

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas Atrofia Muscular
Espinhal 5q Tipo 1

Agosto /2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.



A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como constituir ou alterar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia ou de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante provocada pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu, na CONITEC, uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDTs vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e do escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento para contribuição de toda a sociedade, por meio de consulta pública pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, pelos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, além da atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por 13 membros, um representante de cada secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT para Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1 foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 80ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 80ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de agosto de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPO 1

1 – INTRODUÇÃO: DEFINIÇÃO, CONTEXTO E FINALIDADE

As Atrofias Musculares Espinhais (AME) são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de AME estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A AME 5q é a forma mais comum entre esse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico. A AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica, apresentando uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos em estudos realizados fora do Brasil (ARNOLD et al., 2015; VERHAART et al., 2017).

A AME 5q é causada por alterações no *locus* do gene de sobrevivência do neurônio motor, localizado na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5. O *locus* é constituído por dois genes parálogos (classe particular de homólogos resultantes da duplicação genômica): o gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), localizado na região centromérica. Os genes SMN1 e SMN2 são responsáveis pela síntese da Proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN), fundamental para a manutenção dos neurônios motores. A ocorrência de deleções, duplicações e conversões envolvendo esses genes constitui o principal mecanismo molecular associado a AME 5q (ARAÚJO et al., 2005; BAIONI et al., 2010; FAROOQ et al., 2013; PECHMANN et al., 2017)

Na AME 5q, ambas as cópias do éxon 7 do gene SMN1 estão ausentes em cerca de 95% dos pacientes afetados. Nos 5% restantes dos pacientes com AME 5q, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, mutação de ponto em homozigose em casos de consanguinidade. O gene parálogo SMN2 revela uma constituição similar ao SMN1, contudo as sequências genômicas de SMN2 diferem principalmente em uma base nucleotídica - C (citosina) por T (timina) na posição 6 do éxon 7. Enquanto o SMN1 expressa altos níveis de SMN de comprimento total e funcional, o SMN2 produz baixos níveis de transcrição de SMN de comprimento total (aproximadamente 10% dos transcritos) e uma abundância de uma isoforma processada (SMN Δ 7) que não inclui o éxon 7 e codifica de forma instável a SMN, que é rapidamente degradada. É importante



ressaltar que a perda completa de SMN é uma condição letal e que a SMA é causada por baixos níveis de SMN - não sua ausência total. É por isso que não foram identificados pacientes com AME, que são nulos tanto para a SMN1 quanto para a SMN2 (SUMNER, 2007; BAIONI et al., 2010; COADY & LORSON, 2001; HAN et al., 2012; FINKEL et al., 2017; PECHMANN et al., 2017).

A alteração bialélica do gene SMN é a situação em que a doença se expressa, sendo que o número de cópias do gene SMN2, que pode variar de zero a oito, é o principal determinante da gravidade da doença (RUSSMAN, 2007). Contudo, essa relação não pode ser considerada determinante, pois os níveis de proteína SMN nos tecidos periféricos, como sangue e fibroblastos, variam e nem sempre se correlacionam com o número de cópias de SMN2 e com os níveis de RNA mensageiro (CRAWFORD et al., 2012; WADMAN et al., 2016). Ademais, pacientes com o mesmo número de cópias de SMN2 podem apresentar fenótipos muito diferentes, o que sugere o envolvimento de outros mecanismos relacionados à manifestação clínica e gravidade da AME 5q. (HOSSEINIBARKOOIE et al., 2016; OPREA et al., 2008; RIESSLAND et al., 2017; SHORROCK et al., 2018; GROEN et al., 2018).

No Sistema Nervoso Central (SNC), os neurônios motores inferiores, localizados no corno anterior da medula espinhal, são os principais alvos da doença. A falta da proteína SMN resulta em degeneração e perda progressiva da função desses neurônios, deixando os neurônios sensoriais intactos. Essa degeneração resulta em fraqueza, hiporreflexia e atrofia simétrica progressiva com predomínio dos músculos voluntários proximais de membros inferiores, superiores, e, durante a progressão da doença, pode afetar os músculos axiais, da respiração e bulbares que, por sua vez, pode gerar falha respiratória e morte (DUBOWITZ, 1999; CRAWFORD, 1996; WANG et al., 2007; BAIONI et al., 2010).

A doença apresenta um padrão clínico similar ao miopático, com maior envolvimento dos músculos proximais do que distais, dos membros inferiores do que os superiores, e estes últimos são mais afetados que os músculos da face e diafragma, ou seja, a fraqueza e atrofia muscular não apresentam uma distribuição homogênea (WANG et al., 2007; SUMNER, 2007; BAIONI et al., 2010).

Os indivíduos portadores de AME 5q tipo 1B/C, com diagnóstico genético confirmatório, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente(24 horas/dia), são a população-alvo destas recomendações. As recomendações referentes ao uso de nusinersena são aplicáveis a pacientes com AME 5q tipo 1B/C; contudo, algumas



recomendações não farmacológicas também podem se estender a pacientes com outros tipos de AME 5q.

1.1 Classificação da AME

A classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos (BAIONI et al., 2010; KOLB & KISSEL, 2015).

AME 5q tipo 1, alvo deste PCDT, tem início precoce, é a mais grave e também a mais comum, com 58% dos casos (LEFEBVRE et al., 1995). Os pacientes apresentam hipotonia, controle insuficiente da cabeça, redução de reflexos ou arreflexia antes dos 6 meses de idade. Apresentam hipotonia profunda e geralmente nunca são capazes de se sentar sem auxílio. A fraqueza dos músculos intercostais é evidenciada através da observação de um padrão de respiração paradoxal do tipo abdominal, com a relativa preservação do diafragma, geralmente evoluindo para uma insuficiência respiratória antes dos 2 anos de vida. Fraqueza na deglutição e fasciculações de língua estão frequentemente presentes e à medida que a língua e os músculos faríngeos se enfraquecem, esses pacientes correm risco de aspiração. Apesar de todos estes sintomas, a cognição é normal (KOLB & KISSEL, 2015). A AME 5q tipo 1 pode ser dividida em 1a, 1b e 1c. Indivíduos com AME 5q tipo 1a, também denominada AME 5q tipo 0, apresentam apenas uma cópia do gene *SMN2* e nenhum marco de desenvolvimento. A doença tem início pré-natal, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento, ao exame físico revelam arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas articulares, evoluindo para óbito neonatal precoce (BACH et al., 2003; KOLB & KISSEL, 2015). A AME tipo 1b apresenta duas cópias do gene *SMN2*, com início antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico pobre ou ausente, problemas respiratórios e alimentares, geralmente evoluindo para o óbito no segundo ou terceiro ano de vida. Pacientes com AME tipo 1c apresentam usualmente três cópias do gene, com aparecimento depois dos 3 meses, apresentam controle cefálico, problemas respiratórios e alimentares atingindo um *plateau* nos primeiros 2 anos (TALBOT & TIZZANO, 2017; KOLB & KISSEL, 2015; WADMAN et al, 2017).

A AME 5q tipo 2 corresponde a 29% dos casos, o tipo 3 afeta cerca de 13% dos portadores da mutação, enquanto o tipo 4 atinge menos de 5% dos pacientes. De uma forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de *SMN2*, com início dos sintomas após os 6 meses de vida. Nesses subtipos, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta, com expectativa de vida variável entre os tipos. O alcance de marcos motores é bem distinto entre as classificações, sendo que o tipo 2 apresenta pior função motora e o tipo 4 o melhor



desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados (FAROOQ et al., 2013; ARNOLD et al., 2015; KOLB & KISSEL, 2015; WADMAN et al., 2017). As características dos subtipos da AME 5q estão sintetizadas no quadro 1.

Quadro 1: Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q

Subtipo de AME 5q	Proporção	Idade de início	Expectativa de vida
AME tipo I	58%	0-6 meses	< 2 anos
AME tipo II	29%	7-18 meses	> 2 anos e < 18 anos
AME tipo III	13%	> 18 meses	Normal
AME tipo IV	-	Adultos	Normal

2 – CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

G12.0 - Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman)

3 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.1 - Critérios de Inclusão

Estão contemplados neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) crianças, de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q. O paciente elegível ao tratamento com nusinersena deverá apresentar a AME 5q tipo 1B/C, além de cumprir os critérios abaixo, de acordo com sua situação:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, diagnóstico genético confirmatório de AME 5q e presença de até três cópias de SMN2.
- Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q, presença de até três cópias de SMN2 e início dos sintomas até o sexto mês de vida.

Adicionalmente, independente da manifestação de sintomas, o paciente elegível deverá apresentar capacidade de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia, medindo, pelo menos, o terceiro percentil de peso corporal para a idade, além de estar com as imunizações de rotina em dia.



3.2 - Critérios de Exclusão

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias (FINKEL et al, 2017; BERTINI et al, 2005);
- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo 1A ou 0, ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento;
- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos 2, 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os seis meses de idade e controle cefálico presente;
- História de doença cerebral ou da medula espinhal que prejudique a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
- Presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado.

4 - METODOLOGIA DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS

A elaboração deste PCDT seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas Diretrizes Metodológicas Elaboração de Diretrizes Clínicas (BRASIL, 2016). Adotando a metodologia preconizada pelo manual de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), foi realizada uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em pacientes com AME 5q (BRASIL, 2018).

Para a avaliação da qualidade da evidência disponível na literatura, foi utilizado o sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), que classifica a qualidade da evidência ou o grau de certeza desta em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto) (SCHUNEMANN et al., 2014). Foram elaboradas tabelas com a sumarização das evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro, 2017). A partir disso, foram elaboradas as recomendações, a favor ou contra, para a intervenção. A descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no Apêndice 1 (seção “Metodologia para elaboração desta diretriz”).



5 – DIAGNÓSTICO

5.1. Suspeita clínica e condutas diagnósticas

Em pacientes sintomáticos, a suspeita clínica é ocasionada por crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular (WANG et al., 2007). A fraqueza é progressiva, geralmente simétrica e mais proximal que distal, com predomínio nos membros inferiores, sensibilidade preservada e reflexos tendinosos ausentes ou diminuídos, com fasciculações presentes (preservação da mímica facial e interação com o examinador, isto é, acompanhamento com olhar e sorrir). Clinicamente, nota-se também fraqueza dos músculos intercostais, tórax em forma de sino e padrão respiratório paradoxal. A gravidade da fraqueza geralmente se correlaciona com a idade de início das manifestações clínicas e, portanto, quanto mais precoce ocorre o início dos sinais e sintomas, mais rápido deve ser o diagnóstico (MERCURI et al., 2018).

Em pacientes pré-sintomáticos, a suspeita clínica é ocasionada por histórico familiar, em pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME, recomendando-se o diagnóstico genético logo após o nascimento do segundo filho.

Como a AME 5q é uma doença genética, causada pela ausência homozigótica do éxon 7 e, eventualmente, do éxon 8 do gene SMN1, seu diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares (LEFEBVRE et al., 1995; WIRTH et al., 2000; ARKBLAD et al., 2009). De uma forma geral, não há necessidade de realização de biópsia muscular, eletromiografia ou mensuração dos níveis séricos de creatinoquinase (CK). O padrão ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando MLPA (do inglês, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ouq PCR (do inglês, *quantitative polymerase chain reaction*). A ausência das duas cópias completas de SMN1 (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA, confirmará o diagnóstico da AME 5q. Já 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 completo do exoma para confirmar o diagnóstico da AME 5q (ARKBLAD et al., 2009; FENG et al., 2017; MERCURI et al., 2018).

Para definir a classificação fenotípica da AME, alguns outros aspectos devem ser observados. A maioria dos pacientes com AME 5q tipo 1 apresentam duas cópias do gene SMN2 e esse é um importante fator de classificação da AME 5q, porém, isoladamente, não define o fenótipo (FELDKOTTER et al., 2002; WIRTH et al., 2006). Além das cópias de SMN2, a idade no início da doença, função motora e respiratória devem ser avaliados (TALBOT

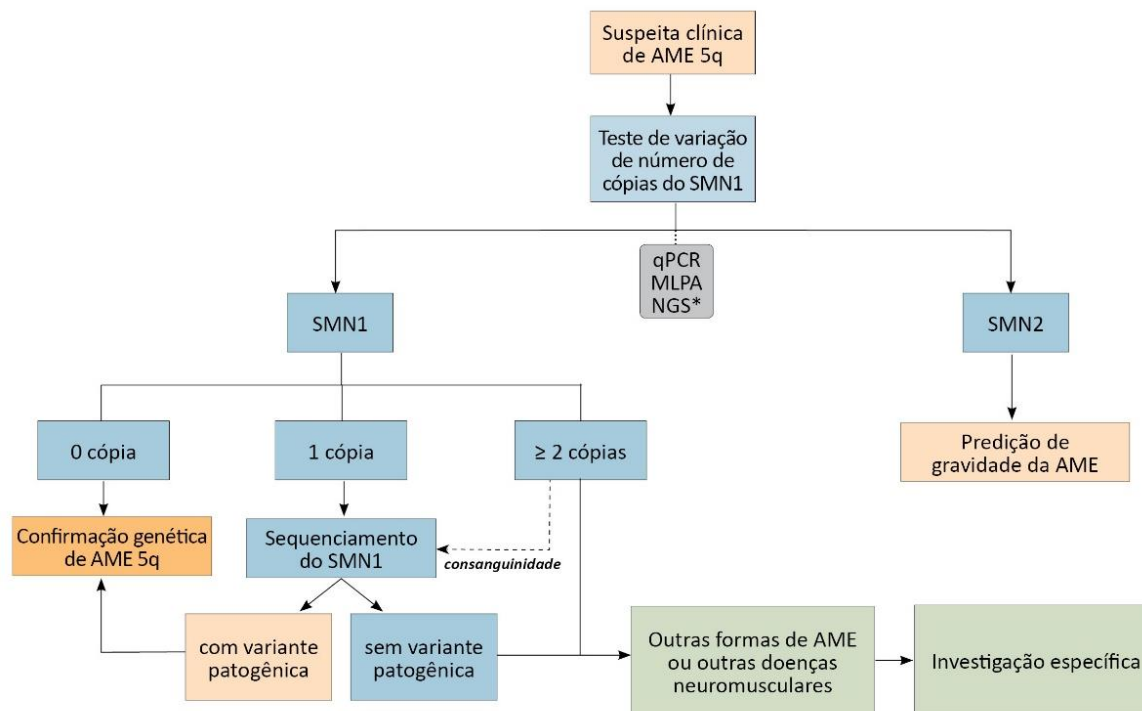


&TIZZANO, 2017) (quadro 1). As recomendações diagnósticas estão sintetizadas no algoritmo abaixo (figura 1).

Quadro 2: Características dos subtipos de AME 5q tipo 1

Tipo de AME 5q	Início da doença	Marco do desenvolvimento atingido	Evolução	Número de cópias de SMN2
1A	Pré-natal	Nenhum	Morte em semanas	1
1B/C	< 6 meses	Controle cefálico pobre ou ausente	Hipotonia grave e precoce, problemas respiratórios e alimentares com declínio progressivo, expectativa de vida de até 24 meses.	2 a 3

Figura 1: Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q



*MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; qPCR, PCR quantitativo; NGS, sequenciamento de nova geração.
Adaptado de: Finkel et al. NeuromusculDisord. 2018;28(3):197-207.



6 - ABORDAGEM TERAPÊUTICA

6.1 - Tratamento não farmacológico

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os tratamentos paliativos são fundamentais, por auxiliar no aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes. Estudos da história natural da doença comprovam que houve aumento considerável da expectativa e qualidade de vida dos indivíduos com AME 5q tipo I a partir da disponibilidade de tecnologias de cuidado desses pacientes (MERCURI et al.,2012; OSKOUI et al.,2007).

Uma abordagem multidisciplinar é o elemento-chave no cuidado de pacientes com atrofia muscular espinhal. A AME é um transtorno complexo envolvendo diferentes aspectos do cuidado e profissionais de saúde. O tratamento desses pacientes abrange os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos.

Suporte Nutricional

O suporte nutricional se faz necessário, uma vez que as crianças com AME 5q perdem ou não desenvolvem a capacidade de se alimentarem por via oral. Também podem apresentar vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo diretamente relacionado à morbimortalidade desses pacientes, por estar associado à aspiração silenciosa e, conseqüentemente, pneumonia. Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, podem apresentar constipações graves (WANG et al., 2007).

Os pacientes com AME 5q tipo I apresentam fraqueza muscular mastigatória, dificuldades de abrir a boca, pouco controle da cabeça, disfagia e problemas respiratórios que podem culminar na ingestão calórica reduzida e aspiração de alimentos. O controle nutricional e digestivo é destinado principalmente para resolver problemas relacionados à deglutição, disfunção gastrointestinal e suplementação alimentar ou controle de peso. É necessário monitorar sinais e sintomas, como refluxo gastroesofágico, constipação, retardo do esvaziamento gástrico e vômitos. Recomenda-se que o monitoramento nutricional envolva não apenas o controle de peso, mas também a ingestão de líquidos, macronutrientes e micronutrientes, especialmente a ingestão de cálcio e vitamina D para a saúde óssea (MERCURI et al., 2018).

Cuidados Respiratórios

Recomenda-se a avaliação respiratória contínua, pois os pacientes com AME 5q tipo 1 apresentam um diafragma relativamente forte e músculos intercostais fracos e, somado com a



dificuldade de tossir e eliminar o muco, pode resultar em hipoventilação (agravada durante o sono), atelectasia, depuração deficiente das secreções das vias aéreas e infecções recorrentes (FINKEL et al., 2018; SCHROTH, 2009).

A fisioterapia respiratória é importante para o cuidado dos pacientes AME 5q tipo 1. Além disso, recomenda-se o uso de medidas para a remoção de muco e secreções aéreas. Em certos casos, indica-se o uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) positiva ou a ventilação mecânica invasiva. A VNI é recomendada para pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. No entanto, o uso de VNI deve ser feita com cautela, pois contribui para a hipotonia dos músculos respiratórios e aumento de muco. Ademais, o uso por mais de 16 horas contribui para irritação e hipoplasia das mucosas aéreas (FINKEL et al., 2018; SCHROTH, 2009).

A ventilação invasiva, normalmente com uso de cânula de traqueostomia, é uma opção para os pacientes em que a VNI não é efetiva. Essa decisão deve ser tomada considerando o estado clínico, prognóstico e qualidade de vida, baseada em uma discussão com a família. Em casos de asma, pode-se empregar broncodilatadores inalatórios (FINKEL et al., 2018).

Cuidados Ortopédicos

As condutas ortopédicas são destinadas à manutenção do movimento, prevenção e tratamento de fraturas, contraturas, deformidades pélvicas, torácicas, coluna vertebral e membros inferiores. A escoliose é muito prevalente em pacientes com AME, assim como cifose torácica e deformidades no tórax. Para aqueles que não se sentam, as condutas dependem da estabilidade respiratória e digestiva/nutricional. A fisioterapia contínua e terapia ocupacional são recomendadas de modo a diminuir a progressão da contratura e melhorar a amplitude do movimento (MERCURI et al., 2018; HAAKER & FUJAK, 2013).

Outros cuidados e condutas

A AME 5q é primariamente uma doença do neurônio motor, mas a expressão deficiente da proteína SMN pode acontecer em todas as células durante o desenvolvimento fetal e pós-natal. Embora o envolvimento de outros tecidos possa ter implicações nas abordagens terapêuticas, apenas uma parte dos pacientes com AME 5q apresenta acometimento de outros órgãos (FINKEL et al., 2018).

Como a administração intratecal de nusinersena atinge principalmente os neurônios motores, há dúvidas quanto à disfunções pela deficiência da proteína SMN em outros sítios



anatômicos como o sistema cardiovascular. Recomenda-se que os pacientes tratados com nusinersena sejam monitorados de forma integral, considerando-se os demais sistemas orgânicos.

6.2 - Tratamento farmacológico

Até o momento, os tratamentos farmacológicos são escassos. Atualmente, os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA. A classe dos oligonucleotídeos antissentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que surgiu recentemente e que tem o RNAm como alvo principal.

Nusinersena

O nusinersena é um oligonucleotídeo antissentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se, de maneira antissentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Portanto por ligação perfeita a região intrônica 7, o nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o exon 7 do RNAm de SMN2. A retenção do exon 7 no RNAm de SMN2, permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, proteína SMN (SPINRAZA, 2019).

Dados obtidos através de autópsias de pacientes (n = 3) com AME mostraram que o nusinersena administrado por via intratecal é amplamente distribuído ao longo do Sistema Nervoso Central (SNC), atingindo concentrações terapêuticas nos tecidos alvo (medula espinhal). A farmacocinética das doses administradas por via intratecal foi determinada em pacientes pediátricos diagnosticados com AME (SPINRAZA, 2019).

A concentração média no líquido cefalorraquidiano (LCR) do nusinersena foi aproximadamente 1,4 a 3 vezes, após múltiplas doses de indução e manutenção, atingindo o estado estacionário em aproximadamente 24 meses. Nenhum acúmulo adicional nos tecidos do SNC ou no LCR é esperado com doses adicionais após atingir o estado estacionário. Após administração IT, as concentrações plasmáticas do nusinersena foram relativamente baixas quando comparadas com a concentração observada no LCR (SPINRAZA, 2019).



O nusinersena é metabolizado lentamente pela via da hidrólise mediada por exonucleases e não é um substrato, inibidor ou indutor do complexo enzimático citocromo P450 (CYP450). A meia-vida de eliminação terminal no LCR foi estimada em 135 a 177 dias. A provável via de eliminação é por excreção urinária do nusinersena e seus respectivos metabólitos (SPINRAZA, 2019).

7 - FÁRMACO E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Fármaco

- Nusinersena: 2,4 mg/mL solução injetável - Frasco-ampola (5 mL)

Esquema de Administração

O tratamento deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência em punções lombares. O nusinersena é indicado para uso intratecal por punção lombar. Técnicas assépticas devem ser utilizadas durante a preparação e administração do nusinersena (SPINRAZA, 2019).

- Fase inicial: Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de nusinersena administrado por via intratecal a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento, a critério médico.
- Fase de manutenção: 12 mg de nusinersena administrado por via intratecal a cada quatro meses.

É importante ressaltar que o ajuste de dose não está previsto neste PCDT, visto que não foram identificadas evidências sobre eficácia, efetividade ou segurança de regimes posológicos diferentes do preconizado em bula.

Precauções

Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária, avaliação de proteínas da coagulação e teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em elevada concentração, uma avaliação clínica



adicional deve ser considerada. O medicamento não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, e com idades superiores a 65 anos (SPINRAZA, 2019).

Eventos Adversos

Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômito, dor nas costas. Foram observadas reações adversas associadas à administração de nusinersena por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram consistentes aos já esperados, relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, no contexto pós-comercialização, foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves (SPINRAZA, 2019).

8 – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, sugere-se a sua manutenção por toda a vida do paciente.

Para fins deste PCDT, recomenda-se a interrupção do medicamento nas seguintes situações:

1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias;
2. Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que prejudique a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
3. Implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central;
4. Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;
5. Pais e/ou responsáveis pelo paciente, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua adesão, optarem por não mais submeterem a criança ao tratamento.

Casos de insuficiência respiratória que demandem suporte ventilatório contínuo não serão considerados como critério de interrupção do tratamento, desde que a causa primária da insuficiência não esteja relacionada a AME 5q tipo 1.



Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais e/ou responsáveis.

9 – ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DA TECNOLOGIA

O acompanhamento do uso da tecnologia (medicamento nusinersena) por pacientes com AME 5q tipo 1 será realizado com o objetivo de avaliar os benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes em termos de efetividade clínica e segurança, e em conformidade com as Diretrizes Nacionais para Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde do SUS. A avaliação da efetividade e segurança no âmbito do SUS está vinculada ao deferimento da solicitação e autorização do fornecimento do nusinersena no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Antes do início do tratamento, serão avaliados dados sociodemográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem resultados de exames laboratoriais. A efetividade e segurança do tratamento serão avaliadas periodicamente, por meio de medidas de função motora, cardiorrespiratória, gastrointestinal e nutricional, além de questionário clínico (Apêndice 2) e avaliação do perfil de eventos adversos (tabela 1). Estes exames e questionários deverão ser incluídos no processo do paciente, observando a periodicidade de relato dos dados conforme tabela 1.

Benefícios produzidos em termos de efetividade clínica:

- Independência de ventilação mecânica permanente, definida como <24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período de tratamento, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipo 1;
- Independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e
- Melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante:
 - Melhora definida como aumento de ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria do HINE-2 (ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar) e ter mais categorias com melhora do que piora; ou



- Estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HINE-2 ou CHOP INTEND, em relação à linha de base, durante todo o período de tratamento.

Evento de segurança clínica a ser medido:

- Ausência de infecção das meninges após início do tratamento com nusinersena.

Além destes resultados de efetividade e segurança do nusinersena a serem medidos para avaliar os benefícios para os pacientes, deve ser utilizado o questionário para avaliação da História Clínica Recente.

Ao médico assistente cabe definir outros exames clínicos de acompanhamento em períodos diferenciados, de acordo com a sua prática clínica, para melhor assistência do paciente.

Tabela 1: Esquema de avaliações para monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipo 1 em tratamento com nusinersena.

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 6 meses
Exame genético confirmatório (qPCR ou MLPA)	x	
Situação vacinal de acordo com o calendário vacinal vigente no SUS	x	
Função respiratória		
Saturação de O2	x	x
Condição nutricional		
Peso	x	x
Medidas antropométricas	x	x
Função motora		
CHOP-INTEND	x	x
HINE-2	x	x
Questionário Clínico	x	x



10 - GESTÃO E CONTROLE

A AME 5q Tipo 1 é uma doença que necessita de cuidado clínico e terapêutico especializado e, por isso, o portador da doença deve ser atendido e acompanhado por um corpo técnico treinado (com serviços mínimos de neurologia e/ou neurologia infantil, pediatria, nutricional e fisioterápico) e especializado para tal, em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares.

O nusinersena é um medicamento novo – sintético – indicado para uso intratecal por punção lombar, que deve ser administrado por profissional médico, com experiência, utilizando técnicas assépticas durante a sua preparação e administração. De acordo com a Portaria MS nº 24 de 24 de abril de 2019, o uso está condicionado ao (BRASIL, 2019):

1. Atendimento a este Protocolo de uso;
2. Atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência determinados pelo Ministério da Saúde, com avaliação da efetividade clínica;
3. Registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional de informática do SUS;
4. Reavaliação da incorporação em 3 anos pela CONITEC;
5. Laudo próprio para dispensação do medicamento;
6. Fornecimento diretamente aos centros de referência e;
7. Negociação com o fabricante para redução significativa de preço.

Dessa forma, é essencial que haja atendimento especializado e centralizado em serviços de saúde de referência para maior qualidade do uso e avaliação de desempenho do medicamento. A dispensação e administração intratecal ocorrerão exclusivamente em unidades de saúde pactuadas com o Ministério da Saúde, não sendo fornecidos frascos do medicamento para os pacientes.

A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise. Devem ser rigorosamente observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, e também a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas de nusinersena, a adequação de uso do medicamento, a necessidade de interrupção do uso e o acompanhamento pós-tratamento.

A atenção à saúde ao paciente com AME 5q tipo 1 é complexa e necessita de uma equipe interdisciplinar de modo que aconteça o atendimento integral necessário para essa



doença. A atenção primária e a estratégia de saúde da família, pontos cruciais nas redes de atenção à saúde e serviços de saúde pública mais próximos ao paciente com AME 5q tipo 1, deverão contribuir para o acompanhamento e monitorização da doença, referenciando e contrarreferenciando o paciente em caso de necessidade. A adesão ao tratamento deverá ser monitorada e, caso sejam identificados problemas, é recomendada a avaliação e o acompanhamento do paciente por uma equipe multiprofissional, com o objetivo de promover a qualidade do uso medicamento e a efetividade clínica do tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, APQC et al. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 145-149, 2005.

ARKBLAD et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. **Acta Paediatr** 2009;98(5):865–72.

ARNOLD WD, KASSAR D, KISSEL JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. **Muscle Nerve**. 2015;51:157–67.<http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.

BACH et al. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. **Neuromuscular Disease**. 2003, 82(2), 137–142.

BACH, John R. Medical considerations of long-term survival of Werdnig–Hoffmann disease. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 86, n. 5, p. 349-355, 2007.

BAIONI et al. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, 2010.

BOWERMAN, Melissa et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. **Annals of neurology**, v. 72, n. 2, p. 256-268, 2012.

BRASIL, 2019, Ministério DA Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **PORTARIA Nº 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019**. Diário Oficial da União, 25 abr. 2019. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n%C2%BA-24-de-24-de-abril-de-2019-85049724>. Acesso em: 1 jul. 2019.

COADY, Tristan H.; LORSON, Christian L. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 2, n. 4, p. 546-564, 2011.

CRAWFORD et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. **PLoS ONE** 7, e33572 (2012).



DUBOWITZ, V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. **European Journal of Paediatric Neurology**. 1999;3(2):49–51.

FAROOQ, FT; HOLCIK, M; MACKENZIE, A. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, background, molecular mechanism and development of therapeutics. In: **Neurodegenerative Diseases**. IntechOpen, 2013.

FELDKOTTER et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. **American Journal of Human Genetics**. 2002;70(2):358–68.

FENG et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. **Genet Med**2017;19:936–44.

FINKEL et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. **Lancet**. 388(10063):3017-3026 (2016).

FINKEL 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**. 28, 197–207 (2018).

HAN et al. Ubiquitin-specific protease 9x deubiquitinates and stabilizes the spinal muscular atrophy protein-survival motor neuron. **The Journal of Biological Chemistry**. 287, 43741–43752 (2012).

HOSSEINIBARKOOIE et al. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. **American Journal of Human Genetics**. 647–665 (2016).

LEFEBVRE et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. **Cell**. 1995;80(1):155–65.

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

OPREA et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. **Science** 320:524–527 (2008).

PECHMANN, A; KIRSCHNER, J. Diagnosis and new treatment avenues in spinal muscular atrophy. **Neuropediatrics**, v. 48, n. 04, p. 273-281, 2017.

PRIOR, TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 8, p. 952-956, 2007.

RIESSLAND et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. **American Journal of Human Genetics**. 100, 297–315 (2017).



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

SCHROTH, MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. **Pediatrics** 123 Suppl 4 (2009): S245-S249.

SHORROCK et al. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. **Drugs**. 2018. 78:293–305. doi: 10.1007/s40265-018-0868-8.

SUMNER, CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 8, p. 979-989, 2007.

SPINRAZA: nusinersena. Farm. Resp.: Milton Castro - CRE/GO N°. 8070. 2019. Bula de medicamento.

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

VERHAART 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. 124, 2017.

WADMAN 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** 11. 2016.

WANG et al. Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 8, p. 1027-1049, 2007.

WIRTH, B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). **Human Mutation** 2000;15(3):228–37.

WIRTH et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. **Human Genetics** 2006;119(4): 422–8.



APÊNDICE 1

1. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DA DIRETRIZ

Esta diretriz tem como público-alvo os profissionais de saúde envolvidos na atenção do paciente com atrofia muscular espinhal 5q tipo 1 (AME 5q tipo 1), em especial médicos, enfermeiros e demais profissionais que atuam desde a atenção primária até os demais níveis de atenção à saúde, nos contextos ambulatorial e hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os indivíduos portadores de AME 5q tipo 1B/C, com diagnóstico genético confirmatório, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, são a população-alvo destas recomendações. As recomendações referentes ao uso de nusinersena são aplicáveis a pacientes com AME 5q tipo 1B/C; contudo, algumas recomendações não farmacológicas também podem se estender a pacientes com outros tipos de AME 5q.

2. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTA DIRETRIZ

O CCATES/UFMG, de Belo Horizonte atuou como grupo elaborador deste PCDT. O desenvolvimento da diretriz seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014) e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). A diretriz foi desenvolvida com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no *GIN-McMaster Guideline Development Checklist* (SCHÜNEMANN *et al.*, 2014).

O grupo elaborador incluiu representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínico-assistenciais para o SUS, do CCATES/UFMG, gestores de saúde, profissionais de saúde, representantes de sociedades médicas e associações de pacientes. Os integrantes declararam não haver qualquer conflito de interesse na elaboração desta diretriz.

3. DEFINIÇÃO DO TÓPICO E ESTABELECIMENTO DAS QUESTÕES PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho)

A questão a ser tratada foi estabelecida em reunião em abril de 2019 entre médicos neurologistas, representantes do Ministério da Saúde e grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras. O escopo do PCDT foi redigido abrangendo uma questão clínica e foi validado por painel de especialistas.



4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

4.1 Busca de evidências

Para elaborar esta diretriz, foi considerada uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q (BRASIL, 2019). A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os sumarizaram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas.

1. Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q, foi realizada uma revisão sistemática (quadro 01) (BRASIL, 2019). A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (quadro 02). Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos, número de hospitalizações e melhoras no escore das escalas motoras (quadro 01).

Quadro 01: Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para HPN

P	População	Pacientes com AME 5q
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional
O	(Outcomes) Desfechos	De maior relevância: sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, EA. De menor relevância: número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras
S	(Study) Tipo de estudo	RS, ECR fase III e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)



Quadro 03. Estratégias de busca de evidências nas base de dados

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE (via Pubmed)	(("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word]))) AND (((("nusinersen" [Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word]) OR ((ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word]))))))	125
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 #1 OR #2 #4 nusinersen #5 INN-nusinersen #6 Spinraza	16



	#7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7	
Lilacs	(tw:((tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL, INFANTILE"))) OR (tw:("SPINAL AMYOTROPHY")) OR (tw:("HEREDITARY MOTOR NEURONOPATHY")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL FORM OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("AMYOTROPHY, NEUROGENIC SCAPULOPERONEAL, NEW ENGLAND TYPE")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL")) OR (tw:("PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("PROGRESSIVE MYELOPATHIC MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("BULBOSPINAL NEURONOPATHY")) OR (tw:("ADULT-ONSET SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, ADULT SPINAL")))) AND (tw:((tw:(Nusinersen)) OR (tw:(SPINRAZA))))	02
EMBASE	((EMB.EXACT.EXPLODE("spinal muscular atrophy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("hereditary spinal muscular atrophy")) OR ('type IV spinal muscular atrophy') OR ('spinal muscular atrophy type I') OR ('spinal muscular atrophy type II') OR ('spinal muscular atrophy type III') OR ('spinal muscular atrophy type IV') OR ('spinal muscular atrophy, hereditary') OR ('type 1 spinal muscular atrophy') OR ('type 2 spinal muscular atrophy') OR ('type 3 spinal muscular atrophy') OR ('type 4 spinal muscular atrophy') OR ('type I spinal muscular atrophy') OR ('type II spinal muscular atrophy') OR ('type III spinal muscular atrophy')) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("nusinersen") OR ('isis 396443') OR ('isis396443') OR ('spinraza'))	286

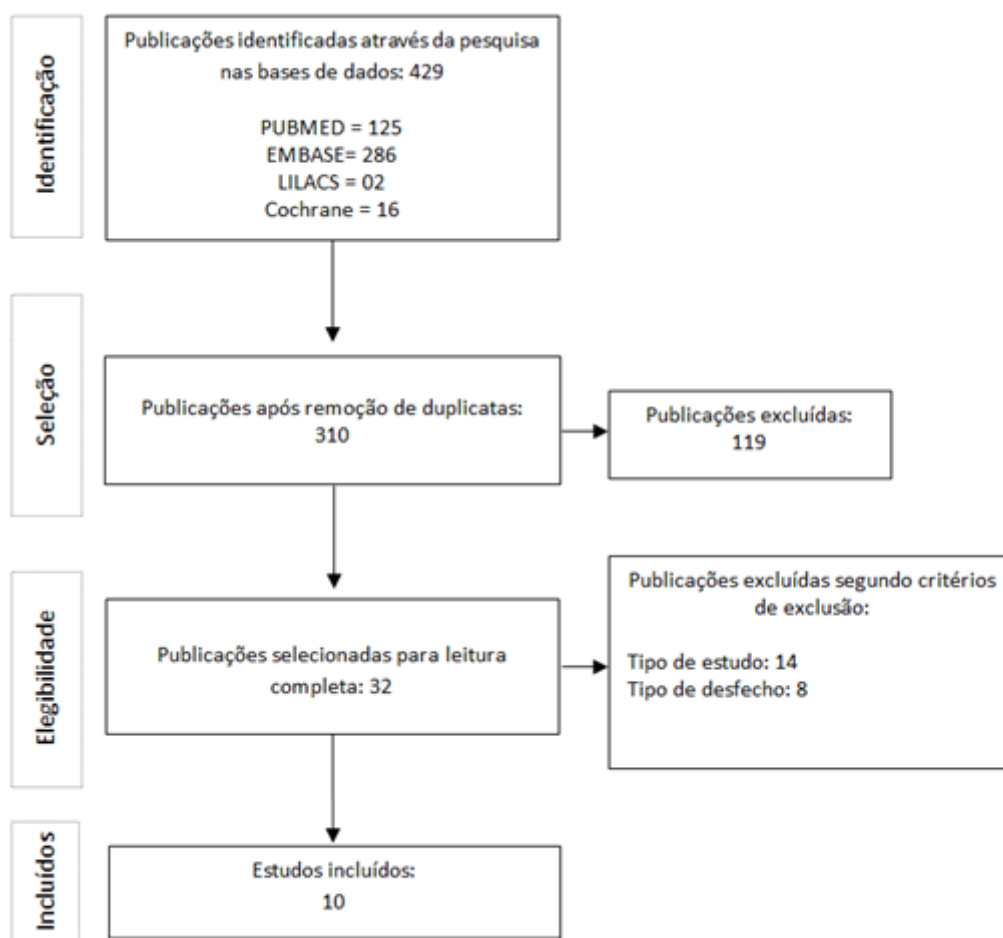
4.2 Seleção das evidências

4.2.1 Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q

Após a atualização da busca nas bases de dados, 429 publicações foram recuperadas, 119 tratavam-se de duplicatas e 32 foram lidos na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Ao final, 10 estudos que respondiam à pergunta PICO foram incluídos (Figura 01).



Figura 1: Fluxograma de seleção das evidências



4.3 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca

4.3.1 Uso de nusinersena para AME 5q

Após revisão sistemática da literatura, conforme descrito na seção 4 deste anexo, dois ECR, um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram incluídos no relatório de recomendação (BRASIL, 2019). Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo I) e o outro AME de início tardio (tipos II e III).

O ECR avaliando nusinersena para AME 5q tipo 1 (ENDEAR) incluiu apenas pacientes com diagnóstico genético da doença, duas cópias do gene SMN2, início dos sintomas até os seis meses de idade, adequadamente nutridos e hidratados. Foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o grupo em uso do medicamento e o grupo controle no desfecho primário de função motora, medido por HINE 2. O mesmo foi observado em alguns desfechos definidos como secundários no estudo, como sobrevida livre de evento, CHOP



INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de EA não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No material suplementar do estudo, os autores referenciam que: “o suporte ventilatório crônico por mais de 16 horas por dia, durante 2 a 4 semanas, foi considerado o ponto de corte em que os bebês provavelmente não vão recuperar habilidades respiratórias suficientes para tornar desnecessário o suporte ventilatório, de acordo com a legislação europeia” (BERTINI et al., 2005). Quando feita uma análise de subgrupo entre crianças com menos de 13 semanas de duração da doença versus com mais de 13 semanas, observou-se que aquelas com menor tempo de duração tiveram melhor resultado em uso do nusinersena em relação à mortalidade e uso de ventilação mecânica. O estudo de extensão que continuou acompanhando os pacientes do estudo ENDEAR, observou uma mudança média total no escore de HINE-2, da linha de base ao final do estudo, de 1,1 para pacientes previamente no grupo controle e de 5,8 para aqueles que receberam nusinersena desde o ENDEAR. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle no estudo ENDEAR foi de 22,6 semanas versus 73 semanas para aqueles do grupo nusinersena (FINKEL et al., 2017).

O outro ECR, avaliando pacientes com AME 5q de início tardio (CHERISH), incluiu pacientes com início da manifestação dos sintomas a partir do sexto mês de vida, comprovado geneticamente. O ganho motor foi avaliado pela escala HFMSE, sendo maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle. Os desfechos secundários não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, assim como a segurança, já que 93% do grupo recebendo nusinersena e 100% do grupo controle apresentaram EA (MERCURI et al., 2018).

Os estudos avaliando a efetividade correspondiam a relatos de EAP de cinco países, todos avaliando AME 5q tipo 1 (PECHMANN et al, 2018; ARAGON-GAWINSKA et al, 2018; PANE et al, 2018; MESSINA et al, 2018; FARRAR et al, 2018; SCOTO et al, 2018). A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al (2018), que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al (2017), foram observadas maiores melhoras no escore CHOP INTEND nas crianças que iniciaram o tratamento até os sete meses de idade. Quanto ao HINE 2, os pacientes atingiram uma melhora variando de 1,26 a 1,5 após o período de uso do nusinersena. Em relação à função respiratória, 10 a 18% dos pacientes em tratamento passaram a necessitar de suporte ventilatório.

Dessa forma, os resultados sugerem um benefício modesto do uso de nusinersena em relação ao controle para pacientes com AME 5q tipo 1, ou seja, de início precoce, com idade inferior a



seis meses no início dos sintomas e até sete meses no início do tratamento. Além disso, demonstra a escassez de estudos avaliando as AME 5q de início tardio, não sendo possível concluir sobre o seu real benefício.

REFERÊNCIAS

ARAGON-GAWINSKA, K.; SEFERIAN, A.M; DARON, A. et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months A cohort study. **Neurology**. 2018;00:1-7. doi:10.1212/WNL.0000000000006281.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – **Brasília : Ministério da Saúde**, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. **Brasília, Ministério da Saúde**. Dezembro de 2018.

FARRAR, M.A, TEOH H.L, CAREY, K.A, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**.2018;0:1–6. DOI:10.1136/ jnnp-2017-317412.

FINKEL R.S.; MERCURI E.; DARRAS B.T., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**.2017;377:1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.

MERCURI E., DARRAS B.T., CHIRIBOGA C.A., et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**. 2018;378:625-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.

MESSINA S., PANE M., SANSONE V., et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. **Neuromuscular Disorders**. 2017 Dec;27(12):1084-1086. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.006

PANE, N. PALERMO, C. MESSINA, S. et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. **NeuromusculDisord**. 2018 Jul;28(7):582-585. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.010. Epub 2018 Jun 1.

PECHMANN A, LANGERA T, SCHORLINGA D. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. **Journal of Neuromuscular Diseases**. 2018. DOI 10.3233/JND-180315.

SCOTO M. *et al*. The use of nusinersen in the “real world”: the UK and Ireland experience with the expanded access program (EAP). MND03. **Abstracts of the 11th UK Neuromuscular Translational Research Conference / Neuromuscular Disorder 28S1 (2018) S5–S42**.



APÊNDICE 2

QUESTIONÁRIO CLÍNICO DE AVALIAÇÃO PARA PACIENTES AME 5Q TIPO 1 EM USO DE NUSINERSENA

Função respiratória

- 1) Uso de ventilação mecânica nos três meses de acompanhamento (pode assinalar mais de uma opção):
 - () Não
 - () Sim, **ventilação não invasiva**, por ____ horas/dia durante ____ dias
 - () Sim, **ventilação invasiva**, por ____ horas/dia durante ____ dias
- 2) Saturação de O₂ _____ %

Cuidado nutricional

- 1) Via de alimentação majoritária nos três meses de acompanhamento:
 - () Oral
 - () Nutrição enteral por tubo (nasoentérica, nasogástrica, entre outras)
 - () Ostomias
- 2) Consistência da dieta majoritária nos três meses de acompanhamento:
 - () Sólido
 - () Pastoso
 - () Líquido
- 3) Medidas antropométricas
 - a) Idade ____ meses
 - b) Peso _____ kg
 - c) Estatura _____ cm
 - d) Perímetro cefálico _____ cm
 - e) Perímetro braquial _____ cm
 - f) Perímetro torácico _____ cm
- 4) Estado nutricional
 - a) Escore Z (Organização Mundial da Saúde) _____
 - b) Peso por idade _____
 - c) Altura por idade _____
 - d) Índice de Massa Corporal _____

Função motora

- 1) Resultado escala HINE-2 _____ pontos
- 2) Resultado escala CHOP-INTEND _____ pontos

Médico responsável – CRM



ANEXO 1

Escala HINE-2

Milestone					
Head control	Unable to maintain head upright (normal up to 3 months)	Wobbles (normal up to 4 months)	Maintained upright all the time (normal from 5 months)		
Sitting	Cannot sit	Sits with support at hips (normal at 4 months) 	Props self up (normal at 6 months) 	Stable sitting (normal at 7-8 months) 	Pivots (rotates) (normal at 9 months) 
Voluntary grasp (note L or R side)	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb, but immature grasp	Pincer grasp	
Ability to kick (supine)	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertical) (normal at 3 months) 	Touches leg (normal at 4-5 months) 	Touches toes (normal at 5-6 months) 
Rolling	No rolling	Rolls to side (normal at 4 months)	Prone to supine (normal at 6 months)	Supine to prone (normal at 6 months)	
Crawling or bottom shuffling	Does not lift head	On elbow (normal at 3 months) 	On outstretched hand (normal at 4 months) 	Crawling flat on abdomen (normal at 8 months) 	Crawling on hands and knees (normal at 10 months) 
Standing	Does not support weight	Supports weight (normal at 4 months)	Stands with support (normal at 7 months)	Stands unaided (normal at 12 months)	
Walking		Bouncing (normal at 4 months)	Cruising (walks holding on) (normal at 12 months)	Walking independently (normal at 15 months)	
SCORE	0	1	2	3	4

REFERÊNCIAS

Biogen. Together with SMA. Disponível em: <https://www.togetherinsma-hcp.com/en_us/home/sma-care/motor-function-measures.html>. Acesso em 22 jul. 2019.



ANEXO 2

Escala CHOP-INTEND



CHOP INTEND

CHILDREN'S HOSPITAL of PHILADELPHIA INFANT TEST OF NEUROMUSCULAR DISORDERS

Name:		Diagnosis:	
MR:		Gestational age:	
DOE:		Time of evaluation:	Time since last feeding:
DOB:		Current health: URI <input type="checkbox"/> Gtube <input type="checkbox"/> BIPAP <input type="checkbox"/> HRS/Day _____	HRS off BIPAP at testing _____

Item	Position	Test Procedure	Graded Response	Score	L	R	State
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	<u>Observe throughout testing</u> May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface)	4	L		Best side:
			Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface)	3			
			Wrist movement	2	R	State:	
			Finger movement	1			
			No movement of limbs	0			
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	<u>Observe throughout testing</u> May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface)	4	L		Best side:
			Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface)	3			
			Active gravity eliminated knee movement	2	R	State:	
			Ankle movement	1			
			No movement of limbs	0			
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant loses grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed	4	L		Best side:
			Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface)	3			
			Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface)	2	R	State:	
			Maintains grip only with no traction	1			
			No attempt to maintain grasp	0			
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine head midline	Visual stimulation is given with toy. <i>If head is maintained in midline for 5 seconds:</i> Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline	4	L>R		Best side:
			Turns head part way back to midline	3			
			Maintains midline for 5 or more seconds	2	R>L	State:	
			Maintains midline, less than 5 seconds	1			
			Head falls to side, no attempts to regain midline	0			
5 Hip adductors	Supine, no diaper	Hips flexed and adducted Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface	4	L		Best side:
			Keeps knees off surface of bed 1-5 sec	2		State:	
			No attempt to maintain knees off surface	0	R		
6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and <i>pause in this position.</i> 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting	4	To R		Best side:
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3			
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body	2	To L	State:	
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1			
			Pelvis lifted passively off support surface.	0			
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and <i>pause with the shoulders vertical</i> allow infant to derotate 2. if the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R		Best side:
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3			
			Rolls onto side, leg comes thru and adducts, bringing the pelvis vertical	2			
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1	To L	State:	
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0			



8 Shoulder and elbow flexion And horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arms length at shoulder level (may provide stimulation and <i>observe spontaneous movement</i>)	Clears hand from surface with antigravity arm movement	4	L	Best side:
			Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement	3		
			Flexes elbow after arm comes off body	2		
			Able to get arm off body	1		
			No attempt	0		
9 Shoulder flexion & Elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arms length (may provide stimulation and <i>observe spontaneous movement</i>)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees	4	L	Best side:
			Abducts or flexes shoulder to 30 degrees	3		
			Any shoulder flexion or abduction	2		
			Flexes elbow only	1		
			No attempt to lift arm	0		
10 Knee extension	Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground	Tickle plantar surface of foot Or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees	4	L	Best side:
			Extends knee 15 to 45 degrees	2		
			Any visible knee extension	1		
			No visible knee extension	0		
11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30°	4	L	Best side:
			Any hip flexion or knee flexion	3		
			Ankle dorsiflexion only	2		
			No active hip, knee or ankle motion	0		
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back). <i>(may delay scoring a grade of 1 and 4 until end of test)</i>	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4	L	Score:
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3		
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head tipped in up to 30° of forward flexion or extension	2		
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1		
			No response, head hangs	0		
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	Traction response: pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4	L	Best side:
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2		
			No visible contraction	0		
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	Traction response: hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45°, to point of nearly lifting head off surface	Lifts head off bed	4	L	Score:
			Visible muscle contraction of SCM	2		
			No muscle contraction	0		
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stoke along spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head to horizontal plane or above	4	L	Score:
			Extends head partially, but not to horizontal	2		
			No head extension	0		
16 Spinal Incurvation (Galant)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left throacolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L	Best side:
			Visible paraspinal muscle contraction	2		
			No response	0		
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points):						

* Adapted from the Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.

Contractures:

L R Knee flexion
L R Ankle plantar flexion
(Present < 20 degrees knee extended)
L R Hip adductor L R ITB contracture

(Note if leg cannot abduct and ext. rot. to contact surface in supine)

L R Shoulder protraction
L R Elbow flexion
L R Neck rotation
L R Neck lateral flexion
 Plagiocephaly
 Fixed spinal curve

Behavioral State: (Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984)

State 1 Deep sleep State 2 Light sleep
State 3 Drowsy or semi-doing State 4 Alert, with bright look
State 5 Eyes open, considerable activity State 6 Crying

Testing environment:

Ideally test first thing in the AM or same time of day about 1 hour after feeding
Test on a firm padded mat
Diaper /onesie only unless the infant is cold
Test with red wool ball on ring to encourage participation
May use pacifier only if needed to maintain state 4 or 5 (see definition).
Mark as CNT (could not test) if patient could not be tested DO NOT MARK 0