Leucodistrofia metacromática e os desafios dos cuidados paliativos pediátricos no Sistema Único de Saúde: relato de caso clínico

Vitória Bernal Cavalcanti [1]
https://orcid.org/0000-0003-0871-9178

Amanda Cristina Barbosa [1]
https://orcid.org/0009-0009-8700-7750

Victória Hirano Nunes Pereira [1]
https://orcid.org/0009-0004-8980-5063

Ines Maria Crespo Gutierres Pardo de Alexandre [1,2]
https://orcid.org/0000-0002-8713-7207

Marcelle Rigonatti Guimarães [1]
https://orcid.org/0009-0000-8561-4789

[1] Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. (FCMS/PUC-SP). Rua Joubert Wey, 290. Sorocaba, SP, Brasil. CEP: 18.030-070. E-mail: vitoria.bernal@gmail.com
[2] Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

Resumo

Introdução: a Leucodistrofia Metacromática (LDM) é uma doença lisossômica rara, autossômica recessiva, causada pela deficiência de Arilsulfatase A, com desmielinização progressiva do sistema nervoso. Sem tratamento curativo efetivo, os cuidados paliativos pediátricos são a estratégia central de manejo e devem ser integrados desde o diagnóstico. Sua implementação precoce depende do reconhecimento de marcos clínicos decisórios, da comunicação com a família e da superação de barreiras institucionais.

Descrição: paciente do sexo masculino, 3 anos e 11 meses, com LDM confirmada por exoma, internado em serviço público. Apresentava regressão psicomotora, traqueostomia, gastrostomia, lesão por pressão sacral, crises convulsivas e desconforto respiratório, em uso de morfina em infusão contínua, anticonvulsivantes e cuidados de suporte. Após resistência inicial, a mãe — cuidadora exclusiva — concordou com a não reanimação e a não transferência para UTI. Condução multiprofissional, com cuidados paliativos integrados.

Discussão: o caso evidencia os desafios da integração precoce de cuidados paliativos pediátricos em doença progressiva incurável (Grupo 3) e explora o raciocínio clínico: marcos decisórios, manejo da dor conforme a abordagem em duas etapas da OMS, comunicação com a família e decisão compartilhada em fim de vida. Heterogeneidade dos cuidados paliativos no SUS e sobrecarga materna modularam a trajetória. O relato segue a diretriz CARE.

Palavras-chave *Leucodistrofia metacromática, Cuidados paliativos, Doenças raras, Relatos de casos*

Este é um artigo publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença *Creative Commons* Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

https://doi.org/10.1590/1806-9304202600000270

Introdução

A leucodistrofia metacromática (LDM) é uma doença de armazenamento lisossômico rara, de herança autossômica recessiva, com incidência estimada entre 1:40.000 e 1:160.000 nascidos vivos.[2] É causada pela deficiência da enzima lisossomal Arilsulfatase A (ARSA), que leva ao acúmulo de sulfatídeos no sistema nervoso central e periférico e à destruição progressiva da bainha de mielina.[1,2]

A forma infantil tardia, responsável por 50 a 60% dos casos, manifesta-se entre 6 e 30 meses com regressão psicomotora, espasticidade, convulsões e perda da fala e da marcha, evoluindo para tetraplegia espástica.[2] O diagnóstico combina neuroimagem, dosagem da atividade da Arilsulfatase A e análise genética — frequentemente o exoma —, podendo a confirmação molecular isolada ser suficiente diante de fenótipo clínico-radiológico característico.[3]

Dado o caráter progressivo e incurável da forma infantil tardia, os cuidados paliativos pediátricos (CPP) constituem a estratégia central de manejo, idealmente integrados desde o diagnóstico.[4,5] Sua implementação precoce depende, contudo, do reconhecimento de marcos decisórios, da comunicação progressiva com a família diante do luto antecipatório e da superação de barreiras institucionais.

Relata-se o caso de uma criança com LDM infantil tardia acompanhada em serviço público brasileiro, com os objetivos de descrever a trajetória clínica, explicitar os marcos decisórios que orientam a integração formal dos CPP e apresentar lições aplicáveis à prática pediátrica.

Descrição

Paciente do sexo masculino, 3 anos e 11 meses, internado em hospital público de referência do interior do Estado de São Paulo, com diagnóstico estabelecido de leucodistrofia metacromática.

Ao exame físico: descorado, desidratado (+/4+), edemaciado (+/4+), hipotônico, sem resposta a reflexos profundos. Portador de traqueostomia (TQT) em nebulização contínua (1 L/min), Port-A-Cath, gastrostomia (GTM) e lesão por pressão sacral com áreas de hiperemia e necrose. Clinicamente em desconforto respiratório com roncos de transmissão e tempo expiratório prolongado. Peso: 11.400 g.

Esquema medicamentoso: clonazepam (2 mg 12/12h), fenitoína (100 mg 12/12h), gabapentina (300 mg 8/8h), baclofeno (10 mg 12/12h), salbutamol spray (100 mcg 5 puffs 4/4h), atropina (0,25 mg/mL 6/6h), fluticasona (250 mcg 1 puff/dia) e morfina em bomba de infusão contínua (30 mcg/kg/h, IV). Dieta: água filtrada (80 mL 4/4h) e fórmula infantil elementar (100 mL 4/4h) por GTM.

Quarto filho de um casal não consanguíneo: a primeira gestação resultou em óbito fetal no quinto mês, a segunda em perda gestacional precoce e a terceira em uma menina hígida. Na quarta, o pré-natal foi regular, com hipertensão arterial gestacional a partir do quarto mês controlada com metildopa. Nasceu de cesariana a termo (38 semanas e 1 dia), com 3.670 g, 50 cm, perímetro cefálico de 35 cm e Apgar 8 e 9. Triagem neonatal sem alterações.

O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado até 1 ano de vida: sustento cefálico aos 3 meses, sentar sem apoio aos 6 meses, primeiras palavras com significado aos 8 meses, deambulação com apoio aos 9 meses e sem apoio ao completar 1 ano.

Aos 14 meses, após pneumonia tratada na cidade de origem, iniciou espasmos em extensão dos membros (cerca de 5 minutos por episódio), recorrentes e progressivos. Encaminhado ao hospital de referência, permaneceu internado por 4 meses. A investigação evidenciou atividade paroxística ao eletroencefalograma e leucoencefalopatia difusa à ressonância magnética. A regressão psicomotora após desenvolvimento inicial normal, somada à leucoencefalopatia difusa, motivou investigação diferencial entre leucodistrofias de início infantil — leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe, doença de Canavan e adrenoleucodistrofia ligada ao X. A análise genética por exoma, solicitada nessa internação, foi concluída 70 dias após a coleta e confirmou a LDM — diagnóstico considerado suficiente diante do quadro clínico-radiológico característico e da concordância fenotípica, sem dosagem da Arilsulfatase A leucocitária nem pesquisa de sulfatídeos urinários. A confirmação molecular fundamentou-se na demonstração de variantes patogênicas bialélicas em ARSA; nesse contexto, a distinção em relação a alelos de pseudodeficiência da ARSA — variantes comuns que reduzem a atividade enzimática sem causar a doença — constitui etapa relevante, reforçando que a confirmação exclusivamente molecular, sem corroboração bioquímica, representa limitação reconhecida.[2] Nesse período, a regressão psicomotora progrediu, com perda da fala e da marcha.

Recebeu alta com clonazepam, valproato de sódio e baclofeno e orientação para acompanhamento ambulatorial em genética — consulta não agendada por desafios logísticos do serviço. Nos 9 meses seguintes, permaneceu em cuidados domiciliares exclusivos sob responsabilidade da mãe, com perda completa da fala e da deambulação, dificuldade progressiva de deglutição e broncoaspiração recorrente. A ingestão alimentar tornou-se inviável até para líquidos, culminando em desnutrição grave que exigiu reinternação.

Na reinternação, realizaram-se sondagem nasogástrica e, posteriormente, gastrostomia cirúrgica. Um mês após a alta, retornou com diarreia (6 episódios/dia) e vômitos e evoluiu com pneumonia, necessitando de ventilação não invasiva e transferência para UTI pediátrica, onde recebeu antibiótico e antifúngico. Uma semana depois, por deterioração respiratória, foi indicada traqueostomia. Após estabilização parcial, recebeu alta e logo retornou via pronto-socorro por vômitos e evacuação com sangue.

Ao longo das internações consecutivas, o esquema anticonvulsivante foi ajustado, com substituição do valproato de sódio por fenitoína diante do controle insuficiente das crises. O paciente desenvolveu lesão por pressão sacral de difícil cicatrização — decorrente da imobilidade prolongada — e infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, favorecidas pelo uso de dispositivos invasivos e antibioticoterapia contínua.

Nessa última internação, a equipe multiprofissional retomou a discussão sobre cuidados paliativos. Na primeira conversa, a mãe recusou qualquer limitação terapêutica. Na segunda abordagem, após a construção de vínculo com a médica paliativista e diálogos sobre a irreversibilidade da doença, ela compreendeu o objetivo do cuidado paliativo — conforto e qualidade de vida — e aceitou a conduta, registrando em prontuário a concordância com a não reanimação e a não transferência para UTI. Os exames invasivos foram suspensos.

Durante uma das últimas conversas, a médica paliativista indagou: "A senhora acha que o seu filho é feliz?" A mãe respondeu: "Ele era. Não acho mais, porque ele não consegue mais sorrir." Esse diálogo ilustra a confiança construída ao longo do processo e a disposição da mãe para participar ativamente das decisões sobre o filho.

Ao término do período documentado, o paciente permanecia internado em cuidados paliativos, sob equipe multiprofissional (pediatras, geneticista, enfermagem, nutricionista e fisioterapeuta). O pai esteve ausente do cuidado. A irmã de 10 anos, aparentemente hígida, era fonte de preocupação materna quanto ao suporte emocional, dado que a mãe concentrava sua atenção no paciente. Posteriormente, a equipe soube do óbito, ocorrido após o período de seguimento; data e circunstâncias precisas não puderam ser recuperadas.

Discussão

Este relato foi elaborado conforme a diretriz CARE (CAse REport).[6] O *checklist* CARE preenchido consta como documento suplementar e a Tabela 1 apresenta a linha do tempo clínica, atendendo ao item 7.

A LDM infantil tardia enquadra-se no Grupo 3 das condições elegíveis para CPP — doenças progressivas sem opção curativa desde o diagnóstico.[5] O reconhecimento

Tabela 1

Linha do tempo dos principais eventos clínicos, intervenções e desfechos (diretriz CARE).

Idade/Data	Evento clínico	Intervenção/Conduta	Resultado/Desfecho
Nascimento	Parto cesárea a termo (38 sem 1 d), Apgar 8/9, 3.670 g	Triagem neonatal	Sem alterações
3–12 meses	DNPM adequado: marcha sem apoio aos 12 meses	Puericultura de rotina	Desenvolvimento preservado
~14 meses	Pneumonia comunitária seguida de início de espasmos tônicos em extensão, recorrentes	Encaminhamento a hospital público de referência	Internação para investigação
~14–18 meses (4 meses de internação)	Investigação diagnóstica	EEG, ressonância magnética, coleta de exoma	EEG com atividade paroxística; RM com leucoencefalopatia difusa; regressão psicomotora progressiva
~18 meses	Confirmação diagnóstica de LDM infantil tardia (exoma, 70 dias após coleta)	Alta com clonazepam, valproato de sódio e baclofeno; encaminhamento ambulatorial	Consulta em genética não agendada por falha logística do serviço
~18–27 meses (cuidado domiciliar)	Perda progressiva de fala e deambulação; evolução para disfagia e broncoaspiração recorrente	Manejo sintomático domiciliar exclusivo	Desnutrição grave
~27 meses	Reinternação por desnutrição	Sondagem nasogástrica seguida de gastrostomia cirúrgica	Estabilização nutricional e alta
~28–29 meses	Pneumonia nosocomial com insuficiência respiratória aguda	Ventilação não invasiva, transferência para UTI pediátrica, traqueostomia, antibioticoterapia, antifúngico	Estabilização e alta para enfermaria
Internações subsequentes	Lesão por pressão sacral; infecções bacterianas e fúngicas recorrentes; primeira abordagem de cuidados paliativos	Antibioticoterapia, curativo tópico, equipe multiprofissional	Mãe recusa limitação terapêutica nessa ocasião
Última internação documentada (3 anos e 11 meses)	Fase terminal: crises convulsivas quase diárias, desconforto respiratório, lesão por pressão sacral	Morfina IV contínua (30 mcg/kg/h), gabapentina, baclofeno; segunda abordagem paliativa	Mãe aceita cuidados paliativos; decisões de não reanimação e não transferência para UTI registradas em prontuário

DNPM= desenvolvimento neuropsicomotor; EEG= eletroencefalograma; RM= ressonância magnética; LDM= leucodistrofia metacromática; IV= intravenosa; UTI= unidade de terapia intensiva.

dessa categoria tem implicação clínica direta: a integração formal dos CPP deve ocorrer já na confirmação diagnóstica, em modelo precoce concomitante ao manejo sintomático ativo — superior ao modelo tradicional, restrito à fase terminal, em qualidade de vida, controle de sintomas e suporte familiar.[7]

Existem terapias modificadoras de doença para a LDM, mas sua aplicabilidade depende criticamente do estágio. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas oferece benefício limitado, dependente da forma e do estágio, melhor nas variantes de início mais tardio em fase pré-sintomática.[8] A terapia gênica com atidarsagene autotemcel (arsa-cel) — aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (2020) e pela U.S. *Food and Drug Administration* (2024) para variantes precoces — preserva funções motora e cognitiva e a mielinização.[9,10] Ambas dependem da janela pré-sintomática, inviável neste caso, cujo diagnóstico ocorreu após a regressão psicomotora instalada. Tal limitação reforça os CPP como estratégia central e a relevância da triagem neonatal para a detecção pré-sintomática, ainda não incorporada ao Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Três marcos clínicos indicavam a necessidade de integração paliativa formal e foram progressivamente negligenciados: (i) a confirmação genética pelo exoma, estabelecendo o diagnóstico de doença neurodegenerativa progressiva e fatal; (ii) a perda irreversível da fala e da deambulação já na internação diagnóstica, indicando a velocidade da deterioração neurológica; e (iii) a disfagia com broncoaspiração no cuidado domiciliar, sinalizando comprometimento bulbar avançado e risco iminente de complicações respiratórias. Cada marco, isoladamente, constitui gatilho reconhecido para discussão estruturada de objetivos de cuidado.[11]

O manejo farmacológico seguiu as recomendações atuais. A analgesia seguiu a abordagem em duas etapas da Organização Mundial da Saúde para dor pediátrica, que recomenda evitar opioides fracos — codeína e tramadol — e, quando os não opioides forem insuficientes, iniciar diretamente opioides fortes em baixas doses.[12] Nesse contexto, utilizou-se morfina em infusão contínua em baixa dose (30 mcg/kg/h) para dor refratária. A gabapentina foi empregada como adjuvante analgésico, categoria distinta da escada de analgesia propriamente dita. O esquema combinado — clonazepam e fenitoína como anticonvulsivantes e baclofeno como relaxante muscular — controlou as crises e a espasticidade, características da fase avançada da LDM.[2]

A comunicação com a família seguiu padrão bem descrito em CPP pediátrico: recusa inicial e aceitação progressiva após a construção de vínculo com a equipe paliativista. A mãe, cuidadora exclusiva após o afastamento paterno, inicialmente rejeitou qualquer limitação terapêutica — resposta esperada diante do luto antecipatório e do estigma de abandono associado ao paliativismo. A aceitação foi construída por diálogos centrados na percepção materna sobre a qualidade de vida do filho, exemplificada pela pergunta sobre sua felicidade — técnica que explicita os valores da família e viabiliza a decisão compartilhada.[11]

A não transferência para UTI e a não reanimação em parada cardiorrespiratória — pactuadas com a mãe e registradas em prontuário — concretizam os princípios do CPP: conforto, dignidade, autonomia familiar e limitação de intervenções fúteis em contexto de irreversibilidade.

A lesão por pressão sacral, além de complicação da imobilidade, deve ser interpretada como indicador de fase terminal em crianças acamadas com doença progressiva, sinalizando a necessidade de intensificar os cuidados de conforto, o reposicionamento frequente, o curativo tópico e a reavaliação dos objetivos terapêuticos.

Fatores contextuais modularam a trajetória. A oferta de cuidados paliativos no SUS permaneceu, por décadas, heterogênea e dependente de iniciativas institucionais, atrasando o acesso formal neste caso.[4] Em maio de 2024, a Portaria GM/MS n.º 3.681 instituiu a Política Nacional de Cuidados Paliativos no SUS,[13] marco que pode favorecer a integração precoce, embora a efetivação dependa de habilitação local. A sobrecarga materna — ampliada pelo afastamento paterno e pela ausência de rede de apoio — e o impacto sobre a irmã de 10 anos reforçam a necessidade de estender o cuidado à unidade familiar.[11,14]

O relato tem limitações inerentes ao desenho: estudo de centro único; a perspectiva do paciente foi inacessível pela idade e pelo estágio terminal, sendo a mãe a principal fonte de dados subjetivos. Não foi possível obter seguimento após a internação documentada nem comparar a evolução com outros casos. Como pontos fortes, destacam-se a confirmação diagnóstica por exoma, a documentação detalhada conforme a diretriz CARE e o registro da perspectiva familiar.

O consentimento livre e esclarecido para publicação deste relato de caso, incluindo dados clínicos, imagens e trajetória assistencial, foi obtido por escrito da mãe do paciente, na qualidade de responsável legal, conforme aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FCMS/PUC-SP. Parecer n.º 7.929.648, CAAE: 92246125.0.0000.5373. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado está disponível para os editores mediante solicitação, respeitadas as salvaguardas de privacidade previstas na Resolução CNS 466/2012 e na Lei Geral de Proteção de Dados (Lei n.º 13.709/2018).

Lições clínicas

Cinco aprendizados aplicam-se à prática pediátrica: (i) toda criança com doença neurodegenerativa progressiva

sem tratamento curativo — como a LDM infantil tardia — deve ter os CPP integrados ao plano assistencial desde o diagnóstico, não apenas na fase terminal; (ii) a resistência familiar inicial é previsível e não contraindica a abordagem paliativa, constituindo oportunidade de construção de vínculo terapêutico; (iii) diante de regressão psicomotora, disfagia ou comprometimento bulbar, a discussão sobre vias alternativas de alimentação, suporte respiratório e diretivas de cuidado deve anteceder a deterioração aguda; (iv) o manejo analgésico segue a abordagem em duas etapas da OMS, passando diretamente de não opioides a opioides fortes em baixas doses; e (v) a lesão por pressão em criança acamada com doença progressiva sinaliza fase terminal, exigindo intensificação dos cuidados de conforto e reavaliação dos objetivos terapêuticos.

Conclusão

Este relato evidencia a trajetória de uma criança com LDM infantil tardia e os desafios de integração dos CPP. A identificação sequencial de marcos clínicos — três marcos decisórios (confirmação genética, regressão psicomotora e disfagia com broncoaspiração) e a lesão por pressão sacral como indicador de fase terminal — orientou a discussão de objetivos de cuidado, o manejo farmacológico e as decisões compartilhadas com a família.

A abordagem multiprofissional, centrada no paciente e na família, mostrou-se efetiva no controle sintomático e na construção de decisões de fim de vida com autonomia e serenidade. O caso reforça a pertinência de integrar os CPP no SUS desde o diagnóstico de doenças progressivas incuráveis, estruturando o cuidado paliativo como extensão do vínculo terapêutico — não como sua interrupção — e contemplando a unidade familiar no plano assistencial.

Disponibilidade de dados

Os dados que suportam os achados deste relato de caso estão disponíveis mediante solicitação à autora correspondente, sujeito à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de origem, em conformidade com a Resolução CNS 466/2012. Os dados não estão disponíveis publicamente em razão de restrições éticas relativas à privacidade do paciente e de sua família.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores declaram o uso de ferramenta de inteligência artificial assistiva (*Claude, Anthropic*) restrito a tarefas de apoio editorial — organização estrutural do manuscrito conforme diretriz CARE, verificação de consistência interna entre seções, formatação da linha do tempo e revisão linguística. Todo o conteúdo científico — concepção do relato, anamnese, descrição clínica, raciocínio diagnóstico e terapêutico, discussão, lições clínicas e conclusões — foi integralmente elaborado pelos autores, que revisaram criticamente todo o material produzido com auxílio da ferramenta e assumem responsabilidade integral pelo conteúdo do manuscrito, conforme recomendações do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, 2024).

Contribuição dos autores

Cavalcanti VB, Pereira VHN, Guimarães MR e Barbosa AC contribuíram igualmente nas seguintes funções, conforme a taxonomia *CRediT* (*Contributor Roles Taxonomy*): conceitualização, curadoria de dados, investigação (revisão de prontuários físico e digital, exames laboratoriais e de imagem, e entrevista com a responsável legal), metodologia, redação do rascunho original, redação – revisão e edição, validação e visualização dos dados. Pardo de Alexandre IMCG atuou na supervisão acadêmica e clínica do projeto. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, Kameli R, Nilipour Y, Heidari M, *et al*. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. Expert Rev Neurother. 2020; 20 (1): 65-84. doi: 10.1080/14737175.2020.1699060.

2. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, *et al*., editors. GeneReviews® [*Internet*]. Seattle (WA): University of Washington; 1993. [acesso em 2023 Dec 5]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/

3. Udupa P, Ghosh DK. Implementation of exome sequencing to identify rare genetic diseases. Methods Mol Biol. 2024; 2719: 79-98. doi: 10.1007/978-1-0716-3461-5_5.

4. Paiva CF, Santos TCF, Costa LDMC, Almeida Filho AJD. Trajetória dos cuidados paliativos no mundo e no Brasil. In: Peres MAA, Padilha MI, organizadoras. Potencial interdisciplinar da enfermagem: histórias para refletir sobre o tempo presente. Brasília (DF): Editora ABEn; 2022. p. 41-9.

5. Fondazione Maruzza Lefebvre D'Ovidio Onlus. Cuidados paliativos para recém-nascidos, crianças e jovens. Rome: Fondazione Maruzza Lefebvre D'Ovidio Onlus; 2009.

6. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, *et al*. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. J Clin Epidemiol. 2017; 89: 218-235. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.

7. D'Alessandro MPS, Barbosa LC, Anagusko SS, Maiello APMV, Conrado CM, Pires CT, Forte DN, editores. Manual de cuidados paliativos. 2ª. ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; Ministério da Saúde; 2023. [acesso em 2026 Abr 5]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2023/manual-de-cuidados-paliativos-2a-edicao/view

8. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, *et al*. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 94. doi: 10.1186/s13023-015-0313-y.

9. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, *et al*. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. Lancet. 2022; 399 (10322): 372-83. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1.

10. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, *et al*. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. Lancet. 2016; 388 (10043): 476-87. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30374-9.

11. Kolmar A, Hueckel RM, Kamal A, Dickerman M. Top ten tips palliative care clinicians should know about caring for children in neonatal and pediatric intensive care units. J Palliat Med. 2019; 22 (9): 1149-53. doi: 10.1089/jpm.2019.0378.

12. World Health Organization (WHO). WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: WHO; 2012. [acesso em 2026 Abr 5]. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/44540

13. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM/MS n.º 3.681, de 7 de maio de 2024. Institui a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP), no âmbito do Sistema Único de Saúde, por meio da alteração da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 2, de 28 de setembro de 2017. Brasília (DF): DOU 22 maio 2024. [acesso em 2026 Abr 5]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2024/prt3681_22_05_2024.html

14. Harrington M, Whalley D, Twiss J, Rushton R, Martin S, Huynh L, *et al*. Insights into the natural history of metachromatic leukodystrophy from interviews with caregivers. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14 (1): 89. doi: 10.1186/s13023-019-1060-2.

Recebido em 2 de Junho de 2026
Versão final apresentada em 11 de Junho de 2026
Aprovado em 15 de Junho de 2026

Editor Associado: Melania Amorim