

Incorporação do rastreo da atrofia muscular espinal na triagem neonatal: revisão integrativa

Incorporation of spinal muscular atrophy screening into neonatal screening: an integrative review

Incorporación del tamizaje de atrofia muscular espinal en el tamizaje neonatal: una revisión integradora

Recebido: 16/02/2022 | Revisado: 24/02/2022 | Aceito: 05/03/2022 | Publicado: 12/03/2022

Marillis Mesquita Gonçalves de Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8250-3220>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: maah.mes@gmail.com

Juliana Ferreira Ura Berlanga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-5598>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: juliana.urafisio@gmail.com

Sandra Coenga de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1151-8249>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: sandracoenga@gmail.com

Simone Galli Rocha Bragato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-216X>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: simone-galli@hotmail.com

Nathália de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9536-1532>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: nathalia.oliv@icloud.com

Mirella Viviani Amaral Assis Belizário

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-2897>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: mirella_vivi@hotmail.com

Maria Inês Vaz de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5705-8738>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: maria.ines.oliveira@unemat.br

Resumo

A Atrofia muscular espinal (AME) é uma hipotonia muscular de causa genética que pode ser rastreada por meio da triagem neonatal. O Rastreo da doença passou a ser recomendado em 2019 pelo Painel Americano de Doenças Rastreáveis na Infância, por esse motivo esse trabalho busca dados na literatura científica sobre a atrofia muscular espinal e seu rastreo na triagem neonatal. Para a pesquisa foi utilizada a base de dados BVS, American Academy of Pediatrics e PubMed sendo ao todo 26 selecionados. Foram encontrados 4 países com projeto piloto de rastreo da AME, os quais utilizaram o teste qPCR para a triagem. As crianças assintomáticas que foram diagnosticadas com AME pelo teste genético e que iniciaram tratamento no máximo 2 meses de vida obtiveram desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade, foram capazes de sentar e andar. Com base nisso, concluímos que o rastreo precoce da AME e o início do tratamento precoce são capazes de modificar a história natural da doença e dar oportunidade às crianças com essa doença de terem um desenvolvimento motor adequado para a idade.

Palavras-chave: Atrofia muscular espinal; Triagem neonatal; Atrofias musculares espinais da infância; Recém-nascido.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetically-caused muscular hypotonia that can be screened through neonatal screening. Screening for the disease became recommended in 2019 by the American Panel on Traceable Diseases in Childhood, for this reason this work seeks data in the scientific literature on spinal muscular atrophy and its screening in neonatal screening. The BVS, American Academy of Pediatrics and PubMed databases were used for the research, with a total of 26 selected. We found 4 countries with a pilot project for SMA screening, which used the qPCR test for screening. Asymptomatic children who were diagnosed with SMA by genetic testing and who started treatment at most 2 months of age achieved age-appropriate neuropsychomotor development, were able to sit and walk. Based on

this, we conclude that early SMA screening and early treatment initiation are capable of modifying the natural history of the disease and giving children with this disease the opportunity to have age-appropriate motor development.

Keywords: Muscular atrophy spinal; Neonatal screening; Spinal muscular atrophies of childhood; Newborn.

Resumen

La atrofia muscular espinal (AME, por sus siglas en inglés) es una hipotonía muscular de origen genético que puede detectarse mediante un cribado neonatal. El tamizaje de la enfermedad pasó a ser recomendado en 2019 por el American Panel on Traceable Diseases in Childhood, por ello este trabajo busca datos en la literatura científica sobre la atrofia muscular espinal y su tamizaje en el tamizaje neonatal. Para la investigación se utilizaron las bases de datos BVS, American Academy of Pediatrics y PubMed, con un total de 26 seleccionados. Encontramos 4 países con un proyecto piloto para la detección de AME, que utilizó la prueba qPCR para la detección. Los niños asintomáticos que fueron diagnosticados con AME mediante pruebas genéticas y que comenzaron el tratamiento como máximo a los 2 meses de edad lograron un desarrollo neuropsicomotor apropiado para su edad, pudieron sentarse y caminar. Con base en esto, concluimos que la detección temprana de AME y el inicio temprano del tratamiento son capaces de modificar la historia natural de la enfermedad y brindarles a los niños con esta enfermedad la oportunidad de tener un desarrollo motor apropiado para su edad.

Palabras clave: Atrofia muscular espinal; Tamizaje neonatal; Atrofias musculares espinales de la infancia; Recién nacido.

1. Introdução

A atrofia muscular espinal (AME) é uma doença hereditária autossômica recessiva, considerada a causa mais frequente de morte infantil por doença hereditária (Calì et al., 2014). Possui uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidência de 1 a cada 6.000 a 1 a cada 11.000 nascidos vivos segundo dados internacionais (Capellani, & Silva, 2013). É a segunda doença autossômica recessiva mais comum depois da fibrose cística (Perez, & Zanoteli, 2011).

A AME é uma doença determinada pela alteração do gene Survival Motor Neuron (SMN1), no cromossomo 5q. O gene SMN2, localizado no mesma região do SMN1, modula a gravidade da doença pela produção de proteína que estabelece a expressão do gene SMN1 (Pires et al.; Xia et al., 2019).

Essa alteração genética resulta em degeneração e perda progressiva da função dos neurônios do corno anterior da medula, apresentando a seguinte manifestação clínica como fraqueza, hiporreflexia e atrofia simétrica progressiva com predomínio dos músculos voluntários proximais de membros inferiores, superiores, que com a progressão da doença, pode afetar os músculos axiais, da respiração e bulbares que, por sua vez, pode gerar falha respiratória e morte (2019).

A AME possui quatro subtipos principais que são classificados de acordo com o aparecimento dos sintomas. O tipo I tem o aparecimento dos primeiros sintomas até os 6 meses de idade, tipo II entre 7 a 18 meses, tipo III após os 18 meses, tipo IV começa a partir dos 18 anos (Xia et al., 2019). Dessa forma, o tipo I é o mais grave com prognóstico reservado, sendo que essas crianças possuem expectativa de vida de 2 anos de idade.

O diagnóstico da AME é feito pela presença das cópias dos alelos SMN, hoje no Brasil feito pelo teste genético pelo método MLPA ou qPCR (2019). O principal problema é o atraso no diagnóstico dessa doença neurodegenerativa, o qual é proporcional ao aparecimento dos sintomas. Dessa forma, observa-se que a maioria dos pacientes apresentam um atraso no diagnóstico mínimo de 3 meses, esse tempo torna-se maior nos subtipos com o aparecimento dos sintomas mais tardio (Lin et al., 2015).

Pensando nessa problemática, foi desenvolvido um teste capaz de analisar a presença dos genes para AME na gota de sangue retirada para fazer o teste do pezinho (Xia et al., 2019). Por meio disso, em julho de 2018 a AME foi incluída em na lista de rastreio de doenças genéticas em recém-nascidos, em países como os Estados Unidos (Kronn, 2019).

Em outubro de 2019, o Brasil aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipo I (PCDT), que regulamenta o uso do medicamento Nusinersena para o tratamento da doença. Para o (2019)PDCT as crianças precisam ter o diagnóstico genético confirmatório de AME 5q com a presença de até três cópias de SMN2 e início dos sintomas até o sexto mês de vida para ter acesso ao medicamento.

No entanto, se fosse introduzido no Brasil o rastreio da AME no teste do pezinho haveria custo-benefício no tempo de diagnóstico e no acesso ao tratamento medicamentoso?

Essa revisão integrativa visa propõe-se a analisar o rastreio neonatal da atrofia muscular espinal, uma vez que os artigos publicados atualmente indicam a necessidade do diagnóstico precoce para que seja instituído o tratamento com as drogas modificadoras do curso da doença e assim, as crianças possam ter uma qualidade de vida e um desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade.

Por meio desta revisão integrativa busca-se avaliar os dados na literatura científica sobre a atrofia muscular espinal e seu rastreio na triagem neonatal.

2. Metodologia

O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, organizada considerando as seguintes fases: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa(Souza et al., 2010).

Foi utilizada a estratégia PVO que representa um acrônimo para Paciente ou problema, Variável de interesse e “Outcomes” (desfecho) para a elaboração da pergunta norteadora da busca: “Analisar o rastreio neonatal da atrofia muscular espinal?”

A revisão de literatura foi feita no período Setembro de 2019 a Novembro de 2021, através da busca de artigos na base de dados BVS, *American Academy of Pediatrics* e PubMed, utilizando os seguintes termos “teste do pezinho” “atrofia muscular espinal” e “sma AND newborning screening”, respectivamente. Foram utilizados os filtros na base de dados BVS "Atrofia Muscular Espinal", "Atrofias Musculares Espinais da Infância" e "Testes Genéticos".

A seleção dos artigos correu mediante os seguintes critérios:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico da AME
- Rastreio neonatal da AME
- Ano de publicação de 2010 a 2021
- Textos em inglês, português e espanhol

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Pesquisa em animais
- Testes em ratos com o medicamento
- Metodologia dos testes genéticos
- Triagem neonatal de outros distúrbios neurodegenerativos

Os artigos foram analisados os artigos de acordo com os seguintes critérios: tema adequado à proposta de pesquisa, metodologia, resultados encontrados, levantando os pontos importantes de cada artigo pertinentes a discussão.

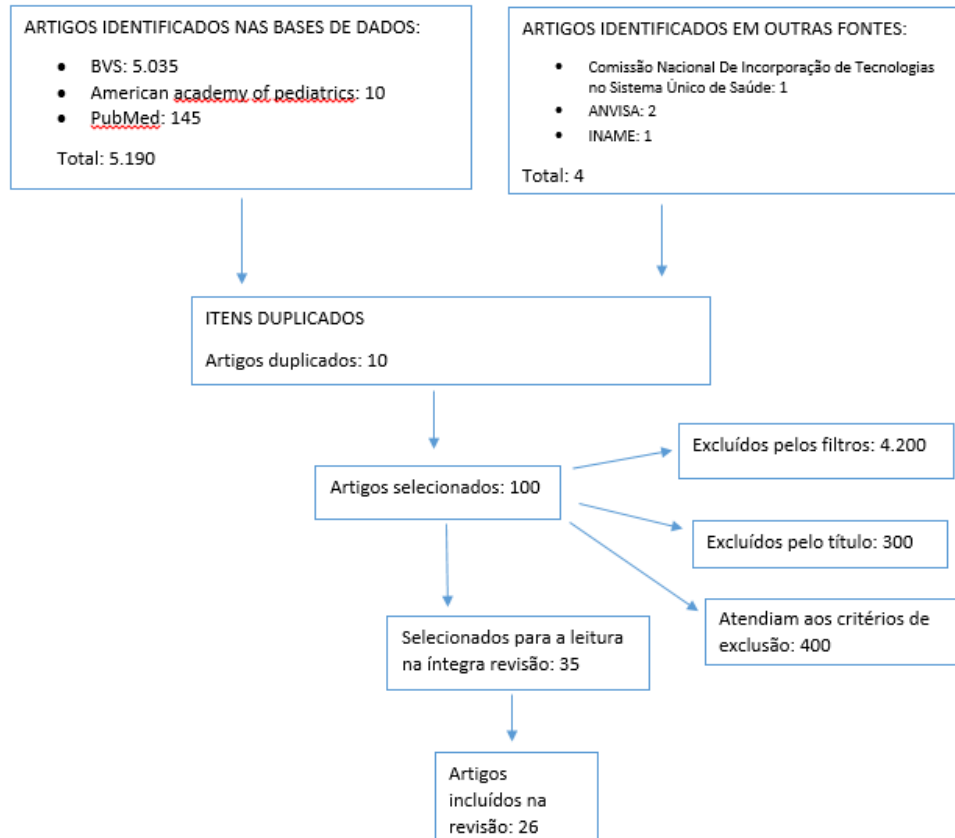
3. Resultados

Realizados todos os cruzamentos entre os descritores, foram encontrados 5.035 artigos na base de dados BVS. Após utilizar os filtros: "Atrofia Muscular Espinal", "Atrofias Musculares Espinais da Infância" e "Testes Genéticos", últimos 5 anos de publicação, idioma em português, inglês e espanhol a busca resultou em 449 artigos potenciais com seleção de 22 artigos.

A seleção feita na biblioteca da *American Academy of Pediatrics* utilizou-se o termo “spinal muscular atrophy”, foram encontrados 10 artigos, sendo selecionados 2.

A Pesquisa realizada na Pubmed com o termo “sma and newborning screening” resultou em 145 artigos. Após selecionar o filtro dos últimos 5 anos, resultou em 105 artigos, dos quais 12 artigos foram selecionados e desses 10 eram duplicados, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma referente a seleção dos artigos elegíveis. Incorporação do Rastreo da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.



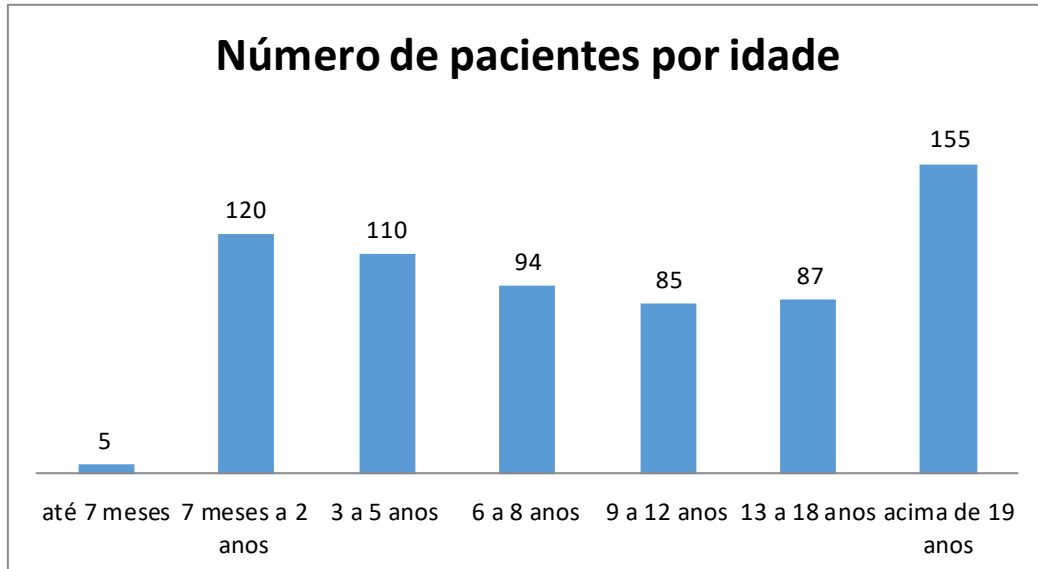
Fonte: Autores.

3.1 Incidência e prevalência da AME

O Brasil carece de dados oficiais sobre a AME, portanto, a pesquisa utilizou os dados disponíveis no Instituto nacional da Atrofia Muscular Espinal.

Segundo dados pelo Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinal (INAME)(INAME, 2019) estão registrados 852 pacientes com AME. Há informação das idades de 656 pacientes distribuídos conforme apresentado na Figura 2:

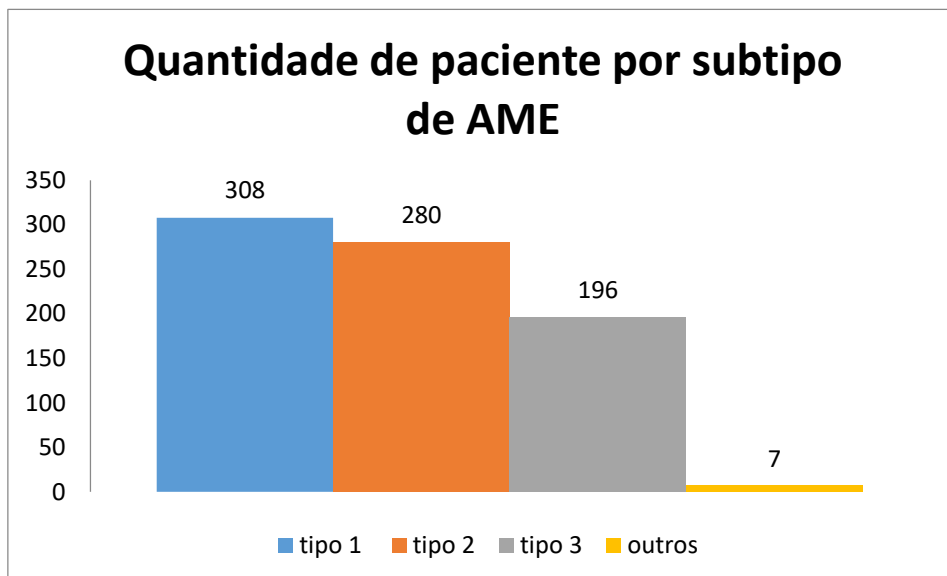
Figura 2 - Idade dos pacientes registrados no INAME. Incorporação do Rastreo da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.



Fonte: (INAME, 2019)

Estima-se que a AME tipo I seja a mais prevalente, 58% dos casos, para os demais subtipos (II, III, IV) a prevalência é em torno de 29%, 13% e 5%, respectivamente (2019). Dos 852 registrados pelo INAME, 791 pacientes apresentaram informações referentes ao tipo de AME, ocorrendo a seguinte distribuição, conforme a Figura 3:

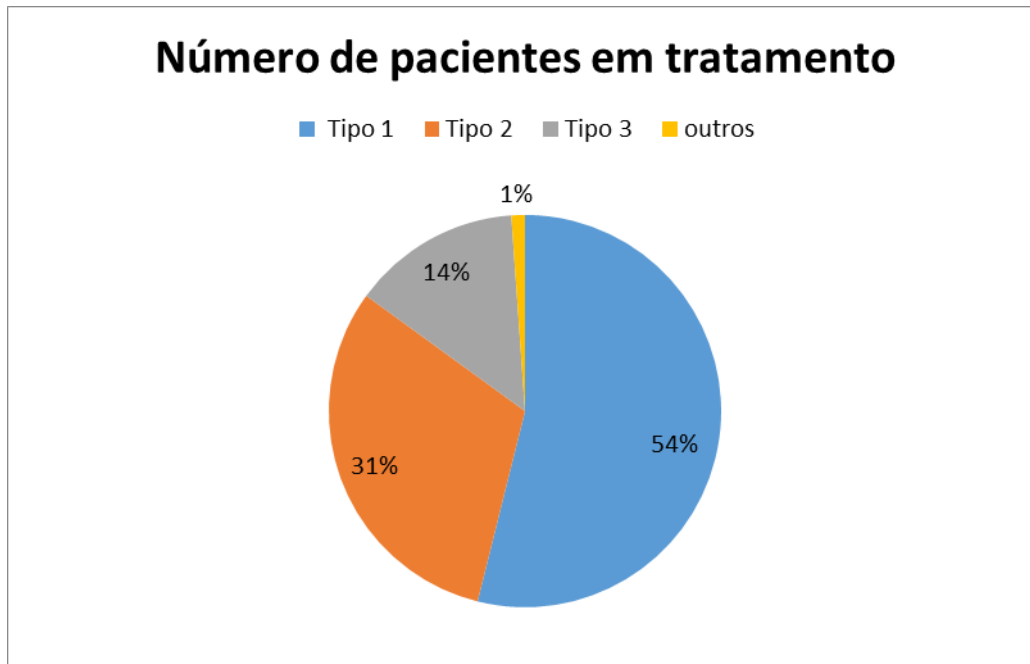
Figura 3 - Distribuição dos 791 pacientes por subtipo de AME. Incorporação do Rastreo da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.



Fonte: (INAME, 2019).

A AME subtipo I é a que apresenta bons resultados quando iniciado o tratamento precoce, na fase assintomática da doença (Gidaro & Servais, 2019), para este subtipo o SUS disponibiliza a medicação Nusinersena para tratamento desde que tenha sintomas iniciado antes dos 7 meses de idade(2019). Dos 852 pacientes registrados pelo INAME, apenas 180 se encontravam em tratamento com o Nusinersena, apresentando na Figura 4:

Figura 4 - Pacientes em tratamento para AME. Incorporação do Rastreamento da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.



Fonte: (INAME, 2019).

Foi adicionado em julho de 2018 a AME ao Painel de Recomendação de Triagem Uniforme (RUSP), o qual é utilizado como lista de referência para as doenças genéticas que devem ser rastreadas na triagem neonatal (Kronn, 2019). A partir de então, vários países começaram o processo de implementação de projetos pilotos de rastreamento da AME.

3.2 Testes utilizados no rastreamento neonatal

Abaixo estão os métodos de usados para o diagnóstico e rastreamento da AME, estes testes são capazes de detectar a deleção ou mutações intragênicas do gene SMN1 e a quantificação de cópias do gene SMN2 (Phan et al., 2015), Tabela 1.

Tabela 1 - Testes utilizados no diagnóstico da AME. Incorporação do Rastreamento da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.

Testes utilizados no diagnóstico da AME.

<i>Nomes dos testes</i>	<i>Capacidade de detecção</i>
Polimorfismo de conformação de fita simples (SSCP)	Deleção do SMN1
Comprimento de fragmento de restrição (RFLP)	Deleção SMN1
PCR completo	Quantificação dos genes SMN1 e SMN2
PCR em tempo real	Deleção SMN1
PCR quantitativo absoluto	Quantificação dos genes SMN1 e SMN2
PCR quantitativo relativo	
Cromatografia líquida desnaturante de alto desempenho (DHPLC)	Deleção SMN1 Quantificação dos genes SMN1 e SMN2 Detecção de mutação intragênica
Análise de fusão de alta resolução	Deleção SMN1 Quantificação dos genes SMN1 e SMN2 Detecção de mutação intragênica
Amplificação sonda de ligação multiplex (MLPA)	Quantificação dos genes SMN1 e SMN2
Ensaio microbiológico líquido	Deleção SMN1
PCR digital	Quantificação dos genes SMN1 e SMN2

Fonte: Phan et al. (2015).

3.3. Experiências de países na triagem neonatal

Foram encontrados estudos de 4 projetos pilotos de triagem neonatal para AME feitas em vários países que começaram a ser implantados desde 2016, Tabela 2.

Tabela 2 – Países que realizam rastreamento para AME. Incorporação do Rastreamento da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.

Países que realizaram o rastreamento para AME				
<i>Países</i>	<i>Ano</i>	<i>Nº de rastreios</i>	<i>Teste utilizado</i>	<i>Nº de crianças com AME</i>
Nova York	2016 a 2017	3.826	qPCR	1
Alemanha	2018 a 2019	165.525	qPCR	22
Austrália	2018 a 2019	103.903	rtPCR digital	9
Bélgica	2018 a 2021	Previsão de 55mil bebês	qPCR e MPLA para confirmação das cópias de SMN2	--

Fonte: (Boemer et al., 2019, 2019; Kariyawasam, Russell, Wiley, Alexander, & Farrar, 2019; Kraszewski et al., 2018; Vill et al., 2019)

3.4 Apresentação clínica da AME

A AME pode ser classificada em cinco fenótipos principais de manifestações clínicas, as quais subdivide-se em início precoce e início tardio. A clínica do paciente está relacionada com a deleção homozigótica do SMN1 associada ao número de cópias SMN2 que o paciente é capaz de produzir e esse fator irá determinar a gravidade da doença (Glascock et al., 2018).

A AME tipo ou Síndrome de Werdnig-Hoffmann é a forma clínica mais frequente, tem os primeiros sintomas da doença até 6º meses de vida. É a forma mais grave de manifestação da doença com expectativa de vida de até 24 meses (2019). Pode ser subdividida da seguinte forma, Tabela 3.

Tabela 3 – Subtipos da AME de início precoce. Incorporação do Rastreamento da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.

Subtipos da AME de início precoce				
Tipo	Nº de cópias do gene SMN2	Início	Sintomas	Prognóstico
AME 5q tipo 1a ou tipo 0	Uma cópia	Durante a vida intrauterina	Hipotonia, insuficiência respiratória, dificuldade de sucção, tórax em “sino”, arreflexia.	Óbito nos primeiros dias de vida
AME tipo 1b	Duas cópias	Iniciam por volta do 3º mês	Incapacidade controlar a cabeça, problemas respiratórios e dificuldade de alimentação	Evoluem para óbito no 2º ano de vida
AME tipo 1c	Três cópias	Após o 3º mês	Apresentam controle cefálico associado a problemas respiratórios e alimentares	Progressão da doença nos primeiros 2 anos de vida

Fonte: (2019; Perez ABA Zanoteli E, 2011)

A AME de início tardio são pacientes que apresentam mais de três cópias do gene SMN2, com início dos sintomas após os 6 meses de vida (2019). Nesse grupo a expectativa de vida é variável de acordo com a gravidade da doença. Podem ser divididos da seguinte forma, Tabela 4.

Tabela 4– Subtipos da AME de início tardio. Incorporação do Rastreamento da Atrofia Muscular Espinal na Triagem Neonatal: uma revisão integrativa. Cáceres, Mato Grosso, Brasil. Novembro, 2021.

Subtipos AME de início tardio				
Tipo	Início	Início	Sintomas	Prognóstico
AME tipo II	Início variável dos 7 meses a 18 meses	7	Capazes de sentar sem apoio. Não conseguem andar. Tremor fino dos dedos, fasciculações na língua e arreflexia miotática profunda	Expectativa de vida até 30 anos
AME tipo III ou doença de Kugelberg-Welander	Início após os 18 meses		Fraqueza e atrofia do grupamento muscular proximais dos membros, hipotonia e arreflexia tendínea profunda, desenvolvem marcha tipo anserina e param de deambular após os dez anos	Expectativa de vida normal
AME tipo IV	Início após os 18 anos		Perda da função motora lenta e gradativa, de grau de acometimento variável	Sobrevida normal

Fonte: (2019; Perez ABA Zanoteli E, 2011).

4. Discussão

Estima-se que a incidência seja de 1:6.000 a 10.000 nascidos vivos e a prevalência varia de 1-2 para 100.000 crianças nascidas vivas (Tizzano, 2019). Essa prevalência é variável de acordo com uma população estudada.

No Brasil, não temos dados sobre a prevalência e incidência da AME, mas estima-se que a prevalência seja um pouco menor, uma vez que houve muita miscigenação e a frequência de portadores do gene na população negra é de 1:49 maior que a encontrada na população europeia não-hispânica 1:44 (Kraszewski et al., 2018).

Conforme a distribuição de pacientes do INAME segundo o subtipo da AME, (Figura 3), verifica-se que a AME tipo I é mais prevalente no Brasil, seguida da subtipo II da AME. A mesma prevalência dos fenótipos clínicos é encontrada nos artigos revisados (Phan et al., 2015).

4.1 Diagnóstico

O estudo feito por C.-W. Lin et al (Lin et al., 2015) apontou para um atraso no diagnóstico de 3,6, 14,3 e 43,6 meses para os seguintes fenótipos clínicos da AME tipo I, II e III, respectivamente. Esse tempo foi calculado com base na idade de início dos sintomas e a idade em qual o diagnóstico foi feito com a comprovação genética.

Os exames utilizados no diagnóstico da AME, (Tabela 1) mostram que a diferença entre eles é capacidade de detecção do gene SMN1 e SMN2, a capacidade quantificação dos genes e também são capazes de detectar mutações intragênicas que levam a inativação do gene SMN1.

O exame padrão-ouro para o diagnóstico é o teste genético, esse teste é uma análise quantitativa dos genes SMN1 e SMN2, pelo método MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ou qPCR (quantitative polymerase chain reaction)(2019). É considerado positivo para a doença quando há ausência de duas cópias de deleção (homozigose) de SMN1. Caso não seja comprovada a homozigose, os pacientes precisarão fazer a identificação da mutação por sequenciamento por Amplicon para confirmar o diagnóstico da AME 5q tipo I (2019). Os pacientes que precisam de teste são aqueles que possuem exclusão em um alelo e mutação em outro alelo (heterozigotos) ou mutação nos dois alelos

Para classificação do fenótipo da AME é necessário fazer um exame de quantificação do gene SMN2, conforme mostra a tabela 4. Além da quantificação do gene SMN2, deve-se levar em consideração a idade de início dos sintomas, a função motora e respiratória (2019).

Outra possibilidade de diagnóstico genético é pelo teste do pezinho feito após o terceiro dia de vida do bebê é possível detectar a presença dos genes SMN1 e SMN2 nos recém-nascidos assintomáticos (2019). Oferecendo as crianças uma oportunidade de tratamento precoce, uma vez que elas podem ter acesso a medicação Nusinersena e terem o mínimo de sequelas possíveis, decorrentes da doença.

Outro benefício do teste do pezinho seria o rastreio de paciente pré-sintomático que pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Atrofia Muscular Espinal é feito, apenas, quando tem história familiar, em pais que já tiveram filhos com AME, nesses casos é indicado o rastreio precoce (2019).

De acordo com Phan et al(Phan et al., 2015) apenas os testes de Ensaio microgenômico líquido, PCR digital, Análise de fusão de alta resolução e PCR em tempo real foram validados para serem utilizados com amostra de sangue a seco utilizada na triagem neonatal.

O custo dos testes realizados nos estudos revisados foram: Nova York utilizou o teste qPCR no valor de 0,70 dólares por amostra (Kraszewski et al., 2018). Na Bélgica foram utilizados dois testes o qPCR e MPLA para confirmação de cópias do SMN2, no custo de 3 euros por amostra (Boemer et al., 2019).

A maioria dos estudos pilotos de rastreio pré-natal da AME foram feitos em duas etapas, o primeiro teste capaz de detectar a deleção do gene SMN1, e um segundo teste capaz de quantificar o gene SMN2 (Kariyawasam et al., 2019; Kraszewski et al., 2018) para determinação do fenótipo da doença.

4.2 Rastreio por meio da triagem neonatal pelo mundo

4.2.1 Estudo piloto de Nova York

O projeto piloto foi realizado em três hospitais do estado de Nova York nos anos de 2016 a 2017. Nesse trabalho foram triados 3.826 recém-nascidos, dos quais 3.766 apresentaram resultado normal na triagem, 59 identificados como portadores, e 1 foi homozigoto para a deleção do exón 7 de SMN1 (Kraszewski et al., 2018).

Esse paciente homozigoto foi reavaliado aos 7 dias de vida e feito um segundo teste genético, o qual confirmou a deleção do exón 7 SMN1 homozigoto e a presença de duas cópias do gene SMN2, caracterizando o fenótipo tipo 1. O recém-nascido apresentava exames físicos e neurológicos normais com reflexo do tendão presentes. Aos 13 dias de idade, os pais assinaram o consentimento e inscreveram a criança no estudo aberto de Nusinersena (Kraszewski et al., 2018). Aos 15 dias de idade, ela recebeu sua primeira dose de Nusinersena. Em janeiro de 2017, aos 12 meses de idade, ela recebeu seis doses de Nusinersena. Apresenta desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade, sentando sem apoio aos 5 meses, em pé com ajuda e engatinhar aos 8 meses e ficar em pé sem apoio aos 11 meses. Está no percentil 95 para altura e peso. Neste período, não precisou ser hospitalizada por intercorrências e não faz uso de suporte respiratório ou nutricional (Kraszewski et al., 2018).

4.2.2 Experiência australiana

A experiência da triagem neonatal australiana foi realizada no território Nova Gales do Sul e da Capital Australiana entre o período 1 de agosto de 2018 a 31 de julho 2019 (Kariyawasam et al., 2019).

O estudo deles incluiu neonatos e lactentes de 0 a 12 meses. Foram triados 103.903 recém-nascidos, sendo que dez tiveram teste positivo para SMA, sendo 6 meninos e 4 meninas, com uma segunda confirmação genética foi feita tendo o resultado de 9 positivos, e 1 falso-positivo (Kariyawasam et al., 2019). Após o teste da triagem positivo, o tempo de encaminhamento para um especialista em neuropediatria foi de 10,5 dias de vida, todos os recém-nascidos positivos tiveram a coleta da segunda confirmação genética por volta do 12,5 dias de vida e no 26,5 dia foi começado o plano de intervenção terapêutica para essas crianças (Kariyawasam et al., 2019). Quatro crianças apresentaram sinais de AME por volta da 4ª semana de vida, manifestada por perda de tônus e força da cabeça e pescoço, os outros 5 permaneceram assintomáticos. Assim, 8 das 9 crianças positivas tiveram acesso ao tratamento com Nusinersena. As três crianças sintomáticas que começaram o tratamento apresentaram melhora da função motora e marcos, representado por um aumento maior que 4 pontos na escala CHOP-INTEND (Teste Infantil do Hospital Infantil da Filadélfia de Doenças neuromusculares). Além disso, os pacientes conseguiam se alimentar por via oral e não necessitava de suporte ventilatório (Kariyawasam et al., 2019).

4.2.3 Experiência alemã

A experiência do projeto piloto feito na Alemanha nos estados da Baviera e Renânia do Norte-Vestfália, no período compreendido entre janeiro de 2018 a fevereiro de 2019. Nesse estudo foi utilizado o teste PCR qualitativo para análise (Vill et al., 2019).

Foram triadas 165.525 crianças, sendo 22 com resultado positivo para SMA. Desses pacientes duas acabaram morreram por não adesão ao tratamento aos 5 meses de idade. (Vill et al., 2019) Ao todo tiveram 10 pacientes em tratamento com o Nusinersena aos por volta do 2º mês de vida. Desses pacientes em tratamento 4 eram sintomáticos pré-tratamento apresentavam hipotonia sendo avaliado por eletroneuromiografia e pela escala CHOP-INTEND (Vill et al., 2019).

Avaliados após o tratamento obtiveram aumento na pontuação da escala CHOP-INTEND, desenvolveu a capacidade de sentar, no entanto apresentava tremor aos 10 meses de vida. Os pacientes que iniciaram o tratamento pré-sintomático, foram reavaliados por volta dos 8 meses de vida e não apresentavam fraqueza muscular até essa idade (Vill et al., 2019).

Após 2 anos desse rastreamento, as crianças tratadas assintomáticas e as que apresentavam hipotonia antes do tratamento com Nusinersena foram avaliadas. Elas apresentavam sem dependência de ventilação mecânica, adquiriram controle motor com desenvolvimento neuropsicomotor adequados, ausência de necessidade de alimentação por sonda nasoesférica ou jejunostomia (Vill et al., 2021).

4.2.4 Experiência do sul da Bélgica

No sul da Bélgica foi iniciado um programa de triagem neonatal para SMA que pretende triar 17.000 bebês por anos, chegando a 55.000 nos próximos 3 anos, o estudo iniciou-se em 2018(Boemer et al., 2019).

Os testes coletados entre 72 a 120h de vida após o nascimento, toda amostra seria analisada pelo método q PCR para detectar a ausência do SMN1 e casos positivos seriam feitos uma segunda análise pelo método MPLA para quantificar o número de cópias do gene SMN2. Todos os pacientes positivos serão encaminhados para acompanhamento com neuropediatra e posterior aprovação do início do tratamento com Nusinersena(Boemer et al., 2019).

O estudo não apresentou o número de recém nascidos detectados na amostra, nem a idade de início do tratamento por ainda estar em andamento.

4.3 Benefícios do tratamento precoce

4.3.1 Zolgensma ®

O estudo AVXS-101-CL-304 de fase 3 em andamento do medicamento Zolgensma ® em pacientes recém-nascidos pré-sintomáticos com até 6 semanas de idade que tenham previsão de desenvolvimento da AME tipo 1 ou 2 com 2 ou 3 cópias do gene SMN2. Foram selecionados nesse estudo 14 pacientes com 2 cópias do SMN2 e 15 pacientes com 3 cópias do SMN2 (Novartis, 2020).

Todos os pacientes do estudo estavam vivos e livres de ventilação mecânica permanente até sua última visita. 8 dos pacientes mais velhos com idade entre 6,4 a 11,8 meses, destes, 7 crianças (87,5%) conseguiram sentar de forma independente antes dos 9,2 meses, estavam no percentil 99 para o desenvolvimento desse marco. 12 pacientes (85,7%) alcançaram a pontuação CHOP-INTEND ≥ 60 (Novartis, 2020).

Dos pacientes com 3 cópias do gene SMN2, 10 pacientes foram capazes de sentar sem apoio por no mínimo 30 segundos, 4 pacientes foram capazes de ficar em pé sem apoio por ao menos 3 segundos e 2 pacientes foram capazes de caminhar 5 passos sem ajuda (Novartis, 2020).

Os dados do estudo foram coletados em 31 de dezembro de 2019, nesta data de coleta dos dados os pacientes apresentavam idade de: pacientes tratados com 2 cópias do gene SMN2 tinham entre 6 a 18,6 meses de idade, e os pacientes com 3 cópias de gene SMN2 tinham entre 3,3 a 15,1 meses de idade (Novartis, 2020).

4.3.2 Nusinersena

O estudo clínico Nurture de fase 2 realizado em bebês pré-sintomáticos para AME com confirmação genética da mutação do gene SMN1, a idade máxima de entrada dos bebês no estudo foi no máximo 6 semanas, os pacientes tinham o fenótipo clínico da AME tipo 1 e 2 (“SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf”, [s.d.]).

No início do estudo Nurture, foram coletados dados basais dos pacientes, os quais apresentavam: marcos motores observados foi de 3 (intervalo 0 – 7), a pontuação mediana total da escala CHOP INTEND foi de 54 (intervalo 25 – 60), e a

mediana da amplitude ulnar pelo PAMC foi de 2,5 mV (1,0 – 6,7) (“SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf”, [s.d.]).

Os pacientes atingiram os seguintes resultados: 18 dos 20 pacientes selecionados não necessitarão de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva por mais de 6 horas por dia ou traqueostomia, nenhum dos pacientes morreu (“SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf”, [s.d.]). 12 pacientes conseguiram sentar sem apoio, 9 ficaram em pé com ou sem apoio, 6 conseguiram andar com ou sem apoio, 17 apresentaram melhora na escala CHOP-INTED 4 pontos, desses 7 tiveram pontuação máxima de 64 pontos (“SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf”, [s.d.]). A maioria das crianças apresentaram desenvolvimento condizente com o desenvolvimento de um bebê sem AME.

Dessa forma, o tratamento de crianças pré-sintomático permite que esses pacientes tenham desenvolvimento neuropsicomotor esperado para a idade, ganho ponderal adequado, redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva, aumenta a expectativa de vida e promove melhor qualidade de vida para esses bebês.

Atualmente, no Brasil é realizado o tratamento dos pacientes na fase sintomática. Os estudos feitos comparando o início do tratamento na fase pré-sintomática vs. fase sintomática, verificaram melhores resultados quando triados na fase neonatal e tratados ainda pré-sintomáticos (Rausei, 2021).

4.4 Perspectivas futuras do Brasil

Aprovado no Brasil a Lei 14.154 em 26 de Maio de 2021 (Jair Messias Bolsonaro, Marelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, & Damares Regina Alves, 2021) que propõe a ampliação em 5 etapas do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), onde o rastreio da AME compõe a última etapa de expansão do programa. Essa lei entra em vigor após 1 ano da data da publicação.

No entanto, a Lei publicada prevê que a doença permanecerá incluída no Programa Nacional de Triagem neonatal de acordo com as doenças com maior prevalência no País, com protocolo de tratamento aprovado e com tratamento incorporado no Sistema Único de Saúde.

Dessa forma, a AME poderia ser priorizada, pois há protocolo de tratamento e medicamento disponível pelo SUS. Além disso, na Lei não prevê o tempo de implantação da expansão do programa, o que pode prejudicar o tratamento precoce das crianças que poderiam ser triadas.

4.5 Custo x benefício

O estudo publicado por Jalali et al. (Jalali et al., 2020) comparou o custo de um paciente sem rastreio e sem tratamento, cerca de 508.481 dólares por ano de vida, vs. Pacientes com tratamento e sem rastreio, em torno de 522.118 dólares por ano de vida com os pacientes foram triados no período neonatal e tratados, custo em torno de 193.867 dólares por ano de vida.

Tal estudo demonstra o benefício que a triagem neonatal proporciona no custo para o tratamento da doença, mas também o impacto financeiro que poderá ter nas finanças da saúde pública quando for implementado o rastreio e o tratamento precoce da AME.

5. Considerações Finais

A triagem neonatal da AME e o início precoce do tratamento são capazes de alterar história natural da doença, permitir o desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade, reduz o número de intercorrências respiratórias, complicações ortopédicas e complicações nutricionais.

Apesar da medicação utilizada no tratamento ter alto custo, quando é utilizado a estratégia de saúde pública de rastreio

precoce e tratamento pré-sintomático há diminuição nos custos de tratamento e aumento da perspectiva de vida para uma criança que até então teria prognóstico reservado.

Por meio desse estudo, conclui-se que o rastreio precoce da AME no Brasil poderá apresentar bons resultados semelhantes aos observados em outros países.

Sugerimos um estudo prospectivo das crianças triadas pela triagem neonatal após a implantação da Fase V de expansão do Programa Nacional de Triagem Neonatal que deverá iniciar a primeira fase de expansão em 26 de maio de 2022, um ano após a promulgação da Lei 14.154 (Jair Messias Bolsonaro et al., 2021).

Referências

- Capellani, A. P., & Silva, M. C. V. da (2013). Síndrome de Werdnig-Hoffman (amiotrofia espinal do tipo 1): Relato de caso. *Síndrome de Werdnig-Hoffman (amiotrofia espinal do tipo 1): Relato de caso*, 1(42), 4.
- Boemer, F., Caberg, J.-H., Dideberg, V., Dardenne, D., Bours, V., Hiligsmann, M., Dangouloff, T., et al. (2019). Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*, 29(5), 343–349. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896618304826>
- Calì, F., Ruggeri, G., Chiavetta, V., Scuderi, C., Bianca, S., Barone, C., Ragalmuto, A., et al. (2014). Carrier screening for spinal muscular atrophy in Italian population. *Journal of Genetics*, 93(1), 179–181. <http://link.springer.com/10.1007/s12041-014-0323-x>
- Gidaro, T., & Servais, L. (2019). Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: Current knowledge and existing gaps. *Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: Current knowledge and existing gaps*, 1(68), 19–24.
- Glascok, J., Sampson, J., Haidet-Phillips, A., Connolly, A., Darras, B., Day, J., Finkel, R., et al. (2018). Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 5(2), 145–158. <https://www.medra.org/servelet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JND-180304>
- INAME. (2019, março). Comentários ao Relatório Técnico da CONITEC “NUSINERSENA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q TIPO I”. <https://iname.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Comentarios-Relatorio-Conitec-VFinal.pdf>
- Jair Messias Bolsonaro, Marelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, & Damares Regina Alves. (2021, maio 26). LEI N° 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021. Diário oficial da união. <https://www.in.gov.br/web/dou>
- Jalali, A., Erin Rothwell, Rebecca A. Anderson, effrey R. Botkin, Russell J. Butterfield, & Richard E. Nelson. (2020). Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy, 9.
- Kariyawasam, D. S. T., Russell, J. S., Wiley, V., Alexander, I. E., & Farrar, M. A. (2019). The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: The Australian experience. *Genetics in Medicine*. <http://www.nature.com/articles/s41436-019-0673-0>
- Kraszewski, J. N., Kay, D. M., Stevens, C. F., Koval, C., Haser, B., Ortiz, V., Albertorio, A., et al. (2018). Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine*, 20(6), 608–613. <http://www.nature.com/articles/gim2017152>
- Kronm, D. (2019). Navigating Newborn Screening in the NICU: A User’s Guide. *NeoReviews*, 20(5), e280–e291. <http://neoreviews.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/neo.20-5-e280>
- Lin, C.-W., Kalb, S. J., & Yeh, W.-S. (2015). Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric Neurology*, 53(4), 293–300. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899415002751>
- Marcela Tavares de Souza, Michelly Dias da Silva, Rachel de Carvalho. (2010). Revisão integrativa: O que é e como fazer? *Revisão integrativa: O que é e como fazer?* 8, 102–6.
- Ministério da saúde. (2019). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1* (Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas Da AME No. 1). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1 (p. 40). CONITEC: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada dos Ministérios. Recuperado de pdf.
- Novartis. (2020). Zolgensma, (Bula profissional), 16.
- Perez ABA Zanoteli E. (2011). Amiotrofia Espinhal: Diagnóstico e Aconselhamento Genético, 8.
- Phan, H. C., Taylor, J. L., Hannon, H., & Howell, R. (2015). Newborn screening for spinal muscular atrophy: Anticipating an imminent need. *Seminars in Perinatology*, 39(3), 217–229. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000515000233>
- Pires, M., Marreiros, H., Francisco, R. C., Soudo, A., & Vieira, J. P. Atrofia Muscular Espinhal. *Acta Med Port.*, 8.
- Rausei, J. A. M. (2021). Cribado neonatal en atrofia muscular espinal: Un desafío para cambiar la historia natural, 41, 8.
- SPINRAZA (nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf. ([s.d.]). .
- Tizzano, E. F. (2019). Treating neonatal spinal muscular atrophy: A 21st century success story? *Early Human Development*, 138, 104851. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378219304918>

Vill, K., Köbel, H., Schwartz, O., Blaschek, A., Olgemöller, B., Harms, E., Burggraf, S., et al. (2019). One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 6(4), 503–515. <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JND-190428>

Vill, K., Schwartz, O., Blaschek, A., Gläser, D., Nennstiel, U., Wirth, B., Burggraf, S., et al. (2021). Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: Clinical results after 2 years. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 153. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01783-8>

Xia, Z., Zhou, Y., Fu, D., Wang, Z., Ge, Y., Ren, J., & Guo, Q. (2019). Carrier screening for spinal muscular atrophy with a simple test based on melting analysis. *Journal of Human Genetics*, 64(5), 387–396. <http://www.nature.com/articles/s10038-019-0576-6>