



Triagem neonatal e terapia gênica na atrofia muscular espinhal: uma revisão integrativa

Neonatal screening and gene therapy in spinal muscular atrophy: an integrative review

Cribado neonatal y terapia génica en la atrofia muscular espinhal: una revisión integradora

Ana Carolina Rodrigues Gonçalves^{1*}, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Laíssa de Oliveira Fernandes Barbosa¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o impacto da triagem neonatal e terapia gênica no prognóstico da atrofia muscular espinhal. **Métodos:** A abordagem metodológica se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo através de uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane Database of Systematic Reviews. Os descritores utilizados foram “*muscular atrophy spinal*”, “*spinal muscular atrophies of childhood*” e “*genetic therapy*”. Os critérios de inclusão foram artigos de jornal article, clinical trial, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português e espanhol, no intervalo de 2017 a 2022 e faixa etária infantil. **Resultados:** Os materiais de estudo são 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. **Considerações finais:** A triagem neonatal e a terapia gênica oferecem impactos positivos, juntamente com as perspectivas futuras para o tratamento dessa enfermidade, visando um diagnóstico e suporte terapêuticos precoces e mais efetivos.

Palavras-chave: Atrofia muscular espinhal, Terapia gênica, Triagem neonatal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the impact of neonatal screening and gene therapy on the prognosis of spinal muscular atrophy. **Methods:** The methodological approach proposes a compilation of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Cochrane Database of Systematic Reviews. The descriptors used were “*muscular atrophy spinal*”, “*spinal muscular atrophies of childhood*” and “*genetic therapy*”. Inclusion criteria were article journal articles, clinical trials, randomized or non-randomized clinical trials, case-control studies,

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ. *E-mail: anacarolrodrigues_mg@hotmail.com

cohort study, free access, published in English, Portuguese and Spanish, in the range from 2017 to 2022 and age group childish. **Results:** The study materials are neonatal screening and gene therapies, used for the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy, respectively, among their main applications, constituting impacts on the prognosis and quality of life of patients, facing a better motor function and obtaining of new milestones in child development. **Final considerations:** Neonatal screening and gene therapy offer positive impacts, along with future perspectives for the treatment of this disease, aiming at an early and more effective diagnosis and therapeutic support.

Key words: Spinal muscular atrophy, Genetic therapy, Neonatal screening.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el impacto del cribado neonatal y la terapia génica en el pronóstico de la atrofia muscular espinal. **Métodos:** El enfoque metodológico propone una recopilación de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura en la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Los descriptores utilizados fueron “atrofia muscular espinal”, “atrofias musculares espinales de la infancia” y “terapia genética”. Los criterios de inclusión fueron artículos de revistas, ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicados en inglés, portugués y español, en el rango de 2017 a 2022 y grupo de edad infantil. **Resultados:** Los materiales de estudio son el tamizaje neonatal y las terapias génicas, utilizados para el diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular espinal, respectivamente, entre sus principales aplicaciones, constituyendo impactos en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes, de cara a una mejor función motora y obtención de nuevos hitos en el desarrollo infantil. **Consideraciones finales:** El tamizaje neonatal y la terapia génica ofrecen impactos positivos, junto con perspectivas de futuro para el tratamiento de esta enfermedad, visando un diagnóstico precoz y más efectivo y un apoyo terapéutico.

Palabras clave: Atrofia muscular espinal, Terapia génica, Tamizaje neonatal.

INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é conhecida como uma doença neurodegenerativa desencadeada por desordens genéticas autossômicas recessivas, as quais afetam os neurônios motores localizados no corno anterior da medula e nos núcleos de nervos cranianos. Dessa forma, advém de uma mutação ou deleção homocigótica do gene de sobrevivência do motoneurônio 1 (SNM1), o qual se encontra no telômero do cromossomo 5q13, sendo esta responsável por uma redução da proteína de Sobrevivência do Motoneurônio (SNM). Entretanto, o que determina a severidade da doença é o número de cópias do seu semelhante, dito como SNM2, encontrado no centrômero do cromossomo, visto que este não compensa a falta de expressão do SNM1 acarretando na degeneração de motoneurônio alfa (α), levando a clínica (BAIONI MTC e AMBIEL CR, 2010; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2021; PIRES M, et al., 2011).

Segunda causa de morte por caráter genético, perdendo apenas para fibrose cística (1:6 000), apresentando dados estatísticos de incidência de 1: 10 000 nascidos vivos e portadores heterocigóticos um para cada 40 a 60 indivíduos, a AME leva a quadro de degeneração progressiva e simétrica de fraqueza e paralisia muscular proximal. Devido a isso, traz prejuízo a funções motoras como sustentação da cabeça e do tronco, sentar, andar, falar e, até mesmo, respirar. Logo, fraqueza, redução de reflexos tendíneos profundos, hipotonia, fasciculações principalmente na língua e atrofia, além de outros, são sinais característicos da doença (BAIONI MTC e AMBIEL CR, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Além disso, o conjunto clínico encontrado levanta a suspeita para que o processo diagnóstico seja solicitado, o qual ocorre através de testes genéticos moleculares, sendo esses configurados como padrão ouro para o diagnóstico de AME, embora outros métodos também possam ser empregados. Crianças portadoras de AME tipo I, ou seja, aguda, sofrem degeneração de 95% de seus neurônios motores espinhais

até os 6 meses de idade, o que afeta de maneira significativa sua funcionalidade e a qualidade de vida. Em virtude disso, é necessário que se faça uma avaliação em recém-nascidos com a finalidade de encontrar alterações antes de sua apresentação clínica, tendo em vista que dentre as patologias monogênicas, a AME é a que mais acarreta no óbito infantil (MERCURI E, et al., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

A demora ou, até mesmo, a falta de um diagnóstico de AME em tempo hábil acarreta em danos imensuráveis no prognóstico dessas crianças, visto que não será possível impedir a progressão da doença. Dessa forma, a ausência, por muitos anos, de um teste de rastreio eficaz se relaciona, visto que quanto maior for a gravidade ou atraso na implementação do tratamento, maior será a perda de função, resultando em uma menor resposta motora à terapêutica (BAIONI MTC E AMBIEL CR, 2010; MERCURI E, et al., 2018).

A triagem neonatal foi instituída como obrigatória e gratuita no Brasil, desde 1992, oferecendo a triagem das seguintes doenças: hipotireoidismo congênito, fibrose cística, fenilcetonúria, anemia falciforme, deficiência da biotinidase e hiperplasia adrenal congênita. No entanto, em maio de 2021, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), ampliou o espectro de doenças rastreadas de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para 53 doenças, incluindo a AME. Tal fato é garantido por um Projeto de Lei (PL) 5.043/2020 já aprovado no Brasil, mas que só entrará em vigência em 2022 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Ademais, vale ressaltar que a repercussão socioeconômica da doença também é expressiva, tendo em vista que, muitas vezes a família precisa se abster do trabalho para cuidar do indivíduo que possui a doença, gerando custos tanto para o orçamento familiar, quanto para o sistema de saúde em relação ao processo de investigação, cuidado e tratamento dessas crianças. Em virtude disso, por permitir o diagnóstico de doenças graves, a triagem neonatal é caracterizada por um conjunto de avaliações realizadas em recém-nascidos com a finalidade de encontrar alterações antes da apresentação clínica, para que se possa intervir e garantir um tratamento de forma adequada, reduzindo, assim, a morbimortalidade infantil (MERCURI E, et al., 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

Tendo em vista que a AME constitui uma enfermidade complexa, a qual envolve aspectos de cuidado multidisciplinar, a busca pela implementação de uma terapêutica eficaz no tratamento da doença, se relaciona e, por conta disso, em meio a diferentes abordagens, a terapia gênica ganhou destaque e vem sendo estudada (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC), 2019).

Contudo, o presente estudo teve como objetivo discorrer sobre o impacto da inclusão da AME no programa de testes de triagem neonatal, relatando as recentes descobertas genéticas e moleculares, e as implicações da terapia gênica, juntamente com as perspectivas futuras para o tratamento dessa enfermidade, visando um diagnóstico e suporte terapêuticos precoces e mais efetivos.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR).

A busca pelos artigos foi realizada através dos descritores: “*muscular atrophy spinal*”, “*spinal muscular atrofies of childhood*” e “*genetic therapy*”, utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram utilizados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

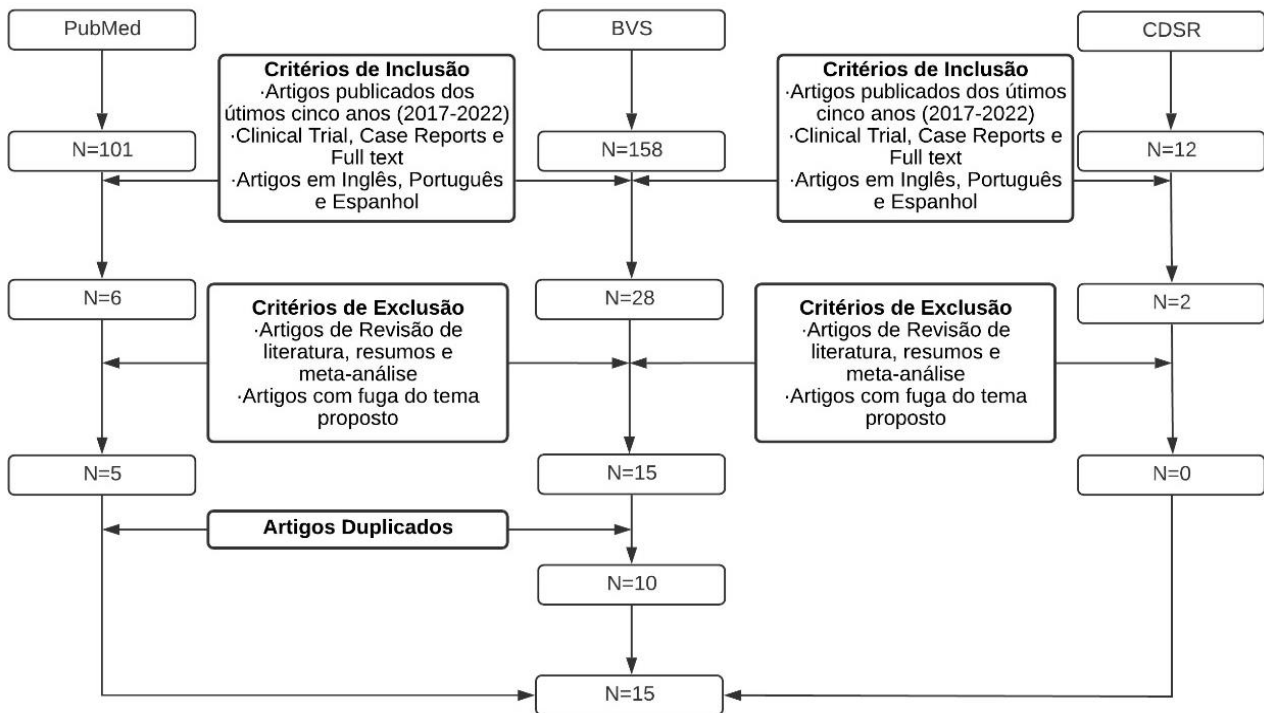
A revisão de literatura foi realizada conforme as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão.

Ademais, utilizou-se filtros de pesquisa como “*journal article*” e “*clinical trial*”. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Dessa forma, foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017-2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Devido a isso, os artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre os impactos da triagem neonatal e terapia gênica na qualidade de vida dos pacientes.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 271 artigos. Dessa forma, encontrou-se 101 artigos na base de dados PubMed, 158 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 12 artigos na base de dados CDSR. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados cinco artigos na base de dados PubMed, dois artigos no CDSR e 28 artigos na BVS, sendo que cinco artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, resultando em 10 artigos selecionados na BVS. No entanto, os artigos encontrados na plataforma CDSR, não foram satisfatórios perante a temática deste estudo. Sendo assim, para análise completa foram eleitos no total 15 artigos, devido a escassa fonte de artigos científicos envolvendo a temática específica sobre os impactos da triagem neonatal e terapia gênica na atrofia muscular espinhal, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e CDSR.



Fonte: Gonçalves ACR, et al., 2022.

Dos 15 artigos selecionados, os materiais de estudo são triagem neonatal e terapias gênicas utilizadas, que são onasemnogene abeparvovec e scAAV9, além de terapias combinadas, sendo elas: e onasemnogene abeparvovec e risdiplam; onasemnogene abeparvovec e nursinersen. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, o qual é composto pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, principais métodos de estudo e as principais observações referentes aos mesmos, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, material de estudo e principais conclusões.

Autor e ano	N	Material de estudo (terapia/ triagem)	Principais observações
Mendell JR, et al. (2021).	13	AVXS-101	Ampliou a sobrevida. Em 8 (62%) ocorreram eventos adversos graves. Todos mantiveram os marcos motores já adquiridos. 2 ficaram em pé com assistência, sem uso de nusinersen. Perfil de segurança a favorável a longo prazo.
Mercuri E, et al. (2021)	33	AVXS-101	32 (97%) apresentou pelo menos um evento adverso e seis (18%) eventos graves. 31 sobreviveram sem suporte ventilatório permanente. Risco benefício favorável.
Oechsel KF, et al. (2021)	4	AVXS-101 e risdiplam	Dois (50%) fadiga transitória e fraqueza. Um (25%) hospitalizado. Todos tiveram melhora do quadro.
Vill K, et al. (2021)	43	Triagem da reação em cadeia de polimerase do gene SMN1 a partir de manchas secas.	Pacientes tratados precocemente continuaram assintomáticos. Crianças tratadas com 2 cópias SMN2 morreram.
Friese J, et al. (2021)	8	AVXS-101	Eventos adversos: hipertermia temporária, elevação de transaminases. Um paciente teve dano hepático.
Lee BH, et al. (2021)	2	onasemnogene abeparvovec-xioi	Melhora da função motora. Identificados através da triagem neonatal, antecipando o cenário clínico.
Waldrop MA, et al. (2020)	21	onasemnogene abeparvovec-xioi	Todos assintomáticos. 21 (90%) trombocitopenia assintomática. Melhora da função motora.
Feldman AG, et al. (2020)	2	AVXS-101	Insuficiência hepática aguda como efeito adverso.
Boemer F, et al. (2019)	51.000	Triagem de exclusões homozigous de exon 7 no gene SMN1	Tratamento precoce eficaz perante um diagnóstico precoce. Triagem neonatal efetiva.
Lowes LP, et al. (2019)	12	AVXS-101	Sobrevivência livre de eventos. Doenças mais grave ou tratamento tardio tem menor resposta motora. Sentar sem assistência e melhora nas pontuações CHOP-INTEND.
Alvarez K, et al. (2019)	92	-	A demora no diagnóstico de AME é semelhante ao atraso motor. 46 (50%) necessitaram de suporte ventilatório.
Lee BH, et al. (2019)	2	AVXS-101 e nusinersen	Terapia combinada. Melhora da função motora. Um (50%) rola independente. Sem efeitos adversos. Triagem neonatal efetiva.
Al-Zaidy S, et al. (2018)	12	AVXS-101	Melhora da qualidade de vida. Melhora da função motora. 11 (91,6%) sentaram sem assistência.
Kim J-K, Monani UR (2018)	15	scAAV9	Maior sobrevida. Sem precisar de ventilação assistida permanente. Dois andaram independentemente. Diagnóstico precoce eficaz.
Mendell JR, et al. (2017)	15	scAAV9	Maior sobrevida. Melhor função motora, sentar sem assistência. A presença de anticorpos ao vírus limita a terapia gênica.

Legenda: AVXS-101- Onasemnogene abeparvovec (onasemnogene abeparvovec-xioi); SMN1- survival motor neuron 1; SMN2- survival motor neuron 2; CHOP-INTEND - The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; AME – atrofia muscular espinhal; scAAV9 - self-complementary adeno-associated viral serotype 9. **Fonte:** Gonçalves ACR, et al., 2022

Dentre os 15 artigos selecionados, 10 (66,7%) avaliaram o uso de Onasemnogene abeparvovec como terapia gênica para o tratamento da AME. Desses, dois (20%) discorrem sobre terapias combinadas, sendo elas: AVXS-101 e risdiplam; AVXS-101 e nursinersen. Dessa forma, os estudos vigentes de terapias conjuntas obtiveram melhora do quadro clínico, embora um (10%) deles apresente efeitos adversos.

Dessa maneira, dos 8 artigos (53,3%) que avaliaram a aplicação de AVXS-101, 62,5% indicam a presença de eventos adversos, graves ou não. No entanto, 37,8% apresentam dados referente ao aumento da sobrevivência dos pacientes em questão e 62,5% atestam melhora na qualidade de vida, função motora e, até mesmo, obtenção de novos marcos no desenvolvimento infantil nos mesmos.

Já dois (13,3%), em meio aos 15 artigos escolhidos, referem-se à utilização de scAAV9 como terapêutica escolhida para o tratamento da AME. Contudo, 100% desses, indicam aumento de sobrevivência, melhora da função motora e qualidade de vida dos pacientes. Além disso, dois (13,3%) dentre os 15 artigos utilizados para o estudo indicam triagens específicas para AME, tais como: reação em cadeia de polimerase do gene SMN1 a partir de manchas secas e exclusões homocigotas de exon 7 no gene SMN1. Sendo a triagem neonatal o método mais eficaz de diagnóstico precoce.

DISCUSSÃO

Em primeira análise, vale ressaltar que a AME é uma doença neuromuscular com degeneração progressiva e, por conta disso, a suspeita clínica é baseada na identificação de manifestações características da doença. Dessa forma, o exame físico de tal enfermidade deve ser direcionado a dar ênfase no sistema músculo esquelético e a possível presença de deficiências funcionais relacionadas. Logo, essa investigação deve ser feita a cada seis meses por profissionais especializados. As aferições são feitas de forma diferente conforme o grau de acometimento da doença, abrangendo o exame da amplitude de movimento e força articular, escalas de funcionamento motor e testes cronometrados para verificar os reflexos dos acometimentos no dia a dia (LICOVISKI PT, et al., 2021; FELDMAN AG, et al., 2020).

Dessa forma, o diagnóstico de tal enfermidade de fato ocorre por meio da realização de testes genéticos moleculares. Logo, conforme Sousa GC, et al. (2021), o padrão ouro seria uma análise quantitativa dos genes SMN1 e SMN2 através de três métodos principais, sendo eles: MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), o sequenciamento de próxima geração e o *quantitative polymerase chain reaction* (qPCR). O exame de eletroneuromiografia se faz necessário em formas crônicas da doença, tendo em vista seu fenótipo menos marcante, tornando-se desnecessária nos tipos 1 e 2. No entanto, em quadros clínicos bem característicos não há necessidade de realizar biópsia muscular (SOUSA GC, et al., 2021).

A AME possui diversas formas de apresentação clínica, as quais estão relacionadas ao número de mutações, variabilidade fenotípica, idade de início e maior função motora adquirida, sendo classificadas em quatro tipos: tipo 0 (AME pré-natal); tipo I (AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffmann); tipo II (AME crônica); tipo III (AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander); tipo IV (AME adulta). Outrossim, também podemos classificar a doença como: severa, intermediária e branda. Dessa forma, em decorrência de seu caráter neurodegenerativo, pacientes portadores de AME necessitam de cuidados especiais, que possam oferecer uma melhor qualidade de vida, evitando sua evolução (BAIONI MTC e AMBIEL CR, 2010; ARAÚJO APQC, 2019).

Tendo em vista a pequena janela terapêutica vigente para pacientes com a forma mais grave de AME, a detecção precoce da doença se faz imprescindível para o êxito de qualquer regime terapêutico. Devido a isso, como ainda não há cura para tal enfermidade, o tratamento multiprofissional tem o objetivo de ofertar uma maior qualidade de vida aos pacientes. Soma-se isso ao tratamento medicamentoso, o qual tem o intuito de estabilizar ou aumentar a produção da proteína SNM, evitando, assim, a progressão da doença (BURNS JK, et al., 2016; VILL K, et al., 2019).

Dessa maneira, pode-se afirmar que um prognóstico favorável está diretamente relacionado à história natural da doença, a qual sofre mudanças em decorrência do avanço dos tratamentos disponíveis. Em virtude disso, os melhores resultados obtidos em meio a diversas abordagens terapêuticas são reflexo de um

diagnóstico precoce associado a instituição terapêutica em tempo oportuno, o que se torna essencial no desfecho e manejo dos pacientes. Logo, tem-se um aumento da sobrevivência, preservação da funcionalidade do indivíduo, o que acarreta em uma melhor qualidade de vida para os mesmos (VILL K, et al., 2021; BOEMER F, et al, 2019).

Além disso, a programas de triagem neonatal, como o Teste do Pezinho, o qual é realizado entre o 3º e 5º dia de vida, antecipam este cenário clínico para seja instituído o tratamento o mais rápido possível, ou seja, em fases pré-sintomáticas, evitando assim o desenvolvimento do quadro clínico característico ou impedindo a progressão da doença, de acordo com Alvarez K. Devido a isso, essa prática oferece grande impacto no desenvolvimento neuropsicomotor infantil, visto que, segundo Lee BH, tempo é músculo, ou seja, quanto mais cedo for diagnosticado e mais novo for o paciente, melhor o seu prognóstico (ALVAREZ K, et al., 2019; LEE BH, et al., 2021; DAVIDSON JE e FARRAR MA, 2022).

A terapia de substituição genética do gene mutante que codifica o SNM1, atravessa a barreira hematoencefálica tendo como alvo os neurônios do SNC em toda a medula espinhal. Dessa forma, conforme Mendell JR, a administração sistêmica da terapia gênica mediada pelo scAAV9 pode ser benéfica, tendo em vista que a proteína SMN está expressivamente presente. Ademais, uma infusão intravenosa única do vetor viral associado ao adeno acarretou em maior sobrevivência do que coortes históricas da doença. Entretanto, a presença de anticorpos ao vírus pode ser considerada como fator limitante da terapia de substituição genética AAV9 (MENDELL JR, et al., 2017; KIM J-K e MONANI UR, 2018).

O tratamento com AVXS-101 age na raiz do problema, ou seja, trata a exclusão ou perda do gene SMN1, aumentando a expressão de forma imediata e consistente da proteína SNM, oferecendo um efeito terapêutico de início rápido e duradouro, segundo Al-Zaidy S. Tal terapêutica está associada à diminuição da necessidade de suporte ventilatório e nutricional, redução da taxa de internação e melhoria da função motora. Devido a isso, uma menor necessidade de assistência médica é benéfica tanto para pacientes, quanto para os cuidadores, garantindo, assim, uma melhor qualidade de vida para ambos, após a terapia de substituição gênica (AL-ZAIDY S, et al., 2019; OECHSEL KF e CARTWRIGHT MS, 2021).

Entretanto, de acordo com Mercuri E, em seu estudo com 33 pacientes, 100% deles apresentou ao menos um efeito adverso e 18% efeitos adversos graves relacionados ao uso de onasemnogene abeparvovec. Os eventos mais comuns foram infecção respiratória superior, aumento da aminotransferase alanina e piroxia. No entanto, entre 32 pacientes, 97% sobreviveram sem necessidade de uso de suporte ventilatório permanente aos 14 meses. Contudo, o uso do AVXS-101 parece ter um perfil de risco benefício favorável (MERCURI E, et al., 2021; FRIESE J, et al., 2021).

Dentre os maiores benefícios da instituição da terapia gênica como método terapêutico, encontram-se melhora da função andorinha, relacionada à deglutição, sentar sem assistência, andar com suporte ou, até mesmo, independentemente, diminuição da necessidade de suporte ventilatório permanente, entre outros. Logo, resultou em maior sobrevivência, melhor função motora, manutenção de marcos do desenvolvimento infantil ou obtenção de novos, garantindo, então, um melhor prognóstico e qualidade de vida aos pacientes (AL-ZAIDY S, et al., 2019; JEDRZEJOWSKA M, 2020; WALDROP MA, et al., 2020).

No entanto, com o intuito de avaliar a eficácia e o perfil de segurança da terapia com onasemnogene abeparvovec a longo prazo, Mendell JR desenvolveu um acompanhamento clínico contínuo de pacientes com AME tipo 1, indicando que no tratamento utilizado apresentou um resultado favorável a longo prazo, até 6 anos de idade, evidenciando a durabilidade clínica da dose terapêutica. Portanto, em meio as evidências, o AVXS-101 oferece uma relação de risco-benefício favorável com ganho de sobrevivência no tratamento pediátrico (MENDELL JR, et al., 2021).

Segundo Lowes LP, os resultados indicam a efetividade do uso da terapia gênica com AVXS-101, retificando a eficácia da identificação de crianças por meio da triagem neonatal, o que reflete em um melhor efeito terapêutico através da instituição do tratamento precoce, como recomendado por especialistas em AME. Contudo, quanto mais cedo o diagnóstico for feito, melhor a eficácia do tratamento, acarretando em maiores impactos positivos no desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças (LOWES LP, et al., 2019; LEE BH, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, tendo em vista que a AME configura-se como uma problemática no desenvolvimento neuropsicomotor infantil acarretando em uma menor sobrevida, a triagem neonatal e a terapia gênica impactam positivamente neste âmbito, garantindo uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Dessa forma, torna-se possível o tratamento da AME em fase pré-sintomática frente à um diagnóstico precoce, bem como a interrupção do progresso antes mesmo que a clínica se torne aparente. No entanto, há necessidade de mais dados e estudos frente ao perfil de segurança e eficácia de tais métodos a longo prazo como expectativa de controle da doença, visto que ainda não há cura para a mesma.

REFERÊNCIAS

1. ALVAREZ K, et al. Observações de um programa nacional de vigilância em cuidados médicos para pacientes com atrofia muscular espinhal no Chile. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2019; 77(7): 470-477.
2. AL-ZAIDY S, et al. Desfechos de saúde na atrofia muscular espinhal tipo 1 após a terapia de substituição genética AVXS-101. *Pediatr. Pulmonol.*, 2019; 54(2): 179-185.
3. ARAÚJO APQC, et al. Guia de Discussão sobre Atrofia Muscular Espinhal (AME) no Brasil. Trabalhando hoje para mudar o amanhã. 2019. Disponível em: https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/refresh_images/Livro_Brasil_novembro2019.pdf. Acessado em: 27 de jan. de 2022.
4. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Atrofia Muscular Espinhal (AME): Diagnóstico e Aconselhamento Genético. 2021. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/ATROFIA-MUSCULAR-ESPINHAL-FINAL-01.02.2021.pdf>. Acessado em: 27 de jan. de 2022.
5. BAIONI MTC, AMBIEL CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr.*, 2010; 86: 261-270.
6. BOEMER F, et al. Triagem de recém-nascidos para SMA no sul da Bélgica. *Neuromuscul. Disord.*, 2019; 343-349.
7. BURNS JK, et al. Opening the window: The case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 2016; 26(9): 551-559.
8. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1. Relatório de Recomendação no. 492. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_AME.pdf. Acessado em: 28 de jan. de 2022.
9. DAVIDSON JE, FARRAR MA. The changing therapeutic landscape of spinal muscular atrophy. *Aust. J. Gen. Pract.*, 2022; 38-42.
10. FELDMAN AG, et al. Subacute Liver Failure Following Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1. *J. Pediatr.*, 2020; 252-258: e1.
11. FRIESE J, et al. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrofia com Onasemnogene Abeparvovec - A Single Centre Experience. *J. Neuromuscul. Dis.*, 2021; 209-216.
12. JEŃDRZEJOWSKA M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.*, 2020; 10: 39-47.
13. KIM J-K, MONANI UR. Augmenting the SMN Protein to Treat Infantile Spinal Muscular Atrophy. *Neuron.*, 2018; 97(5): 1001-1003.
14. LEE BH, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. *Neurology*, 2019; 640-641.
15. LEE BH, et al. Time is muscle: A recommendation for early treatment for preterm infants with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*, 2021; 64(2): 153-155.
16. LICOVISKI PT, et al. Caracterização clínica da atrofia muscular espinhal: relato de casos. 2021; 16: 148-230.
17. LOWES LP, et al. Impacto da idade e função motora em um estudo fase 1/2A de bebês com SMA Tipo 1 recebendo terapia de substituição genética de dose única. *Neurologia Pediátrica*, 2019; 98: 39-45.
18. MENDELL JR, et al. Resultados de extensão de cinco anos do Teste de Início da Fase 1 de Onasemnogene Abeparvovec em Atrofia Muscular Espinhal. *JAMA. Neurol.*, 2021; 78(7): 834-841.
19. MENDELL JR, et al. Terapia de Substituição genética de dose única para atrofia muscular espinhal. 2017.
20. MERCURI E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 2018; 28(2): 103-115.
21. MERCURI E, et al. Onasemnogene abeparvovec terapia genética para atrofia muscular espinhal de início infantil sintomática tipo 1 (STR1VE-EU): um ensaio de marca aberta, de braço único, multicentro, fase 3. *Lancet Neurol.*, 2021; 832-841.

22. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem Neonatal Biológica. Manual Técnico. 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acessado em: 27 de jan. de 2022.
23. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta Nº 15, de 22 de outubro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/23/Portaria-Conjunta-PCDT-AtrofiaMuscular-Espinhal-5q-Tipo-I-final.pdf>. Acessado em: 27 de jan. de 2022.
24. OECHSEL KF, CARTWRIGHT MS. Terapia combinada com onasemnogene e risdiplam na atrofia muscular espinhal tipo 1. *Muscle Nerve*, 2021; 487-490.
25. PIRES M, et al. Atrofia muscular espinhal: análise descritiva de uma série de casos. *Acta. Med. Port.*, 2011; 24(S2):95-102.
26. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). SBP comemora aprovação do projeto de lei que regulamenta a aplicação do Teste do Pezinho Ampliado no SUS. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-comemora-aprovacao-do-projeto-de-lei-que-regulamenta-a-aplicacao-do-teste-do-pezinho-ampliado-no-sus/>. Acessado em: 27 jan 2022.
27. SOUSA GC, et al. Atrofia muscular espinhal: possíveis impactos do rastreio precoce no teste do pezinho ampliado. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(9): e8510.
28. VILL K, et al. Triagem de recém-nascidos para atrofia muscular espinhal na Alemanha: resultados clínicos após 2 anos. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2021; 153-153.
29. VILL K, et al. Um ano de triagem de recém-nascidos para SMA – Resultados de um Projeto Piloto Alemão. *J. Neuromuscul. Dis.*, 2019; 6(4): 503-515.
30. WALDROP MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics*, 2020; 146(3): e20200729