

## **ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME): DIAGNÓSTICO, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO – REVISÃO DE LITERATURA**

**Luizabele Pereira Godinho<sup>1</sup>**  
**Nathalia Aparecida de Freitas Domingos<sup>1</sup>**  
**Michel Barros Faria<sup>2</sup>**  
[michelfaria@yahoo.com.br](mailto:michelfaria@yahoo.com.br)

**ÁREA DE CONHECIMENTO:** Ciências da Saúde

### **RESUMO**

A atrofia muscular espinhal (AME), é uma doença neurodegenerativa de origem genética, caracterizada por fraqueza muscular, paralisia e dificuldades respiratórias. É dividida em quatro subtipos: I, II, III e IV, sendo o tipo I o mais grave e corresponde a cerca de 60% dos casos. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo demonstrar a importância de um diagnóstico precoce e um tratamento adequado e oportuno, e como esses impactam diretamente na apresentação de seus casos clínicos, por meio de uma revisão bibliográfica, realizada através de bancos de dados científicos eletrônicos. Desta forma, o rastreamento precoce possibilitará melhor perspectiva de cuidado na AME, maximizando os resultados funcionais e promovendo qualidade de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atrofia muscular espinhal; Degeneração progressiva; Doença neuromuscular.

### **INTRODUÇÃO**

Segundo AMB (2021), a atrofia muscular espinhal (AME) compreende um grupo de doenças caracterizadas por degeneração progressiva dos neurônios motores localizados no corno anterior da medula e nos núcleos de nervos cranianos. A AME é o tipo de doença genética mais comum resultante em morte de crianças depois da fibrose cística (1:6000), com gene em 1 a cada 40 pessoas e incidência de 1 a 6.000 e 1 a 10.000 nascidos (FREITAS *et al.*, 2018).

Acadêmica do 4º período de Medicina do Centro Universitário Univértix - Matipó/MG

<sup>2</sup> Graduado em Ciências Biológicas. Mestre em Biologia Animal UFV. Doutor em Genética UFRJ. Pós Doutor em Biodiversidade e Saúde FIOCRUZ-RJ. Professor do curso de Medicina da Univértix Centro Universitário Matipó.

A doença é classificada conforme a gravidade e a época do início dos sintomas em pelo menos quatro subtipos principais: tipo I, ou doença de Werdnig-

Hoffman, tipo II (forma intermediária), tipo III (doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma do adulto) (AMB, 2021). Há ainda o subtipo 0, ou 1A, que apresenta pior prognóstico e geralmente está relacionado com a presença de uma única cópia do gene SMN2. Os sinais podem se manifestar ainda intraútero através de redução importante da movimentação fetal (DE SOUSA *et al.*, 2021).

De acordo com AMB (2021) a forma mais comum de AME, em mais de 95% dos casos, é causada por mutações no gene SMN1 (survival motor neuron 1). A Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I, ou doença de Werdnig-Hoffmann é uma doença neuromuscular de origem genética, autossômica recessiva, que resulta em atrofia muscular progressiva e fraqueza. É causada por baixos níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN) devido à mutações na decodificação do gene SMN-1, localizado no cromossomo 5q13. As alterações mais comumente encontradas são deleções homozigóticas, que são responsáveis pela principal característica fisiopatológica da doença: a degeneração dos neurônios motores inferiores (CHRUN *et al.*, 2017).

Os sintomas podem ter início precocemente, ainda no período pré-natal, quando se observa diminuição dos movimentos fetais, ao nascimento ou nos primeiros seis meses de vida, evoluindo com paralisia muscular progressiva e simétrica, sendo esta mais proximal do que distal (CHRUN *et al.*, 2017). Além desse sintoma, podemos citar hipotonia, paresia, arreflexia, amiotrofia e miofasciculações, progressiva fraqueza respiratória (FREITAS *et al.*, 2018).

O manejo dos pacientes com AME envolve medidas não farmacológicas que objetivam maximizar o desenvolvimento neuropsicomotor e promover suporte. Entre as possibilidades terapêuticas estão o suporte respiratório, o acompanhamento ortopédico, nutricional e fisioterápico. Há também uma perspectiva promissora de tratamento farmacológico baseada na administração do medicamento Nusinersen (Spinraza™) que obteve excelentes resultados nos testes clínicos, 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). Porém, por ser um medicamento órfão, o custo deste fármaco é demasiadamente elevado, sendo este um dos maiores argumentos para que o mesmo não tivesse sido padronizado no SUS até então (DE MATTOS; JANZ, 2021).

Mesmo a AME sendo uma doença rara e com valor de tratamento elevado, é direito de todo cidadão brasileiro ter acesso a nova terapia disponível, visto que a mesma foi testada e teve sua eficácia, segurança e qualidade aprovadas. Quando algum paciente fica sem acesso a este tratamento, os princípios da universalidade e integralidade que norteiam o sistema de saúde estão sendo descumpridos juntamente com as leis que o embasam. Sem contar as consequências físicas e psicológicas que a falta de acessibilidade ao fármaco nusinersena geram para a vida de pacientes acometidos pela AME (DE MATTOS; JANZ, 2021).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar levantamento de dados sobre a incidência e características clínicas dos tipos de atrofia muscular espinhal, a importância de um diagnóstico precoce, além de abordar os benefícios e dificuldades encontradas no tratamento farmacológico da AME. Contudo, objetiva-se também enfatizar a relevância do tratamento não-farmacológico, pois confere melhor qualidade de vida e impactos positivos na vida do paciente, visto que esta doença ainda não possui cura, até o momento.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, de abordagem qualitativa, natureza pura, abrangendo a leitura, análise e interpretação de artigos disponibilizados na plataforma Google Acadêmico. Os artigos selecionados, foram publicados em periódicos científicos e base de dados das seguintes fontes: Revista de Medicina, Revista Eletrônica Acervo Saúde, Associação Médica Brasileira, Realize Editora, Rev Med (São Paulo). Foram encontrados na plataforma 2.260 trabalhos correlacionados ao tema, entre os anos de 2017 e 2022, sendo então escolhidos 18 artigos para leitura completa, sendo excluídos 8 e selecionados 10 referencialmente. Ressalta-se que, a busca foi realizada nos descritores “atrofia

muscular espinhal”, e os critérios para a seleção de artigos foram englobados e relacionados ao diagnóstico, tratamento e manifestações clínicas da doença. Os dados foram pesquisados entre julho e agosto de 2022, com auxílio dos descritores.

## RESULTADO E DISCUSSÕES

A AME é herdada por meio de herança autossômica recessiva. Assim, em cada gravidez de um casal que já teve uma criança com AME, o risco de gerar uma nova criança com a doença é de aproximadamente 25%, e de crianças portadoras de aproximadamente 50% (AMB, 2021). A incidência dessa patologia é notada em ambos os sexos sem predileção, com a presença de dois genes defeituosos em um mesmo par (GRELLET; SONODA; DOS SANTOS, 2022). A suspeita e consequente investigação para AME ocorrem a partir de sinais e sintomas clínicos típicos do acometimento neuromuscular. O teste genético molecular é o padrão ouro para diagnóstico de AME, embora outros métodos também possam ser empregados, quando necessário (DE SOUSA *et al.*, 2021).

Segundo AMB (2021), devido ao espectro uniforme de mutação, a análise molecular realizada mais frequentemente é a detecção de deleção do éxon 7 do gene SMN1 com suspeita clínica. De Sousa *et al.* (2021) confirma que, 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 (multiplex ligation-dependent probe amplification), qPCR (quantitative polymerase chain reaction) e sequenciamento de próxima geração (Next Generation Sequencing).

O diagnóstico de AME é confirmado porque esses pacientes apresentam perda homozigótica da função de ambas as cópias de SMN1. Quando uma das cópias foi deletada e o paciente apresenta manifestações típicas da doença, deve-se sequenciar a cópia presente para investigar a existência de mutações mais sutis que impeçam a formação adequada das proteínas. A presença de duas cópias

completas do SMN1 torna improvável o diagnóstico de AME, mas o sequenciamento dos genes continua sendo válido em casos clínicos muito sugestivos. Para estes pacientes é importante considerar e investigar diagnósticos diferenciais importantes, principalmente acometimentos dos neurônios motores (DE SOUSA *et al.*, 2021).

Dessa forma, o aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e detecção da mutação no gene SMN1 podem ser oferecidos àqueles com história familiar de AME. O teste genético precoce incluindo triagem neonatal favorecem a abordagens terapêuticas proativas com resposta mais satisfatória às novas terapias específicas para a doença. (AMB, 2021)

Grellet; Sonoda; Dos Santos (2022), citam os sinais mais aparentes que indicam a suposta patologia de um determinado indivíduo: hipotonia, fraqueza e escassez muscular, atrofia muscular progressiva, bem como abolição dos reflexos tendinosos, aparecimento de sinais de desnervação e principalmente alteração na marcha e de quedas constantes. Os movimentos precários do indivíduo iniciam-se através da cintura pélvica, que porventura afeta vários grupos musculares, principalmente os membros inferiores. Já os membros superiores ficam flácidos, mas a rotação interna e externa, a abdução permanece intacta, bem como no predomínio da respiração diafragmática, que é em forma de tórax longo e estreito em forma de sino, podendo haver alterações dependendo do grau da patologia, sendo capaz de levar a óbito.

De Marqui *et al.* (2021), cita um achado interessante da pesquisa: mães de crianças diagnosticadas com AME relataram que os movimentos fetais foram diminuídos no período gestacional e os sinais clínicos para internação hospitalar dessas crianças foi o comprometimento nos marcos de desenvolvimento, como não engatinhar no tempo adequado, não se sentar, não ter controle cefálico, não apresentar fasciculações na língua e apresentar engasgo ocasional.

Os primeiros sinais clínicos que merecem investigação na criança são: hipotonia, paresia, arreflexia e miofasciculações. A doença é clinicamente dividida em cinco subgrupos de acordo com a gravidade, idade e, principalmente, pelo início

dos sintomas, variando entre o tipo 0, considerado a forma mais grave, até o tipo IV, considerado a forma mais branda (FARIA; BOCCHI, 2021).

No tipo 0, ou 1A, pode ocorrer na fase intrauterina, as crianças apresentam hipotonia generalizada ao nascimento e insuficiência respiratória grave, raramente sobrevivendo ao primeiro mês pós-natal (DE SOUSA *et al.*, 2021). A tipo I (Doença de Werdnig Hoffman) possui 58% de incidência, iniciando do 0 aos 6 meses, é a fase aguda da doença, com alta gravidade, acarretando em dificuldades das funções locomotoras, de sentar ou andar, a expectativa de vida é de até 24 meses (DE MATTOS; JANZ, 2021). Em crianças com AME tipo I sem tratamento, ocorre degeneração de 95% dos neurônios motores espinhais até os 6 meses de idade, reduzindo drasticamente a qualidade de vida e a funcionalidade destes pacientes (DE SOUSA *et al.*, 2021).

De Mattos; Janz (2021) afirmam que, o tipo II da AME possui incidência de 29% e ocorre entre os 7 e 18 meses da criança. É a fase crônica, de gravidade intermediária, em que os pacientes são capazes de sentar, mas com função locomotora comprometida, além de ter uma expectativa de vida de até 18 anos. Apesar de sentar sem apoio, no tipo II, não adquirem a posição ortostática e não deambulam, apresentam tônus em hipotonia e deformidades esqueléticas (CASTRO *et al.*, 2019).

O tipo III (Doença de Kulgelberg), por sua vez, apresenta 13% de incidência e se manifesta após os 18 meses de vida. Neste caso, a função locomotora até a vida adulta é normal, porém, possui perda gradativa, e a expectativa de vida é normal. Já o tipo IV acomete a segunda década de vida, com manifestação branda da doença, com perda de função motora gradativa e expectativa de vida também normal (DE MATTOS; JANZ, 2021). Os tipos III e IV têm sobrevida normal, acarretam maior déficit dos membros inferiores, adquirem a posição ortostática e deambulam com limitação motora variável (CASTRO *et al.*, 2019).

Ademais, a AME pode ser tanto aguda como subaguda, que envolve uma parcela do sistema nervoso periférico, afetando principalmente o corno anterior da

medula, afetando os núcleos e os VII e XII nervos cranianos, alterando assim todo o sistema motor de um indivíduo (GRELLET; SONODA; DOS SANTOS, 2022). A degeneração dos neurônios motores pode gerar quadros sintomáticos como a fraqueza muscular, evoluindo para paralisia de membros tanto inferiores quanto superiores, falha respiratória e, por fim, o óbito. Outra manifestação clínica preocupante é a escoliose, derivada da limitação das funções motoras do tronco e dos membros, que pode aumentar os níveis de dor e o índice de fraturas ósseas (DE MATTOS; JANZ, 2021).

Sabe-se que, a AME não possui cura, apenas tratam-se os efeitos paliativos desta atrofia, buscando a estabilização dos sintomas e aumento da qualidade de vida (GRELLET; SONODA; DOS SANTOS, 2022).

Em 2016 foi aprovado o primeiro medicamento para melhora da força muscular e contenção da doença em pacientes com AME, o Nusinersen (Spinraza), quando administrado na infância ou até antes dos sintomas, provoca melhora da função motora e da sobrevida, com o risco de morte inferior a 63% e o uso da ventilação assistida diminuída em 47%, comparado aos grupos controles, que não fazem uso da medicação (CASTRO *et al.*, 2019).

Segundo Borges *et al.* (2019), o nusinersena foi descoberto e co-desenvolvido sob licença exclusiva da Ionis Pharmaceuticals e Biogen, é um oligonucleotídeo antisense (ASO) exon-específico complementar a regiões do exon 7 de SMN2. O mecanismo de ação consiste em deslocar ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas (hnRP) alterando o splicing do pré-mRNA (mensageiro) SMN2, como resultado, a expressão de proteínas SMN aumenta.

Disponível na forma de solução injetável de concentração 2,4mg/mL, o nusinersena é administrado via injeção intratecal, isto é, por punção lombar, levando o medicamento diretamente ao líquido cefalorraquidiano ao redor da medula espinhal, onde ocorre a degeneração dos neurônios motores. O cronograma do tratamento inicia-se com três doses com intervalos de 14 dias, seguido por uma

dose 30 dias depois e, a partir daí, mais uma dose a cada quatro meses (BORGES *et al.*, 2019).

Essa tecnologia de alto custo foi recém-incorporada (24 de abril de 2019) ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME). Em 2018, 90 pacientes foram atendidos a partir de demandas judiciais que solicitavam a oferta do nusinersena (Spinraza®), o que custou para o Ministério da Saúde R\$115,9 milhões, cada paciente representando, em média, um custo de R\$1,3 milhão. A medicação foi adquirida à época pela rede pública por até R\$420 mil a dose. Com a incorporação do nusinersena, garante uma compra anual centralizada pelo Ministério da Saúde, o valor pôde ser negociado com a empresa fabricante do produto (BORGES *et al.*, 2019).

Porém, em termos de acessibilidade, esse valor de mercado suscitou, entre outras problemáticas, questões acerca de transparência e responsabilidade de uso, principalmente por se tratar de um medicamento ainda em fase de estudos, do mesmo modo em que ascendeu um descontentamento dos pacientes e familiares que não se enquadram nos requisitos para adesão do tratamento e, assim, questionam sua privação de direitos à saúde e à vida (BORGES *et al.*, 2019).

Além disso, tratamentos não farmacológicos podem trazer benefícios para o paciente com AME. O tratamento respiratório com suporte de pressão positiva nas vias aéreas quando propício, o manejo ortopédico da escoliose e outras deformidades, o suporte nutricional e o acompanhamento fisioterápico têm apresentado diferenças expressivas nos resultados clínicos. Em relação aos cuidados ortopédicos, condutas são destinadas a fim de evitar fraturas, manter os movimentos e tratar deformidades, visto que a escoliose, a cifose torácica e deformidades do tórax são muito comuns em pacientes com atrofia muscular espinhal (DE SOUSA *et al.*, 2021).

Castro *et al.* (2019) assegura que, a prática regular de exercícios físicos resistidos com terapia neuromotora associada à terapia farmacológica propiciam efeitos positivos no tratamento da doença. Para retardar ou impedir as

complicações, a fisioterapia com terapias neuromotoras, respiratória e preventivas pode tornar o paciente o mais funcional, aumentando a sobrevida.

De acordo com De Sousa *et al.* (2021), em casos graves e extremamente graves, a deficiência de SMN acontece no período pré-natal e por isso não é possível restaurar completamente as funções motoras após o nascimento da criança. Por outro lado, para os casos moderados a janela terapêutica ainda não é bem definida. De qualquer forma, a grande maioria dos pacientes irão se beneficiar com o diagnóstico, e consequente tratamentos precoces.

Dessa maneira, o Ministério da Saúde adverte que os doentes devem ser avaliados e tratados conforme os locais de manifestação da doença, visto que o acompanhamento longitudinal e os cuidados paliativos contribuem para uma melhor evolução da doença, além de aumentar a sobrevida dos pacientes (DE SOUSA *et al.*, 2021).

## **CONCLUSÃO**

A AME, uma doença rara, apresenta mal prognóstico por ser um distúrbio neurodegenerativo que afeta os neurônios motores. Trata-se, portanto, de uma patologia altamente incapacitante e com baixa taxa de sobrevivência dos pacientes acometidos.

A suspeição do diagnóstico da AME é feita a partir de manifestações clínicas típicas que ocorrem após a degeneração irreparável dos neurônios motores. Uma intervenção que possibilite alteração na história natural da doença e, conseqüentemente, melhore o prognóstico dos pacientes, depende, necessariamente, da identificação precoce e da instituição de terapêutica em tempo oportuno.

Pacientes acometidos pela AME, antigamente, faziam tratamentos paliativos, recebendo cuidados nutricionais, ortopédicos e medicamentos complementares em casos de necessidade, porém, através do avanço tecnológico farmacêutico, um novo fármaco foi desenvolvido e apresentou bons resultados na melhoria do quadro

clínico dos indivíduos afetados. O nusinersena, um oligonucleotídeo antissenso, ligase ao RNAm do SMN2, promove a síntese da proteína SMN e evita a degeneração muscular, promovendo o desenvolvimento de movimentos corporais e aumento da sobrevida.

Por meio da portaria nº 24, de 24 de abril de 2019, o nusinersena foi incorporado ao SUS, e passou a ser fornecido, de forma gratuita, a todos os pacientes que tiverem a confirmação genética da AME, desde que não façam uso de ventilação mecânica e obedeçam a outros critérios já descritos.

## REFERÊNCIAS

AMB, Grupo MBE. **Atrofia Muscular Espinhal (AME) – Diagnóstico e aconselhamento genético.** Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/ATROFIA-MUSCULAR-ESPINHAL-FINAL-01.02.2021.pdf>. Acesso em: 12 de julho de 2022.

BORGES, Stéfani Sousa et al. **Avaliação da eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática.** 2019. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/12210>. Acesso em: 13 de julho de 2022.

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. Disponível em: <https://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/3954>. Acesso em: 18 de julho de 2022.

CHRUN, Lucas Rossato et al. **Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos.** Revista de Medicina, v. 96, n. 4, p. 281-286, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v96i4p281-286>. Acesso em: 13 de julho de 2022.

DE 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. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.12658>. Acesso em: 14 de julho de 2022.

DE MATTOS, Larissa Santos; JANZ, Felipe Lara. **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, v. 25, n. 2, p. 259-  
*Anais do FAVE – Fórum Acadêmico da Univértix, Matipó, v.1, setembro, 2022.*

266, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2021v25n2p259-266>. Acesso em: 17 de julho de 2022.

DE SOUSA, Graziela Cesar et al. **Atrofia muscular espinhal: possíveis impactos do rastreamento precoce no teste do pezinho ampliado**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 9, p. e8510-e8510, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8510>. Acesso em: 14 de julho de 2022.

FARIA, Brunna Veruska de Paula; BOCCHI, Jaqueline Carneiro Lara. **Atrofia Muscular Espinhal: uma revisão sistemática sobre a evolução do seu tratamento**. 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/2885>. Acesso em: 14 de julho de 2022.

FREITAS, Sarah Laís Silva De *et al.* **Atrofia muscular espinhal (AME), promissoras terapias: uma revisão bibliográfica**. Anais III CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2018. Disponível em: <https://www.editorarealize.com.br/index.php/artigo/visualizar/40776>. Acesso em: 14 de julho de 2022.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1296>. Acesso em: 15 de julho de 2022.