | comparando as terapêuticas já existentes e novas para a AME no Brasil e no mundo, fazendo uma comparação dos prognósticos de acordo com a terapia adotada e com o tipo de AME do paciente.                                                                                                                           | permanente, uma melhor resposta da função motora e uma maior taxa de marcos motores atingidos após a terapia.                                                                                                                                                                                                      |
| <b>(Belizário et al., 2022).</b> | Uso do Nusinersen na Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1. Revisão bibliográfica. | Realizar uma revisão bibliográfica para demonstrar a eficácia do nusinersen no tratamento da atrofia muscular espinhal do tipo 1. Assim como, discorrer sobre os estudos clínicos realizados e os avanços do tratamento no ganho de marco motor, função motora, uso de ventilação mecânica e segurança do tratamento | a atrofia muscular espinhal do tipo 1 é uma doença neurodegenerativa com herança genética, causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN2), é o principal determinante da severidade da doença. |

Fonte: autores (2022).

A AME é uma patologia genética rara de característica neurodegenerativa, em que o gene responsável pela sobrevivência dos neurônios motores não é expresso, o que leva em perda muscular progressiva, conduzindo o paciente a um quadro de problemas de deglutição e sucção, fraqueza ou perda total de movimento dos membros superiores e inferiores, aumento de secreções pulmonares, incapacidade respiratória, paralisia e óbito (De Mattos; Janz, 2021).

Os indivíduos que são portadores de AME apresentam sinais clínicos característicos em que a intensidade varia de acordo com o comprometimento neuromuscular. Os principais sinais vistos são a diminuição do tônus muscular e a fraqueza que afeta mais os membros inferiores do que os superiores e se expressa de forma semelhante bilateralmente. Músculos envolvidos na dinâmica respiratória são frequentemente acometidos pela fraqueza muscular, predispondo os pacientes à necessidade de suporte ventilatório. Na grande maioria dos casos, são estes sinais que promovem a suspeita diagnóstica, já que a doença tem uma fase pré-sintomática variável e infelizmente não há investigação de rotina na ausência de história familiar positiva. Sinais que surgem de forma muito precoce são indícios de evolução mais grave e um pior prognóstico (De Sousa *et al.*, 2021).

Geralmente, a comorbidade e mortalidade das doenças neuromusculares, incluindo a AME, são provocadas pela fraqueza muscular. Cerca de 90% dos casos de insuficiência respiratória ocorrem devido a infecções benignas do trato respiratório superior, e não por narcose progressiva por dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) ou outras alterações respiratórias. O comprometimento da musculatura expiratória

determina a ineficiência da tosse e o aumento de secreções e o envolvimento da musculatura da via aérea superior afeta a deglutição, o que leva à aspiração de saliva e alimentos, que, juntamente com a tosse ineficiente, leva a infecções respiratórias de repetição (Giménez *et al.*, 2021).

A AME é uma doença rara e neurodegenerativa que apresenta um mal prognóstico e que afeta os neurônios motores, isto acontece em função da deleção homozigótica do gene SMN1 através da mutação do cromossomo 5q 11 – 13, que altera a síntese da proteína SMN. Trata-se, portanto, de uma doença altamente incapacitante e com baixa taxa de sobrevivência dos pacientes portadores (De Mattos; Janz, 2021; Silva *et al.*, 2019).

A AME é uma distúrbio genético de herança autossômica recessiva que ocorre, comumente, por deleção total ou parcial do gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1), que está localizado no cromossomo 5q. A deleção deste gene impede a síntese da proteína SMN, que é essencial para o funcionamento dos neurônios motores, fazendo com que atividades essenciais e cotidianas, como marcha, fala, deglutição e respiração fiquem afetadas. Dentre as condições monogênicas, a AME é a que leva ao óbito infantil mais frequentemente (De Sousa *et al.*, 2021).

Cerca de 95% a 98% dos indivíduos com diagnóstico clínico de AME não possuem o exon 7 em ambas as cópias do gene SMN1, a medida que aproximadamente 2% a 5% são heterozigotos compostos para a deleção do exon 7 de SMN1 em um alelo e uma mutação intragênica de SMN1 em outro alelo. O gene SMN humano está localizado no cromossomo 5 (5q) e existe em duas cópias, SMN1 e SMN2. O gene SMN1 é a cópia telomérica e produz uma proteína de neurônio motor de sobrevivência completa (SMN) necessária para a função normal do neurônio motor inferior. Para a maioria dos pacientes com AME, a amplificação dependente de ligação multiplex e a reação em cadeia da polimerase quantitativa são atualmente usadas para a determinação de forma precisa da deleção homozigótica de SMN1 e do número de cópias de SMN1 e SMN2, permitindo assim o diagnóstico de portadores de forma precisa e a detecção do número de cópias de SMN2. Nos casos muito mais raros com mutação pontual em uma ou duas cópias de SMN1, é necessário que seja realizado o sequenciamento do gene inteiro (Reed; Zanuteli, 2018).

A alteração genética no gene SMN1 é considerada responsável pela diminuição dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). O gene SMN2 não compensa completamente a falta da expressão do SMN1. A ausência da proteína SMN leva à degeneração de motoneurônio alfa ( $\alpha$ ), localizados no corno anterior da medula espinhal, resultando em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica. Para o diagnóstico dessa doença é realizada biópsia no músculo deltoide no sentido das fibras, e a eletromiografia (EMG) que pode revelar a atrofia neurogênica, assim, é possível realizar uma avaliação mais precisa e profunda, para distinguir qual o tipo, ou

estágio que o portador apresenta. Existem diversos tratamentos que podem ser aplicados ao portador de AME, como administração de aminoácidos e células tronco (Grellet; Sonoda; Dos Santos, 2022).

Utiliza-se o genótipo de SMN1 para diagnosticar AME, onde são realizados estudos genéticos moleculares e análise quantitativa dos genes SMN, que irá verificar deleções e conversões do gene SMN1, além de eletromiografia que verificará se há comprometimento do neurônio motor, de raízes nervosas, fibras musculares ou de nervos periféricos e a biópsia muscular irá analisar se há alteração histopatológica (Da Silva *et al.*, 2021; De Marqui *et al.*, 2021).

A atrofia muscular espinhal (AME) é a doença hereditária do neurônio motor mais comum. Esta patologia é a causa hereditária de morte mais comum em recém-nascidos e crianças (De Sá, 2018). É considerada a segunda maior desordem autossômica recessiva fatal, atrás apenas da fibrose cística. As AMEs podem ser classificadas de acordo com a idade de início dos sintomas e marco motor alcançado durante o desenvolvimento. A AME1 com início entre 0 e 6 meses de idade, é considerada a forma mais grave da doença, os bebês são incapazes de sentar sem apoio, com expectativa de vida de até 24 meses. A AME2 de início tardio, que apresenta sinais entre 6 e 18 meses de idade, as crianças geralmente são capazes de sentar, no entanto apresentam falha na deambulação, com expectativa de vida até os 18 anos. A AME3 com início dos sintomas após os 18 meses de idade, os portadores são capazes de andar até a vida adulta, com perda do marco motor no decorrer do tempo. Na AME4 os sintomas iniciam na fase adulta, com perda da função motora de forma lenta e gradativa (Domingos; Aguiar, 2020).

A diminuição da expectativa de vida observada nos fenótipos mais graves desta doença, associada com o seu caráter particularmente debilitante e limitativo, tornam esperado que a AME esteja relacionada a um impacto social e económico significativo. Toda via, desconhece-se a dimensão deste impacto no contexto nacional (Costa *et al.*, 2021).

Um dos principais problemas da AME é o atraso no diagnóstico o qual é proporcional ao aparecimento dos sintomas. Dessa forma, nota-se que a maioria dos pacientes apresentam um atraso no diagnóstico mínimo de 3 meses, e esse tempo torna-se maior nos subtipos com o aparecimento dos sintomas mais tardio (Arruda *et al.*, 2022).

A AME é uma doença de difícil diagnóstico clínico devido à sua baixa incidência e manifestações clínicas como hipotonia, paralisia, perda de reflexos e fasciculações serem comuns em outras neuropatias. Porém, por ser uma doença de rápida evolução, o diagnóstico deve ser realizado o quanto antes (De Sá, 2018; Faria; Bocchi, 2021).

Pacientes acometidos pela AME, anteriormente, faziam tratamentos paliativos, recebendo cuidados nutricionais, ortopédicos e medicamentos complementares em casos necessários, porém, em consequência do avanço tecnológico farmacêutico, um novo fármaco foi desenvolvido e apresentou

resultados significativos na melhora do quadro clínico dos pacientes afetados. O Nusinersena, é um oligonucleotídeo antisense, que se liga ao RNAm do SMN2, proporcionando a síntese da proteína SMN e evitando a degeneração muscular, possibilitando o desenvolvimento de movimentos corporais e aumento da sobrevida dos pacientes (De Mattos; Janz, 2021).

O Nusinersena é um oligonucleotídeo antessentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). Este oligonucleotídeo atua ligando-se, de maneira antessentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e retirada de intrônico presente no intron 7. Consequentemente por ligação perfeita a região intrônica 7, o fármaco impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o exon 7 do RNAm de SMN2. A retenção do exon 7 no RNAm de SMN2, permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional associada com a sobrevivência do neurônio motor, proteína SMN. O Nusinersena é administrado por via intratecal para atingir de forma específica o sistema nervoso central (SNC). Este fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica se administrado por via intravenosa ou subcutânea (Belizário *et al.*, 2022).

Os estudos sobre o desenvolvimento de fármacos eficazes para tratamento da AME sempre foram mais demorados em função da escassez de evidências clínicas. Entretanto, com o desenvolvimento e utilização do fármaco Nusinersena, os pacientes passaram a ter um aumento em sua qualidade de vida. Toda via, por ser um medicamento órfão, o custo deste fármaco é bastante elevado (De Mattos; Janz, 2021).

#### 4. CONCLUSÕES

A AME é uma doença neurodegenerativa rara que ocorre devido a uma deleção genética em 5q 11.2-q13.3 do gene SMN1 que impossibilita a formação da proteína SMN funcional. Atualmente a AME não é curável, porém um tratamento multiprofissional pode aumentar a sobrevida e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

O tratamento medicamentoso consiste em elevar o nível de produção ou estabilizar a proteína SMN. Diferentes condutas terapêuticas são utilizadas para reduzir a progressão da AME. O prognóstico favorável é altamente relacionado ao diagnóstico precoce, início do tratamento medicamentoso e de todas demais intervenções necessárias. Sendo assim, aumentam-se a expectativa de vida e preserva-se a funcionalidade do indivíduo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arruda, M. M. G., Berlanga, J. F. U., de Souza, S. C., Bragato, S. G. R., de Oliveira, N., Belizário, M. V. A. A., & de Oliveira, M. I. V. (2022). Incorporação do rastreio da atrofia muscular espinal na triagem neonatal: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(4), e9611427075-e9611427075. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27075>
- Costa, J., Coelho, T., Moreno, T., Negrão, L., Ribeiro, J., Santos, M., & Santos, M. O. (2021). Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal. *Sinapse*, 21(4), 212-222. [https://old.sinapse.pt/files/section/e71\\_s133\\_burden\\_of\\_disease\\_and\\_cost\\_of\\_illness\\_of\\_spinal\\_muscular\\_atrophy\\_file.pdf](https://old.sinapse.pt/files/section/e71_s133_burden_of_disease_and_cost_of_illness_of_spinal_muscular_atrophy_file.pdf)
- Da Silva, F. S., Rodrigues, J. M. P., de Brito, R. N., Macedo, T. C., & Borgmann, A. D. (2021). Intervenção Fisioterapêutica na Atrofia Muscular Espinhal: revisão de literatura. *Revista Neurociências*, 29. <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/11029>
- De Marqui, A. B. T., da Silva, M., Tanaka, S. C. S. V., & Weffort, V. R. S. (2021). Assistência multiprofissional em paciente com Atrofia Muscular Espinhal: relato de caso. *Revista Neurociências*, 29, 1-12. <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12658>
- De Mattos, L. S., & Janz, F. L. (2021). O Processo de Incorporação do Nusinersena ao Sistema Único de Saúde para Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal. *Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*, 25(2), 259-266. <https://ensaioseciencia.pgskroton.com.br/article/view/8311>
- De Sousa, G. C., de Oliveira Almeida, B., Vilela, G. R., Ferreira, J. M. S., Honorato, L. A., Santos, M. C. C., ... & Guimarães, P. R. (2021). Atrofia muscular espinal: possíveis impactos do rastreio precoce no teste do pezinho ampliado. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(9), e8510-e8510. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8510>
- Domingos, E. M., & Aguiar, A. M. (2020). O uso do Nusinersen no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal: Revisão de literatura. *Visão Acadêmica*, 21(1). [https://r.search.yahoo.com/\\_ylt=AwrEoVw.E61mZ2oEcTPz6Qt.;\\_ylu=Y29sbwNiZjEEcG9zAzEEdnRpZAMEc2VjA3Ny/RV=2/RE=1722647487/RO=10/RU=https%3a%2f%2frevistas.ufpr.br%2facademica%2farticle%2fdownload%2f70574%2f40703/RK=2/RS=D524PJIq3vLJc4f\\_RNZh\\_l34IcQ-](https://r.search.yahoo.com/_ylt=AwrEoVw.E61mZ2oEcTPz6Qt.;_ylu=Y29sbwNiZjEEcG9zAzEEdnRpZAMEc2VjA3Ny/RV=2/RE=1722647487/RO=10/RU=https%3a%2f%2frevistas.ufpr.br%2facademica%2farticle%2fdownload%2f70574%2f40703/RK=2/RS=D524PJIq3vLJc4f_RNZh_l34IcQ-)
- Faria, B. V. D. P., & Bocchi, J. C. L. (2021). Atrofia muscular espinal: uma revisão sistemática sobre a evolução do seu tratamento. <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/2885>
- Giménez, G., Prado, F., Bersano, C., Kakisu, H., Herrero, M. V., Manresa, A. L., ... & Bach, J. R. (2021). Cuidados respiratorios de los pacientes con atrofia muscular espinal. *Neumología Pediátrica*, 16(1), 23-29. <https://neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/233>
- Grellet, A. C. C., Sonoda, R. T., & dos Santos, É. M. (2022). Atrofia Muscular Espinhal: Alterações Oculares E Motoras. *RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, 3(3), e331296-e331296. <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/1296>
- Polido, G. J. (2018). *Desempenho visual, cognitivo e motor de crianças com atrofia muscular espinal* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo). <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5170/tde-27092018-085056/en.php>

Silva, M. I. L. D., & Cordeiro, R. A. (2019). Plano de cuidados de enfermagem para pacientes com atrofia muscular espinhal (AME): uma revisão integrativa. [https://www.semanticscholar.org/paper/Plano-de-cuidados-de-enfermagem-para-pacientes-com-Silva-Cordeiro/8ebf6956bdfec479de8fa66e76abb633d673ca52?utm\\_source=direct\\_link](https://www.semanticscholar.org/paper/Plano-de-cuidados-de-enfermagem-para-pacientes-com-Silva-Cordeiro/8ebf6956bdfec479de8fa66e76abb633d673ca52?utm_source=direct_link)

Sá, J. P. (2018). *O Papel da LARP4 No Sistema Nervoso Central: Relação Com a Atrofia Muscular Espinal* (Master's thesis, Universidade de Lisboa (Portugal)). <https://search.proquest.com/openview/86cddf504a8db4a38a91108f5a6a6bbf/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

Reed, U. C., & Zanoteli, E. (2018). Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76(4), 265-272. <https://www.scielo.br/j/anp/a/Fms9hG8m4K7KKhBn79FfS6S/>