

## **Enquadramento:**

Nos últimos anos, devido a melhorias significativas e importantes no tratamento médico e às inovações terapêuticas alcançadas na Atrofia Muscular Espinhal (AME), a sobrevivência e o desfecho motor nesta doença degenerativa alteraram-se drasticamente. Isto é especialmente aparente em doentes com formas genéticas mais graves, para quem os tratamentos modificadores de doença podem permitir a sobrevivência, a melhoria ou estabilização das suas manifestações motoras, respiratórias e/ou de capacidades bulbares. Algumas crianças tratadas numa fase pré-sintomática, identificadas pelo rastreio neonatal ou por história familiar de AME, podem até demonstrar aquisições motoras normais ou apenas discretamente alteradas, o que indica que a eficácia máxima destas terapias é obtida antes do aparecimento da sintomatologia relacionada com a degenerescência dos neurónios motores.

No entanto, médicos, cientistas e investigadores identificaram que algumas crianças tratadas e que obtêm uma resposta motora favorável podem demonstrar alterações nas suas capacidades cognitivas, de interação social ou capacidades de comunicação, ou ainda particularidades em termos comportamentais, quando comparadas com os pares. Estas manifestações não eram esperadas para o que se conhecia da doença. Neste momento, não sabemos o quão comuns são estas alterações, que áreas do neurodesenvolvimento são mais afetadas, o que causa estas diferenças, ou qual a interferência dos tratamentos inovadores para a AME nesta dimensão.

Para se poder providenciar o melhor cuidado clínico e suporte para crianças com AME, é importante caracterizar estas alterações do desenvolvimento e estudar a sua frequência e trajetórias. A identificação das causas e da evolução a longo prazo irá ajudar a melhorar o diagnóstico, o tratamento e os cuidados, bem como a orientar as famílias. Por isso, é necessária investigação adicional para garantir que as crianças com AME têm o melhor apoio possível para se desenvolverem em todas as áreas.

## **Objetivos do Workshop:**

- 1) **Reunir especialistas:** clínicos, cientistas, investigadores e representantes de associações de doentes de várias partes do mundo partilharam a sua experiência e investigação sobre o desenvolvimento cerebral em pessoas com AME. Estes aspetos foram especialmente abordados em crianças com AME tipo 1 (AME 1) e diagnosticadas através do rastreio neonatal ou pré-natal.
- 2) **Reconhecer as preocupações parentais e compreender o neurodesenvolvimento:** o grupo reviu as práticas atuais e discutiu a melhor forma de avaliar o neurodesenvolvimento em crianças com AME. Isto poderá

ajudar a responder às preocupações dos pais e cuidadores e a melhorar a detecção precoce de diferenças no desenvolvimento.

- 3) **Melhorar o suporte e a intervenção precoces:** existe uma necessidade urgente de criar recomendações de intervenção precoce para apoiar o desenvolvimento cognitivo-comportamental e de comunicação nestas crianças.
- 4) **Planear investigações e colaborações futuras:** na reunião, identificaram-se lacunas no conhecimento e criaram-se planos para investigações futuras. Isto incluiu estudos alargados sobre o neurodesenvolvimento na AME de forma a melhorar a caracterização epidemiológica e as ferramentas de diagnóstico, providenciar *guidelines* de cuidados e facilitar a investigação de potenciais intervenções e terapêuticas.

### **Mensagens-chave:**

Os especialistas consideram que uma proporção relevante das crianças acompanhadas com AME 1, que não teriam sobrevivido até à infância sem os tratamentos inovadores, apresentam alterações no neurodesenvolvimento. Estas compreendem várias manifestações que podem contribuir para alterações na fala, linguagem, interação social, comportamento e/ou capacidades cognitivas. Estas constatações são suportadas por estudos recentes de ciência básica e pré-clínica que sugerem que níveis inferiores de proteína SMN podem alterar o desenvolvimento cerebral ainda em fase pré-natal, e, eventualmente, no período pós-natal precoce.

Crianças com 1 ou 2 cópias do gene *SMN2*, aqueles com sintomatologia de fraqueza muscular precoce ou os que são tratados mais tardiamente, parecem ter maior risco. O impacto dos tratamentos atuais no neurodesenvolvimento não é claro e requer investigação adicional.

A identificação precoce de potenciais dificuldades e uma referenciação atempada para avaliações direcionadas parece ser fundamental. Poderá também ser relevante fornecer estratégias de suporte para o bem-estar da criança e família, de forma a melhorar os resultados clínicos nestas crianças. Acredita-se que as trajetórias do neurodesenvolvimento das crianças com AME poderão ser alvo de modificação.

Embora tenha sido acordada uma estratégia uniformizada para monitorizar clinicamente o desenvolvimento, é necessária investigação adicional e uma colaboração internacional para se desenvolverem orientações específicas em termos de diagnóstico e intervenção. Foi enfatizada a necessidade de incluir avaliações do neurodesenvolvimento padronizadas e multimodais em registos

nacionais, como uma forma de melhorar a recolha de dados e colaboração na investigação.

### **Impacto para os doentes e famílias:**

- **Monitorização e intervenções precoces:** tal como acontece com outras crianças com patologias neurológicas crónicas, as crianças com AME podem beneficiar de um acompanhamento próximo e de estratégias preventivas e intervenções precoces, como a Terapia da Fala. Os clínicos devem escutar ativamente as preocupações parentais quanto ao neurodesenvolvimento dos seus filhos e utilizar ferramentas de avaliação ou de rastreio apropriadas.
- **Interpretação cuidadosa dos instrumentos de avaliação:** os testes de neurodesenvolvimento habitualmente utilizados poderão não ser precisos na avaliação de crianças com dificuldades motoras, respiratórias ou de deglutição/fonação. Sugere-se que seja considerada uma monitorização longitudinal para acompanhar o neurodesenvolvimento, em vez do foco nos resultados apenas num determinado momento.
- **Suporte às famílias e advocacia:** grupos e associações de doentes destacaram a importância da educação parental quanto aos primeiros sinais de alterações do desenvolvimento e na disponibilização de orientações focadas nos pontos fortes da criança. As famílias precisam de informação, suporte psicossocial, conexões entre pares e acesso a intervenções eficazes.
- **Impacto global e colaboração para a investigação:** há um consenso internacional entre especialistas em AME de que a colaboração célere entre diferentes centros é essencial para definir a epidemiologia e facilitar investigação básica e clínica, necessárias para compreender as causas de disfunção do neurodesenvolvimento na AME. É importante incluir as perspetivas das famílias na investigação e estratégias de cuidado para garantir o melhor suporte às crianças com AME.

### **Próximos passos:**

Para compreender como é que a AME afeta o neurodesenvolvimento, os grupos de peritos planeiam:

- 1) **Partilhar os principais resultados do workshop** – de forma a disseminar as principais conclusões e aumentar a sensibilização para esta temática.
- 2) **Realizar um inquérito online** – para avaliar a prevalência de alterações do neurodesenvolvimento, estudando as suas características e trajetórias, de modo a identificar quais as situações e subgrupos de AME em maior risco.

- 3) **Desenvolver guidelines** diagnósticas e de abordagem para perturbações do neurodesenvolvimento em AME.
- 4) **Formar Grupos de Trabalho** – para estabelecer uma aliança de investigação clínica e pré-clínica na AME, incluindo caracterizações adicionais como *deep phenotyping*, instrumentos diagnósticos, anatomia cerebral, biologia molecular e biomarcadores.

Estas iniciativas irão ajudar a melhorar os cuidados prestados aos doentes com AME e também a promover investigação científica adicional para compreender quais são e porque surgem os distúrbios do neurodesenvolvimento nesta patologia.