**Atrofia Muscular Espinhal: uma revisão sistemática sobre a evolução do seu tratamento**

**Spinal muscular atrophy: a sistematic review about treatment´s evolution**

**Brunna Veruska de Paula Faria**
 **Jaqueline Carneiro Lara Bocchi**
 **Roberpaulo Anacleto Neves**

**Brunna Veruska de Paula Faria** – Curso de Medicina - Escola de Ciências Médicas, e da vida - Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, brunnavfaria@gmail.com

**Jaqueline Carneiro Lara Bocchi** – Curso de Medicina - Escola de Ciências Médicas, e da vida - Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, jaquelineclbocchi@gmail.com

**Roberpaulo Anacleto Neves** – Curso de Medicina - Escola de Ciências Médicas, e da vida - Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, roberpaulo\_@hotmail.com

Contato: Roberpaulo Anacleto Neves; Endereço: Avenida Universitária 1.440, Setor Universitário, Goiânia-GO, CEP: 74605-010; Telefone: +55(62)3946-1532; E-mail: roberpaulo\_@hotmail.com

**RESUMO:**

**Objetivo:** Descrever a fisiopatologia da atrofia muscular espinhal e quais os métodos diagnósticos existentes atualmente, envolvendo e 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. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura que analisou artigos publicados na íntegra, em periódicos científicos disponibilizados na internet, encontrados na base de dados PUBMED, Scielo, Lilacs com os seguintes descritores: *spinal muscular atrophy* AND *diagnosis* AND *treatment* AND *prognosis.* Foram encontrados 56 artigos, dos quais 30 foram excluídos por não se encaixarem ao tema proposto. **Resultados:** Foi encontrado que o Nusinersen apresenta estratégias terapêuticas para aumentar o nível de proteína SMN nos neurônios motores com foco no aumento da efetividade do SMN2. Já o Zolgensma (AVXS-101) se caracteriza como terapia gênica, dada em dose única intravenosa que entrega uma cópia do SMN em um sorotipo viral adeno-associado. Os principais efeitos colaterais encontrados foram: dor de cabeça, síndrome pós punção lombar, dor no local da punção, nasofaringite, dor nas costas e vômitos. Vários artigos falaram sobre a importância do início precoce do tratamento. **Conclusão:** Zolgensma apresentou uma maior eficácia que o Nusinersen, principalmente quando se avalia o aumento da taxa de sobrevivência sem uso de ventilação mecânica permanente, uma melhor resposta da função motora e uma maior taxa de marcos motores atingidos após a terapia. Mesmo assim, ainda são necessárias novas metodologias que facilitem o diagnóstico precoce da AME já que a eficácia do tratamento está diretamente correlacionada com este fato.

**Palavras chaves:** Atrofia muscular espinhal, doenças neurodegenerativas, doenças do neurônio motor, terapia genética, terapia gênica.

**ABSTRACT:**

**Objective:** To describe Spinal Muscular Atrophy pathophysiology, diagnostic methods and it´s existent and incoming treatments in Brasil and in the world, comparing the prognoses according to the chosen therapy and the type fo patient´s SMA diease classification. **Methods:** It´s a systematic literature review that analyzed articles published in full text in scientific journals available on the internet, found in the database PUBMED, Scielo and Lilacs with de following descriptors: *spinal muscular atrophy* AND *diagnosis* AND *treatment* AND *prognosis.* It was found 56 articles, of which 20 were excluded in first analysis because they did´t fit to our purpose. After a second strict reading, 10 others were excluded. **Results:** Nusinersen presents therapeutic strategies to increase the level of SMN protein in motor neurons with focus on increasing the effectiveness of SMN2. Zolgensma (AVXS-101) is characterized as a gene therapy, with a single intravenous dose that delivers a copy of the SMN in an adeno-associated viral serotype. The side effects found were headache, post-lumbar puncture syndrome, pain at the puncture site, nasopharyngitis, back pain and vomiting. Several articles discussed the importance of early treatment initiation. **Conclusion:** Zolgensma was shown to have better efficacy than Nusinersen, especially when assessing the survival rate without the use of permanent mechanical ventilation, a better motor function response and a higher rate of motor milestones reached after therapy. Nevertheless, new methodologies that facilitate the early diagnosis of SMA are still needed, since the effectiveness of the treatment is directly correlated with this fact.

**Key Words:** Spinal Muscular Atrophy, Neurodegenerative Diseases, Motor Neuron Disease, Genetic Therapies, Gene Therapy

**INTRODUÇÃO**

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa, autossômica recessiva, que tem como característica a lesão de motoneurônios alfa, localizados na coluna anterior da medula espinhal (1) e caracterizada pela fraqueza muscular progressiva devido à degeneração das células do corno da medula anterior (2).

É a segunda principal desordem fatal com esse caráter genético depois da fibrose cística (1:6.000), com uma incidência de 1:6.000 a 1:10.000 nascimentos. A frequência de indivíduos portadores (heterozigotos) da doença é de 1 para cada 40 a 60 indivíduos (2, 3, 4).

A doença é causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SM2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença. Essa alteração genética no gene SMN1 é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). O gene SMN2, localizado perto de SMN1, é uma cópia quase identica ao SMN1, exceto pela substituição da citosina por timina na posição 6 do éxon 7 e isso faz com que o gene SMN2 não compense completamente a ausência da expressão do SMN1 porque produz apenas 25% da proteína SMN biologicamente ativa, suficiente para sobrevivência da maioria das células somáticas, porém não para que os neurônios motores sobrevivam. A falta da proteína SMN leva à degeneração de motoneurônios alfa (α) localizados no corno anterior da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica (3, 5, 6).

É uma doença de difícil diagnóstico e que deve ser feito o mais precocemente possível, haja vista que a evolução desta doença é progressiva. A sua investigação começa a partir da desconfiança de hipotonia muscular evidenciada por achados eletrofisiológicos, da investigação de achados histológicos que constam a desnervação muscular. O exame confirmatório do diagnóstico é a análise molecular que evidencia a deleção homozigótica do éxon 7 do gene SMN1 e a quantidade de cópias do gene SMN2. (1, 4)

Os primeiros sinais clínicos que merecem investigação na criança são: hipotonia, paresia, arreflexia e miofasciculações (1).

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 (1).

O tipo 0 é descrito para neonatos que durante a gestação apresentaram fraqueza muscular e hipotonia grave com diminuição dos movimentos fetais. Durante os exames pré-natais os bebês podem apresentar arreflexia, defeitos do septo atrial, contraturas articulares e insuficiência respiratória (1).

O tipo I, também conhecida como síndrome de Werdnig-Hoffman ou AME aguda, apresenta hipotonia, déficit motor, fraqueza muscular grave e generalizada associada à insuficiência respiratória. Ocorrem fasciculações, diminuições dos reflexos profundos, além do acometimento dos pares cranianos (7).

O tipo II, ou AME crônica, pode apresentar insuficiência respiratória, terá capacidade de sentar e dificuldade para deambular sem auxílio, também haverá fraqueza muscular que afetará inicialmente os membros inferiores e a região proximal do tronco. A escoliose associada à fraqueza muscular intercostal pode causar doença pulmonar restritiva (7, 8).

O tipo III, também conhecida como doença de Kugelberg-Welander ou AME juvenil, possuí atraso no desenvolvimento neuropsicomotor associado à fadiga muscular leve e fraqueza em região proximal do quadril, fazendo com que possa necessitar do uso de cadeira de rodas ou consiga até mesmo deambular. Não apresenta grandes chances de escolioses e apresenta pouca ou nenhuma fraqueza da musculatura respiratória. Se o início dos sintomas for antes dos 3 anos de idade é denominado como AME tipo IIIa e após essa idade é classificado como AME tipo IIIb. A diferença entre ambas é a capacidade dos indivíduos da AME IIIa andar até os 20 anos de idade, enquanto na AME tipo IIIb permanecem com a habilidade de deambular durante toda a sua vida (9, 10).

O tipo IV tem início dos sintomas com fraqueza muscular apenas na fase adulta, mas não se possui consenso quanto à idade de início, haverá comprometimento motor leve, não alterando a deambulação (9).

Atualmente a AME não tem cura, porém um tratamento multiprofissional pode aumentar a sobrevida e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores. O tratamento medicamentoso, consiste em aumentar o nível de produção ou estabilizar a proteína SMN. A fisioterapia tem um grande desafio para a sobrevivência da criança com AME, a fim de reduzir ou evitar complicações musculoesqueléticas atuando na hipotonia, nas deformidades e reduzindo as chances de complicações respiratórias (9).

Em 2016 foi aprovado o primeiro medicamento para melhora da força muscular e contenção da doença em pacientes com AME, o Nusinersen (Spiranza), 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 (11).

Em abril de 2019, a assinatura da Portaria de incorporação do medicamento Nusinersen no Sistema Único de Saúde (SUS) mereceu sessão solene no Senado Federal, ganhando destaque na mídia e nas páginas governamentais. Essa incorporação é referida como um marco no tratamento das doenças raras, a ser viabilizada com uma nova modalidade de aquisição, a partilha de riscos. Por intermédio desse modelo contratual, Estado e fornecedor concordam que a importância a ser paga pela tecnologia dependerá das evidências de mundo real, coletadas com base na prática clínica (12).

A incorporação no SUS foi para o tipo I, correspondente à cerca de 60% dos casos, com manifestação precoce dos sintomas, usualmente nos primeiros seis meses e elevada mortalidade até dois anos de idade. A posologia recomendada para qualquer idade, área ou peso corporal corresponde a 12mg por via intratecal (seis doses no primeiro ano e três doses de manutenção subsequente), com critérios também definidos para a descontinuação da terapêutica (12).

O Spiranza é uma terapia gênica que foi desenvolvida e aberta ao público pela empresa “Spark Therapeutics” para o tratamento dos pacientes com AME e no ano inicial, tem valor de US$ 750.000,00 para 6 doses e mais US$ 375.000,00 para 3 doses nos anos seguintes, para uma doença degenerativa que dá um prazo de vida real à pessoa (13\*). É um medicamento registrado no país em 2017. Seu custo é muito elevado e, até abril de 2019, as compras decorriam de judicialização dos entes governamentais (12).

Recentemente, uma nova terapia gênica para o tratamento da AME foi autorizada em alguns países e trata-se de um tratamento realizado em dose única intravenosa de onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) que usa um capsídeo viral não replicante adeno-associado para entregar uma cópia funcional do gene SMN para as células do neurônio motor nos pacientes com AME (14).

O nome comercial do AVXS-101 é Zolgensma e é um dos remédios mais caros do mundo, levando a um entrave de tratamento, uma vez que a maioria da população mundial não consegue arcar com seus custos que pode chegar a mais de dois milhões de dólares na dose, isso faz com que várias famílias busquem apoio do governo para custeio da medicação. (15)

Atualmente, tramita o Projeto de Lei n. 1531/2021, que "Reconhece ao portador de atrofia muscular espinhal (AME) o direito de receber terapia gênica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), na forma que especifica", defende a acessibilidade universal a tratamentos de doenças raras de alto custo mediante redução e ou eliminação da carga tributária incidente sobre os medicamentos e fixação de preço máximo dessas medicações. (15)

As principais vantagens dessa nova terapia do Zolgensma com relação ao Spiranza são: método de administração da droga, que passa a ser uma infusão intravenosa por ter a capacidade de ultrapassar a barreira hemato encefálica e a quantidade de doses necessárias, sendo uma dose isolada, contra várias sessões no tratamento vigente (14, 16).

Os avanços tecnológicos acontecem não apenas na busca de novos tratamentos, mas também na procura por marcadores que possam facilitar o tratamento e também que possam servir como parâmetros de avaliação da evolução da condição dos pacientes antes, durante e depois do tratamento. Sendo assim, passa-se a investigar a utilidade da avaliação laboratorial de Neurofilamentos Fosforilados de Cadeia Pesada e Neurofilamentos de Cadeia Leve, pois os mesmos foram associados a degeneração axonal, tendo seus níveis aumentados tanto no líquido cefalorraquidiano como no soro/plasma de pacientes afetados por doenças que acometem o neurônio motor (17).

**MATERIAIS E MÉTODOS**

É uma revisão sistemática de literatura abrangendo a leitura, análise e interpretação de artigos publicados na íntegra, em periódicos científicos disponibilizados na base de dados PUBMED, Scielo, Lilacs com os seguintes descritores: *spinal muscular atrophy* AND *diagnosis* AND *treatment* AND *prognosis.*

Como critérios de inclusão utilizou-se: *free full text*, escritos na língua inglesa e portuguesa que abordam as temáticas de interesse central na pesquisa – AME e diagnóstico e tratamento e prognóstico, realizados em humanos e publicados nos últimos cinco anos.

Os critérios de exclusão foram: textos não gratuitos, trabalhos duplicados, trabalhos que envolvam testes em animais e aqueles que não atendam às temáticas centrais da pesquisa.

Foram extraídos dos artigos (a) referências; (b) objetivos; (c) tamanho amostral e classificação dos pacientes quanto ao tipo de AME; (d) descrição do tratamento fisioterapêutico; (e) resultados.

Foram encontrados 57 artigos, dos quais 20 foram excluídos em primeira análise por não se encaixarem ao tema proposto, um em língua espanhola e 10 foram excluídos após segunda leitura criteriosa devido ao fato de se encaixarem nos descritores usados, ou não abordavam apenas a AME ou não tinham metodologia necessária que se encaixasse na pesquisa, resultando em 26 artigos analisados e comparados entre si.

**RESULTADOS**

Utilizando os descritores que foram descritos na metodologia, foi possível encontrar 56 artigos na base de dados PubMed, 1 no Lilacs, e nenhum no Scielo. De todos os artigos encontrados, 20 foram excluídos por não abordarem a temática de tratamento e prognóstico da Atrofia Muscular Espinhal ou associarem outras doenças degenerativas e 1 foi excluído pois estava em língua espanhola.

Na segunda leitura, dos 36 artigos remanescentes, 10 foram excluídos por não se encaixarem na metodologia proposta, resultando num total de 26 artigos analisados. Desses, 14 abordavam exclusivamente o tratamento para AME 1, 11 abordavam AME 2, 7 para AME 3 e 14 abordava uma comparação de mais de uma classificação da doença ou a doença em sua forma generalizada.

Os tratamentos específicos disponíveis para Atrofia Muscular Espinhal encontrados no estudo foram Spiranza, com 17 artigos tratando exclusivamente deste medicamento e Zolgensma, com 3 artigos.

Especificamente sobre os medicamentos, foi relatado que o Spiranza apresenta estratégias terapêuticas para aumentar o nível de proteína SMN nos neurônios motores com foco no aumento da efetividade do SMN2. Já o Zolgensma se caracteriza como terapia gênica, dada em dose única intravenosa que entrega uma cópia do SMN em um sorotipo viral adeno-associado.

Os principais efeitos colaterais encontrados foram: dor de cabeça, síndrome pós punção lombar, dor no local da punção, nasofaringite, dor nas costas e vômitos. Porém os artigos mostraram que esses efeitos não eram diretamente causados pela medicação em si, e sim pela via de administração da droga.

Para avaliação do medicamento foram utilizados alguns marcos principais como: análise de função motora (controle total da cabeça ou sentar independente), energia e desenvolvimento social. Para avaliação destas habilidades, foram utilizadas escalas como CHOP INTEND, que foi desenvolvida para avaliar habilidades motoras muito limitadas, e a escala HINE-2, que necessita de uma melhora muito maior na função motora para atingir seus marcos.

A avaliação motora da doença antes e depois do tratamento também foi feita através das escalas HSME, 6MWT. Já a avaliação respiratória era feita com teste de Capacidade Respiratória e a espirometria para avaliar capacidade pulmonar. As deformidades ósseas foram avaliadas através de radiografia.

Tratamentos adjuvantes para melhorar a qualidade de vida do paciente que sofre das consequências da AME, como a escoliose neuromuscular, também foram abordados. Encontramos estudos que falavam sobre o tratamento cirúrgico usando hastes de crescimento para correção de deformidades da coluna ou escoliose. Estes indicaram que a deformidade da coluna melhorou e se manteve ao longo do tempo, além do aumento da capacidade vital após a cirurgia. Encontramos também artigos com uma abordagem fisioterapêutica para método auxiliar no diagnóstico desta escoliose neuromuscular por ser uma das complicações de pacientes com AME II e III. O estudo indica que esses testes (Teste de Rotação Cervical, Teste de Rotação Supina no tronco, Teste de extensão de quadril e teste de Obliquidade pélvica) podem ser aplicados no diagnóstico funcional de crianças e adolescentes com AME.

Vários artigos falaram sobre a importância do início precoce do tratamento. Quanto antes for seu início, maiores são as chances de o desenvolvimento motor ser próximo ao normal. A resposta ao tratamento está fortemente correlacionada com a idade no início do tratamento. Ainda neste tema, encontramos artigos que abordaram a importância de se incluir a triagem neonatal para AME a fim de aumentar a qualidade de vida dos portadores dessas doenças.

Foram encontrados artigos que abordaram o uso de biomarcadores para avaliar a evolução da doença mediante o tratamento, sendo o mais incidente o neurofilamento fosforilado de cadeia pesada (pNF-H) por ser um biomarcador promissor da atividade da doença e da resposta ao tratamento.

Encontramos, também, estudos sobre a inibição da miostatina. Ela atua sinergicamente com a terapia medicamentosa aumentando o peso corporal, a massa muscular, o tamanho da fibra, sua função motora e desempenho.

Um único artigo trouxe uma interessante correlação entre pacientes portadores de AME 3 e cetoacidose. Neste relato de caso foi possível descobrir que alguns pacientes possuem um metabolismo anormal de ácidos graxos.

Sobre a análise de medicamentos, podemos perceber que ainda existem poucos artigos com estudos comparativos entre o Spiranza e o Zolgensma. Encontramos algumas análises: em relação à sobrevivência: 100% Zolgensma e 84% Spiranza. A probabilidade de prevenir óbitos foi 20% maior na Zolgensma. A sobrevivência sem eventos (morte ou ventilação): 100% Zolgensma e 61% Spiranza. Sobre a função motora todos que utilizaram Zolgensma alcançaram resposta CHOP INTEND enquanto que apenas 71% alcançaram no Spiranza. A probabilidade de se obter melhora na resposta da escala CHOPINTEND foi 40% maior no Zolgensma. Sobre alcance de marcos motores, encontramos: 92% dos pacientes com Zolgensma atingiram controle total da cabeça contra 22% do Spiranza; 75% puderam rolar contra 10% dos que estavam com Spiranza e, para finalizar, 92% se sentaram sem apoio no uso de Zolgensma contra 8% no Spiranza.

**DISCUSSÃO**

Foi perceptivo que o tratamento com Spiranza é eficaz na melhora motora dos pacientes acometidos com AME em qualquer uma de suas classificações, sendo que o tipo 1 que é o mais grave o mais responsivo. No estudo de Szabó et. Al (18), que avaliou pacientes com AME 1, 2 e 3 tratados com Spiranza, ficou evidente que o tratamento com Spiranza é seguro e eficaz numa população heterogênea de várias idades e gravidade da doença. No estudo clínico de ENDEAR (19) a taxa de resposta ao medicamento foi de 71%, 1 ano após o início do tratamento em pacientes com AME tipo 1.

Outro importante estudo foi o de Walter et al (20), que observaram outro fator que interfere na apresentação clínica da doença e na resposta dela ao tratamento: o número de cópias do gene SMN2 que pode, mesmo em menor força, suprir a deficiência do gene SMN1. Quanto maior o número de SMN2 (3 a 4 cópias), menor a gravidade das apresentações clínicas da AME. Entretanto, nesse mesmo estudo, é discutido que mesmo essas apresentações se beneficiam do tratamento com Spiranza, até para aqueles pacientes que apresentam uma boa função motora preservada.

A idade de início de tratamento é de fundamental importância no prognóstico do paciente. O estudo de Pane et al (21) e Pechmann (22) e colaboradores, relataram uma grande mudança na escala CHOP INTEND para aqueles que iniciaram o tratamento com Nusinersen antes de 7 meses de idade. Entretanto, no mesmo estudo de Szabó, não foi achada uma correlação estatisticamente significativa entre a idade no início do tratamento e a sua eficácia, provavelmente devido ao pequeno espaço amostral do estudo. Percebemos no nosso estudo que assim como o tratamento precoce com Spiranza, quanto mais cedo iniciar a terapia com Zolgensma, melhor o prognóstico, evidenciado no estudo SPRINT, que avaliou a eficácia desse medicamento em 18 crianças pré sintomáticas que foram diagnosticadas nas primeiras semanas de vida e todas sobreviveram sem necessidade de suporte ventilatório ao final do estudo e atingiram os marcos de desenvolvimento motor normal da idade, sendo que 4 delas foram capazes de sentar sem apoio e uma conseguiu ficar em pé sozinha.

Com relação aos tipos menos severos da doença, Mercuri et al (23), encontraram uma melhora média de 4 pontos na escala HFMSE 15 meses após o início do tratamento. Porém nota-se que a literatura ainda carece de estudos que avaliem os efeitos do tratamento em pacientes com AME 2, 3 e 4. Segundo Szabó, como os sintomas dos pacientes com AME tipo 2 começam mais tardiamente, consequentemente o tratamento tardio pode significar uma relação maior entre tempo de doença do que idade de início de tratamento propriamente dito. O estudo de Wurster et al (24) que examinou 11 pacientes com AME 3 não demonstrou mudança relevante na escala HFMSE após 4 doses de Nusinersen, em contrapartida, o estudo de Szabó e colaboradores foi observada uma melhora na distância do 6MWT e na escala HFMSE em pacientes com AME tipo 3. Pearson et al (25) fizeram um estudo comparando efetividade dos tratamentos para AME e constatou que a literatura ainda carece de dados de ensaios do Zolgensma em crianças pré-sintomáticas com AME tipo 2 e 3, porém alguns estudos, como o STRONG em pacientes com AME tipo 2 ficou evidente que essa medicação foi bem tolerada e um número considerável de pacientes tratados conseguiu atingir novos marcos de desenvolvimento motor.

Nota-se que nos artigos estudados que existem alguns efeitos colaterais relatados nos pacientes, porém a maioria dos autores concluiu que não se trata de uma consequência diretamente associada à efeitos dos medicamentos e sim à administração dele. O estudo de Michelson et al (26) que avaliou a evidência do Spiranza em pacientes com AME, nenhum efeito adverso foi classificado como relacionado ao tratamento. Já o estudo de Walter et al. a dor de cabeça pós punção lombar ocorreu em 10% dos procedimentos e no estudo de Chiriboga et al (27), o efeito adverso mais comum foi a síndrome pós punção lombar em 57% dos pacientes e o segundo foi a dor de cabeça em 46% dos pacientes, todos associados ao procedimento de inoculação do medicamento e não à droga em si.

Embora a disponibilidade do Spiranza para AME e outras terapias de aprimoramento tenham proporcionado uma melhora sem precedentes, ainda existem necessidades não atendidas nesses pacientes. Estes estudos fornecem uma justificativa adicional para considerar os inibidores da miostatina como uma intervenção terapêutica em combinação com drogas restauradoras da AME (28).

No caso do paciente com AME 3 que apresentou vômitos e diagnóstico de cetoacidose grave, alguns estudos experimentais sugeriram que os músculos desnervados alteraram o metabolismo e a resposta aos hormônios, resultando na diminuição da captação e utilização de ácidos graxos por esses músculos. Consequentemente, isso leva a uma diminuição nas concentrações de ácidos graxos musculares. A perda da influência neuronal na β-oxidação muscular leva ao aumento dos níveis de acetil-CoA no fígado, que é precursor dos corpos cetônicos. Além disso, os desequilíbrios hormonais tornam os pacientes com SMA propensos à cetoacidose (29).

Sobre a terapia adjuvante de inibição da miostatina os resultados mostraram: prolongamento da sobrevida (aumento de 40%), melhora da maturação da junção neuromuscular (aumento de 50%) e inervação (aumento de 30%), aumento do tamanho dos neurônios sensoriais nos gânglios da raiz dorsal (aumento de 60%) e a preservação das sinapses proprioceptivas na medula espinhal (aumento de 30%). Esses dados sugerem que a inibição da miostatina, além do conhecido efeito na massa muscular, também pode influenciar positivamente os circuitos neurais sensoriais que podem melhorar a função dos neurônios motores (28).

Ademais, encontramos artigos que relacionavam os principais obstáculos para os pacientes que necessitavam de terapia precoce para AME, tanto com Spiranza ou com Zolgensma e um dos principais fatores se relaciona com o alto custo da medicação. No Brasil, desde 2019 o Spiranza, foi adicionado pelo Ministério da Saúde ao SUS para tratar pacientes com AME tipos 1, 2 e 3, porém a alta burocracia ainda é um empecilho para a população conseguir aprovação do tratamento. Recentemente o Zolgensma, sob nome comercial Zolgensma foi aprovado pela ANVISA, porém ainda não disponibilizado pelo SUS e apesar de sua maior eficácia, o seu custo pode chegar a R$8.000.000,00 segundo levantamento do Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal (INAME) de 2020.

**CONCLUSÃO**

Após a análise dos artigos que abordaram as diferentes terapêuticas para pacientes com AME tipo 1, ficou evidente que o Zolgensma pode ter uma maior eficácia que o Spiranza, principalmente quando se avalia o aumento da taxa de sobrevivência sem uso de ventilação mecânica permanente, uma melhor resposta da função motora e uma maior taxa de marcos motores atingidos após a terapia. Porém, como são estudos recentes, é preciso avaliar estes resultados ao longo tempo após a administração da droga para verificar se é mantida a eficácia das drogas.

Ademais, observa-se a busca de novas metodologias que facilitem o diagnóstico da AME e inclusive algumas avaliações sorológicas ou laboratoriais, como a investigação sérica do neurofilamento fosforilado de cadeia pesada, que possam tanto auxiliar no diagnóstico, como servir como um marcador da evolução do tratamento.

Destaca-se também a importância do diagnóstico e tratamento precoce, pois esses são diretamente ligados ao prognóstico, condição relatada em todos artigos estudados. Quanto mais cedo iniciar o tratamento, melhor a qualidade de vida futura dos pacientes e melhor a resposta motora e a independência respiratória. E não por menos, é necessária também à discussão sobre o acesso à essa medicação para a população, visto que apesar de uma das opções estar disponível no SUS (Nusinersen), nem sempre é um processo fácil para se iniciar o tratamento e a droga que demonstra maior potencial de eficácia (Zolgensma) não está disponível no SUS e se torna inviável financeiramente para o paciente por ultrapassar a cifra de milhões de reais e ter a restrição de tempo de início do tratamento para se obter a máxima eficácia do medicamente até os 2 anos de idade.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. BAIONI, Mariana T. C.; AMBIEL, Celia R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 86, n. 4, p. 261-270, Aug. 2010.

2. DOMINGOS, Elzanice Monteiro; AGUIAR, Annalu Moreira. O uso do nusinersen no tratamento da atrofia muscular espinhal: revisão de literatura. Visão Acadêmica, [S.l.], v. 21, n. 1, may 2020. ISSN 1518-8361. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/70574>>. Acesso em: 30 nov. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v21i1.70574>.

3. PRIOR, Thomas W. Spinal muscular atrophy diagnostics. *Journal of child neurology* vol. 22,8 (2007): 952-6. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761649/>>. Acesso em 30 nov. 2020. doi:10.1177/0883073807305668

4. GOMES NUNES, Juan Carlos Moreira, et al. O uso de fármacos no tratamento da atrofia muscular espinhal: uma revisão bibliográfica. REMAS - Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 13-21, jul. 2016.

5. CASTRO, R. F. S. de.; MARIN, M. de S..; PALÁCIO, S. G..; ANTUNES, M. D.; SANTOS, M. C. M. dos.; NONINO, F. Percepção das famílias de pacientes com atrofia muscular espinhal sobre a utilização da spinraza® associada ao tratamento fisioterapêutico.Research, Society and Development, *[S. l.]*, v. 9, n. 10, p. e8769109358, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i10.9358. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9358. Acesso em: 30 nov. 2020.

6. CHRUN, L. R.; ROSSATO CHRUN COSTA, L.; DA SILVA MIRANDA, G.; MONTEIRO ALMEIDA, F. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos. Revista de Medicina, *[S. l.]*, v. 96, n. 4, p. 281-286, 2017. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v96i4p281-286. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/116499. Acesso em: 30 nov. 2020.

7. RUSSMAN B. S. (2007). Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *Journal of child neurology*, *22*(8), 946–951. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761648/>>. Acesso em: 30 nov. 2020. https://doi.org/10.1177/0883073807305673

8. WANG CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-1049. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761659/ >. Acesso em: 30 nov. 2020. doi:10.1177/0883073807305788.

9. SILVA, F. S. D., RODRIGUES, J. M. P. Intervenção fisioterapêutica na atrofia muscular espinhal: uma revisão bibliográfica. Fisioterapia-Pedra Branca, 1(1), 1-13, 2019.

10. WIRTH B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(2):121-131. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027862/>. Acesso em: 30 nov. 2020. doi:10.1016/j.spen.2006.06.008

11. CASTRO, R. F. S., et al. Análise do uso do medicamento Spinraza associado à fisioterapia na qualidade de vida de indivíduos com Atrofia Muscular Espinhal. XI EPCC - Encontro Internacional de Produção Científica - Cesumar. Out. 2019.

12. CAETANO, Rosângela; HAUEGEN, Renata Curi; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 35, n. 8, e00099619, 2019.

13. PICCHI, A. The cost of Biogen’s new drug: $750,000 per patient. 2016. Disponível em: https://www.cbsnews.com/news/the-cost-of-biogens-new-drug-spinraza-750000-per-patient/. Acesso em: 30 nov. 2020.

14. DABBOUS, O. et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1Advances in Therapy, 2019.

15. BRASIL. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 5.253/20. Dispõe sobre a inclusão e presença obrigatória do medicamento ZOLGENSMA na lista RENAME e sua disponibilização no Sistema Único de Saúde e farmácias populares. Brasília: Câmara dos Deputados, 2020. Disponível em: https://www.camara.leg.br/propostas-legislativas/2265577. Acesso em: 13 out. 2021.

16. AL-ZAIDY, S. et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapyPediatric Pulmonology, 2019.

17. FARAVELLI, I. et al. Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients. Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 24, n. 5, p. 3034–3039, 2020.

18. SZABÓ, L. et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 27, p. 37–42, 2020.

19. TULINIUS, M. et al. Nusinersen decreases the incidence and length of hospitalisations in infants with spinal muscular atrophy: results from the ENDEAR Study. SMA Europe’s International Scientific Congress on SMA, v. 377, n.18, p. 2018. 2018

20. WALTER, M. C. et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 6, n. 4, p. 453–465, 2019.

21. PANE M, CORATTI G, SANSONE VA, MESSINA S, BRUNO C, CATTERUCCIA M, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: twelve-month real-world data. Ann Neurol. 2019;86(3):443.

22. PECHMANN A, LANGER T, WIDER S, KIRSCHNER J. Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. 2018;22:122–7.

23. MERCURI E, DARRAS BT, CHIRIBOGA CA, DAY JW, CAMPBELL C, CONNOLLY AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med. 2018;378(7):625–35.

24. WURSTER CD, HAGENACKER T,, GÜNTHER R, SCHREIBER-KATZ O, OSMANOVIC A, PETRI S, ET al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol [Internet]. 2020;19(4):317–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5

25. PEARSON, S. D. et al. The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 25, n. 12, p. 1300–1306, 2019.

26. MICHELSON, D. et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 91, n. 20, p. 923–933, 2018.

27. CHIRIBOGA, C. A. et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). **Neurology**, v. 94, n. 15 Supplement, p. 1661, 14 abr. 2020.

28. ZHOU H., MENG J, MALERBA A, et al. Myostatin inhibition in combination with antisense oligonucleotide therapy improves outcomes in spinal muscular atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):768-782. doi:10.1002/jcsm.12542

29. LAKKIS B., EL CHEDIAK A, HASHASH JG., KOUBAR SH. Severe ketoacidosis in a patient with spinal muscular atrophy. *CEN Case Rep*. 2018;7(2):292-295. doi:10.1007/s13730-018-0345-y