



AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

THE STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

LAS STRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Felipe Rodrigo de Castro Meira¹, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior², Júlia Sasseron Agostinho³, Kerolin Camara Nadur Morais⁴, Ana Laura Silva⁵, Gérsika Bitencourt Santos Barros⁶

e555176

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i5.5176>

PUBLICADO: 05/2024

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neuromuscular congênita causada pela deleção ou mutação nos genes SMN1 e SMN2 do cromossomo 5q13, o que causa fraqueza muscular progressiva. O objetivo desta revisão de literatura é compreender as principais estratégias para o tratamento da AME, buscando analisar os estudos mais relevantes sobre o tema. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo utilizados artigos de 2017 a 2022 dos bancos de dados: PubMed e BVS. Resultados: Os tipos de terapias para o tratamento da AME abordados nos artigos selecionados foram: 58,8% terapia de modulação de splicing; 47% estudos de novas terapias; 35,3% terapia direcionada a genes; 5,9% terapia neuroprotetora; 5,9% terapia de estabilização de proteínas e 5,9% terapia de substituição celular. A partir desta pesquisa verificamos que a AME ainda é uma doença sem cura. Os tratamentos farmacológicos existentes, principalmente o Nusinersen, retardam a evolução da doença para quadros mais graves, mas não recuperam a degeneração sofrida pelos neurônios motores. Assim, o objetivo principal dessas terapias é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aumentando e preservando a função muscular residual a fim de prolongar a expectativa de vida dos doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Estratégias de saúde. Terapêutica. Atrofia Muscular Espinal.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a congenital neuromuscular disease caused by deletion or mutation in the SMN1 and SMN2 genes of chromosome 5q13, which causes progressive muscle weakness. The objective of this literature review is to understand the main strategies for the treatment of SMA, seeking to analyze the most relevant studies on the subject. This is an integrative literature review, using articles from 2017 to 2022 from the databases: PubMed and VHL. The types of therapies for the treatment of SMA addressed in the selected articles were: 58.8% splicing modulation therapy; 47% studies of new therapies; 35.3% gene-directed therapy; 5.9% neuroprotective therapy; 5.9% protein stabilization therapy and 5.9% cell replacement therapy. Based on this research, we found that SMA is still a disease without a cure. Existing pharmacological treatments, mainly Nusinersen, delay the evolution of the disease to more severe conditions, but do not recover the degeneration suffered by the motor neurons. Thus, the main objective of these therapies is to improve the quality of life of patients, increasing and preserving residual muscle function in order to prolong the life expectancy of patients.

KEYWORDS: Health strategies. Therapy. Muscular Atrophy. Spinal.

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde Porto de Alegre (UFCSA). Aluno de Iniciação Científica do grupo de pesquisa I-QOL: Inovações e Intervenções em Qualidade de Vida, vinculado à UFRGS e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

² Acadêmico de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas). Bolsista de Iniciação Científica pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq).

³ Acadêmica de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas).

⁴ Acadêmica de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas).

⁵ Acadêmica de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas).

⁶ Professora na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas). Possui graduação em Farmácia pela Universidade Professor Edson Antônio Velano. Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

RESUMEN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular congénita causada por delección o mutación en los genes SMN1 y SMN2 del cromosoma 5q13, que provoca debilidad muscular progresiva. El objetivo de esta revisión bibliográfica es comprender las principales estrategias para el tratamiento de la AME, buscando analizar los estudios más relevantes sobre el tema. Esta es una revisión integrativa de la literatura, utilizando artículos de 2017 a 2022 de las bases de datos: PubMed y BVS. Los tipos de terapias para el tratamiento de la AME abordados en los artículos seleccionados fueron: 58,8% terapia de modulación de empalme; 47% estudios de nuevas terapias; 35,3% terapia dirigida por genes; 5,9% terapia neuroprotectora; 5,9% terapia de estabilización proteica y 5,9% terapia de reemplazo celular. Con base en esta investigación, encontramos que la AME es todavía una enfermedad sin cura. Los tratamientos farmacológicos existentes, principalmente Nusinersen, retrasan la evolución de la enfermedad a estados más severos, pero no recuperan la degeneración que sufren las neuronas motoras. Así, el principal objetivo de estas terapias es mejorar la calidad de vida de los pacientes, aumentando y preservando la función muscular residual con el fin de prolongar la esperanza de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Estrategias de salud. Terapia. Atrofia Muscular Espinal.

INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinal (AME) é uma doença com herança genética autossômica recessiva, caracterizada por degeneração de neurônios e consequente desordem neuromuscular ¹. A alteração genética se deve à deleção ou mutação homocigota do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN₁), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, e também ao splicing ineficiente do gene 2 que codifica o neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN₂), localizado na região centromérica, sendo o número de cópias deste determinante na gravidade da doença ². A deleção do gene 1 é responsável pela deficiência da proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN), tal deficiência não consegue ser compensada pelo gene SMN₂, ocasionando a degeneração de motoneurônios alfa, que estão localizados no corno anterior da medula espinhal, provocando os sintomas de fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva simétrica ³.

Com incidência estimada em torno de 1: 6.000 a 1: 10.000, a AME ocupa o segundo lugar das causas de morte por caráter genético, ficando atrás apenas da fibrose cística ^{4,5}. No entanto, sua carga epidemiológica se difere de acordo com os seus 5 subtipos, classificados pela idade do aparecimento dos sintomas e pela gravidade, sendo eles: tipo 0 - forma pré-natal, tipo 1 - forma infantil grave, tipo 2 - forma intermediária, tipo 3 - forma juvenil moderada, tipo 4 - forma adulta ³. A AME tipo 1 é considerada a mais comum, presente em 60% dos portadores da doença, com incidência de 5,83 por 100.000 nascidos vivos, enquanto a AME tipo 2 apresenta taxa de incidência de 2,66 por 100.000 nascidos vivos, e a tipo 3 com menor incidência de 1,20 por 100.000 nascidos vivos. Assim, observa-se que esses três subtipos predominam dentre o total de casos de AME, sendo, respectivamente, representados em cerca de 60%, 27% e 12% ⁶.

Em relação a fisiopatologia, a Atrofia Muscular Espinal (AME) é uma doença neuromuscular congênita causada pela deleção ou mutação nos genes SMN1 e SMN2, localizados, respectivamente, na região telomérica e centromérica do cromossomo 5q13 e responsáveis pela produção da proteína



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

SMN (proteína de sobrevivência do neurônio motor), quadro que cursa com sinais de fraqueza progressiva^{2,7-9}. A literatura evidencia que a proteína SMN pode ser encontrada em todo o núcleo e citoplasma e é de grande importância para o organismo humano. Essa proteína faz parte do complexo multiprotéico, conhecido como Complexo SMN, que é componente de pequenas ribonucleoproteínas nucleares - são partículas que atuam na formação dos spliceossomos e no processo de splicing pré-mRNA. Além disso, a proteína SMN é citada como responsável por parte do processo de reparo de DNA e do transporte do mRNA nos axônios^{7,8}.

Sabe-se que ambos os genes (SMN1 e SMN2) apresentam características muito semelhantes, com exceção da substituição de uma citosina por uma timina no gene SMN2, fator que colabora com a exclusão do éxon 7. Entretanto, por se tratar de uma exclusão incompleta, ainda há, mesmo que em menor quantidade, a produção da proteína SMN funcional, capaz de compensar de forma parcial a perda do gene SMN1. Portanto, por esse motivo, o número de cópias do gene SMN2 é o que irá determinar a gravidade da doença, fator que, em conjunto com o início da doença, divide a AME em 5 subgrupos^{7,8}.

Os indivíduos portadores da AME apresentam sintomas os quais a intensidade varia de acordo com o comprometimento neuromuscular. Os mais importantes são a hipotonia e a fraqueza bilateral na qual afeta mais os membros inferiores¹⁰. Além disso, os músculos envolvidos na dinâmica respiratória também são acometidos por essa astenia, predeterminando os pacientes à necessidade de suporte ventilatório¹¹.

A AME é classificada em 5 tipos. No que se refere ao tipo 0 (tipo 1A), os sinais podem se manifestar no período intrauterino por meio da redução da movimentação fetal e, conseqüentemente, em uma hipotonia generalizada ao nascimento, além da presença de arreflexia, diplegia facial e a insuficiência respiratória grave, na qual, geralmente, leva ao óbito poucas semanas após o nascimento¹⁰.

O tipo I se manifesta, clinicamente, com hipotonia neonatal e fraqueza muscular intensa, que inclui o envolvimento da musculatura da deglutição e da respiração, levando à dependência de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva¹². A criança não consegue sentar-se sem apoio ou sustentar o pescoço, apresenta engasgos frequentes que levam às conseqüências respiratórias como, por exemplo, a broncopneumonia aspirativa. Nota-se a ausência dos reflexos dos tendões antes dos 6 primeiros meses de vida e do controle da musculatura da cabeça e pescoço. A manifestação clínica mais habitual é a ausência da capacidade de sentar-se sem auxílio. Anatomicamente, nota-se o tórax em formato de sino, isso se deve a fraqueza e pouco desenvolvimento dos músculos intercostais e do diafragma. Com o decorrer do tempo, a criança começa a desenvolver fraqueza na língua e dificuldade de deglutição¹³. Esses pacientes não apresentam déficit sensorial, no entanto, o distúrbio é rapidamente progressivo levando ao óbito pelas complicações respiratórias antes do terceiro ano de vida¹⁴.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

No que se refere ao tipo II, que se inicia na metade do primeiro ano de vida, a doença se manifesta com fraqueza muscular generalizada com diminuição do tônus e regressão de alguns dos marcos motores do desenvolvimento. Além disso, são frequentes contraturas articulares e deformidade torácica com escoliose associada com os problemas respiratórios¹². As crianças são capazes de se sentar sem ajuda, porém não conseguem andar sozinhas¹³. Com menos frequência ocorre a fraqueza bulbar, sendo um subtipo da doença de progressão mais lento, caracterizando uma variante mais benigna do que a do tipo I¹⁴.

O tipo III se manifesta mais tardiamente, dos 5 aos 15 anos, então embora ocorra a fraqueza muscular, a evolução clínica no que se refere ao ponto de vista motor e respiratório é mais favorável¹². Quando se inicia os sinais, as crianças já aprenderam a se sustentar sem apoio e a caminhar, no entanto, com o agravamento da fraqueza nas pernas, ocorre a necessidade de cadeira de rodas. Vale ressaltar que não há presença de escoliose e outras comorbidades¹³.

O tipo IV, no qual a doença se manifesta no indivíduo já adulto, as primeiras manifestações clínicas ocorrem em torno dos 30 anos e costumam ser mais brandas. Os indivíduos já adquiriram a capacidade de deambular e não a perdem, porém apresentam fraqueza importante nos membros inferiores que resultam na dificuldade na marcha¹⁰. A fraqueza muscular ocorre principalmente nas porções proximais dos membros inferiores, de forma simétrica, às vezes com fasciculações em grupamentos musculares extensores dos membros. Raramente ocorre fasciculações da língua, e o tremor fino e postural das mãos é relatado pela maioria dos pacientes¹².

O diagnóstico do AME é difícil e deve ser feito o mais precocemente possível, visto que a sua evolução é progressiva. A menos que haja histórico familiar, a suspeita clínica se baseia na observação das manifestações clínicas e a confirmação diagnóstica é pautada através de testes genéticos¹⁵. O padrão ouro de teste genético consiste na detecção da ausência do éxon 7 no gene SMN1 e da quantificação de SMN2 através das técnicas de amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA), reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) ou sequenciamento de próxima geração (NGS)^{13,16}.

As referências atuais pontuam que a biópsia muscular é dispensada quando há aspectos clínicos mais específicos e que a eletromiografia pode ser usada na disfunção crônica, sendo normalmente desnecessária nos tipos 1 e 2. Em 2021, o rastreamento de Atrofia Muscular Espinal passou a ser empregado na triagem neonatal por meio do Teste do Pezinho Ampliado, adicionando essa patologia ao espectro de doenças rastreadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁵.

Dessa forma, devido à condição rara e grave dessa doença, faz-se necessário estudar as intervenções terapêuticas em evolução, avaliando as melhores opções de terapias modificadoras de prognóstico dos pacientes. Assim, o objetivo desta revisão integrativa de literatura é compreender as principais estratégias para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal (AME), buscando analisar os estudos mais relevantes sobre o tema.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Moraes, Ana Laura Silva, Gêrsika Bitencourt Santos Barros

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre as estratégias para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal. Esse tipo de trabalho tem como objetivo buscar pesquisas pertinentes sobre determinado assunto, possibilitando identificar possíveis lacunas do conhecimento, o que proporciona um direcionamento para estudos futuros a fim de contribuir para o avanço da ciência e implementação de novas estratégias intervencionistas ¹⁷.

O modelo de uma revisão integrativa consiste nas seguintes etapas: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento ¹⁸.

Seguindo essa lógica, a questão norteadora foi: “Quais são as estratégias para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal?”. A busca na literatura se deu através da consulta nas bases de dados eletrônicas PubMed e BVS. A pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores contidos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): *Health Strategies; Therapeutics; Muscular Atrophy, Spinal*, combinados entre si por operadores booleanos (*AND* e *OR*).

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico, bem como artigos de opinião, estudos de caso ou reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses, dissertações e artigos duplicados.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura completa dos textos para selecioná-los conforme os critérios pré-definidos (inclusão e exclusão). Inicialmente foram encontrados 26 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram considerados 22 artigos para serem lidos na íntegra. Ao final obteve-se uma amostra de 17 estudos para a revisão integrativa.

RESULTADOS

Após a aplicação de todos os critérios foram selecionados 17 artigos para a composição da revisão integrativa (Quadro I).

Quadro I - Características principais dos artigos escolhidos para a revisão

Autores e Ano	Título do Estudo	Conclusão
Holm A, Hansen SN, Klitgaard H, Kauppinen S (2022) ¹⁹	<i>Clinical advances of RNA therapeutics for treatment of neurological and neuromuscular diseases.</i>	Nusinersen é um medicamento composto à base dos oligonucleotídeos antisense (ASOs) e atua introduzindo um éxon 7 em SMN2, o que culmina na produção da proteína SMN



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
 Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
 Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gêrsika Bitencourt Santos Barros

		sem qualquer alteração funcional.
Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH <i>et al.</i> (2020) ²⁰	<i>Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.</i>	Nusinersen atua na recuperação da função motora. Creatina, Gabapentina, Hidroxiureia, Olesoxima, Fenilbutirato, Somatotropina, Hormônio Liberador de Tirotrópina, terapia combinada com Ácido Valpróico e Acetil-L-Carnitina sem efeito positivo.
Aslesh T, Yokota T (2020) ²¹	<i>Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy.</i>	O Nusinersen é indicado para todos os tipos de AME. O Zolgensma, através de uma aplicação intravenosa única, é indicado para crianças abaixo de 2 anos. O Risdiplam pode ser usado por via oral, o que torna o tratamento menos invasivo.
Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF (2019) ²²	<i>Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.</i>	Riluzol aumenta a sobrevivência, porém, não desenvolve capacidade motora. Nusinersen reduziu o risco de morte e a necessidade de ventilação mecânica; e demonstrou evolução no desenvolvimento motor dos pacientes.
Chen TH (2020) ⁷	<i>New and developing therapies in spinal muscular atrophy.</i>	Bortezomib e Indoprofeno: estabilização da proteína SMN; Albuterol, Quinazoline, Inibidores de histonas desacetilases: regulação da transcrição da SMN2; Zolgensma: substituição do gene SMN1 defeituoso; Terapia independente de SMN: transplante de células tronco; Olesoxime, Riluzole, Gabapentina: neuroproteção; Piridostigmina: melhora da função sináptica e Reldesemtiv: melhora da função muscular.
Rao VK, Kapp D, Schroth M (2018) ³	<i>Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease.</i>	Nusinersen aumenta a transcrição do mRNA de SMN2 completo e a proteína SMN funcional. A terapia gênica aumenta os níveis de proteína SMN.
Gandhi G, Abdullah S, Foad AI, Yeo WWY (2021) ²	<i>The potential role of miRNA therapies in spinal muscle atrophy.</i>	Relevância da regulação do miRNA no desenvolvimento de novas terapêuticas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

Zakharova M (2020) ²³	<i>Modern approaches in gene therapy of motor neuron diseases.</i>	Oligonucleotídeos antisense aumentam a produção da proteína SMN.
Aguti S, Malerba A, Zhou H (2018) ²⁴	<i>The progress of AAV-mediated gene therapy in neuromuscular disorders.</i>	Oligonucleotídeos antisense aumenta a transcrição completa de SMN em camundongos.
Fitzgerald DA, Doumit M, Abel F (2018) ²⁵	<i>Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1.</i>	Nusinersen: menor comprometimento respiratório em crianças com AME tipo I.
Qiu J, Wu L, Qu R, Jiang T, Bai J, Sheng L, Feng P, Sun J (2022) ²⁶	<i>History of development of the life-saving drug "Nusinersen" in spinal muscular atrophy.</i>	Nusinersen impede a ligação do repressor de splicing, aumentando assim a inclusão do éxon 7.
Athira KV, Sadanandan P, Chakravarty S (2021) ²⁷	<i>Repurposing Vorinostat for the Treatment of Disorders Affecting Brain.</i>	Vorinostat contorna o silenciamento do gene 2 do neurônio motor de sobrevivência da transcrição longa em fibroblastos com AME por metilação do DNA.
McCluskey G, Donaghy C, Morrison KE, McConville J, Duddy W, Duguez S (2022) ²⁸	<i>The Role of Sphingomyelin and Ceramide in Motor Neuron Diseases.</i>	Medicamentos direcionados ao metabolismo dos esfingolipídios como futuras terapias da AME.
Li D, McIntosh CS, Mastaglia FL, Wilton SD, Aung-Htut MT (2021) ²⁹	<i>Envisioning treating genetically-defined urinary tract malformations with viral vector-mediated gene therapy.</i>	Vetores virais 1 cuja expressão foi impulsionada por um promotor baseado em citomegalovírus amplamente ativo mostraram resposta positiva em bebês com AME.
Lopes F, Woolf AS, Roberts N (2021) ³⁰	<i>Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease.</i>	Nusinersen aumenta a transcrição do mRNA de SMN2 completo e proteína SMN funcional. A terapia gênica aumenta os níveis de proteína SMN.
Pennuto M, Pandey UB, Polanco MJ (2020) ³¹	<i>Insulin-like growth factor 1 signaling in motor neuron and polyglutamine diseases: From molecular pathogenesis to therapeutic perspectives.</i>	O aumento da sinalização de IGF-I na AME tem efeitos benéficos in vivo.
Mohseni R, Hamidieh AA, Shoaee-Hassani A, Ghahvechi-Akbari M, Majma A, Mohammadi M et al. (2021) ³²	<i>An open-label phase 1 clinical trial of the allogeneic side population adipose-derived mesenchymal stem cells in SMA type 1 patients.</i>	Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo resulta na ativação de mecanismos moleculares e celulares que protegem contra a neurodegeneração.

Fonte: Elaboração própria

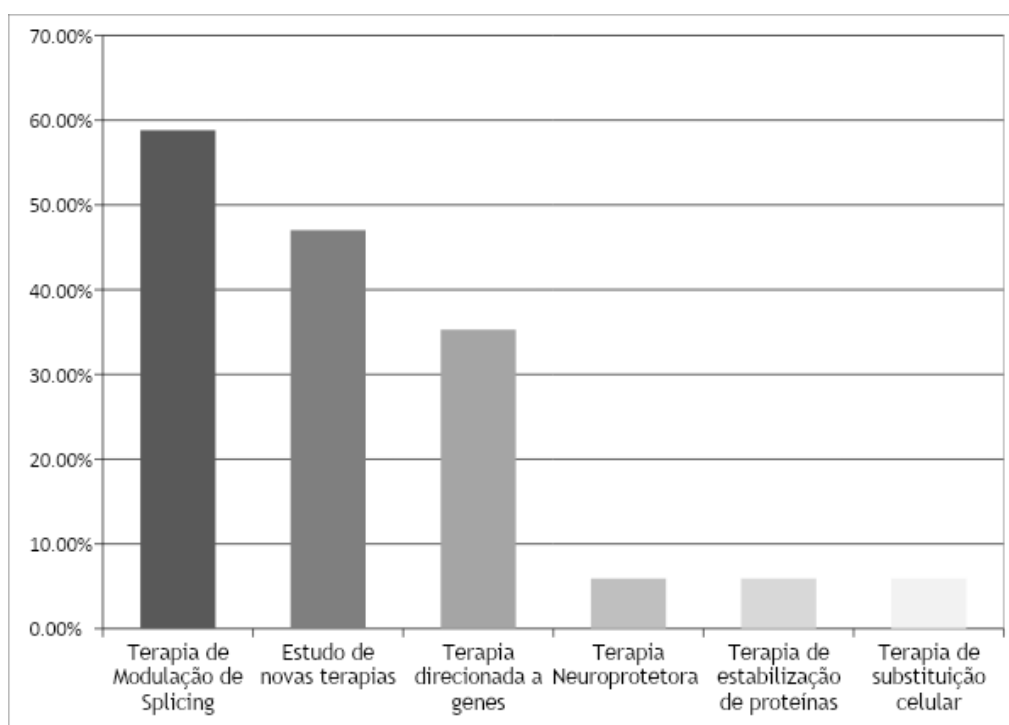


RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

As estratégias para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal (AME) são diversas. A eficácia e os efeitos causados por essas terapias vêm sendo discutidos em vários estudos nos últimos anos. Os tipos de terapias para o tratamento da AME abordados nos artigos selecionados foram (Gráfico I): 58,8% terapia de modulação de splicing; 47% estudos de novas terapias; 35,3% terapia direcionada a genes; 5,9% terapia neuroprotetora; 5,9% terapia de estabilização de proteínas e 5,9% terapia de substituição celular.

Gráfico 1– Tipos de terapias abordadas nos artigos selecionados



Fonte: Elaboração própria

DISCUSSÃO

Sabe-se que as terapias utilizadas no tratamento da AME podem ser divididas em dois tipos: dependentes de SMN ou independentes de SMN. Entre as dependentes, é possível citar 4 subtipos diferentes de acordo com o mecanismo de ação do medicamento. Alguns podem atuar na estabilização da proteína SMN (Bortezomib e Indoprofeno), outros atuam na regulação da transcrição da SMN2 (Albuterol e Quinazoline), alguns atuam na substituição do gene SMN1 defeituoso (Zolgensma) e, por fim, existem os que agem na inclusão do éxon 7 no gene SMN2 (Nusinersen). Entre os independentes também é possível citar 4 subtipos, que são: terapia celular (transplante de células-tronco), neuroproteção (Olesoxime, Riluzole e Gabapentina), melhora da função sináptica (Piridostigmina) e melhora da função muscular (Reldesemtiv) ⁷.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gêrsika Bitencourt Santos Barros

Ao referir-se às terapias dependentes, uma de grande importância no tratamento dos pacientes acometidos com AME é o Nusinersen (Spiranza), uma terapia de RNA, que atua introduzindo um éxon 7 em SMN2, culminando na produção da proteína SMN sem qualquer alteração funcional. Consequentemente, o paciente relata melhora da função motora, diminuição da dificuldade para deglutir e para respirar, redução da necessidade de uso de ventilação mecânica, resultando, portanto, na diminuição do risco de morte. Entretanto, alguns problemas envolvem essa terapia: o medicamento é de altíssimo custo e os efeitos colaterais são bastante significativos ^{19,21,22}.

A criação do Nusinersen se inicia com a descoberta do gene causador da doença, o SMN2 em 1995. Desde essa descoberta até a aprovação do medicamento pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em 2016 se passaram 21 anos de pesquisa nos quais diversas descobertas ocorreram. O desenvolvimento do medicamento Nusinersen é dividido em 4 períodos, sendo o primeiro o de estudo do gene pelo qual se fez alvo toda a pesquisa; depois o período de regulação do splicing, no qual os cientistas investigaram as diferenças na sequência e no splicing entre os genes SMN1 e SMN2; o terceiro período é o de tratamento animal e o último o de tratamento clínico iniciado em 2011, com os resultados publicados em 2016 e 2017 ²⁶.

O medicamento Nusinersen aumenta a transcrição do RNA mensageiro de SMN2 e, conseqüentemente, aumenta também a proteína SMN funcional. Diversas mudanças foram provocadas pelo uso do Nusinersen na trajetória da AME tipo I, que se inicia, na maior parte das vezes, antes dos 6 meses de vida. Dessa forma, os estudos foram feitos em bebês pré-sintomáticos que iniciaram o tratamento intratecal com menos de 1 mês de vida ²⁵.

Quanto mais cedo se inicia o uso do Nusinersen, melhor o prognóstico para melhorar a força muscular. Devido à progressão rápida da AME tipo I, os pacientes sofrem desde os primeiros meses de vida com bronquiolite grave, hipoventilação, aspirações pulmonares e infecções recorrentes do trato respiratório inferior. O uso do Nusinersen nos bebês mostrou a diminuição dessas complicações e da necessidade de uso de suporte respiratório, melhorando a qualidade de vida dessas crianças e de seus familiares ²⁵.

Posteriormente à aprovação das terapias de RNA, houve a aprovação da terapia gênica baseada em vetor viral, representada pelo medicamento Zolgensma (Onasemnogene Apeparvovec), que é normalmente indicado para pacientes com menos de 2 anos e em aplicação endovenosa única ^{7,21}.

A terapia genética com vetores virais oferece a promessa de tratar doenças genéticas raras. Esses vírus são geneticamente modificados para que transportem uma carga genômica que levará à transdução e à expressão do gene de interesse após a fusão com a célula-alvo; e ao mesmo tempo, esses vetores modificados não podem se autorreplicar depois de terem transduzido para a célula alvo. Atualmente, as terapias gênicas mediadas por vetores virais são muito caras, o Zolgensma, licenciado pelo FDA, é um tratamento sistêmico de dose única para crianças com AME, possuindo um custo de 2 milhões de dólares ³⁰.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

O mecanismo de ação desse medicamento está relacionado com a substituição do gene SMN1 defeituoso, tendo seu efeito baseado em um vetor de vírus adeno-associado 9 (AAV9) que carrega uma carga cDNA SMN1. O vetor AAV9 é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que permite a administração intravenosa ²⁵. O Zolgensma transporta SMN humano funcional e codificador de DNA sob o controle de um promotor contínuo. O vetor é projetado para aumentar os níveis de proteína SMN ³. Nos estudos pré-clínicos, o SMN teve sua expressão aumentada em neurônios motores e tecidos periféricos em um modelo de camundongo, o que estendeu sua vida útil por 250 dias ²³.

Outra terapia direcionada a genes é o medicamento Vorinostat (VOR), um membro da classe dos compostos que inibem as histonas desacetilases que possuem um amplo espectro de atividades epigenéticas. Assim, o VOR foi considerado um candidato eficaz e não tóxico para o tratamento da AME. Esse medicamento aumenta o SMN2, eleva os níveis de RNA mensageiro desse mesmo gene e contorna o silenciamento do gene LTSMN2 em fibroblastos. Além disso, o VOR demonstrou também potencializar os efeitos anticancerígenos da radiação em neuroblastomas ²⁷.

O terceiro medicamento aprovado pela FDA é o Risdiplam (Everysti), que é um modificador de splicing de RNA, que age sob o neurônio SMN2, corrigindo o splicing alternativo do SMN2, o que impede a remoção do éxon 7 de seu mRNA para “restaurar” a produção ou produzir proteína SMN mais funcional. A literatura relata que seu benefício em relação ao Nusinersen é que esse pode ser administrado por via oral, o que torna o tratamento menos invasivo ^{2, 21}.

Por outro lado, as terapias não dependentes de SMN são um pouco menos debatidas na literatura. Entretanto, de acordo com estudo datado de 2019, o medicamento Riluzol foi apresentado como capaz de aumentar a sobrevivência de 43% das crianças submetidas a essa droga, mas, ainda assim, as mesmas não desenvolveram capacidade motora para ficar de pé, ou até mesmo se sentar. Por esse motivo, no momento da pesquisa (2011), mesmo com o aumento da sobrevivência, concluiu-se que as evidências se mostraram insuficientes para recomendar a utilização deste medicamento para pacientes com AME tipo I ²².

Devido à condição genética da AME, a terapia com células-tronco alogênicas pode retardar a progressão da doença, bem como potencialmente restaurar algumas funções perdidas. Com base em alguns estudos, as células-tronco mesenquimais (MSCs) podem ativar respostas restaurativas endógenas no cérebro lesionado, incluindo angiogênese, neurogênese, sinaptogênese e redução da apoptose na zona de lesão ³².

Em relação a combinação de terapias para o tratamento de AME, afirma-se haver um resultado favorável em testes em animais da junção de um inibidor de miostatina (independente de SMN) com um dependente de SMN como, por exemplo, o Nusinersen. Outras combinações mostraram grande potencial foi o uso conjunto de Zolgensma com Nusinersen; esse resultado positivo pode ser visto já que ambos atuam por mecanismos de ação diferentes, entretanto, ainda não é sabido o benefício a longo prazo destes medicamentos ⁷.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

Outras linhas de evidências sugerem que a sinalização do peptídeo pleiotrópico fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-I) está alterada na Atrofia Muscular Espinal. O IGF-I regula a homeostase do corpo humano e o crescimento celular. De forma mais específica, ele é essencial para o crescimento e desenvolvimento celular, sobrevivência neuronal, síntese da bainha de mielina, função dos astrócitos, crescimento de vasos, excitabilidade neuronal e oligodendrogênese. Criticamente, a ativação dessa via demonstrou exercer efeitos protetores em diferentes modelos animais e celulares de doenças do SNC, inclusive a AME, o que implica que essa abordagem pode ter potencial terapêutico. No entanto, a tradução para a clínica até agora não foi bem-sucedida. Isso pode ser atribuído ao fato de que os animais são frequentemente tratados antes ou no início da doença, enquanto os pacientes são tratados anos após o início estimado da doença. Portanto, mais evidências são necessárias para apoiar os potenciais terapêuticos do IGF-I em humanos. No entanto, o IGF-I possui notáveis efeitos anabólicos, hipertróficos e antiapoptóticos em vários tecidos, o que torna esta molécula um potencial modificador da AME ³¹.

Os pacientes com AME demonstram ter o metabolismo de ácidos graxos descompensado, levando ao aumento das taxas de gordura no fígado e dos níveis de ácidos graxos livres. A Ceramida e a Esfingomielina desempenham papéis vitais no sistema nervoso e são desreguladas em doenças neurodegenerativas. A desregulação lipídica é uma característica bem conhecida nas doenças do neurônio motor, servindo como biomarcadores de diagnóstico. Dessa forma, drogas dirigidas ao metabolismo das ceramidas e da esfingomielina são a esperança de futuras terapias para pacientes com AME ²⁸.

Outra estratégia para o tratamento do AME, é a elaboração de um anticorpo monoclonal que se liga à miostatina latente e impede a clivagem da protease que inibe as ativações dessa miostatina, permitindo o crescimento e a divisão das células musculares, esse mecanismo ainda estudado está presente no Apitegromab. Há também o Reldesemtiv que tem o potencial de melhorar a força muscular com a diminuição da liberação do cálcio do complexo regulador de troponina das fibras rápidas dos núcleos esqueléticos, o que gera maior sensibilização do sarcômero ao cálcio, como mostram os estudos ².

Além disso, outros medicamentos têm mostrado possibilidade de serem usados para tratar a AME, mas ainda sem testes positivamente conclusivos em humanos. Entre eles, é possível citar os inibidores da histona desacetilase (HDAC), como o Ácido Valpróico; a Tricostatina A e o Butirato de Sódio que ativam a transcrição de SMN2; e também o Celecoxib, que atua aumentando a proteína SMN ao ativar a via p38 ²¹.

Nesse contexto, é muito importante ressaltar as limitações dessas pesquisas das terapias mais atuais, dentre elas estão: a curta duração dos ensaios; as populações pequenas dos estudos; e os regimes medicamentosos diferentes, sendo assim, incomparáveis entre os estudos. Ademais, tem-se a falta de transparência relacionada à durabilidade dos benefícios dos tratamentos, assim como o baixo



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

número de evidências relacionadas à fenótipos mais leves e a demanda de algumas medicações que exigem testes em crianças, o que dificulta ainda mais o avanço das pesquisas.

A fim de melhorar as terapias futuras, alguns pontos podem ser modificados, dentre eles, avaliar a possibilidade de otimizar a terapia com ASO, a fim de aumentar a sua eficácia e estabilidade, para que reduzam o número de punções lombares. Outra medida será identificar biomarcadores específicos a fim de detectar os efeitos do tratamento mesmo com amostra reduzida. Por fim, determinar quando um medicamento de fato está sendo eficiente, o que possibilita ter metas terapêuticas no curso do tratamento de cada paciente.

Além dessas limitações, o tratamento para AME é um processo envolto por muitas outras dificuldades, sobretudo no que diz respeito ao aspecto econômico. Atualmente, três medicamentos fazem parte da terapia para AME como citado anteriormente, sendo eles o Spiranza (Nusinersen), o Risdiplam e o Zolgensma¹⁶. Entretanto, todos apresentam custos exorbitantes quando comparados à realidade da população brasileira: o primeiro ano de tratamento com Spiranza custa cerca de 2 milhões de reais e os anos seguintes 750 mil reais; enquanto o uso do Risdiplam demanda um investimento de mais de 630 mil reais por mês e o uso do Zolgensma cerca de 11 milhões de reais^{33, 34}.

O Spiranza era o único medicamento para AME oferecido pelo SUS até 2022, após ser adicionado à lista de medicamentos ofertados pelo SUS em 2019³⁵. Apenas em 2022, foi incorporado à rede pública o Risdiplam, sendo adicionado no mesmo ano o Zolgensma, que pode ser utilizado em crianças com até 6 meses de idade portadoras de AME tipo I^{36, 37}. Além disso, é importante lembrar que o tratamento não medicamentoso é menos custoso, mas também é essencial para um melhor prognóstico do paciente e este também pode ser ofertado pelo SUS. Esse tipo de tratamento envolve acompanhamento nutricional, ortopédico e respiratório, além da realização de fisioterapia e terapia ocupacional³⁸.

CONSIDERAÇÕES

Este trabalho mostra as principais estratégias para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal. Realizamos nossa pesquisa a partir de uma análise teórica das terapias aprovadas por órgãos de saúde e de novas pesquisas que estão sendo desenvolvidas. Em seguida, por meio de critérios, apresentamos os resultados encontrados. Por fim, discutimos os principais tratamentos e comentamos os novos métodos alvos de estudos recentes.

A partir desta pesquisa verificamos que a AME ainda é uma doença sem cura. Os tratamentos farmacológicos existentes, principalmente o Nusinersen, retardam a evolução da doença para quadros mais graves, mas não recuperam a degeneração sofrida pelos neurônios motores. Assim, o objetivo principal dessas terapias é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aumentando e preservando a função muscular residual a fim de prolongar a expectativa de vida dos doentes.

Além disso, alguns desafios que permeiam o tratamento da AME foram identificados, podendo ser objetos de estudo para pesquisas futuras. Entre eles estão: o desenvolvimento de tratamentos de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gêrsika Bitencourt Santos Barros

menor custo e, conseqüentemente, mais acessíveis; a criação de medicamentos com menos efeitos colaterais e a necessidade do aumento dos investimentos em pesquisa de novas terapias para os diferentes tipos de AME.

REFERÊNCIAS

1. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Sep;28:3-10.
2. Gandhi G, Abdullah S, Foad AI, Yeo WWY. The potential role of miRNA therapies in spinal muscle atrophy. *J Neurol Sci.* 2021 Aug 15;427:117485.
3. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018 Dec;24(12-a Suppl):S3-S16.
4. Gonçalves ACR, Oliveira CRV, Barbosa L de OF, Reis BCC. Triagem neonatal e terapia gênica na atrofia muscular espinhal: uma revisão integrativa. *REAMed.* 2022 Mar;17.
5. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13.
6. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med.* 2020 Jul 13;9(7):2222.
7. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2020 May 7;21(9):3297.
8. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015 Nov;33(4):831-46.
9. Ruhno C, McGovern VL, Avenarius MR, Snyder PJ, Prior TW, Nery FC et al. Complete sequencing of the SMN2 gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in SMN2 that modify the SMA phenotype. *Hum Genet.* 2019 Mar;138(3):241-256.
10. Burns JK, Kothary R, Parks RJ. Opening the window: The case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016 Sep;26(9):551-9.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
12. Porto CC. *Semiologia Médica.* 8th ed. Rio de Janeiro. GuanabaraKoogan; 2019.
13. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-115.
14. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Neurologia clínica* 8th ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2014.
15. Sousa GC de, Almeida B de O, Vilela GR, Ferreira JMS, Honorato LA, Santos MCC, et al. Atrofia muscular espinhal: possíveis impactos do rastreamento precoce no teste do pezinho ampliado. *REAS.* 2021 Set 13;113(9):e8510.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
 Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
 Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

16. Rodrigues VKS, Santos TR do, Silva RJ de O, Rodrigues C do N, Caldas GS, Passos MAN. Aspectos clínicos, terapêuticos e medicamentos da atrofia muscular espinhal (AME): uma revisão integrativa da literatura. *Revista JRG*. 2022 Out 12;5(11):134-46.
17. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein -São Paulo*. 2010 Mar;8(1):102-106.
18. Karina Dal Sasso Mendes, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira, Cristina Maria Galvão Mendes KDS, Silveira RC de C, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 2008 Dez; 17(4):758–764.
19. Holm A, Hansen SN, Klitgaard H, Kauppinen S. Clinical advances of RNA therapeutics for treatment of neurological and neuromuscular diseases. *RNA Biol*. 2022;19(1):594-608.
20. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 6;1(1).
21. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells*. 2022 Jan 26;11(3):417.
22. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 11;12(12).
23. Zakharova M. Modern approaches in gene therapy of motor neuron diseases. *Med Res Rev*. 2021 Sep;41(5):2634-2655.
24. Aguti S, Malerba A, Zhou H. The progress of AAV-mediated gene therapy in neuromuscular disorders. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Jun;18(6):681-693.
25. Fitzgerald DA, Doumit M, Abel F. Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1. *Paediatr Respir Rev*. 2018 Sep;28:11-17.
26. Qiu J, Wu L, Qu R, Jiang T, Bai J, Sheng L, Feng P, Sun J. History of development of the life-saving drug "Nusinersen" in spinal muscular atrophy. *Front Cell Neurosci*. 2022 Aug 12;16:942976.
27. Athira KV, Sadanandan P, Chakravarty S. Repurposing Vorinostat for the Treatment of Disorders Affecting Brain. *Neuromolecular Med*. 2021 Dec;23(4):449-465.
28. McCluskey G, Donaghy C, Morrison KE, McConville J, Duddy W, Duguez S. The Role of Sphingomyelin and Ceramide in Motor Neuron Diseases. *J Pers Med*. 2022 Aug 30;12(9):1418.
29. Li D, McIntosh CS, Mastaglia FL, Wilton SD, Aung-Htut MT. Neurodegenerative diseases: a hotbed for splicing defects and the potential therapies. *Transl Neurodegener*. 2021 May 20;10(1):16. Erratum in: *Transl Neurodegener*. 2021 Oct 25;10(1):41.
30. Lopes F, Woolf AS, Roberts N. Envisioning treating genetically-defined urinary tract malformations with viral vector-mediated gene therapy. *Journal of Pediatric Urology*. 2021 Jul;5.
31. Pennuto M, Pandey UB, Polanco MJ. Insulin-like growth factor 1 signaling in motor neuron and polyglutamine diseases: From molecular pathogenesis to therapeutic perspectives. *Front Neuroendocrinol*. 2020 Apr;57:100821.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
Felipe Rodrigo de Castro Meira, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Júlia Sasseron Agostinho,
Kerolin Camara Nadur Morais, Ana Laura Silva, Gérsika Bitencourt Santos Barros

32. Mohseni R, Hamidieh AA, Shoaie-Hassani A, Ghahvechi-Akbari M, Majma A, Mohammadi M et al. An open-label phase 1 clinical trial of the allogeneic side population adipose-derived mesenchymal stem cells in SMA type 1 patients. *Neurol Sci.* 2022 Jan;43(1):399-410.
33. Jalali A, et al. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr.* 2020;227:274-280.
34. Lee M, et al. Pre-Nusinersen Hospitalization Costs of Children With Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol.* 2019;92:3–5.
35. Martins L da CC, Costa CHF. Medicamentos de alto custo e seu processo de judicialização: medicamentos para portadores da atrofia muscular espinhal. *rease [Internet].* 23 abr 2024 [citado 3 maio 2024];10(4):2333-4.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Pacientes com AME tipo I e II ganham mais uma opção de tratamento com a oferta do medicamento risdiplam no SUS [Internet]. 23 maio 2023 [acesso em 01 maio 2024].
37. Brasil. Ministério da Saúde. Incorporação de medicamento para AME tipo I amplia tratamento de pacientes com a doença no SUS [Internet]. 07 dez 2022 [acesso em 01 maio 2024].
38. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.