



# EFETIVAÇÃO DA 5ª. ETAPA DO TESTE DO PEZINHO (DIAGNÓSTICO DA AME)

**Dr. Edmar Zanoteli**

Professor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade  
de São Paulo

Membro do Comitê Científico do INAME

Agosto/2022

# Declaração de Conflitos de Interesse

- ✓ Investigador Principal (Ensaio clínico): Roche, Biogen, Novartis
- ✓ Aulas/ viagens para eventos: Sanofi, Biomarin, Biogen, Sarepta, Roche, Novartis
- ✓ Investigador (Registro): Sanofi, Sarepta
- ✓ Sub-investigador (Ensaio clínico): PTC, GSK

# O INAME

## Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal

- > Associação sem fins lucrativos, baseada em trabalho voluntário;
- > Busca de tratamento e cuidados adequados para **todos** os pacientes com AME no Brasil;
- > **Missão:** atuar para possibilitar que todos tenham **diagnóstico rápido** e **acesso aos tratamentos** para AME no Brasil da forma mais veloz e eficaz possível.
- > Universo Coletivo AME

**AME tipo 1**  
**Werdnig-Hoffman**

**AME tipo 2**

**AME tipo 3**  
**Kugelberg-Welander**



**Severe  
SMA**



**Intermediate  
SMA**



**Mild  
SMA**

**Formas clínicas  
de AME**

# Atrofia Muscular Espinhal (AME)

**Incidência:** 1 / 6.000 – 11.000



260 – 477 casos novos de AME ao ano

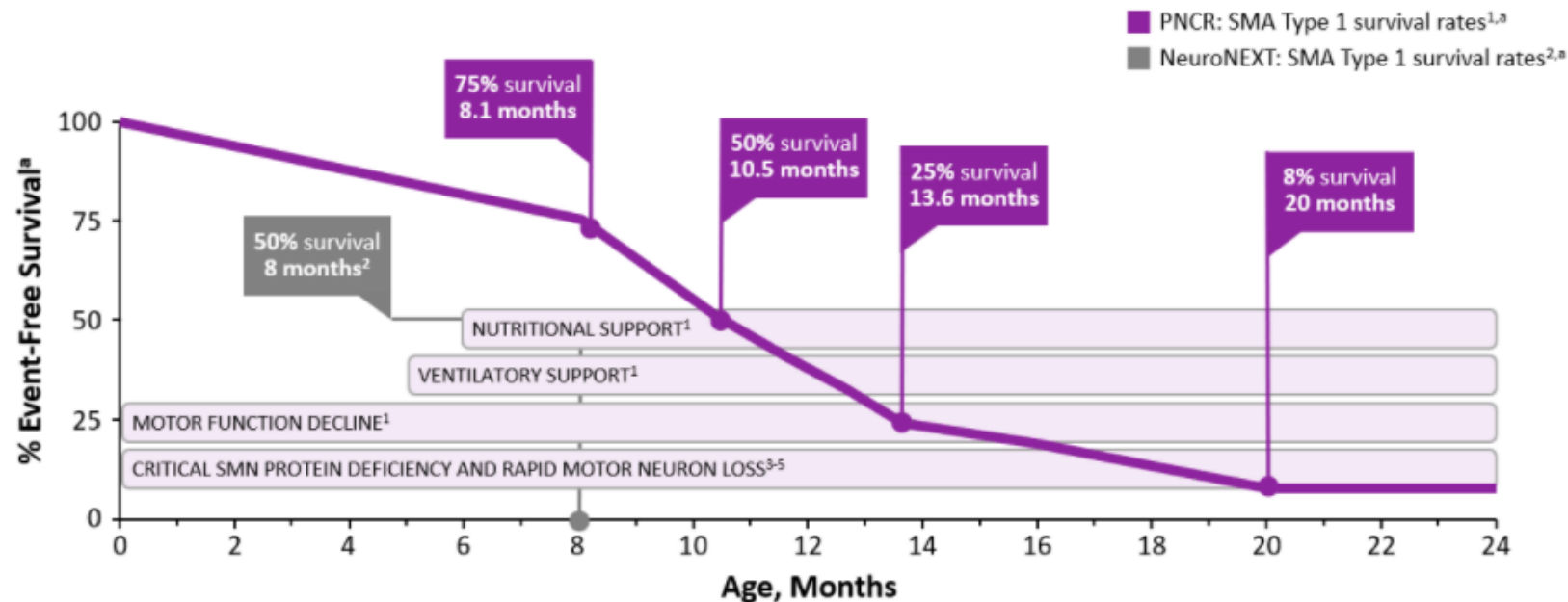
50-60% AME tipo 1  
200-300 casos/ano

IBGE: 2.678.992 nascimentos/2020

AME	Incidência
Tipo 1	4,1 – 14,9 / 100,000 (50-60%)
Tipo 2	2,2 – 3,0 / 100,000
Tipo 3	1,5 – 4,6 / 100,000

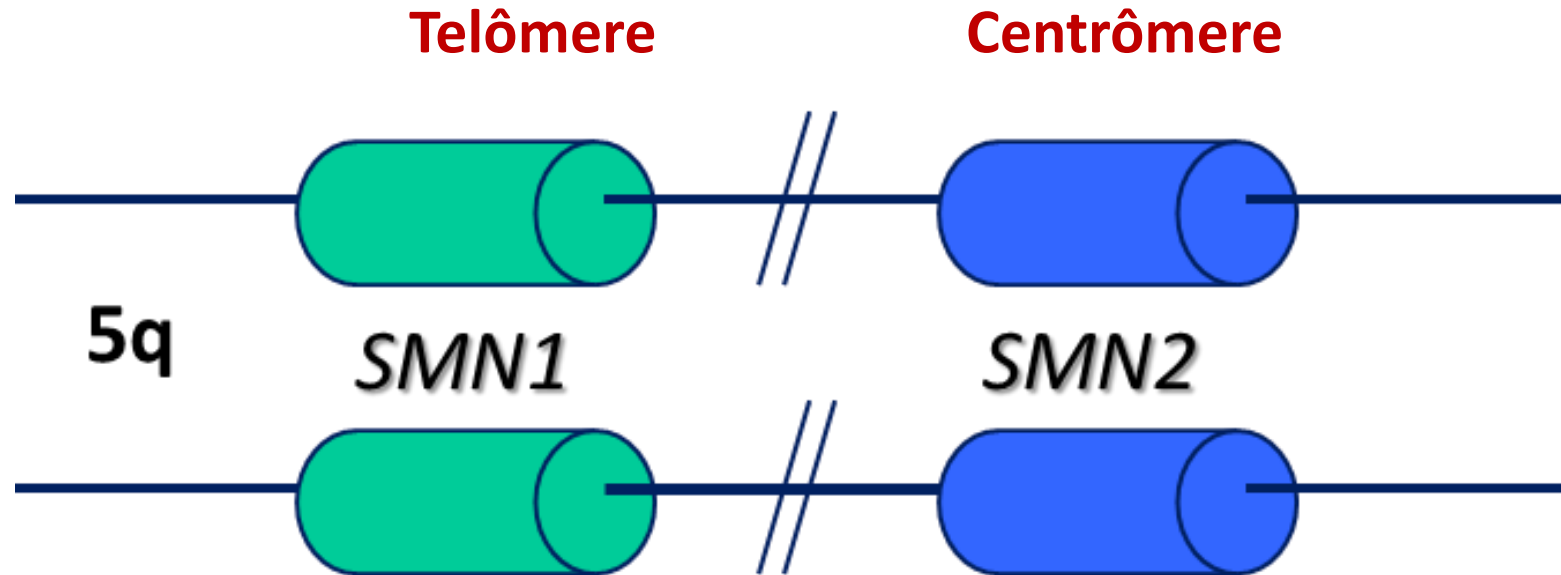
# Atrofia Muscular Espinhal (AME)

- AME é a doença genética que mais causa morte infantil
- Mais de 90% das crianças com **AME tipo 1** não sobrevivem ou ficam livres de ventilação mecânica e suporte nutricional até os 2 anos de idade



# O que causa a AME?

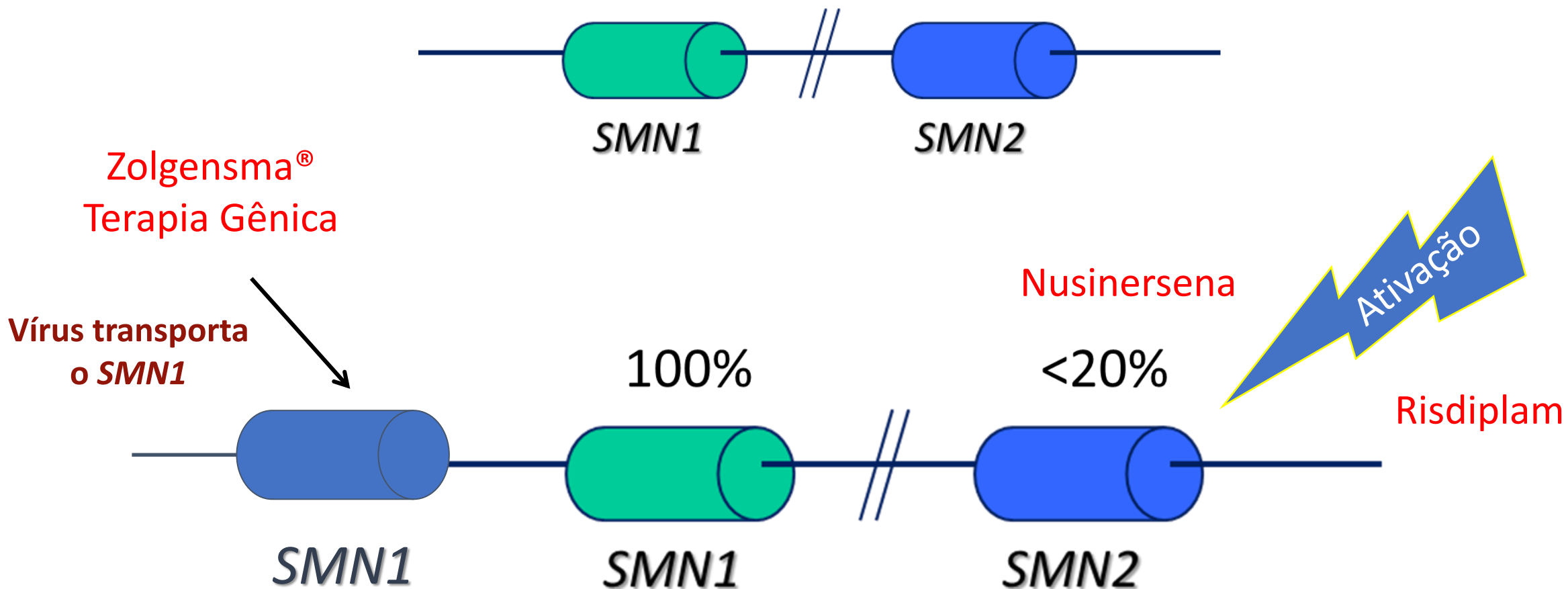
Gene *Survival Motor Neuron* (SMN) – cromossomo 5



**100%** de proteína  
SMN funcional

**Mutação:** produção de  $\leq 10-20\%$   
de proteína SMN funcional

# Estratégias Terapêuticas para AME





# Estudos clínicos em fase pré-sintomática



Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal

## NURTURE Nusinersena

- N = 25 crianças (2 e 3 cópias)
- última avaliação = 34,8 m
- Todos sentavam
- 88% andavam sem ajuda
- Nenhuma criança necessitou de ventilação permanente ou de traqueostomia
- Todas estavam vivas

## SPR1NT Zolgensma

- N = 29 crianças
- Todas com 2 cópias sentavam
- Todos com 3 cópias ficavam de pé ou andavam
- Todos estavam vivos e fora de ventilação mecânica (< 14m)
- Sem eventos adversos

## RAINBOWFISH Risdiplam

- N = 18 crianças
- 7 já completaram 12 m de estudo
- 4 (2 cópias) sentando
- 3 (3 cópias) ficando de pé
- Todos vivos e fora de ventilação permanente
- Sem eventos adversos

# Tratamentos para AME Aprovados no Brasil

## Nusinersena (Spinraza)

- Aprovado na ANVISA para todos os tipos de AME
- Incorporado no SUS para crianças em estágio pré-sintomático, AME tipo 1 e AME tipo 2 (até 12 anos de idade)

## Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma)

- Aprovado na ANVISA para crianças até 2 anos de idade
- Processo de incorporação em análise na CONITEC

## Risdiplam (Evrysdi)

- Aprovado na ANVISA para todos os tipos de AME com idade acima de 2 meses
- Aprovado para incorporação no SUS, e com PCDT em fase final de elaboração e análise

# Triagem Neonatal para AME

- A maior parte das crianças com AME tipo 1, manifesta a doença entre 2 e 4 meses de vida, e até 30% delas manifestam a doença já nas primeiras semanas de vida
- Assim, há necessidade de um diagnóstico rápido já nas primeiras semanas de vida
- O tratamento deve ser introduzido quando os neurônios motores ainda são viáveis e o aumento da quantidade da proteína SMN seja ainda capaz de recriar o processo fisiológico neuronal
- Neurônio motor não tem capacidade regenerativa

# Triagem Neonatal para AME no Mundo

Os primeiros pilotos foram implementados em 2014 em Taiwan, e em New-York em 2016

Autor	Local	Indivíduos			Incidência
		Triados	Positivos	Confirmados	
Vill, 2019 <sup>13</sup>	Alemanha 	165.525	22	22	1 em 7.096
Czibere et al., 2020 <sup>86</sup>	Alemanha 	213.279	30	30	1 em 7.109
Müller-Felber et al., 2020 <sup>87</sup>	Alemanha 	278.970	38	30	1 em 7.350
Kariyawasam, 2020 <sup>12</sup>	Austrália 	103.903	10	9	1 em 11.545
Lin et al., 2019 <sup>88</sup>	China 	29.364	3	3	1 em 9.788
Kraszewski, 2018 <sup>9</sup>	Nova York 	3.826	1	1	1 em 16.712
Kay, 2020 <sup>10</sup>	Nova York 	225.093	8	8	1 em 28.137
Chien, 2017 <sup>8</sup>	Taiwan 	120.267	15	7	1 em 17.181

Incidência de  
1/7.000 a  
1/28.000

# Impacto Socioeconômico do Tratamento da AME em fase Pré-Sintomática

## AME tipo 1 sem tratamento

- 80% óbito até os 2 anos
- 100% ventilação permanente após os 2 anos

## AME tipo 1 em tratamento



- Prolonga sobrevida
- Qualidade de vida variável
- Ventilação mecânica
- Gastrostomia
- Reabilitação
- Comprometimento socioeconômico familiar
- Alto custo ao sistema saúde

## AME tipo 1 em tratamento iniciado pré sintomático

- Prolonga sobrevida
- Respiração espontânea
- Alimentação oral
- Reabilitação
- Melhor qualidade de vida
- Menor comprometimento socioeconômico familiar
- Menor custo ao sistema de saúde

Neurodegeneration  
Original research

Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis

 Sophy TF Shih <sup>1</sup>,  Michelle Anne Farrar <sup>2, 3</sup>, Veronica Wiley <sup>4</sup>, Georgina Chambers <sup>3, 5</sup>

Correspondence to Dr Sophy TF Shih, Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia; [sshah@kirby.unsw.edu.au](mailto:sshah@kirby.unsw.edu.au)

Shih et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Dec;92(12):1296-1304. doi: 10.1136/jnnp-2021-326344. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34321343.

# Triagem Neonatal para AME

## Pontos Importantes

- AME é uma doença grave e fatal, com tratamentos eficazes disponíveis no SUS
- Quanto mais precoce é o início do tratamento melhor é o resultado
- Uso precoce das terapias, em especial em fase pré-sintomática, modifica drasticamente a história natural da doença
- Reduz o risco de dependência de ventilação mecânica e aumenta a sobrevivência
- Proporciona as crianças a chance de adquirir funções motoras tais como sentar, ficar de pé e andar, melhorando muito a qualidade de vida
- Acarreta redução dos custos de tratamento destas crianças

**MUITO OBRIGADO!**