



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

**ANA GABRIELLA CAMELO OLIVEIRA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E GENÉTICO DE PESSOAS COM  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL NO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL**

LAGARTO

2023

**ANA GABRIELLA CAMELO OLIVEIRA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E GENÉTICO DE PESSOAS COM  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL NO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina de Lagarto, vinculado à Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em medicina (médica).

**Orientador:** Me. Emerson de Santana Santos

LAGARTO

2023

**ANA GABRIELLA CAMELO OLIVEIRA**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E GENÉTICO DE PESSOAS COM  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL NO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso (monografia)  
apresentado ao Departamento de Medicina de  
Lagarto da Universidade Federal de Sergipe como  
requisito parcial para obtenção do grau de bacharel  
em medicina (médica).

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador/Presidente: Emerson de Santana Santos  
Universidade Federal de Sergipe

---

1º Examinador: Alexandre Machado de Andrade  
Universidade Federal de Sergipe

---

2º Examinador: Halley Ferraro Oliveira  
Universidade Federal de Sergipe

**PARECER**

---

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Atrofia Muscular Espinhal (AME) abrange um grupo de distúrbios neuromusculares caracterizado pela degeneração e perda progressiva da função de neurônios motores. A AME 5q representa a causa mais frequente de óbito infantil por uma condição monogênica e, sendo uma doença genética, o seu diagnóstico é baseado em testes laboratoriais de natureza genético-molecular. **OBJETIVO:** Avaliar o perfil clínico-epidemiológico e genético de pessoas com AME atendidas nos ambulatórios de Genética Médica da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Brasil. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizado um estudo epidemiológico, do tipo observacional e quantitativo. A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário estruturado desenvolvido pelos pesquisadores. **RESULTADOS:** Foram incluídos 15 pacientes acometidos pela AME. Houve predomínio de pessoas do sexo feminino (73%), autodeclarados pardos (53%), residentes em Aracaju (47%) e com renda salarial familiar inferior a dois salários mínimos (73%). A maioria dos participantes não exercia atividade de trabalho remunerada (93%). Observou-se, em relação ao fenótipo clínico de AME, dois casos tipo I (13%), oito casos tipo II (53%) e cinco casos tipo III (33%) entre os participantes. Observou-se também que em 85% dos participantes houve deleção em homozigose do SMN1. Do total, dois indivíduos com AME apresentaram heterozigose de SMN1. Na amostra, 13 participantes têm acesso ao tratamento medicamentoso para AME, o que representa 87% da amostra, sendo que 11 utilizam nusinersena e dois fazem uso de risdiplam. **DISCUSSÃO:** A correlação entre o número de cópias do gene SMN2 e o fenótipo assemelhou-se ao padrão descrito na literatura. Apesar disso, embora haja forte correlação, a relação com o número de cópias do SMN2 não é determinística e não ocorre assim em todos os casos. De acordo com o INAME (2022), a AME tipo I é a mais prevalente no país, porém na amostra estudada houve predomínio de indivíduos com AME tipo II (53%), em comparação com os demais tipos: I (13%) e III (33%). Evidencia-se na literatura que existe um aparente atraso entre o início dos sintomas da AME e a confirmação diagnóstica da doença. **CONCLUSÃO:** A abordagem multidisciplinar é crucial no manejo de pacientes com AME. Até o momento, não há cura, porém existem opções terapêuticas que podem modificar a evolução natural da doença. Os resultados são variáveis, porém é de conhecimento que o início precoce do tratamento está relacionado com melhor prognóstico.

**Palavras-chave:** Doenças Genéticas; Atrofia Muscular Espinhal; Perfil de Saúde; Epidemiologia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a group of neuromuscular disorders characterized by degeneration and progressive loss of function of motor neurons. SMA 5q represents the most frequent cause of infant death due to a monogenic condition and, being a genetic disease, its diagnosis is based on laboratory tests of a molecular genetic nature.

**OBJECTIVE:** It is to evaluate the clinical-epidemiological and genetic profile of people with SMA treated at the Medical Genetics outpatient clinics of the Federal University of Sergipe (UFS), Brazil.

**MATERIALS AND METHODS:** This is an epidemiological, observational and quantitative study. The information was obtained from a structured questionnaire developed by the researchers.

**RESULTS:** 15 patients affected by SMA were included. There was a predominance of female people (73%), self-declared mixed race (53%), residents of Aracaju (47%) and with a family income of less than two minimum wages (73%). The majority of participants did not perform paid work (93%). In relation to the clinical phenotype of SMA, two type I cases (13%), eight type II cases (53%) and five type III cases (33%) were observed among the participants. It was also observed that in 85% of the participants there was a homozygous deletion of SMN1. Of the total, two individuals with SMA showed heterozygosity of SMN1. In the sample, 13 participants have access to drug treatment for SMA, which represents 87% of the sample, with 11 using nusinersen and two using risdiplam.

**DISCUSSION:** The correlation between the number of copies of the SMN2 gene and the phenotype resembled the pattern described in the literature. Despite this, although there is a strong correlation, the relationship with the number of copies of SMN2 is not deterministic and does not occur in all cases. According to INAME (2022), SMA type I is the most prevalent in the country, however in the studied sample there was a predominance of individuals with SMA type II (53%), compared to the other types: I (13%) and III (33%). It is evident in the literature that there is an apparent delay between the onset of SMA symptoms and the diagnostic confirmation of the disease.

**CONCLUSION:** A multidisciplinary approach is crucial in the management of patients with SMA. To date, there is no cure, but there are therapeutic options that can modify the natural evolution of the disease. The results are variable, but it is known that starting treatment early is related to a better prognosis.

**Keywords:** Genetic Diseases; Spinal Muscular Atrophy; Health Profile; Epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1.</b> Classificação clínica da Atrofia Muscular Espinal (2023).....	17
<b>Figura 1.</b> Padrão de herança autossômica recessiva na Atrofia Muscular Espinal (AME).....	20
<b>Figura 2.</b> Algoritmo de conduta para o diagnóstico médico da Atrofia Muscular Espinal, adaptado de Brasil (2020).....	21
<b>Figura 3.</b> Representação gráfica das características socioeconômicas de pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil.....	27
<b>Quadro 2.</b> Aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos de pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil, de acordo com o fenótipo clínico. ....	29
<b>Figura 4.</b> Representação esquemática do marco motor máximo alcançado por pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil. ....	30
<b>Figura 5.</b> Representação gráfica do intervalo de tempo em uso da terapia farmacológica em pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil. ....	31
<b>Figura 6.</b> Especialidades da saúde envolvidas no cuidado de pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AME - Atrofia Muscular Espinhal.

CK – Creatinoquinase.

IIQ - Intervalo interquartilico.

INAME - Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinal.

MLPA - Do inglês, *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*.

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal.

qPCR - Do inglês, *Quantitative Polymerase Chain Reaction*.

RNA – Do inglês, RiboNucleic Acid.

SMN – Do inglês, *Survival Motor Neuron*.

SMN1 - Gene 1 de Sobrevivência do Neurônio Motor, do inglês, *Survival Motor Neuron*.

SMN2 - Gene 2 de Sobrevivência do Neurônio Motor, do inglês, *Survival Motor Neuron*.

STROBE – Do inglês, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

SUS – Sistema Único de Saúde.

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>15</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>16</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
4.1 BASES MOLECULARES DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL.....	17
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL .....	18
4.3 DIAGNÓSTICO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL.....	21
4.4 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL .....	23
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO .....	25
5.2 VARIÁVEIS .....	25
5.3 COLETA DE DADOS .....	26
5.4 ANÁLISE DE DADOS.....	26
5.5 ASPECTOS ÉTICOS .....	26
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>38</b>
<b>APÊNDICES E ANEXOS.....</b>	<b>43</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>43</b>
<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>46</b>
<b>APÊNDICE C .....</b>	<b>48</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) abrange um grupo de distúrbios neuromusculares caracterizado pela degeneração e perda progressiva da função de neurônios motores localizados na medula espinhal e no tronco encefálico (MERCURI; BERTINI; IANNACCONE, 2012). Atualmente, compreende-se que tais distúrbios estão associados a numerosas mutações genéticas e significativas variabilidade fenotípica nos indivíduos (BRASIL, 2022). A manifestação mais comum entre as AMEs é a AME 5q, caracterizada como uma herança genética autossômica recessiva, cuja prevalência de indivíduos portadores (heterozigotos) é de um caso a cada 40 a 60 diagnósticos de AME (BAIONI; AMBIEL, 2010).

É importante evidenciar que a AME 5q representa a causa mais frequente de óbito infantil por uma condição monogênica e cursa com uma prevalência de 12 casos a cada 100.000 pessoas e incidência de um caso entre 6.000 e 11.000 nascidos-vivos (VERHAART *et al.*, 2017). Do ponto de vista etiológico, AME 5q tem origem em alterações no locus do gene de Sobrevivência do Neurônio Motor (*Survival Motor Neuron* – SMN), localizado na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5, que produz a proteína SMN, fundamental para a funcionalidade dos neurônios motores (HOY, 2021). A ausência da proteína SMN funcional resulta em fraqueza, hiporreflexia e atrofia muscular simétrica progressiva com predomínio dos músculos voluntários proximais de membros inferiores e superiores. Em casos mais avançados da doença, pode ocorrer o comprometimento da funcionalidade da musculatura axial, respiratória e bulbar que, por sua vez, pode gerar falha respiratória e levar o indivíduo ao óbito (WANG *et al.*, 2007).

Deve-se levantar suspeita de AME em crianças com hipotonia e fraqueza muscular até os seis meses de vida (WANG *et al.*, 2007) e em indivíduos com histórico familiar da doença, sendo recomendada a realização de teste genético nos que são pré-sintomáticos (ARRUDA *et al.*, 2022). A gravidade da fraqueza muscular geralmente se correlaciona com a idade de início dos sintomas, ou seja, quanto mais precoce o início dos sintomas, mais rápido deve ser feito o diagnóstico, pois o curso da doença tende a ser acelerado (MERCURI *et al.*, 2018).

Atualmente, classificam-se as AMEs com base na idade de início dos sintomas e na máxima função motora adquirida pelo indivíduo. De acordo com esta classificação, os casos de AME são subdivididos em: tipo I (severa, AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffmann), tipo II (intermediária ou AME crônica), tipo III (branda, AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (AME adulta) (BRASIL, 2022).

Considerando que AME 5q é uma doença genética, o seu diagnóstico é baseado em testes laboratoriais de natureza genético-molecular, entre os quais a análise quantitativa de SMN1 e SMN2 pode ser considerada padrão-ouro (MERCURI *et al.*, 2018). Outros exames que costumemente são solicitados durante a investigação de um caso suspeito de AME são a biópsia muscular, a eletroneuromiografia e a mensuração dos níveis de creatinoquinase (CK). Entretanto, estes exames não são necessários para grande parte dos pacientes (BRASIL, 2022).

Indivíduos acometidos pela AME necessitam de suporte multiprofissional e cuidados especiais necessários para lidar com a doença e prolongar a expectativa de vida (BAIONI; AMBIEL, 2010). O objetivo do tratamento é minimizar os efeitos deletérios da doença através do controle de complicações pulmonares, suporte nutricional e gastrointestinal, cuidados ortopédicos e intervenções de reabilitação, além de cuidados de final de vida quando se fizerem necessários (BRASIL, 2022). Nas últimas décadas, houve avanços na assistência de saúde e na sobrevivência de pacientes com AME devido ao advento de novas abordagens terapêuticas (PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020).

Durante muito tempo não havia tratamento farmacológico disponível para a AME 5q, sendo realizado apenas o alívio de sinais e sintomas da doença. Recentemente foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) três medicamentos para o tratamento da AME: nusinersena (Spinraza®), onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) e risdiplam (Evrysdi®) (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022). Atualmente, para o tratamento da AME 5q tipo I e II, o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil disponibiliza como opções terapêuticas nusinersena e o risdiplam (BRASIL, 2022).

Os fármacos utilizados para tratar AME 5q funcionam à base de terapia gênica, atuando nos genes envolvidos na fisiopatologia da doença, sendo capazes de modificar positivamente o prognóstico e o curso da doença. A terapia farmacológica deve ser iniciada o mais precocemente possível, a fim de evitar a degeneração neuronal (irreversível). Todavia, o atraso no diagnóstico e o elevado custo dos medicamentos são obstáculos no tratamento oportuno das AMEs (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022).

No Brasil, dados oficiais sobre a incidência e prevalência AME não estão disponíveis (ARRUDA *et al.*, 2022). É importante reconhecer que, embora a doença tenha adquirido maior visibilidade no cenário da saúde, o atraso no diagnóstico é comum devido a sua variabilidade fenotípica, aliada à potencial falta de experiência de muitos profissionais da saúde com o manejo da doença (LIN; KALB; YEH, 2015). Portanto, observa-se a necessidade de traçar o perfil de saúde destes pacientes, a fim de possibilitar uma melhor caracterização clínica,

epidemiológica e genética que auxilie na implantação de estratégias que direcionem os pacientes a um diagnóstico e tratamento mais precoces.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Avaliar perfis de saúde de pessoas com AME, incluindo as características clínico-epidemiológicas e genéticas justifica-se pela ausência de dados oficiais no Brasil, além da possibilidade de variabilidade em diferentes populações e contextos de saúde (ARRUDA *et al.*, 2022). Como se trata de uma doença que reduz significativamente funcionalidade e a qualidade de vida (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022), identificar o perfil das pessoas que vivem com algum tipo de AME pode ser útil para traçar ações de promoção de saúde e reabilitação, além de identificar fatores de risco para a evolução da doença, bem como o acesso ao tratamento e aos cuidados em saúde.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o perfil clínico-epidemiológico e genético de pessoas com Atrofia Muscular Espinhal (AME) atendidos nos ambulatórios de Genética Médica da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Brasil.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Descrever características sociodemográficas das pessoas com AME atendidas nos ambulatórios de genética médica da UFS, do estado de Sergipe, Brasil;
2. Descrever aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos das pessoas com AME atendidas nos ambulatórios de genética médica da UFS, do estado de Sergipe, Brasil.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 BASES MOLECULARES DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

A proteína SMN está amplamente distribuída em todas as células do corpo e possivelmente atua na regulação da expressão de determinados genes (BURGHES; BEATTIE, 2009). Além disso, participa de processos celulares vitais dos neurônios motores, como o metabolismo do RNA (do inglês, RiboNucleic Acid), seu processamento e *splicing*. Portanto, níveis insuficientes de proteína SMN levam ao prejuízo da função neuronal, ocasionando a degradação de neurônios motores do tipo alfa, localizados no corno anterior da medula espinhal (RODRÍGUEZ *et al.*, 2015). Todos os pacientes com AME são portadores de pelo menos uma cópia de SMN, pois a sua ausência completa é incompatível com a vida (SHANMUGARAJAN *et al.*, 2007).

Os genes que codificam a proteína SMN estão presentes como cópias teloméricas ou gene 1 de SMN (SMN1) e cópias centroméricas ou gene 2 de SMN (SMN2). O SMN2 difere de SMN1 por cinco pares de bases nitrogenadas e a sequência de codificação difere por um único nucleotídeo no início do éxon 7 que leva a um *splicing* alternativo (SHANMUGARAJAN *et al.*, 2007). O SMN1 é responsável pela síntese completa da proteína SMN. Em contrapartida, o SMN2 não é capaz de sintetizá-la totalmente, sendo responsável por parte de sua produção, o que corresponde a 10-25% da proteína funcional, enquanto o restante produz uma proteína truncada e instável (SMN $\Delta$ 7), que é rapidamente degradada (WIRTH; BRICHTA; HAHNEN, 2006).

A via patogênica da AME ainda não é completamente elucidada. A análise do gene SMN possibilitou delinear os critérios diagnósticos da apresentação clássica da AME e sua variabilidade clínica, porém diversas entidades da AME podem ser definidas a partir de apresentações atípicas e que se mostraram desvinculadas do cromossomo 5q (BRASIL, 2022). As AME não-5q constituem um grupo em expansão e heterogêneo de patologias do neurônio motor, com aspectos clínicos e genéticos complexos, que afetam outros genes que não SMN1 (PINTO *et al.*, 2021).

Uma deleção ou mutação homozigótica do SMN1 é o principal fator para ocorrência da AME e está presente em 95% dos casos de AME 5q (SHANMUGARAJAN *et al.*, 2007). O SMN2 compensa parcialmente a ausência da expressão do SMN1 e é o principal determinante

da severidade da doença, podendo variar de zero a oito (RUSSMAN, 2007). Contudo, nem sempre os níveis de proteína SMN se correlacionam com o número de cópias de SMN2 e com os níveis de RNA mensageiro (WADMAN *et al.*, 2016). Assim, pacientes com o mesmo número de cópias de SMN2 podem apresentar fenótipos diferentes, sugerindo envolvimento de outros mecanismos fisiopatológicos (GROEN; TALBOT; GILLINGWATER, 2018). Em 5% dos casos de AME 5q, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, em casos de consanguinidade, pode haver uma mutação de ponto em homozigose (BAIONI; AMBIEL, 2010).

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Além dos sinais e sintomas já mencionados, é importante pontuar que os indivíduos que sobrevivem além da infância frequentemente apresentam perda de força muscular de forma mais notável no início da doença. Posteriormente, a potência muscular residual tende a estabilizar durante meses a anos (SWOBODA *et al.*, 2007). Além disso, raramente ocorre envolvimento de outros sistemas de órgãos, como nervos periféricos, cérebro, coração, vasculatura e pâncreas (FINKEL *et al.*, 2018). As complicações mais comuns da AME incluem baixo ganho de peso corporal, doença pulmonar restritiva, escoliose, contraturas articulares e complicações relacionadas ao sono. Em geral, a cognição também não é afetada (CLABORN *et al.*, 2019), bem como a função sensorial permanece intacta (BAIONI; AMBIEL, 2010).

Classicamente, a AME era subdividida em apenas três categorias: severa (infantil), intermediária (juvenil) e branda (adulta) (SHANMUGARAJAN *et al.*, 2007). Atualmente, a classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos, que estão sintetizados no Quadro 1.

**Quadro 1.** Classificação clínica da Atrofia Muscular Espinal (2023).

Tipo	Idade de início dos sintomas	Marcos alcançados	Evolução / História natural	Nº de cópias de SMN2
<b>1A (ou 0)</b>	Pré-natal	Nenhum	Redução de movimentos fetais. Hipotonia neonatal grave; fraqueza severa; arreflexia; diplegia facial; defeito do septo atrial; e artrogripose. Requer suporte respiratório no nascimento por insuficiência respiratória. Morte em semanas, contraturas, cardiopatia	1
<b>1B</b>	< 3 meses	Controle cefálico ausente ou prejudicado	Contraturas articulares e fraqueza facial. Problemas de alimentação e distúrbios respiratórios, declínio linear. Morte no segundo ou terceiro ano de vida	2

<b>IC</b>	Entre 3 e 6 meses	Controle cefálico	Semelhantes ao IB, diferenciando por um platô dos sintomas nos primeiros dois anos.	3
<b>II</b>	> 6 meses	Capacidade de sentar-se independentemente	Atraso no desenvolvimento com perda de habilidades motoras. Diminuição ou ausência de reflexos profundos do tendão. Fraqueza muscular proximal e tremor postural dos dedos. Escoliose. Sobrevivência até a adolescência ou idade adulta (70% sobrevive aos 25 anos). Casos mais severos podem perder a capacidade de sentar (IIa) e os mais brandos podem ficar de pé com apoio (IIb).	3
<b>IIIa</b>	Entre 18 e 36 meses	Andar sem ajuda	Fraqueza muscular proximal, isto é, dificuldade para subir degraus ou correr. Fadiga, tremor postural e perda dos reflexos patelares. Perda precoce da deambulação. Tempo de vida normal.	3
<b>IIIb</b>	> 3 anos	Andar sem ajuda	Semelhante ao IIIa, com perda tardia da deambulação. Tempo de vida normal.	3-4
<b>IV</b>	2ª ou 3ª década de vida	Andar sem ajuda	Fadiga e fraqueza muscular proximal. Ambulante até fase tardia da vida. Tempo de vida normal.	≥ 4

**Fonte:** Talbot e Tizzano (2017), Prior, Leach e Finanger (2020) e Brasil (2022), elaborado pela autora.

Alguns autores classificam a AME em início precoce ou início tardio. Na AME 5q de início tardio, subdividida nos tipos II, III e IV, observa-se um melhor prognóstico quando comparada à AME tipo I, ou de início precoce (XIA *et al.*, 2019). Vale ressaltar que, apesar de existir uma forte correlação entre as cópias de SMN2 e a gravidade da doença, nem sempre ela se manifesta clinicamente e pode não prever a gravidade do fenótipo. Por este motivo, esta limitação deve ser mencionada durante o aconselhamento genético (FINKEL *et al.*, 2015).

A AME 5q tipo I ou Síndrome de Werdnig-Hoffmann é a forma mais grave e também a mais comum, correspondendo a 60% dos casos, e caracteriza-se pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade. A expectativa de vida dos doentes é de até 24 meses de idade (ARRUDA *et al.*, 2022). Os pacientes cursam com hipotonia, controle insuficiente da cabeça, redução de reflexos ou arreflexia e geralmente não serão capazes de sentar-se sem auxílio (KOLB; KISSEL, 2015).

Outras características da AME tipo I são fraqueza nos membros, dificuldade respiratória, choro e tosse fracos e dificuldades alimentares. A fraqueza dos músculos intercostais é evidenciada por um padrão de respiração paradoxal do tipo abdominal, com a relativa preservação do diafragma, geralmente evoluindo para insuficiência respiratória, o que costuma a levar a óbito nessa população. A fraqueza na deglutição e fasciculações da língua são frequentes e, à medida que há enfraquecimento da língua e dos músculos faríngeos, aumenta-se o risco de aspiração (KOLB; KISSEL, 2015). A pneumonia por aspiração é uma importante causa de morbimortalidade nesta população (D'AMICO *et al.*, 2011).

A AME tipo I pode ser dividida em Ia, Ib e Ic. Na AME tipo Ia, ou tipo 0, os indivíduos apresentam apenas uma cópia do SMN2 e nenhum marco de desenvolvimento. A doença se manifesta no pré-natal com hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento, necessitando de suporte ventilatório. Apresenta arreflexia, diplegia facial e a doença evolui para óbito neonatal precoce. (KOLB; KISSEL, 2015). É uma forma rara da doença, em que a movimentação fetal pode estar diminuída ou nula. Com isso, o bebê pode nascer com deformidades como contraturas (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022).

Nos últimos anos, surgiram evidências crescentes de que portadores de AME tipo Ia, em alguns casos, podem apresentar problemas estruturais cardíacos, principalmente defeitos do septo atrial e ventricular. Além disso, é possível que haja o envolvimento do sistema nervoso autônomo, o que pode estar associada a arritmias e morte súbita (KOLB; KISSEL, 2015).

O tipo Ib geralmente apresenta duas cópias do SMN2 e os sinais e sintomas iniciam-se antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico pobre ou ausente, problemas respiratórios e alimentares, geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida. As características posturais de um neonato com AME são distintas daquelas esperadas para um neonato sadio, como a postura em batráquio (pernas estendidas, em abdução e rotação externa) e os membros superiores ficam largados. O tórax é estreito e geralmente há *pectus excavatum*. Além disso, podem apresentar fasciculações na língua (tremores involuntários) (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022). Já no tipo Ic, há presença de três cópias do SMN2, e torna-se sintomático depois dos 3 meses, podendo apresentar controle cefálico e problemas respiratórios e alimentares que atingem um platô nos primeiros dois anos (KOLB; KISSEL, 2015).

A AME 5q tipo II corresponde a aproximadamente 27% dos casos e costuma ser sintomática a partir de 6 a 18 meses de idade, apresentando como principal característica a hipotonia muscular. Tais indivíduos geralmente atingem a capacidade de sentar-se, mas não ficam de pé ou andam independentemente. Alguns podem conseguir ficar de pé com ajuda de órteses. Além disso, apresentam arreflexia e fraqueza muscular proximal predominante (frequentemente mais grave nos membros inferiores) (KOLB; KISSEL, 2015). Observa-se com frequência a deglutição prejudicada e a insuficiência respiratória, principalmente na extremidade grave do espectro do tipo II. A escoliose ocorre universalmente no grupo e é um fator significativo na gênese de distúrbios restritivos ventilatórios, considerados como os fatores mais associados à redução de sobrevida nestes indivíduos. Entretanto, a maioria deles alcança a idade adulta devido à evolução dos cuidados de suporte (WANG *et al.*, 2007).

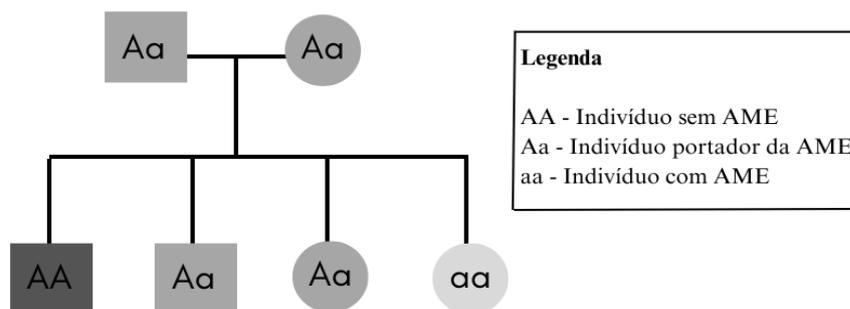
A AME 5q tipo III representa 12% casos, na qual o início dos sintomas ocorre entre 18 meses e a idade adulta, sendo subdividida em IIIa (quando sintomático entre 18 meses e três

anos) e IIIb (quando sintomático entre três e trinta anos de idade). Tais indivíduos conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, mas muitos podem perder essas habilidades posteriormente com a evolução do quadro. Além disso, apresentam considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas, embora a expectativa de vida seja semelhante à população geral. É frequente a ocorrência de quedas e dificuldade para subir degraus, bem como alterações da marcha e deformidade nos pés (RUSSMAN, 2007).

Por fim, a AME 5q tipo IV corresponde a menos de 5% dos casos, sendo a forma mais branda da doença, com início na idade adulta, expectativa de vida normal e deficiência leve a moderada se comparada às outras formas de AME. São indivíduos que normalmente deambulam e apresentam características semelhantes à AME tipo IIIb, diferenciando-se apenas no início tardio durante a idade adulta (PIEPERS *et al.*, 2008). Geralmente não apresentam dificuldades de deglutição ou respiratórias (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022).

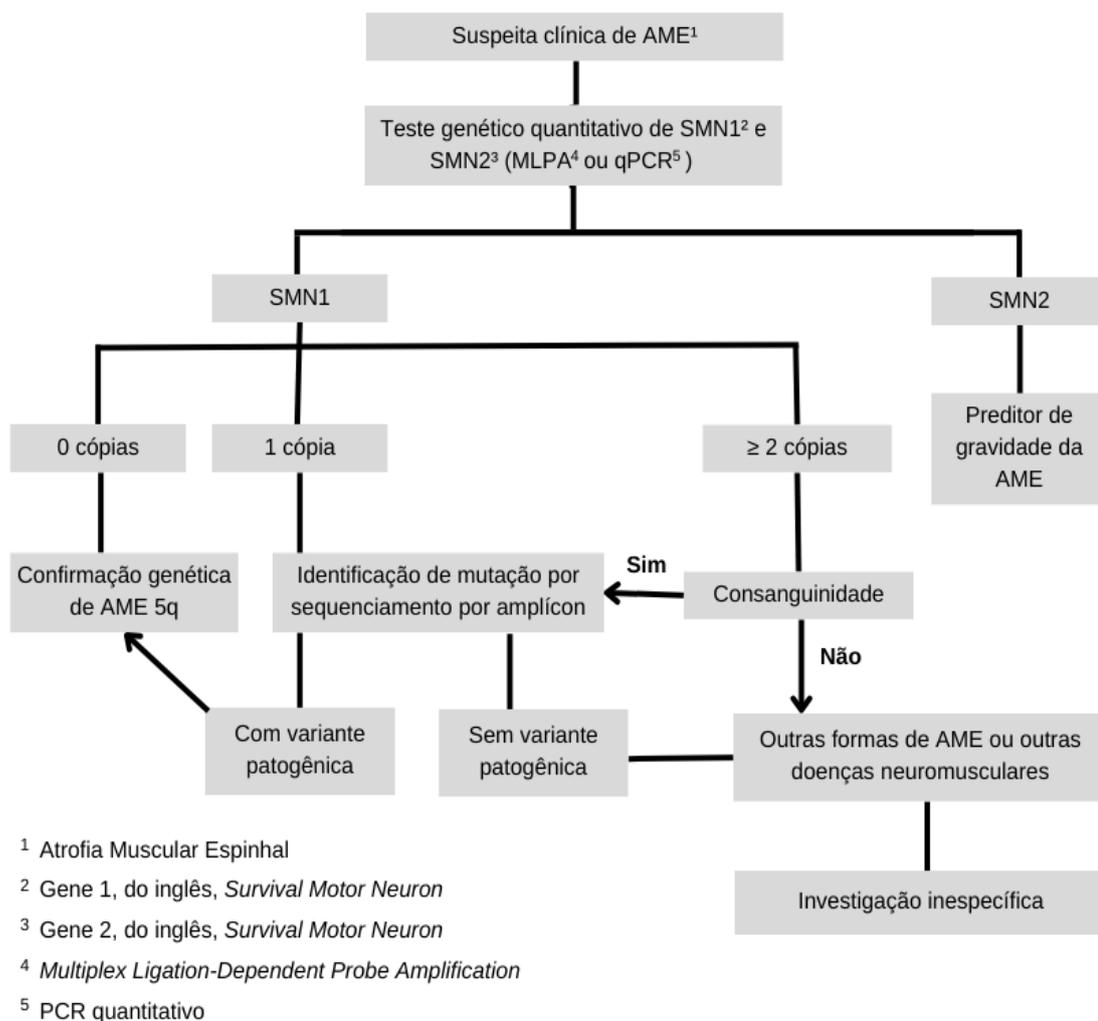
#### 4.3 DIAGNÓSTICO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Considerando que a AME é uma doença genética hereditária causada por mutações do SMN1 com deleção de ambas as cópias do gene em 95%, vale ressaltar que uma cópia é transmitida pela mãe e a outra pelo pai. Contudo, 5% dos pacientes manifestam heterozigose composta, isto é, com apenas uma cópia mutada do SMN1 (ARKBLAD *et al.*, 2009). Em geral, indivíduos em heterozigose não serão sintomáticos, mas serão portadores e, portanto, possuem 25% de chance de gerarem uma prole afetada pela doença se tiverem filhos com outra pessoa que também apresente uma única cópia mutada (ARNOLD; FISCHBECK, 2018)(Figura 1). Estima-se que, em média, uma em cada cinquenta pessoas seja portadora de alteração do alelo SMN1 (DARRAS *et al.*, 2015).



**Figura 1.** Padrão de herança autossômica recessiva na Atrofia Muscular Espinal (AME).

Para confirmação do diagnóstico clínico, o teste genético é a investigação de primeira linha quando se suspeita em um caso típico, sendo o padrão-ouro uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2 usando MLPA (*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*) ou qPCR (*Quantitative Polymerase Chain Reaction*). Os pacientes com heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade) deverão ser submetidos ao sequenciamento por amplicon ou sequenciamento de nova geração (*Next-Generation Sequencing*) para identificação de mutação para confirmar o diagnóstico da AME (ARKBLAD *et al.*, 2009)(Figura 2).



**Figura 2.** Algoritmo de conduta para o diagnóstico médico da Atrofia Muscular Espinhal, adaptado de Brasil (2020).

Houve consenso de que, mesmo que o número de cópias de SMN2 não seja essencial para chegar ao diagnóstico de AME, isso deve ser avaliado rotineiramente tendo em vista que

influencia na gravidade do fenótipo da doença e, com ele, pode ser definido um dos critérios de inclusão para determinadas opções terapêuticas. Ademais, de modo geral, a biópsia muscular e a eletromiografia não devem ser realizadas em uma apresentação típica (FINKEL *et al.*, 2015). Esta investigação pode ajudar nos casos crônicos em que a sintomatologia esteja menos evidente. Os níveis séricos de CK são geralmente normais ou levemente elevados na AME, mas poucas exceções podem apresentar níveis elevados. Por este motivo, este teste não exclui o diagnóstico (MUQIT *et al.*, 2004).

A ausência de ambas as cópias completas do SMN1 confirma o diagnóstico de AME. Se apenas uma cópia completa estiver presente e o indivíduo apresenta fenótipo clínico compatível com AME, deve ser feito sequenciamento do SMN1 restante em busca de alterações mais discretas. Se ambas as cópias de SMN1 estiverem presentes, o diagnóstico de AME é altamente improvável. Entretanto, se o fenótipo for compatível ou houver relato de consanguinidade, deverá ser feito sequenciamento genético. Caso o sequenciamento indicar um SMN1 intacto na presença de quadro clínico sugestivo de AME, outras doenças do neurônio motor devem ser consideradas (FINKEL *et al.*, 2015).

#### 4.4 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Por ser uma doença neurodegenerativa progressiva, pacientes acometidos por AME necessitam de cuidados especializados (RODRIGUES *et al.*, 2022) que podem estacionar a evolução da doença e prolongar a expectativa de vida (BAIONI; AMBIEL, 2010). Até o momento, nenhuma das formas da doença possui cura definitiva (GUSSET *et al.*, 2021). A abordagem multidisciplinar é um dos pilares no manejo de pacientes com AME. Entre as possibilidades terapêuticas não medicamentosas estão o suporte respiratório, o acompanhamento ortopédico, nutricional e fisioterápico (MERCURI *et al.*, 2018).

Dependendo de quão precocemente o tratamento seja instituído, o curso clínico da AME pode ser alterado, sendo possível um maior número de crianças atingindo a adolescência e idade adulta (TALBOT; TIZZANO, 2017). Assim, quanto mais jovem a idade de início da terapia, melhores os desfechos. Atualmente, existem três medicamentos aprovados para tratamento da AME: nusinersena, onasemnogene abeparvovec e risdiplam (SALES; SOLIANI; SANCHES, 2022). Estas medicações conseguem elevar a produção de proteína SNM funcional de comprimento total, ou ratificando o éxon 7 em SNM2 (Nusinersena e Risdiplam) ou substituir o gene SNM1 defeituoso (Zolgensma) (FERNANDES, 2022).

Crianças com AME tipo 1 que iniciam a terapia com nusinersena são capazes de atingir marcos motores normalmente associados a tipos menos graves de AME, como ficar sentado ou em pé, e tendem a ter uma maior sobrevida, demorando maior tempo para necessitar de ventilação invasiva (TALBOT; TIZZANO, 2017).

Desse modo, a literatura sustenta que, apesar do tratamento da AME ainda ter alto custo, quando utilizada a estratégia de saúde pública de rastreamento precoce e tratamento pré-sintomático, percebe-se diminuição nos custos de tratamento e aumento na perspectiva de vida dos pacientes. Assim, o rastreamento precoce da AME no Brasil poderá apresentar bons resultados semelhantes aos que foram observados em outros países (ARRUDA *et al.*, 2022).

A Lei 14.154 em 26 de maio de 2021 foi aprovada no Brasil com a proposta de ampliação em 5 etapas do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em que o rastreamento da AME pertence à última etapa de expansão do programa. No entanto, a Lei não prevê o tempo de implantação da expansão do programa, o que pode prejudicar o reconhecimento precoce e, por conseguinte, o tratamento das crianças beneficiadas com o rastreamento (ARRUDA *et al.*, 2022).

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo observacional e quantitativo (MERCHÁN-HAMANN; TAUIL, 2021). A estrutura do relato foi baseada nos itens de verificação da iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (MALTA *et al.*, 2010). Os locais do estudo foram os Ambulatórios de Genética Médica da Universidade Federal de Sergipe, Campus Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos e Campus Prof. Antônio Garcia Filho, no estado de Sergipe. O estudo foi realizado entre os meses de maio e junho de 2023.

A população do estudo foram as pessoas com AME atendidas no referido serviço de saúde. Não foi realizado cálculo amostral, bem como optou-se por uma amostragem não-probabilística de conveniência enquanto técnica, na qual todos os participantes em potencial foram convidados ao estudo.

Em relação à elegibilidade, foram incluídas as pessoas atendidas no referido serviço de saúde que concordaram em participar do estudo pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice A), seja por elas ou seus responsáveis legais (quando aplicável) e que possuíam o diagnóstico molecular de AME, sem restrição de idade. Entretanto, foram excluídas aquelas que não preencheram o instrumento de coleta de dados (Apêndice B), independente da motivação.

### 5.2 VARIÁVEIS

As variáveis sociodemográficas coletadas foram: idade, sexo, raça, procedência, ocupação, renda e seguridade social. As variáveis clínicas, diagnósticas e terapêuticas foram: idade do início dos sinais e sintomas de AME, idade em que buscou assistência em saúde para os sinais e sintomas de AME, idade em que obteve o diagnóstico de AME (incluindo o período/tempo para obtê-lo), sinais e sintomas de AME, exames diagnósticos realizados (incluindo os testes genéticos para AME), acompanhamento profissional (incluindo

aconselhamento genético), histórico familiar de AME, realização de tratamento medicamentoso, medicamentos utilizados, efeitos colaterais e evolução da doença.

### 5.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário estruturado (Apêndice C) desenvolvido pelos pesquisadores, envolvendo dados sociodemográficos dos participantes, além de características clínicas, diagnósticas e terapêuticas relacionadas à AME. Os indivíduos foram convidados por meio da busca ativa no serviço de saúde no qual a coleta ocorreu, abordados individualmente nas salas de espera. Após o aceite, os participantes e seus responsáveis legais (quando aplicável) foram convidados a comparecer em dia e horário agendados para preencher o questionário, recebendo as orientações da pesquisadora-principal.

### 5.4 ANÁLISE DE DADOS

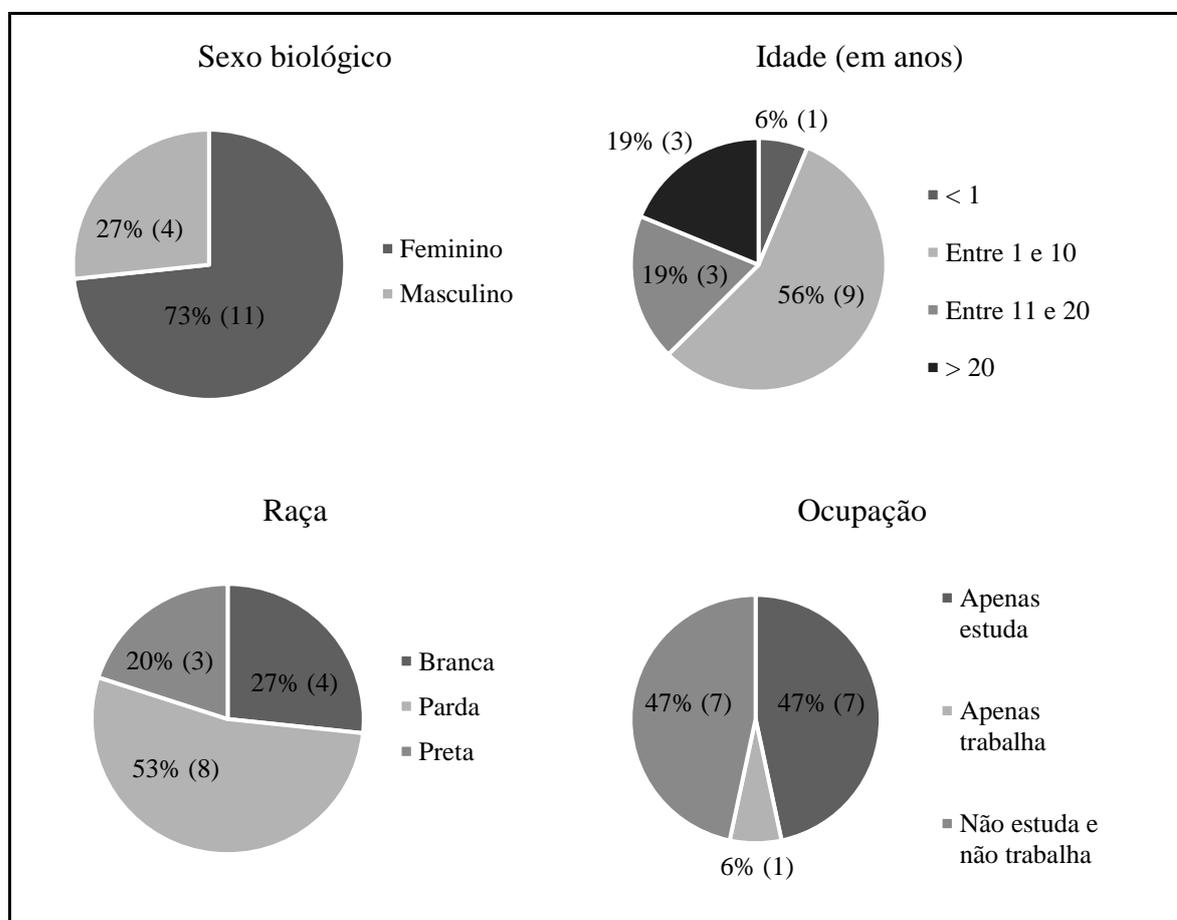
Os dados coletados foram tabulados em formato de planilha (Microsoft Excel 2013, IBM Corp.) e submetidos à análise estatística descritiva pelo *software* BioEstat (versão 5.0), utilizando frequências absolutas e relativas (%) para expressar as variáveis, além da mediana e do Intervalo InterQuartilico (IIQ) como medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas.

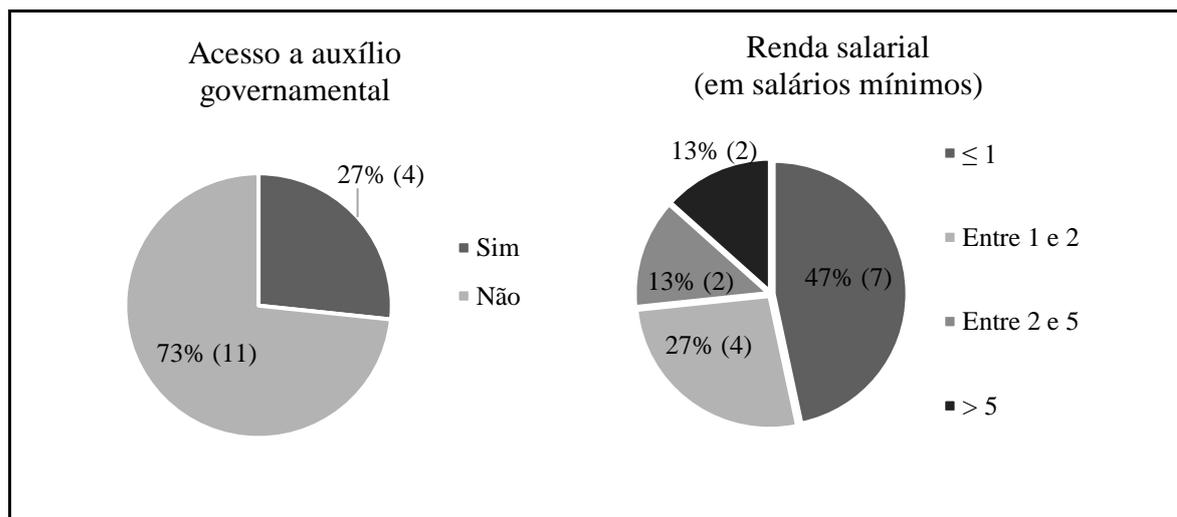
### 5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa relativo ao estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE: 21597819.8.0000.5546). Portanto, a execução do estudo foi pautada nas diretrizes nacionais de pesquisa envolvendo seres humanos, especialmente a resolução 466 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde (BRASIL, 2012). Além do TCLE, quando aplicável, os participantes foram convidados a ceder imagens para o estudo, emitindo sua concordância por meio da assinatura de um termo de autorização para utilização de imagem para fins de pesquisa (Apêndice C).

## 6. RESULTADOS

Ao longo do estudo, 15 pacientes acometidos pela AME foram incluídos como participantes. Houve predomínio de pessoas do sexo feminino (73%), autodeclarados pardos (53%), residentes em Aracaju (47%) e com renda salarial familiar inferior a dois salários mínimos (73%). A idade dos participantes apresentou mediana igual a seis (IIQ: 9), com idade mínima de dez meses e máxima de 31 anos. A maioria dos participantes não exercia atividade de trabalho remunerada (93%) e apenas 27% dos entrevistados relataram receber benefício de seguridade social. Além disso, sete participantes (47%) estavam frequentando a escola. A população estudada predominou com ensino fundamental incompleto (40%) ou analfabetismo (40%). Apenas um participante apresentou ensino superior completo. As características socioeconômicas estão apresentadas na Figura 3.





**Figura 3.** Representação gráfica das características socioeconômicas de pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil.

Foi observado o histórico familiar positivo para casos de AME em parentes de primeiro grau em quatro participantes (25%), com relato de consanguinidade em três deles. Além disso, destaca-se que dez participantes (73%) relataram receber aconselhamento genético para a doença. Ademais, observou-se na amostra uma família com dois casos confirmados de AME (dois irmãos), sendo que um deles o diagnóstico genético foi confirmado ainda em estágio pré-sintomático, devido ao rastreio precoce indicado pelo histórico familiar durante o aconselhamento genético.

Observou-se, em relação ao fenótipo clínico de AME, dois casos tipo I (13%), oito casos tipo II (53%) e cinco casos tipo III (33%) entre os participantes. Observou-se também que em 85% dos participantes houve deleção em homozigose do SMN1. Do total, dois indivíduos com AME apresentaram heterozigose de SMN1 e foram observadas as seguintes variantes patogênicas associadas: p.Ala2Gly e p.Gly261Leufs\*8, ambos portadores do fenótipo clínico de AME tipo II. No grupo de AME tipo I, todos apresentaram duas cópias de SMN2. Já no tipo II, variou entre duas e três cópias de SMN2, representando 25% e 75% da amostra, respectivamente. No tipo III, 60% apresentou cinco cópias e 40% seis cópias. O Quadro 2 resume as características distribuídas de acordo com a classificação de AME.

**Quadro 2.** Aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos de pessoas com Atrofia Muscular Espinal no estado de Sergipe, Brasil, de acordo com o fenótipo clínico.

	AME tipo I	AME tipo II	AME tipo III
<i>n</i>	2	8	5

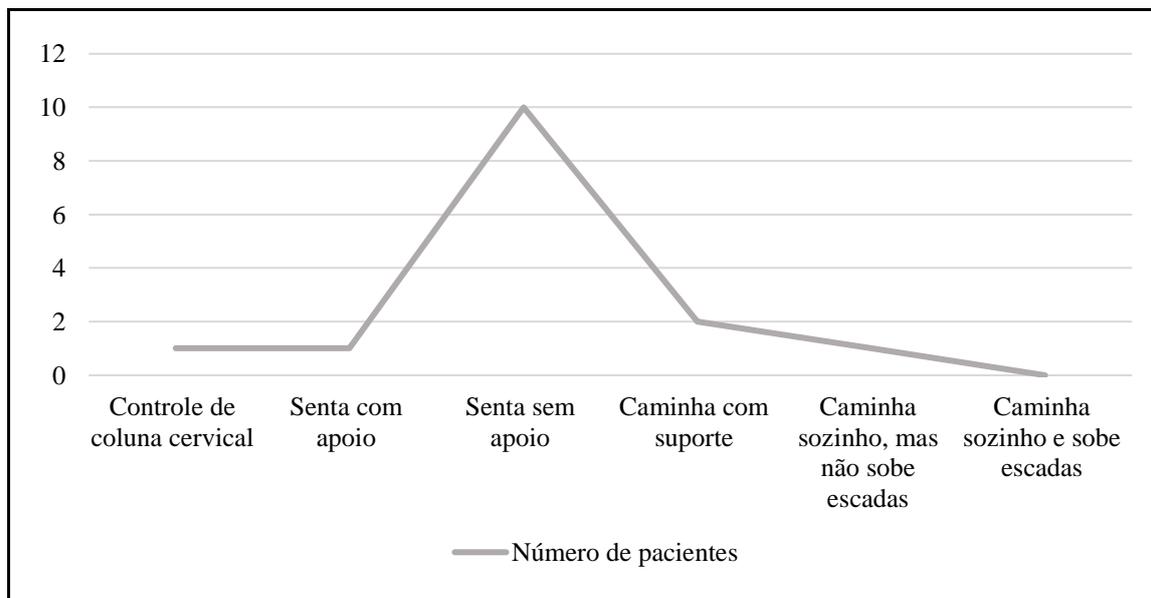
<b>Deleção de SMN1</b>	100% em homozigose	75% em homozigose 25% em heterozigose: um com a variante p.Ala2Gly e outro com a variante p.Gly261Leufs*8	100% em homozigose
<b>Nº de cópias de SMN2</b>	100% 2 cópias	25% 2 cópias 75% 3 cópias	60% 5 cópias 40% 6 cópias
<b>Idade em anos (mediana)</b>	6,5 (IIQ: 9)	4,5 (IIQ: 4)	18 (IIQ: 23)
<b>Início dos sintomas</b>	100% entre o período perinatal e três meses de idade	25% entre três e seis meses 75% entre seis meses e um ano e meio de idade	20% entre três e seis meses 20% entre seis meses e um ano e meio de idade 60% entre um ano e meio de idade e três anos de idade
<b>Marco motor máximo alcançado</b>	50% senta com apoio 50% controle de coluna cervical	75% senta sem apoio 25% caminha com suporte	80% senta sem apoio 20% caminha sem suporte, mas não sobe escadas
<b>Tempo de atraso diagnóstico em anos (mediana)</b>	0,3 (IIQ: 0,7)	1 (IIQ: 1,7)	2 (IIQ: 4,3)
<b>Uso de dispositivos invasivos</b>	100% em uso de TQT <sup>1</sup> , GTT <sup>2</sup> e VNI <sup>3</sup> 50% em uso de SVA <sup>4</sup>	25% com GTT 25% com VNI 12,5% com TQT	Nenhum dos participantes necessitou de dispositivos invasivos
<b>Tratamento medicamentoso</b>	100% em uso de Nusinersena	75% em uso de Nusinersena 12,5% em uso de Risdiplam 12,5% sem utilizar medicamentos	60% em uso de Nusinersena 20% em uso de Risdiplam 20% sem utilizar medicamentos

1: Traqueostomia. 2: Gastrostomia. 3: Ventilação não-invasiva. 4: Sondagem vesical de alívio.

Durante a investigação diagnóstica, sete participantes realizaram eletroneuromiografia (47%), dois (13%) realizaram medição de creatinoquinase (CK), apenas um foi submetido a biópsia muscular (7%). Além disso, 100% da amostra realizou o teste genético quantitativo de SMN1 e SMN2 para confirmar o diagnóstico. Na amostra, o tempo de atraso para confirmar o diagnóstico de AME, em mediana, foi de 1 ano (IIQ: 1,7). Considerando os subtipos de AME, o tempo mediano, em anos, de atraso para confirmar o diagnóstico foi de 0,3 (IIQ: 0,7), 1 (IIQ: 1,7) e 2 (IIQ: 4,3) para os fenótipos clínicos de AME tipos I, II e III, respectivamente.

Com relação a sintomatologia, observou-se que 93% dos pacientes apresentaram manifestações motoras, principalmente alteração ou atraso no desenvolvimento da marcha. O marco motor máximo alcançado mais prevalente foi o de sentar sem apoio (67%) e apenas três pacientes (20%) desenvolveram a habilidade de andar, considerando que dois destes conseguem

caminhar com suporte e apenas um consegue caminhar sem apoio, mas não sobe escadas. A Figura 4 ilustra a prevalência dos marcos motores alcançados pelos pacientes com AME.



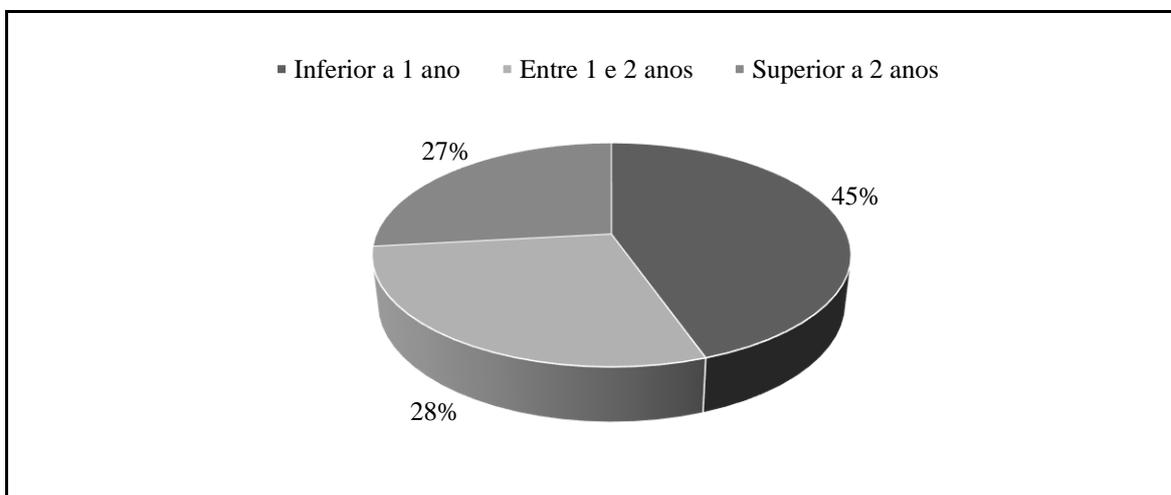
**Figura 4.** Representação esquemática do marco motor máximo alcançado por pessoas com Atrofia Muscular Espinhal no estado de Sergipe, Brasil.

A escoliose está presente em 73% dos pacientes e 7% necessitou de abordagem cirúrgica desta condição. Além disso, cinco pacientes (33%) apresentaram algum grau de disfagia e destes, quatro (27%) evoluíram com necessidade de nutrição via gastrostomia. Ademais, apenas dois pacientes (13%) relataram desconforto respiratório, porém 20% dos indivíduos evoluíram com necessidade de traqueostomia e 27% necessitam de ventilação não-invasiva.

Nos últimos seis meses, 20% dos pacientes relatou pelo menos um episódio de internação hospitalar, nos quais infecções do trato respiratório foram o principal motivo para hospitalização. Observou-se também que 33% dos participantes haviam apresentado pelo menos um episódio de pneumonia ao longo da vida. A mediana de internações dos pacientes ao longo da vida foi de uma internação. Além disso, foi relatado também uma prevalência de fratura de 20% na população estudada.

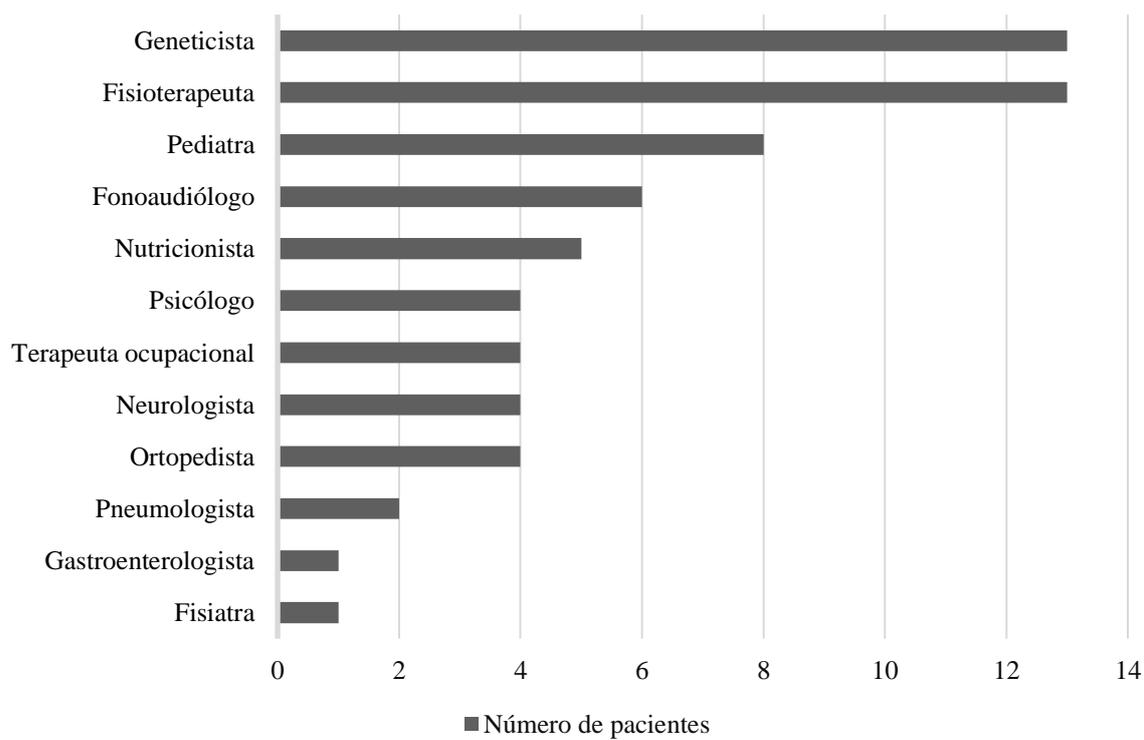
Na amostra, 13 participantes têm acesso ao tratamento medicamentoso para AME, o que representa 87% da amostra, sendo que 11 utilizam nusinersena e dois fazem uso de risdiplam. Entretanto, um participante do estudo relatou descontinuidade do uso da nusinersena devido a piora da escoliose prévia, o que impossibilitou a via de administração intratecal. Do total de participantes que fazem tratamento para AME, dois utilizam risdiplam (um AME tipo

II e um tipo III) e dez utilizam nusinersena, sendo um, seis e três pacientes correspondentes aos fenótipos tipo I, II e III, respectivamente. A Figura 5 ilustra o tempo de uso do tratamento farmacológico.



**Figura 5.** Representação gráfica do intervalo de tempo em uso da terapia farmacológica em pessoas com Atrofia Muscular Espinhal no estado de Sergipe, Brasil.

Do grupo de pacientes em tratamento medicamentoso, 82% dos pacientes relataram melhora dos sinais e sintomas, enquanto 18% dos pacientes referiu estabilização clínica com o uso dos medicamentos. No grupo que realizou tratamento com nusinersena, foram relatados como eventos adversos ao uso do medicamento a ocorrência de lombalgia (30%) e cefaleia (20%). No grupo que fez uso de risdiplam, foi referido como evento adverso em um participante a presença de náuseas e, em outro usuário, febre persistente. Na Figura 6 encontram-se as especialidades da área da saúde envolvidas no cuidado dos pacientes com AME da amostra.



**Figura 6.** Especialidades da saúde envolvidas no cuidado de pessoas com Atrofia Muscular Espinhal no estado de Sergipe, Brasil.

## 7. DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou as características clínico-epidemiológicas e genéticas de pessoas com AME no estado de Sergipe, Brasil. Na amostra, foi observada uma prevalência do sexo feminino (73%), em detrimento do masculino (27%). Contudo, não foi observada predileção por sexo significativa em outros estudos, como observado em dados do Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinal (INAME), apontando para uma prevalência de 51,8% do sexo feminino (INAME, 2022).

A correlação entre o número de cópias do gene SMN2 e o fenótipo assemelhou-se ao padrão descrito na literatura. O número de cópias de SMN2 apresentou correlação inversa com a gravidade do fenótipo no grupo homozigoto. Na amostra, 100% dos indivíduos com AME tipo I possui 2 cópias de SMN2, a maioria com AME tipo II possui 3 cópias (75%) e 100% dos indivíduos com AME tipo III mais de 3 cópias de SMN2.

Apesar disso, embora haja forte correlação, a relação com o número de cópias do SMN2 não é determinística e não ocorre assim em todos os casos (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015). Segundo Calucho *et al.* (2018), foram observadas discrepâncias entre o número de cópias de SMN2 e o fenótipo clínico, que podem sugerir influência de fatores biológicos intrínsecos, sendo observada correlação diferente entre os subtipos de AME e o número de cópias de SMN2: tipo I com 1-5 cópias SMN2; tipo II com 1-5 cópias SMN2; tipo III 2-6 cópias SMN2 e tipo IV com 4 ou mais cópias. Vale reforçar que, segundo Wadman *et al.* (2017), a classificação clínica do paciente pode variar ao longo do acompanhamento, devido à perda ou aquisição de marcos motores e cerca de 10% dos pacientes com AME poderão ser reclassificados.

Nesse estudo, foram detectados 15 pacientes com AME e a maioria deles apresentava deleção homozigótica dos éxons 7 e 8 do SMN1, achado compatível com outros estudos (SARV *et al.*, 2021; VERHAART *et al.*, 2017; KOLB; KISSEL, 2015). De acordo com o INAME (2022), a AME tipo I é a mais prevalente no país, porém na amostra estudada houve predomínio de indivíduos com AME tipo II (53%), em comparação com os demais tipos: I (13%) e III (33%). O resultado converge com a análise de Mendonça *et al.* (2020), que evidenciou uma prevalência de pacientes com AME tipo I, II e III de, respectivamente, 22,8%, 35,8% e 29,8%. Já em Verhaart *et al.* (2017), foi encontrado um percentual de 43,9%, 22,8% e 29,8%, de acordo com os subtipos de AME I, II e III, respectivamente.

Em relação às características genéticas, realça-se no estudo a presença de um total de duas variantes patogênicas que se apresentam em heterozigose no alelo de SMN1. A variante c.770\_780dup (p.Gly261Leufs\*8) ocasiona a substituição do aminoácido glicina na posição 261 por leucina. Esta foi a segunda variante mais comum no estudo de Mendonça *et al.* (2020), que relatam associação com formas mais graves, implicando em fenótipo de AME tipo I. No nosso estudo, esta variante esteve associada ao fenótipo de AME tipo II. Outra variante observada foi a c.5C>G (p.Ala2Gly), que promove a substituição do aminoácido alanina na posição 2 por glicina. Foi a terceira variante mais comum no estudo de Mendonça *et al.*, que relata, em geral, estar associada a fenótipos mais leves da doença, como AME tipo III. Na amostra, tal variante relacionou-se à forma clínica de AME tipo II. Segundo Mendonça *et al.* (2020), há relatos de uma frequência maior de pacientes heterozigotos na população brasileira do que o relatado na literatura. Tal afirmativa é condizente com o nosso estudo, em que foi observada uma prevalência de 13% de heterozigose no alelo SMN1.

Evidencia-se na literatura que existe um aparente atraso entre o início dos sintomas da AME e a confirmação diagnóstica da doença. É possível que o fator diretamente relacionado com o tempo de atraso no diagnóstico é o tipo de AME, pois foi visto que pacientes com AME tipo I tiveram menor atraso diagnóstico, enquanto que pacientes com AME tipo III tiveram maior atraso diagnóstico. Para AME tipo I este atraso foi de 3,6 meses; no tipo II foi de 14,3 meses; e no tipo III de 43,6 meses (LIN; KALB; YEH, 2015). Na nossa amostra, foi observado um atraso diagnóstico de, aproximadamente, 4, 12 e 24 meses de acordo com os respectivos fenótipos clínicos: AME tipo I, II e III. Esse atraso pode estar associado a visitas a vários profissionais de saúde para descartar a possibilidade de outras doenças antes da realização do teste genético para AME (LAWTON *et al.*, 2015).

Com relação à apresentação clínica, os resultados vão de encontro ao descrito na literatura. As manifestações motoras foram presentes em quase todos os pacientes, excetuando-se um caso em que o diagnóstico genético foi realizado pelo rastreio precoce devido à alta probabilidade pré-teste, em função de história familiar. A AME é uma condição clínica neurodegenerativa progressiva que está associada a danos potencialmente irreversíveis (BAIONI; AMBIEL, 2010). As complicações da estão presentes em quase todos os pacientes do nosso estudo (93%), sejam elas ortopédicas, nutricionais ou respiratórias.

As complicações mais frequentes no nosso estudo foram as deformidades osteoarticulares, especialmente a escoliose, presente em 73% e cujo agravamento progressivo desencadeia complicações motoras de posicionamento e respiratórias, sendo necessária monitorização clínica e radiológica e, eventualmente, abordagem cirúrgica (FERNANDES,

2022). Dentre os pacientes com escoliose, apenas um deles necessitou de abordagem cirúrgica. No estudo de Gusset *et al.* (2021), a prevalência de escoliose foi de 56,4%, sendo que metade dos participantes recebeu algum tipo de terapia ou cirurgia para escoliose. As complicações gastrointestinais são comuns em indivíduos com AME. No nosso estudo, 36% evoluiu com disfagia importante, necessitando de gastrostomia, sendo que 50% tem AME tipo I e 50% AME tipo II. Nenhum participante do nosso estudo com AME tipo III apresentou disfagia ou qualquer outro distúrbio gastrointestinal.

É de conhecimento que a AME exercer impacto no sistema respiratório em graus variáveis. As doenças pulmonares constituem a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com AME tipo I e II e podem ocorrer em uma parcela dos pacientes com AME tipo III, sendo fundamental a realização de avaliação respiratória com frequência nesses pacientes (WANG *et al.*, 2007). O relato de pelo menos um episódio de internação prévia por infecção do trato respiratório na população estudada foi de 53%, sendo a prevalência de acordo com os fenótipos de AME tipo I, II e III, respectivamente, 25%, 37,5% e 37,5%. Na amostra, apenas 13% dos participantes relatou algum grau de desconforto respiratório, porém 20% estavam em uso de traqueostomia e 27% necessitam de ventilação assistida. Dos pacientes traqueostomizados, 100% se classificavam como AME tipo I, enquanto que, dentre os pacientes que faziam uso de ventilação assistida, 50% eram do tipo I e 50% do tipo II. Esses achados se assemelham ao que foi observado por Gusset *et al.* (2021). No nosso estudo, nenhum dos participantes com AME tipo III necessitou de suporte ventilatório.

Até o momento, não há estudos oficiais que avaliem a incidência e prevalência da AME 5q no Brasil (BRASIL, 2019). Segundo dados do INAME (2022), há uma população de 1.509 pacientes com AME no Brasil, com 34% do tipo I; 34% do tipo II; 24% do tipo III; 28% de outros tipos; e em 6% não foi possível definir o tipo. Atualmente, mais de 900 pacientes estão em tratamento com Nusinersena, representando cerca de 60% da população. Estima-se que 108 pacientes estejam em tratamento com Risdiplam atualmente, o que representa cerca de 7% da população. No nosso estudo, 87% da amostra obteve acesso ao tratamento de AME, sendo que em 85% a medicação em uso foi a Nusinersena, enquanto que 15% em uso do Risdiplam. Contudo, um participante do estudo relatou descontinuidade do uso da Nusinersena devido a piora de escoliose prévia, que impossibilitou a via de administração da medicação.

Se a evolução natural da doença é a deterioração, a estabilização clínica após o tratamento pode ser considerada como um desfecho bem sucedido. Apesar disso, é necessário acompanhamento para gerenciar as expectativas terapêuticas (GUSSET *et al.*, 2021). Nenhum doente relatou perda de capacidades motoras adquiridas após o início do tratamento,

demonstrando alteração no curso natural da doença, tal como observado por Fernandes (2022). Todavia, é necessário colher dados longitudinais para acompanhar a eficácia terapêutica.

Jalali *et al.* (2020) realizaram um estudo comparativo de custos relacionados a indivíduos com AME que foram submetidos a rastreamento e tratamento com Nusinersena. Pacientes sem rastreio e sem tratamento apresentaram um custo de 508.481 dólares por ano de vida, enquanto que pacientes com tratamento e sem rastreio tiveram valor em torno de 522.118 dólares por ano de vida. Em contrapartida, indivíduos que foram triados no período neonatal e tratados apresentaram um custo em torno de 193.867 dólares por ano de vida.

Desse modo, a literatura sustenta que, apesar do tratamento da AME ainda ter alto custo, quando utilizada a estratégia de saúde pública de rastreio precoce e tratamento pré-sintomático, percebe-se diminuição nos custos de tratamento e aumento na perspectiva de vida dos pacientes. Em julho de 2018, a AME foi adicionada ao Painel de Recomendação de Triagem Uniforme (RUSP), que é utilizado como lista de referência para as doenças genéticas que devem ser rastreadas na triagem neonatal (ARRUDA *et al.*, 2022). Assim, o rastreio precoce da AME no Brasil poderá apresentar bons resultados semelhantes aos que foram observados em outros países (ARRUDA *et al.*, 2022).

Nosso estudo apresenta algumas limitações por se tratar de um estudo cuja amostra foi estatisticamente inferior e houve viés de sobrevivência porque os casos mais graves (AME tipo I) tiveram baixa prevalência em nossa coorte. Uma explicação provável para esta discrepância é que amostras de DNA de um número menor de pacientes com AME tipo I estão disponíveis para a análise genética devido à letalidade da doença nessa forma clínica. Outro fator que pode ter impactado é a ausência de um programa amplo de triagem neonatal que permita a detecção precoce de indivíduos com AME, por conseguinte, reduzindo o atraso diagnóstico.

Outra limitação do nosso estudo é que a metodologia do estudo pode levar à presença de viés de memória. Não foi possível também comparar os resultados de eficácia dos diferentes tratamentos pelo fato de se tratar de uma amostra pequena e clinicamente heterogênea. Mesmo com estas limitações, este estudo demonstra a realidade atual dos indivíduos acometidos pela AME sob uma perspectiva regional.

## **8. CONCLUSÃO**

Nosso trabalho concluiu que a atrofia muscular espinhal é uma doença neurodegenerativa que pode implicar em danos potencialmente irreversíveis. Apesar dos importantes avanços diagnósticos e terapêuticos, a AME ainda é uma condição subdiagnosticada, sendo marcada pelo atraso diagnóstico. Os resultados terapêuticos são variáveis, porém é de conhecimento que o início precoce do tratamento está relacionado com melhor prognóstico, pois existem opções terapêuticas disponíveis que são capazes de modificar a evolução natural da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AME. Dessa forma, reforça-se a necessidade de instituir medidas para reduzir o atraso diagnóstico desses pacientes, como através da ampliação do programa de triagem neonatal, tal como realizado em outros países.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARKBLAD, Eva *et al.* A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. **Acta paediatrica**, v. 98, n. 5, p. 865-872, 2009.

ARNOLD, Eveline S.; FISCHBECK, Kenneth H. Spinal muscular atrophy. **Handbook of clinical neurology**, v. 148, p. 591-601, 2018.

ARNOLD, William David; KASSAR, Darine; KISSEL, John Thomas. Spinal muscular atrophy. **Muscle and Nerve**, v. 51, n. 2, p. 157-167, 2015.

ARRUDA, Marillis Mesquita Gonçalves *et al.* Incorporação do rastreio da atrofia muscular espinal na triagem neonatal: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e9611427075-e9611427075, 2022.

BAIONI, Mariana TC; AMBIEL, Celia R. Atrofia muscular espinal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **Jornal de Pediatria**, v. 86, p. 261-270, 2010.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da União**, v. 12, p. 59-59, 2013.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipos I e II. Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022. **Diário Oficial da União**, v. 49, p. 95, 2022.

BURGHES, Arthur HM; BEATTIE, Christine E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick?. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 8, p. 597-609, 2009.

CALUCHO, Maite *et al.* Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 3, p. 208-215, 2018.

CLABORN, Melanie K. *et al.* Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 1, p. 61-69, 2019.

D'AMICO, Adele *et al.* Spinal muscular atrophy. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2011.

DARRAS, Basil T. *et al.* Spinal muscular atrophies. **Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence**, p. 117-145, 2015.

FERNANDES, Rui Dinis Afonso. **Atrofia Muscular Espinhal num Hospital Pediátrico: a emergência dos novos fenótipos na era dos tratamentos inovadores**. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

FINKEL, Richard *et al.* 209th ENMC international workshop: outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. **Neuromuscular Disorders**, v. 25, n. 7, p. 593-602, 2015.

FINKEL, Richard S. *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 3, p. 197-207, 2018.

GROEN, Ewout JN; TALBOT, Kevin; GILLINGWATER, Thomas H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 4, p. 214-224, 2018.

GUSSET, Nicole *et al.* Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 31, n. 5, p. 419-430, 2021.

HOY, Sheridan M. Nusinersen: A Review in 5q Spinal Muscular Atrophy. **CNS drugs**, p. 1-12, 2021.

INAME. Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC “PROTÓCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS I E II”. Disponível em: <<https://iname.org.br/wp-content/uploads/2022/10/UTF-8Contribuic%CC%A7a%CC%83o-INAME-Consulta-Pu%CC%81blica-57-PCDT-AME-Setembro-2022-nusinersena-e-risdiplam-3.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2024.

KOLB, Stephen J.; KISSEL, John T. Spinal muscular atrophy. **Neurologic clinics**, v. 33, n. 4, p. 831-846, 2015.

LAWTON, Sally *et al.* A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. **European Journal of Human Genetics**, v. 23, n. 5, p. 575-580, 2015.

LIN, Chia-Wei; KALB, Stephanie J.; YEH, Wei-Shi. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. **Pediatric neurology**, v. 53, n. 4, p. 293-300, 2015.

MALTA, Monica *et al.* STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Revista de saude publica**, v. 44, p. 559-565, 2010.

MENDONÇA, Rodrigo de Holanda *et al.* Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. **Neurology: Genetics**, v. 6, n. 5, p. e505, 2020.

MERCHÁN-HAMANN, Edgar; TAUILL, Pedro Luiz. Proposal for classifying the different types of descriptive epidemiological studies. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2018126, 2021.

MERCURI, Eugenio; BERTINI, Enrico; IANNACCONE, Susan T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 5, p. 443-452, 2012.

MERCURI, Eugenio *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 2, p. 103-115, 2018.

MUQIT, M. M. K. *et al.* Phenotypic variability in siblings with type III spinal muscular atrophy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1762-1764, 2004.

PIEPERS, S. *et al.* A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. **Journal of neurology**, v. 255, n. 9, p. 1400-1404, 2008.

PINTO, Wladimir Bocca Vieira de Rezende *et al.* Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 912-923, 2021.

PRIOR, Thomas W.; LEACH, Meganne E.; FINANGER, Erika. Spinal muscular atrophy. 2020.

RODRIGUES, Vídia Karine Souza *et al.* Aspectos clínicos, terapêuticos e medicamentos da atrofia muscular espinhal (AME): uma revisão integrativa da literatura. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 5, n. 11, p. 134-146, 2022.

RODRÍGUEZ, A. Madrid *et al.* Infantile spinal atrophy: our experience in the last 25 years. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 82, n. 3, p. 159-165, 2015.

RUSSMAN, Barry S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 946-951, 2007.

SALES, Cecília Maria Prates; SOLIANI, F. C. B. G.; SANCHES, Ana Cláudia Soncini. Farmacoterapia da atrofia muscular espinhal. **Inst**, v. 40, n. 2, p. 119-26, 2022.

SARV, Siiri *et al.* The Birth Prevalence of Spinal Muscular Atrophy: A Population Specific Approach in Estonia. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 796862, 2021.

SHANMUGARAJAN, Srinivasan *et al.* Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 967-973, 2007.

SWOBODA, Kathryn J. *et al.* Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 957-966, 2007.

TALBOT, K.; TIZZANO, E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. **Gene therapy**, v. 24, n. 9, p. 529-533, 2017.

VERHAART, Ingrid EC *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2017.

WADMAN, Renske I. *et al.* Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 88, n. 4, p. 365-367, 2017.

WADMAN, Renske I. *et al.* A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. **PloS one**, v. 11, n. 11, p. e0167087, 2016.

WANG, Ching H. *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 1027-1049, 2007.

WIRTH, Brunhilde; BRICHTA, Lars; HAHNEN, Eric. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. In: **Seminars in pediatric neurology**. WB Saunders, 2006. p. 121-131.

XIA, Zhongmin *et al.* Carrier screening for spinal muscular atrophy with a simple test based on melting analysis. **Journal of Human Genetics**, v. 64, n. 5, p. 387-396, 2019.

## **APÊNDICES E ANEXOS**

### **APÊNDICE A**



#### **UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**CAMPUS DA SAÚDE “PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO” -**

**LAGARTO DEPARTAMENTO DE MEDICINA – DMEL**

**Av. Gov. Marcelo Deda, 13 – Centro, Lagarto/SE (49400-000) – (79) 3632-2072**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

**Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) “PERFIL GENÉTICO, CLÍNICO E  
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL EM  
SERGIPE”.**

Prezado (a),

O Senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “PERFIL GENÉTICO, CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL EM SERGIPE”. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los. A proposta do presente documento é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

Esta pesquisa constitui-se como TCC da acadêmica de medicina Ana Gabriella Camelo Oliveira, coordenada pelo docente Emerson de Santana Santos e tem como objetivo principal conhecer o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal no estado de Sergipe. Para isso, após entender e aceitar o convite, será realizada coleta de dados através de entrevista individual com perguntas sobre as condições

socioeconômicas e história clínica do paciente, diagnóstico, tratamentos realizados, bem como visualização de exames que auxiliam a entender melhor o caso.

A finalidade deste trabalho é contribuir para o conhecimento das informações acerca do perfil de saúde dos afetados, auxiliando no desenvolvimento de políticas públicas e programas voltados ao atendimento das necessidades dessa população. Desse modo, os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões e/ou publicações (revistas, jornais científicos e de circulação), contudo, sua identidade não será revelada durante essas apresentações.

O (a) Senhor(a) foi escolhido(a) para participar, pois, o senhor (a) ou o membro sob sua responsabilidade tem uma condição rara que ao ser exposta a profissionais e estudantes colabora com a aquisição de conhecimentos e promove pesquisas na área que possam ajudar mais indivíduos com a mesma condição.

Não haverá riscos para o paciente pois apenas será relatado seu caso de forma anônima. Não há riscos diretos a integridade física dos sujeitos da pesquisa, uma vez que não serão coletadas amostras biológicas, nem tampouco exames, imagens, filmagens e/ou procedimentos invasivos. Os riscos indiretos seriam vazamento dos dados clínicos colhidos no questionário ou constrangimento diante de perguntas que lhes possam ser indelicadas. Entretanto, estes riscos serão minimizados, uma vez que será mantido o anonimato de cada participante durante as etapas do estudo. Também não haverá benefício direto para o participante desse estudo, no entanto, o resultado deste estudo poderá contribuir para propostas de melhorias no atendimento e para discussão da condição em estudo.

A não aceitação deste termo, não irá, de forma alguma, gerar danos ou influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe de pesquisa.

No caso de dúvidas relacionadas ao estudo, o docente Dr. Emerson de Santana Santos poderá ser procurado no Departamento de Medicina de Lagarto, da Universidade Federal de Sergipe Campus Lagarto, no telefone (79 9100-4371) ou no e-mail vicani@uol.com.br.

Concordo que meu caso seja apresentado ou publicado em eventos e situações científicas. Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como a importância deste estudo, seus possíveis benefícios e riscos. Tive a oportunidade de realizar perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente. Dessa forma,

entendo que minha participação é voluntária, não terei custos financeiros referentes a pesquisa e nenhum dos meus direitos legais serão retirados. Receberei uma via assinada e datada deste documento.

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Assinatura do Voluntário/responsável

Assinatura do Pesquisador

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**CAMPUS DA SAÚDE “PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO” -**

**LAGARTO DEPARTAMENTO DE MEDICINA – DMEL**

**Av. Gov. Marcelo Deda, 13 – Centro, Lagarto/SE (49400-000) – (79) 3632-2072**

### **TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM PARA FINS DE PESQUISA**

**Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) “PERFIL GENÉTICO, CLÍNICO E  
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL EM  
SERGIPE”.**

Eu, \_\_\_\_\_,  
CPF \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, AUTORIZO a utilização da  
minha imagem, na qualidade de participante/ entrevistado (a) no projeto de  
pesquisa intitulado “PERFIL GENÉTICO, CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE  
PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL EM SERGIPE” sob responsabilidade  
de *Emerson de Santana Santos* e *Ana Gabriella Camelo Oliveira* vinculado (a) à Universidade  
Federal de Sergipe – Campus Lagarto.

Minha imagem pode ser utilizada apenas para análise por parte da equipe de pesquisa,  
apresentações em conferências profissionais e/ou acadêmicas, apresentação em congressos,  
apresentação a banca de TCC, atividades educacionais, publicação em artigos de revistas  
científicas.

Tenho ciência de que não haverá divulgação da minha imagem por qualquer meio de  
comunicação, sejam elas televisão, rádio ou internet, exceto nas atividades vinculadas ao  
ensino e à pesquisa explicitadas anteriormente. Tenho ciência também de que a guarda e  
demais procedimentos de segurança com relação às imagens e depoimentos são de  
responsabilidade do (a) pesquisador (a) responsável.

Deste modo, declaro que autorizo, livre e espontaneamente, o uso para fins de  
pesquisa, nos termos acima descritos, da minha imagem, não recebendo para tanto qualquer

tipo de remuneração. Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o (a) pesquisador (a) responsável pela pesquisa e a outra com o (a) participante.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) participante  
Assinatura do (a) pesquisador (a)

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**CAMPUS DA SAÚDE “PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO” -**

**LAGARTO DEPARTAMENTO DE MEDICINA – DMEL**

**Av. Gov. Marcelo Deda, 13 – Centro, Lagarto/SE (49400-000) – (79) 3632-2072**

**Questionário do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) “PERFIL GENÉTICO, CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL EM SERGIPE”**

<b>DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS</b>			
<b>Sexo:</b> <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	<b>Data de Nascimento:</b> ____/____/____ <b>Idade no momento da avaliação:</b>		<b>Nº</b>
<b>Naturalidade:</b> _____ — <b>Procedência:</b> _____ —	<b>Raça (cor):</b> <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela	<b>Ocupação do paciente:</b> <input type="checkbox"/> Estuda <input type="checkbox"/> Trabalha <input type="checkbox"/> Nem estuda, nem trabalha	<b>Tem benefício social (INSS)?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Renda Salarial:</b> <input type="checkbox"/> Até 01 salário mínimo <input type="checkbox"/> Entre 01 e 02 salários mínimos			

Acima de 02 e menos de 05 salários mínimos

Acima de 05 salários mínimos

**Grau de escolaridade:**

Ensino fundamental incompleto

Ensino fundamental completo

Ensino médio incompleto

Ensino médio completo

Ensino superior incompleto

Ensino superior completo

Não sabe ler nem escrever

**DADOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS**

**Com que idade apresentou início dos sintomas?**

\_\_\_\_\_ **Com que idade procurou o médico por**

**causa dos sintomas?** \_\_\_\_\_ **Com que idade teve o**

**diagnóstico fechado?** \_\_\_\_\_ **Quanto**

**tempo demorou desde a procura pelo especialista até o fechamento diagnóstico?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**O paciente apresenta (pode marcar mais de uma):**

Dificuldade respiratória desde o nascimento

Foi capaz de sentar com apoio sem controle da cabeça

Foi capaz de sentar sem apoio

Consegue caminhar com suporte

Caminha sozinho, mas não é capaz de subir escadas

Caminha sozinho e consegue subir escadas

Apresenta escoliose

Evoluiu com Doença Pulmonar Restritiva

Já sofreu fraturas ósseas

**Quais exames diagnósticos realizou?**

CK  Eletroneuromiografia  Biópsia muscular  Teste do Gene SMN1

Determinação do número de cópias do gene SMN2 **O exame genético demonstrou**

<p><b>quantas cópias de SMN2? _____ Faz</b></p> <p><b>acompanhamento com quais profissionais?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Pediatra <input type="checkbox"/> Geneticista <input type="checkbox"/> Fisioterapeuta</p> <p><input type="checkbox"/> Neurologista <input type="checkbox"/> Neuropediatra <input type="checkbox"/> Outro: _____</p>	
<p><b>Há outros casos na família?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>Se sim, qual a relação?</b></p> <p><input type="checkbox"/> irmão <input type="checkbox"/> primo <input type="checkbox"/> tio <input type="checkbox"/> outro</p>	<p><b>A família recebeu aconselhamento genético?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>Os pais são consanguíneos?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>
<p><b>Faz tratamento medicamentoso?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>Desde quando?</b> _____</p> <p><b>Foi observada a presença de efeitos colaterais?</b></p> <p><input type="checkbox"/> _____ Sim, _____ quais: _____ <input type="checkbox"/></p> <p>Não</p> <p><b>A doença parou de progredir após início da terapêutica medicamentosa adotada?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>Além do estacionamento clínico, houve regressão dos sintomas da doença?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>	
<p><b>O paciente usa algum dispositivo invasivo para tratamento das complicações da AME?</b> <input type="checkbox"/> Sim, qual: _____ <input type="checkbox"/> Não</p>	<p><b>Com que idade iniciou o uso do dispositivo?</b> _____ <b>Se encontra em bom estado de conservação?</b> _____</p>
<p><b>Quantas vezes já precisou ficar internado no hospital este ano?</b> _____ <b>E ao longo de toda a vida?</b> _____</p> <p><b>Qual o motivo dos internamentos anteriores?</b> _____</p>	

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_