

DOENÇAS NEUROMUSCULARES HEREDITÁRIAS: INOVAÇÕES DIAGNÓSTICAS, TERAPIAS AVANÇADAS E ACOMPANHAMENTO LONGITUDINAL — REVISÃO INTEGRATIVA

HEREDITARY NEUROMUSCULAR DISEASES: DIAGNOSTIC INNOVATIONS, ADVANCED THERAPIES AND LONGITUDINAL FOLLOW-UP — AN INTEGRATIVE REVIEW

João Fernandes Floriano¹; Guilherme Silva Augusto²; Andressa Mendes Sousa³; Adriana dos Santos Estevam⁴; Willislane Oliveira de Souza⁵; Mayara Gabriela Pereira de Carvalho⁶; Valéria Paula Sassoli Fazan⁷; Bruna Campos Guimarães⁸; Livian Ferreira Paneago⁹

¹ Graduado em Farmácia, Centro Internacional de Pesquisa Integralize | joaofernandesfloriano@gmail.com

² Médico Infectologista e Pediatra, Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) | guilhermeaugustoufgd@gmail.com

³ Graduanda em Medicina, Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (AFYA UNIGRANRIO) | dresa6564@gmail.com

⁴ Doutora em Enfermagem, Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU) | enf.adri.estevam@gmail.com

⁵ Graduada em Biomedicina, Unama | willislanemédica@gmail.com

⁶ Centro Universitário Integrado (CEI) | mayyagabrielapc@gmail.com

⁷ Médica, Doutora em Neurologia e Livre-Docente em Neuroanatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto – SP | vpsfazan@yahoo.com.br

⁸ Estudante de Medicina (12º período), Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis – GO | guimaraesbrunacampos@gmail.com

⁹ Acadêmica de Medicina, Faculdade Zarns de Itumbiara (ZARNS), Itumbiara – GO | livianfpaneago@hotmail.com

Resumo

As doenças neuromusculares hereditárias compõem um grupo heterogêneo de condições raras, progressivas e frequentemente diagnosticadas tardiamente, cujo cenário terapêutico foi transformado por terapias gênicas e moleculares. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas recentes sobre inovações diagnósticas, terapias avançadas e acompanhamento longitudinal nessas doenças. Trata-se de revisão integrativa da literatura, com busca realizada em outubro de 2026 na PubMed/MEDLINE, contemplando revisões sistemáticas e metanálises publicadas entre 2021 e 2026. Dos 40 registros identificados, 22 estudos foram incluídos, com predomínio da atrofia muscular espinhal (n = 17). Os achados foram organizados em três categorias: a triagem neonatal genética, sobretudo para atrofia muscular espinhal, mostrou elevada acurácia, viabilidade e custo-efetividade, e o tratamento pré-sintomático associou-se a melhores marcos motores; as terapias modificadoras da doença (nusinersena, risdiplam, onasemnogeno abeparvoveque e delandistrogênio moxeparvoveque) produziram ganhos motores consistentes, com perfil de segurança aceitável e ausência de superioridade comprovada entre elas; e o acompanhamento longitudinal evidenciou benefícios motores sustentados por quatro a cinco anos de seguimento, mas resultados respiratórios, bulbares e de qualidade de vida ainda inconsistentes. Conclui-se que diagnóstico precoce, tratamento oportuno e seguimento multidisciplinar padronizado formam um continuum indispensável ao cuidado.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinal; Doenças Neuromusculares; Distrofia Muscular de Duchenne; Terapia Genética; Triagem Neonatal.

Abstract

Hereditary neuromuscular diseases are a heterogeneous group of rare, progressive conditions that are often diagnosed late, and whose therapeutic landscape has been transformed by gene and molecular therapies. This study aimed to analyze recent scientific evidence on diagnostic innovations, advanced therapies and longitudinal follow-up in these diseases. This is an integrative literature review, with a search conducted in October 2026 in PubMed/MEDLINE, including systematic reviews and meta-analyses published between 2021 and 2026. Of the 40 records identified, 22 studies were included, most addressing spinal muscular atrophy (n = 17). Findings were organized into three categories: genetic newborn screening, particularly for spinal muscular atrophy, showed high accuracy, feasibility and cost-effectiveness, and presymptomatic treatment was associated with better motor milestones; disease-modifying therapies (nusinersen, risdiplam, onasemnogene abeparvovec and delandistrogene moxeparvovec) produced consistent motor gains, with an acceptable safety profile and no proven superiority among them; and longitudinal follow-up showed sustained motor benefits over four to five years of follow-up, but inconsistent respiratory, bulbar and quality-of-life outcomes. Early diagnosis, timely treatment and standardized multidisciplinary follow-up form an essential continuum of care.

Keywords: Genetic Therapy; Muscular Atrophy, Spinal; Muscular Dystrophy, Duchenne; Neonatal Screening; Neuromuscular Diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças neuromusculares constituem um grupo heterogêneo de mais de 400 condições, com espectro fenotípico muito amplo, que, em razão de sua raridade e complexidade, costumam ser diagnosticadas com atraso significativo, quando o dano muscular irreversível já pode limitar a eficácia dos tratamentos disponíveis (Dangouloff; Boemer; Servais, 2021). A heterogeneidade desse grupo torna o diagnóstico desafiador e tem estimulado o uso de abordagens genômicas, como o sequenciamento completo do exoma, capazes de alcançar diagnóstico genético conclusivo quando outras tecnologias falham (Piñeros-Fernández; Morte; García-Giménez, 2024).

Entre as formas hereditárias, a atrofia muscular espinhal (AME) e as distrofinopatias ocupam posição de destaque. A AME é uma doença genética rara, marcada por fraqueza muscular progressiva e perda de mobilidade, com impacto físico, emocional e social sobre pacientes e cuidadores, sendo classificada nos tipos 1 a 4 (Mehrabian *et al.*, 2026). A distrofia muscular de Duchenne (DMD), causada por variantes patogênicas no gene *DMD*, leva à deficiência de distrofina, degeneração muscular, perda da marcha, insuficiência respiratória e redução da expectativa de vida, ao passo que os tratamentos convencionais, como corticosteroides e cuidados de suporte, oferecem benefícios limitados a longo prazo (Antonello *et al.*, 2026). A distrofia muscular de Becker, causada principalmente por mutações *in-frame* no mesmo gene, apresenta fenótipo que varia de assintomático a grave (Mickle *et al.*, 2026).

O cenário terapêutico dessas doenças passou por transformação recente. Quatro terapias com oligonucleotídeos antisense para a DMD, baseadas no salto de éxon, receberam aprovação da agência regulatória norte-americana, embora sua eficácia ainda seja limitada e a entrega aos tecidos permaneça um obstáculo (Chwalenia; Wood; Roberts, 2025). Na AME, o conhecimento da história natural tornou-se essencial para demonstrar os resultados de longo prazo das terapias modificadoras da doença (Aponte Ribero *et al.*, 2023). Simultaneamente, os padrões de cuidado e as novas terapias genéticas e moleculares contribuíram para o aumento da expectativa de vida dessas pessoas, o que impõe novos desafios, como a transição do cuidado pediátrico para o adulto (Accogli *et al.*, 2022).

A relevância desse tema para a saúde pública e para a prática profissional decorre da convergência entre o diagnóstico cada vez mais precoce, o alto custo das novas tecnologias e a necessidade de acompanhamento contínuo ao longo da vida. A rapidez do desenvolvimento terapêutico exige que a lista de condições triadas ao nascimento seja adaptada continuamente, para que terapias inovadoras alcancem sua máxima eficácia (Dangouloff; Boemer; Servais, 2021).

Apesar do volume crescente de publicações, as evidências sobre diagnóstico, tratamento e seguimento encontram-se fragmentadas em revisões com objetivos, populações e desfechos distintos. Persistem incertezas sobre a eficácia a longo prazo, possíveis regressões, impacto na qualidade de vida, duração das terapias e critérios de descontinuação (Giess; Erdos; Wild, 2024). Uma síntese integrativa dessas revisões pode oferecer uma visão articulada do percurso assistencial, do diagnóstico ao acompanhamento.

Diante desse contexto, este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre doenças neuromusculares hereditárias, considerando as inovações diagnósticas, as terapias avançadas e o acompanhamento longitudinal, a fim de compreender como essas dimensões se articulam no cuidado contemporâneo a essas pessoas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre doenças neuromusculares hereditárias. A revisão seguiu as etapas de elaboração da questão norteadora, busca na literatura, seleção dos estudos, extração dos dados, análise crítica e síntese dos resultados, e foi orientada pela seguinte questão de pesquisa: quais são as evidências científicas recentes sobre inovações diagnósticas, terapias avançadas e acompanhamento longitudinal de pessoas com doenças neuromusculares hereditárias?

A busca foi realizada em outubro de 2026 na base PubMed/MEDLINE, utilizando descritores controlados do MeSH e termos livres combinados pelos operadores booleanos AND e OR, conforme a seguinte estratégia: ("Neuromuscular Diseases"[MeSH] OR "spinal muscular atrophy"[ti] OR Duchenne[ti] OR "neuromuscular disease"[ti] OR "neuromuscular disorders"[ti]) AND ("gene therapy"[ti] OR antisense[ti] OR nusinersen[ti] OR risdiplam[ti] OR onasemnogene[ti] OR "exon skipping"[ti] OR "newborn screening"[ti] OR "genetic diagnosis"[ti] OR sequencing[ti] OR "long-term"[ti] OR "natural history"[ti]) AND 2021/01/01:2026/10/13[dp] AND (systematic[sb] OR "meta-analysis"[pt]) AND (english[la] OR portuguese[la] OR spanish[la]) AND "free full text"[sb].

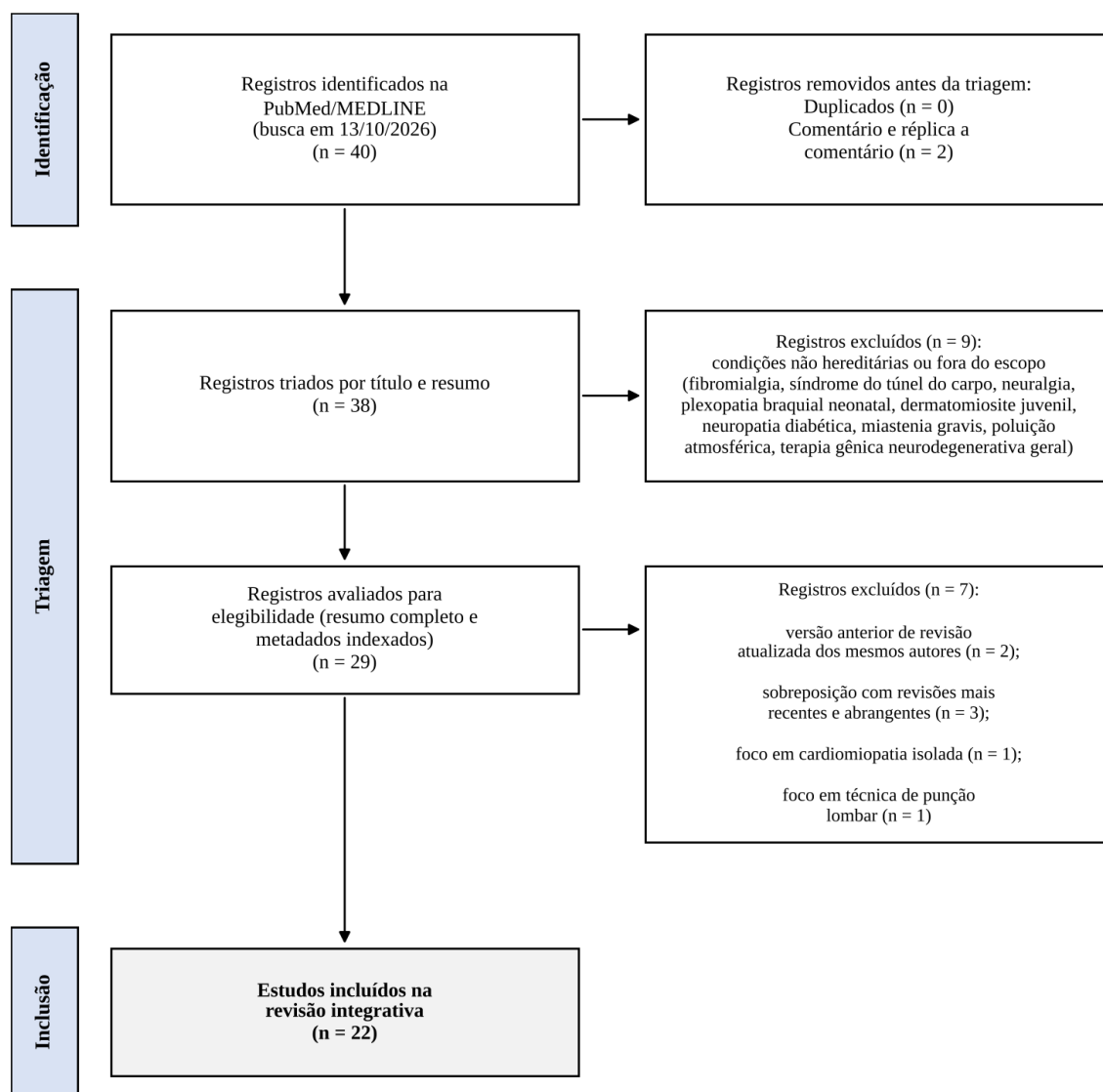
Foram considerados estudos publicados de janeiro de 2021 a outubro de 2026, nos idiomas inglês, português e espanhol, com texto completo gratuito. O filtro de tipo de publicação restringiu a busca a revisões sistemáticas e metanálises, de modo a integrar o nível de evidência mais elevado disponível sobre o tema no período.

Foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e comparações indiretas de tratamentos baseadas em revisão sistemática que abordassem doenças neuromusculares de origem genética e respondessem a pelo menos uma das dimensões da questão de pesquisa. Foram excluídos comentários e réplicas, estudos sobre condições adquiridas ou não hereditárias, revisões centradas exclusivamente em manifestações cardíacas ou em técnicas de procedimento, versões anteriores de revisões atualizadas pelos mesmos autores e revisões cujo conteúdo estava integralmente sobreposto por sínteses mais recentes e abrangentes sobre a mesma intervenção e população.

A seleção ocorreu em etapas sucessivas: identificação dos registros, remoção de duplicatas e de publicações inelegíveis por tipo, leitura de títulos e resumos e avaliação da elegibilidade a partir do resumo completo e dos metadados indexados, com inclusão final dos estudos que atenderam aos critérios. O processo está representado na Figura 1, adaptada do modelo PRISMA.

Os dados foram extraídos e organizados em quadro contendo autor e ano, base de dados, condição estudada, tipo de estudo, objetivo, amostra e principais resultados. A análise crítica considerou a clareza dos objetivos, a adequação do delineamento, a coerência entre método e resultados, a certeza da evidência e as limitações declaradas pelos autores, como a predominância de estudos observacionais e a heterogeneidade. Os achados foram agrupados em três categorias temáticas: inovações diagnósticas e triagem neonatal; terapias avançadas, eficácia e segurança; e acompanhamento longitudinal e história natural. Artigos complementares, não integrantes da amostra, foram utilizados na introdução e na discussão para aprofundar a análise. Por utilizar dados secundários de domínio público, o estudo dispensou apreciação ética.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa



Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base no modelo PRISMA 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final foi composta por 22 estudos, todos provenientes da PubMed/MEDLINE. Quanto ao delineamento, 13 eram revisões sistemáticas sem metanálise, sete eram revisões sistemáticas com metanálise e dois eram comparações indiretas de tratamentos baseadas em revisão sistemática. A AME foi a condição predominante (n = 17), seguida da DMD (n = 2), da distrofia muscular de Becker (n = 1) e de grupos mistos de doenças neuromusculares (n = 2). A distribuição temporal mostrou produção crescente a partir de 2023, com quatro a cinco estudos por ano entre 2023 e 2026. O Quadro 1 sintetiza as características dos estudos.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa (n = 22)

Autor/Ano	Base	Condição	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra	Principais resultados
Dangouloff; Boemer; Servais (2021)	PubMed/MEDLINE	Várias DNM	RS	Revisar dados de triagem neonatal de doenças neuromusculares	Estudos sobre 7 doenças	Dados para AME, DMD, Pompe, X-ALD, Krabbe, distrofia miotônica 1 e leucodistrofia metacromática; necessidade de transição para triagem genética
Bischof <i>et al.</i> (2021)	PubMed/MEDLINE	AME tipo 1	Comparação indireta ajustada (MAIC)	Comparar OA e nusinersena em pacientes sintomáticos	Dados de ensaios de fase III	Maior sobrevida livre de eventos com OA (HR 0,19) e maior probabilidade de sentar aos 24 meses; amostra pequena

Autor/Ano	Base	Condição	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra	Principais resultados
Gavriilaki <i>et al.</i> (2022)	PubMed/MEDLINE	AME 5q (> 12 anos)	RS com MA	Avaliar eficácia e segurança da nusinersena em adultos	12 registros; 428 pacientes	Melhora de HFMSE e RULM; diferença clinicamente importante em 43,3% e 38,9%; eventos graves em 2%
Aponte Ribero <i>et al.</i> (2022)	PubMed/MEDLINE	AME tipos 1-3	RS com comparação indireta	Comparar risdiplam com outros tratamentos aprovados	Dados individuais dos ensaios do risdiplam vs. dados publicados	Melhor sobrevida e função motora vs. nusinersena no tipo 1; demais comparações inconclusivas
AlBalawi <i>et al.</i> (2022)	PubMed/MEDLINE	Várias DNM (crianças)	RS com MA	Avaliar desfechos da VNI de longo prazo	50 artigos; 1.412 crianças; 36 doenças	Menor mortalidade vs. cuidado de suporte; melhora de parâmetros do sono; alto risco de viés
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> (2023)	PubMed/MEDLINE	AME (triagem neonatal)	RS	Descrever resultados do tratamento após triagem neonatal	18 publicações	Com 3 cópias de SMN2 tratados < 42 dias, todos menos um andaram; sintomáticos com 2 cópias: 3 de 16 andaram
Aponte Ribero <i>et al.</i> (2023)	PubMed/MEDLINE	AME tipos 1-3 (não tratada)	RS	Revisar a história natural da função motora, escoliose e contraturas	93 publicações	Mediana até perda de sentar: 14,5 anos (tipo 2); até perda da marcha: 13,4 (3a) e 44,2 anos (3b)
Qiao <i>et al.</i> (2023)	PubMed/MEDLINE	AME	RS com MA de ECR	Avaliar eficácia e segurança de nusinersena e risdiplam	6 ECR; 728 pacientes	Nusinersena: HFMSE +4,90, RULM +3,70, HINE-2 +5,21; risdiplam: HFMSE +0,87, MFM-32 +1,48; eventos adversos semelhantes ao placebo
Zhong <i>et al.</i> (2023)	PubMed/MEDLINE	AME (crianças e adolescentes)	RS com MA	Analisar eventos adversos da nusinersena	15 estudos; 967 crianças	Eventos definitivamente relacionados: 0,57%; febre e infecções mais comuns; eventos graves e fatais menores que no placebo
Giess; Erdos; Wild (2024)	PubMed/MEDLINE	AME tipos 1-4	RS (atualização)	Atualizar desfechos com terapias aprovadas por até 48 meses	20 estudos observacionais e 1 ECR	Melhora motora sustentada; sem melhora respiratória e nutricional significativa; síndrome pós-punção frequente
Martí <i>et al.</i> (2024)	PubMed/MEDLINE	AME tipos 1-3 (não tratada)	RS	Resumir a história natural respiratória e bulbar	91 publicações	Suporte ventilatório até 12 meses no tipo 1; disfagia antes de 1 ano (tipo 1) e de 10 anos (tipo 2)
Cooper <i>et al.</i> (2024)	PubMed/MEDLINE	AME (triagem neonatal)	RS	Sintetizar métodos, acurácia e logística dos programas de triagem	37 estudos; 17 países	Deleção do éxon 7 de SMN1 por PCR em sangue seco; prevalência 1:4.000 a 1:20.000; raros falso-negativos
Fernandes <i>et al.</i> (2024)	PubMed/MEDLINE	AME tipo 1	RS com MA	Avaliar eficácia e segurança do OA	3 ensaios abertos; 67 pacientes	Sobrevida 97,56% e sobrevida livre de eventos 96,5% em 12 meses; eventos relacionados 52,64%
Aldukain <i>et al.</i> (2024)	PubMed/MEDLINE	AME	RS	Avaliar o impacto da nusinersena na função respiratória	13 estudos	Tendência de melhora da CVF, sobretudo em pacientes jovens e tratados precocemente; resultados inconsistentes
Hagenacker <i>et al.</i> (2025)	PubMed/MEDLINE	AME (≥ 13 anos)	RS com MA (atualização)	Avaliar efetividade de longo prazo da nusinersena	17 novas publicações; 650 indivíduos; até 57 meses	Aumentos significativos em HFMSE, RULM e teste de caminhada de 6 minutos
De Ford <i>et al.</i> (2025)	PubMed/MEDLINE	DMD	RS	Explorar a história natural da DMO em uso de glicocorticoides	Crianças de 5 a 15 anos	Declínio do score Z lombar com idade e uso de glicocorticoides; +21% de fraturas por desvio padrão
Pace <i>et al.</i> (2025)	PubMed/MEDLINE	AME (triagem neonatal)	RS de avaliações econômicas	Avaliar qualidade e custo-efetividade da triagem neonatal	5 estudos incluídos	Triagem com tratamento custo-efetiva em todos os estudos; incerteza sobre desfechos de longo prazo
Alonge; Urbano; Gadaleta (2025)	PubMed/MEDLINE	AME (adultos)	RS	Resumir evidências do risdiplam em adultos	14 estudos; > 200 adultos	Estabilização motora; melhora de deglutição, fala e fadiga; eventos adversos leves
Weiß <i>et al.</i> (2026)	PubMed/MEDLINE	AME	RS com consenso Delphi	Embasar recomendações sobre terapia gênica com OA	Especialistas de 31 centros	Vantagem do OA sobre a história natural; nenhuma terapia superior; início precoce melhor; combinação sem benefício comprovado
Mehrabian <i>et al.</i> (2026)	PubMed/MEDLINE	AME tipos 1-4	RS	Examinar efetividade e segurança de nusinersena e risdiplam	131 estudos	Melhora motora e alta sobrevida; desfechos bulbares e respiratórios variáveis; eventos adversos frequentes
Antonello <i>et al.</i> (2026)	PubMed/MEDLINE	DMD	RS com MA	Avaliar a eficácia do delandistrogênio moxeparvoveque	4 estudos (2 ECR); 302 participantes	Melhora do NSAA (DM 2,48), do tempo para levantar e da expressão de distrofinina em 1 ano
Mickle <i>et al.</i> (2026)	PubMed/MEDLINE	DMB	RS	Caracterizar marcos clínicos da história natural	121 publicações	Aos 41+ anos: fraqueza 93,6%, envolvimento cardíaco 69,4%, perda da marcha 47,4%, ventilação 33,3%

Fonte: elaborado pelos autores (2026). Base de dados de todos os estudos: PubMed/MEDLINE. AME: atrofia muscular espinhal; DMD: distrofia muscular de Duchenne; DMB: distrofia muscular de Becker; RS: revisão sistemática; MA: metanálise; ECR: ensaio clínico randomizado; OA: onasemnogênio abeparvoveque; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; RULM: Revised Upper Limb Module; DMO: densidade mineral óssea; VNI: ventilação não invasiva.

O Quadro 1 evidencia a concentração da produção científica na AME e nas terapias aprovadas para essa condição, em contraste com o número reduzido de sínteses sobre as distrofinopatias e sobre as demais doenças neuromusculares. Os achados são discutidos a seguir em três categorias.

Categoria 1 – Inovações diagnósticas e triagem neonatal

A triagem neonatal emergiu como a principal inovação diagnóstica descrita na amostra. A revisão de Dangouloff, Boemer e Servais (2021) identificou dados de triagem neonatal para sete doenças com envolvimento neuromuscular, entre elas AME, DMD, doença de Pompe e distrofia miotônica tipo 1, e apontou a necessidade de uma transição tecnológica global da abordagem bioquímica para a abordagem genética. No caso da AME, essa transição já está em curso: a revisão de Cooper *et al.* (2024), com 37 estudos de 17 países, mostrou que todos os programas rastrearam a deleção homozigótica do éxon 7 do gene *SMN1*, majoritariamente por PCR em tempo real em sangue seco em papel-filtro, com prevalência ao nascimento entre 1:4.000 e 1:20.000. A maioria dos estudos não relatou resultados falso-negativos ou falso-positivos; os poucos falso-negativos descritos decorreram de heterozigose composta ou de falhas do sistema.

O valor da triagem depende da possibilidade de tratamento precoce, e as evidências da amostra sustentam essa relação. Entre crianças identificadas pela triagem e tratadas, 35 com três cópias de *SMN2* tratadas antes de 42 dias de vida e acompanhadas por pelo menos 18 meses alcançaram, com uma exceção, a marcha independente; das 41 com duas cópias e sem sintomas no início do tratamento, todas sentaram sem apoio e 31 caminharam; já entre as 16 com duas cópias que apresentavam sintomas ao iniciar o tratamento, apenas três alcançaram a marcha (Aragon-Gawinska *et al.*, 2023). Esses resultados indicam que o prognóstico depende do número de cópias de *SMN2* e do estado neurológico inicial, o que reforça a importância do tempo entre o nascimento e o início da terapia.

Do ponto de vista econômico, todas as avaliações incluídas na revisão de Pace *et al.* (2025) consideraram a triagem neonatal com tratamento custo-efetiva em comparação ao diagnóstico clínico e ao tratamento tardio, embora a ampla variação das razões de custo-efetividade incrementais reflita a incerteza sobre os desfechos de longo prazo. Essa incerteza é coerente com as lacunas apontadas por Cooper *et al.* (2024), que destacam a necessidade de processos ágeis de confirmação diagnóstica e de parcerias entre os programas de triagem e os centros neuromusculares.

Para além da triagem neonatal, estudos complementares ampliam o horizonte das inovações diagnósticas. Em coorte tailandesa de 135 crianças com suspeita de doença neuromuscular genética não esclarecida por testes de gene único, o painel de genes e o sequenciamento do exoma alcançaram rendimento diagnóstico de 69,6%, e o diagnóstico genético modificou o manejo clínico em 87,2% dos casos (Kulsirichawaroj *et al.*, 2025). Em série de 41 pacientes com suspeita de doença neuromuscular hereditária, o rendimento inicial do sequenciamento do exoma foi de 63,4%, e entre os pacientes com resultado negativo foram identificadas doenças adquiridas, doenças do DNA mitocondrial e doenças por expansão de microssatélites, o que demonstra a necessidade de correlação genótipo-fenótipo e de investigação complementar (Chen *et al.*, 2023). Assim, a genômica clínica não substitui a avaliação clínica, eletrofisiológica e histopatológica, mas a integra, podendo inclusive orientar a seleção terapêutica (Piñeros-Fernández; Morte; García-Giménez, 2024).

Categoria 2 – Terapias avançadas: eficácia, segurança e comparações

As terapias modificadoras da AME constituíram o núcleo da amostra. A metanálise de ensaios randomizados de Qiao *et al.* (2023), com seis estudos e 728 pacientes, mostrou que a nusinersena aumentou os escores HFMSE (diferença média ponderada de 4,90), RULM (3,70) e HINE-2 (5,21), enquanto o risdiplam melhorou os escores HFMSE (0,87) e MFM-32 (1,48), sem aumento significativo de eventos adversos em relação ao placebo. A ampla revisão de Mehrabian *et al.* (2026), com 131 estudos, confirmou melhora da função motora e dos marcos de desenvolvimento, com altas taxas de sobrevida na maioria dos tipos de AME, mas resultados variáveis para função bulbar, respiratória e necessidade de ventilação, além de eventos adversos frequentes, incluindo óbitos nos tipos 1 e 2.

Para a terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque (OA), a metanálise de Fernandes *et al.* (2024), baseada em três ensaios abertos e não comparativos com 67 pacientes com AME tipo 1, estimou sobrevida global de 97,56% e sobrevida livre de

eventos de 96,5% aos 12 meses, com 87,28% dos pacientes alcançando escore CHOP-INTEND de 40 pontos ou mais e eventos adversos relacionados ao tratamento em 52,64%. Os autores interpretam esses resultados como indicativos de possível mudança na história natural da AME tipo 1, mas ressaltam que as limitações metodológicas tornam incerta a extensão real dos benefícios de longo prazo.

A ausência de ensaios comparativos diretos levou ao uso de comparações indiretas, cujos resultados devem ser interpretados com cautela. A comparação ajustada por pareamento de Bischof *et al.* (2021) sugeriu maior sobrevida livre de eventos com OA em relação à nusinersena (razão de riscos de 0,19) e maior probabilidade de sentar independentemente aos 24 meses, mas com amostras pequenas e possíveis diferenças prognósticas entre os estudos. A comparação indireta de Aponte Ribero *et al.* (2022), que confrontou dados individuais dos ensaios do risdiplam com dados agregados publicados, sugeriu superioridade do risdiplam sobre a nusinersena na AME tipo 1, sem conclusões possíveis nas demais comparações devido às diferenças entre as populações. Em contraponto, o consenso Delphi independente da indústria, conduzido por especialistas de 31 centros da Alemanha, Áustria e Suíça, concluiu que não foi comprovada a superioridade de nenhuma das três terapias aprovadas, que o início mais precoce com menos sintomas leva a melhores resultados e que não há evidência clínica de superioridade da combinação de terapias sobre a monoterapia (Weiß *et al.*, 2026).

A extensão das terapias à população adulta foi outro achado relevante. Em adultos e adolescentes, a nusinersena associou-se a melhora estatisticamente significativa, embora modesta, dos escores HFMSE e RULM, com diferença minimamente importante alcançada por 43,3% e 38,9% dos pacientes, respectivamente, e baixa taxa de eventos adversos graves (Gavrilaki *et al.*, 2022). Para o risdiplam em adultos, a revisão de Alonge, Urbano e Gadaleta (2025), com 14 estudos, descreveu estabilização motora com ganhos modestos, melhora frequente da deglutição, da fala e da fadiga e percepção de ganhos em qualidade de vida, com eventos adversos majoritariamente leves e transitórios. Esses dados ampliam o conceito de benefício terapêutico, que passa a incluir a estabilização da doença em pessoas com longa duração de sintomas.

Quanto à segurança da nusinersena em crianças e adolescentes, a metanálise de Zhong *et al.* (2023), com 15 estudos e 967 participantes, estimou taxa de eventos adversos definitivamente relacionados ao fármaco de 0,57%, sendo febre, infecção de vias aéreas superiores e pneumonia os eventos mais comuns, e incidência de eventos graves e fatais inferior à observada no grupo placebo. Por outro lado, a síndrome pós-punção lombar foi frequentemente relatada nos estudos com nusinersena (Giess; Erds; Wild, 2024), o que reforça a importância de protocolos de administração intratecal seguros.

Nas distrofinopatias, as terapias avançadas encontram-se em estágio menos maduro. A metanálise de Antonello *et al.* (2026) sobre o delandistrogênio moxeparvoveque, terapia gênica que entrega microdistrofina, incluiu quatro estudos com 302 crianças ambulatoriais com DMD e mostrou melhora do escore North Star Ambulatory Assessment (diferença média de 2,48), do tempo para levantar do chão e da expressão de distrofina em um ano, apesar da elevada heterogeneidade. Os estudos de apoio indicam que as terapias de salto de éxon representam uma abordagem com mais de 15 anos de desenvolvimento, já com aprovações ao menos condicionais (Eser; Topaloglu, 2022), mas com eficácia limitada pela dificuldade de entrega aos tecidos, o que motiva o desenvolvimento de novas modificações químicas e estratégias de bioconjugação (Chwalenia; Wood; Roberts, 2025).

Categoria 3 – Acompanhamento longitudinal e história natural

A compreensão da história natural sem tratamento é o parâmetro de referência para avaliar o benefício de longo prazo das terapias. Na AME não tratada, a mediana de tempo até a perda da capacidade de sentar foi de 14,5 anos no tipo 2, e a mediana até a perda da marcha foi de 13,4 anos no tipo 3a e de 44,2 anos no tipo 3b, o que demonstra que a perda motora ocorre em todas as idades (Aponte Ribero *et al.*, 2023). Para as funções respiratória e bulbar, pacientes com AME tipo 1 geralmente necessitaram de suporte ventilatório até os 12 meses de idade, enquanto nos tipos 2 e 3 o suporte foi iniciado entre a primeira e a quinta década de vida; dificuldades de deglutição e alimentação ocorreram antes de um ano no tipo 1 e antes dos dez anos no tipo 2 (Martí *et al.*, 2024).

Nas distrofinopatias, a história natural revela necessidades de seguimento multissistêmico. Na distrofia de Becker, até os 41 anos ou mais, 93,6% dos pacientes apresentaram fraqueza muscular, 69,4% envolvimento cardíaco, 55,6% escoliose, 47,4% perda da marcha e 33,3% necessidade de ventilação, com idade média de óbito de 55,6 anos (Mickle *et al.*, 2026). Na DMD, o escore Z da densidade mineral óssea da coluna lombar declinou com a idade e com a duração do uso de glicocorticoides, e cada redução de um

desvio padrão associou-se a aumento de 21% na proporção de fraturas, com aceleração da perda após os 11 anos (De Ford *et al.*, 2025). Esses achados mostram que o acompanhamento longitudinal deve contemplar, além da função motora, a saúde cardíaca, respiratória, óssea e cognitiva.

Com as terapias modificadoras, os dados longitudinais indicam benefícios motores sustentados. A revisão de Giess, Erdos e Wild (2024) observou melhora da função motora por até 48 meses, maior com o início precoce e com melhor função basal, sem melhora significativa dos desfechos respiratórios e nutricionais e com raros dados de qualidade de vida. Em adolescentes e adultos, a metanálise de Hagenacker *et al.* (2025), com seguimento de até 57 meses, mostrou aumento significativo nos escores HFMSE, RULM e no teste de caminhada de seis minutos, com maior ganho no HFMSE entre pacientes que deambulam e no RULM entre os que não deambulam. Quanto à função respiratória, Aldukain *et al.* (2024) descreveram tendência de melhora da capacidade vital forçada com a nusinersena, sobretudo em pacientes mais jovens e tratados precocemente, embora com resultados inconsistentes para o pico de fluxo da tosse.

O suporte ventilatório permanece componente central do seguimento. Em crianças com doenças neuromusculares, a ventilação não invasiva de longo prazo associou-se a menor mortalidade em comparação ao cuidado de suporte e à melhora de parâmetros do sono, embora o alto risco de viés e a baixa qualidade dos estudos impeçam conclusões robustas (AlBalawi *et al.*, 2022). Essa evidência reforça que as terapias modificadoras não eliminam a necessidade dos cuidados de suporte, mas modificam o fenótipo e prolongam a sobrevida, ampliando o período de acompanhamento.

Esse prolongamento da sobrevida introduz a transição do cuidado pediátrico para o adulto como novo desafio. Revisão narrativa apontou a escassez de estudos sobre o tema e a ausência de consenso sobre como alcançar uma transição efetiva que considere necessidades físicas, psicológicas e sociais (Accogli *et al.*, 2022). Recomendações espanholas propõem que a transição comece entre os 12 e os 14 anos, com equipe multidisciplinar, gestor de caso e três etapas de preparação, transferência e integração (Álvarez-Molinero *et al.*, 2026). A articulação entre os achados longitudinais da amostra e essas recomendações sugere que o seguimento deve ser planejado desde o diagnóstico, com instrumentos padronizados e continuidade entre os níveis de atenção.

Síntese crítica, implicações e limitações

De forma integrada, os achados desta revisão delineiam um continuum assistencial: o diagnóstico genético precoce, especialmente pela triagem neonatal, permite iniciar o tratamento antes da perda neuronal ou muscular irreversível; as terapias avançadas modificam a trajetória motora; e o acompanhamento longitudinal multidisciplinar é necessário para monitorar benefícios, eventos adversos e complicações multissistêmicas. As convergências entre os estudos referem-se à superioridade do tratamento precoce e aos ganhos motores consistentes; as divergências concentram-se nos desfechos respiratórios, bulbares e de qualidade de vida, possivelmente em razão da heterogeneidade das populações, da predominância de estudos observacionais e da falta de padronização dos instrumentos de avaliação.

Para a prática clínica e para a enfermagem, as evidências apontam a importância de fluxos rápidos entre a triagem neonatal e os centros de referência, da administração segura das terapias intratecais, do monitoramento de eventos adversos e da avaliação periódica de funções motora, respiratória, bulbar, cardíaca e óssea. Para os gestores, a demonstração de custo-efetividade da triagem neonatal da AME (Pace *et al.*, 2025) oferece subsídio para a incorporação dessa tecnologia em sistemas públicos.

Entre as lacunas, destacam-se a escassez de ensaios comparativos diretos entre terapias, a pequena produção sobre doenças neuromusculares além da AME, a carência de dados de qualidade de vida e a ausência de critérios definidos para interrupção do tratamento. Como limitações desta revisão, ressaltam-se a busca em uma única base, a restrição a textos completos gratuitos e a revisões sistemáticas, o que pode ter subestimado a produção sobre doenças menos estudadas, e a extração baseada nos resumos completos e nos metadados indexados. A sobreposição de estudos primários entre as revisões incluídas também pode ter ampliado o peso de determinados resultados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que as evidências recentes sobre doenças neuromusculares hereditárias, fortemente concentradas na atrofia muscular espinhal, indicam que a triagem neonatal genética é acurada, viável e custo-efetiva, e que o tratamento pré-sintomático se

associa aos melhores desfechos motores. As terapias avançadas disponíveis produzem ganhos motores consistentes, com perfil de segurança aceitável, sem superioridade comprovada entre elas, e as terapias gênicas para a distrofia muscular de Duchenne mostram resultados iniciais promissores.

O acompanhamento longitudinal demonstra benefícios motores sustentados por quatro a cinco anos de seguimento, mas evidencia que os desfechos respiratórios, bulbares e de qualidade de vida ainda são inconsistentes e que as complicações multissistêmicas persistem. Esses resultados contribuem para a organização de linhas de cuidado que integrem diagnóstico precoce, acesso oportuno às terapias e seguimento multidisciplinar ao longo da vida, incluindo a transição para o cuidado adulto.

Como limitação, destacam-se a busca restrita a uma base de dados e o predomínio de estudos sobre uma única doença. Recomenda-se que pesquisas futuras priorizem ensaios comparativos e estudos longitudinais padronizados com desfechos centrados no paciente, e que ampliem a investigação sobre as demais doenças neuromusculares hereditárias e sobre a incorporação dessas tecnologias em sistemas públicos de saúde.

REFERÊNCIAS

- ACCOGLI, G. *et al.* Neuromuscular disorders and transition from pediatric to adult care in a multidisciplinary perspective: a narrative review of the scientific evidence and current debate. **Acta Myologica**, v. 41, n. 4, p. 188-200, 2022. DOI: 10.36185/2532-1900-083.
- ALBALAWI, M. M. *et al.* Outcomes of long-term noninvasive ventilation use in children with neuromuscular disease: systematic review and meta-analysis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 19, n. 1, p. 109-119, 2022. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1089OC.
- ALDUKAIN, M. *et al.* The impact of nusinersen treatment on respiratory function in patients with spinal muscular atrophy: a systematic review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 21, 6306, 2024. DOI: 10.3390/jcm13216306.
- ALONGE, P.; URBANO, G.; GDALETA, G. Safety and effectiveness of risdiplam in adults with spinal muscular atrophy: a systematic review. **Journal of Neurology**, v. 273, n. 1, 10, 2025. DOI: 10.1007/s00415-025-13557-4.
- ÁLVAREZ-MOLINERO, M. *et al.* The transition of patients with neuromuscular diseases: recommendations of the Spanish Society of Pediatric Neurology and the Spanish Society of Neurology. **Neurologia**, v. 41, n. 7, 502036, 2026. DOI: 10.1016/j.nrleng.2026.502036.
- ANTONELLO, B. B. *et al.* Duchenne muscular dystrophy and delandistrogene moxeparvovec gene therapy in children: a systematic review and meta-analysis. **Neurology Genetics**, v. 12, n. 4, e200408, 2026. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200408.
- APONTE RIBERO, V. *et al.* How does risdiplam compare with other treatments for types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 11, n. 5, p. 347-370, 2022. DOI: 10.2217/cer-2021-0216.
- APONTE RIBERO, V. *et al.* Systematic literature review of the natural history of spinal muscular atrophy: motor function, scoliosis, and contractures. **Neurology**, v. 101, n. 21, p. e2103-e2113, 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207878.
- ARAGON-GAWINSKA, K. *et al.* Spinal muscular atrophy treatment in patients identified by newborn screening: a systematic review. **Genes**, v. 14, n. 7, 1377, 2023. DOI: 10.3390/genes14071377.
- BISCHOF, M. *et al.* Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. **Current Medical Research and Opinion**, v. 37, n. 10, p. 1719-1730, 2021. DOI: 10.1080/03007995.2021.1947216.
- CHEN, P.-S. *et al.* Diagnostic challenges of neuromuscular disorders after whole exome sequencing. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 10, n. 4, p. 667-684, 2023. DOI: 10.3233/JND-230013.
- CHWALENIA, K.; WOOD, M. J. A.; ROBERTS, T. C. Progress and prospects in antisense oligonucleotide-mediated exon skipping therapies for Duchenne muscular dystrophy. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 46, n. 4, p. 293-300, 2025. DOI: 10.1007/s10974-024-09688-2.
- COOPER, K. *et al.* Systematic review of newborn screening programmes for spinal muscular atrophy. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 10, n. 3, 49, 2024. DOI: 10.3390/ijns10030049.
- DANGOULOFF, T.; BOEMER, F.; SERVAIS, L. Newborn screening of neuromuscular diseases. **Neuromuscular Disorders**, v. 31, n. 10, p. 1070-1080, 2021. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.008.
- DE FORD, C. *et al.* Exploring the natural history of bone mineral density in Duchenne muscular dystrophy: a systematic literature review. **Osteoporosis International**, v. 36, n. 11, p. 2097-2113, 2025. DOI: 10.1007/s00198-025-07651-6.
- ESER, G.; TOPALOĞLU, H. Current outline of exon skipping trials in Duchenne muscular dystrophy. **Genes**, v. 13, n. 7, 1241, 2022. DOI: 10.3390/genes13071241.

- FERNANDES, B. D. *et al.* Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: a systematic review with meta-analysis. **PLoS One**, v. 19, n. 5, e0302860, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0302860.
- GAVRIILAKI, M. *et al.* Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 2, p. 464-475, 2022. DOI: 10.1007/s13311-022-01200-3.
- GIESS, D.; ERDOS, J.; WILD, C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 51, p. 84-92, 2024. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.004.
- HAGENACKER, T. *et al.* Systematic review and meta-analysis of long-term nusinersen effectiveness in adolescents and adults with spinal muscular atrophy. **Advances in Therapy**, v. 42, n. 9, p. 4143-4160, 2025. DOI: 10.1007/s12325-025-03260-1.
- KULSIRICHAWAROJ, P. *et al.* Next-generation sequencing for pediatric-onset neuromuscular disorders unresolved by conventional diagnostic methods. **Pediatric Research**, v. 98, n. 6, p. 2195-2202, 2025. DOI: 10.1038/s41390-025-04160-4.
- MARTÍ, Y. *et al.* A systematic literature review of the natural history of respiratory, swallowing, feeding, and speech functions in spinal muscular atrophy (SMA). **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 11, n. 5, p. 889-904, 2024. DOI: 10.3233/JND-230248.
- MEHRABIAN, A. *et al.* Effectiveness and safety of nusinersen and risdiplam in spinal muscular atrophy: a systematic review. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 13, n. 2, p. 218-241, 2026. DOI: 10.1002/acn3.70274.
- MICKLE, A. T. *et al.* The natural history of Becker muscular dystrophy: a systematic literature review. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 13, n. 5, p. 1140-1158, 2026. DOI: 10.1177/22143602261420045.
- PACE, A. C. *et al.* Systematic review for economic evaluations on newborn screening for spinal muscular atrophy. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 12, n. 5, p. 619-629, 2025. DOI: 10.1177/22143602251336862.
- PIÑEROS-FERNÁNDEZ, M. C.; MORTE, B.; GARCÍA-GIMÉNEZ, J. L. Utility of exome sequencing for the diagnosis of pediatric-onset neuromuscular diseases beyond diagnostic yield: a narrative review. **Neurological Sciences**, v. 45, n. 4, p. 1455-1464, 2024. DOI: 10.1007/s10072-023-07210-z.
- QIAO, Y. *et al.* Safety and efficacy of nusinersen and risdiplam for spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Brain Sciences**, v. 13, n. 10, 1419, 2023. DOI: 10.3390/brainsci13101419.
- WEIß, C. *et al.* Delphi consensus on gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec in Germany, Austria and Switzerland: part I: systematic literature review and existing evidence. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 13, n. 3, p. 420-435, 2026. DOI: 10.1177/22143602251387019.
- ZHONG, Z.-J. *et al.* Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, 1152318, 2023. DOI: 10.3389/fped.2023.1152318.