



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº03, DE 18 DE JANEIRO DE 2022.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2 e no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 687/2021 e o Relatório de Recomendação nº 691 – Dezembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 15/SAES e SCTIE/MS, de 22 de outubro de 2019, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 206, de 23 de outubro de 2019, seção 1, página 47.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS 1 E 2

## 1. INTRODUÇÃO

As atrofia muscular espinhais são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de atrofia muscular espinhais estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A atrofia muscular espinhal (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 12 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos, conforme verificado em estudos realizados fora do Brasil<sup>1,2</sup>.

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 acometendo esses genes constitui o principal mecanismo molecular associado à AME 5q<sup>3-6</sup>.

Na AME 5q, ambas as cópias do éxon 7 do gene *SMN1* estão ausentes em cerca de 95% dos pacientes afetados. Nos 5% restantes, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, em casos de consanguinidade, mutação de ponto em homozigose. 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 $\Delta$ 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 AME é causada por baixos níveis de SMN - não sua ausência total. É por isso que não foram identificados pacientes com AME que sejam nulos tanto para a *SMN1* quanto para a *SMN2*<sup>4,6-10</sup>.

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<sup>11</sup>. 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<sup>12,13</sup>. 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<sup>14-18</sup>.

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<sup>4,19,20</sup>.

A doença apresenta um padrão clínico similar ao miopático, com maior acometimento 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 musculares não apresentam uma distribuição homogênea<sup>4,7,20</sup>.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da AME 5q tipo 1b/c e tipo 2, em caso de doentes com diagnóstico genético confirmado e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente (24 horas/dia). A descrição detalhada do processo de elaboração deste Protocolo e do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se nos **Apêndices 2 e 3**.

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

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

G12.1 – Outras atrofias musculares espinais hereditárias

## **3. DIAGNÓSTICO**

### **3.1 Classificação dos tipos de AME 5q**

A classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de seu início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos<sup>4,21</sup>.

A AME 5q tipo 1 tem início precoce e é a mais grave e também a mais comum, perfazendo 58% dos casos<sup>22</sup>. Os pacientes apresentam hipotonia, controle insuficiente da cabeça, redução de reflexos ou arreflexia antes dos 6 meses de idade. Apresentam também hipotonia profunda e geralmente nunca são capazes de se sentar sem auxílio. A fraqueza dos músculos intercostais é evidenciada por 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<sup>21</sup>. 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 *SNM2* e nenhum marco de desenvolvimento. A doença tem início pré-natal, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento, e o exame físico revela arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas articulares, e evolui para o óbito neonatal precoce<sup>21,23</sup>. A AME tipo 1b geralmente apresenta duas cópias do gene *SNM2*, com início antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico pobre ou ausente, problemas respiratórios e alimentares, geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida. Pacientes com AME tipo 1c apresentam usualmente três cópias do gene, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses, podendo apresentar controle cefálico e problemas respiratórios e alimentares que atingem um platô nos primeiros 2 anos<sup>21,24,25</sup>.

A AME 5q tipo 2 é caracterizada pela manifestação dos sintomas entre 6 e 18 meses de idade e estima-se que representa 27% dos casos de AME 5q<sup>2</sup>. A capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Os pacientes, em geral, não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão ausentes<sup>11</sup>. Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo 2, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo 2<sup>20</sup>. A escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo 2, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte<sup>11,20</sup>.

Os tipos 3 e 4 da AME 5q afetam cerca de 13% e menos de 5% dos portadores da mutação, respectivamente. De uma forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de *SMN2*, com início dos sintomas após os 18 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 3 apresenta pior função motora e o tipo 4 o melhor desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados<sup>1,5,13,21</sup>. 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	Número de cópias de <i>SMN2</i>	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	60%	2 – 3 cópias	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
AME tipo 2	27%	3 cópias	7-18 meses	> 2 anos a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo 3	13%	3 – 4 cópias	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	4 ou mais cópias	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

### 3.2 Diagnóstico clínico e genético

Em pacientes com AME 5q tipo 1 sintomáticos, a suspeita clínica inclui crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular<sup>20</sup>. 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 o início dos sinais e sintomas, mais rápido deve ser o diagnóstico<sup>26</sup>.

Em pacientes com AME 5q tipo 1 pré-sintomáticos, a suspeita clínica é ocasionada por histórico familiar, entre

pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME, preconizando-se a realização de teste genético para corroborar o diagnóstico logo após o nascimento do segundo filho.

Já em pacientes com AME 5q tipo 2, o início dos sintomas ocorre até os 18 meses de vida e é marcado pelo atraso no desenvolvimento motor das crianças portadoras. De forma geral, além do atraso motor, pode-se observar ganho de peso insuficiente, em decorrência da dificuldade de engolir; fraqueza dos músculos intercostais, respiração diafragmática, dificuldade para tossir (tosse fraca), presença de tremores finos nas mãos, contraturas nas extremidades inferiores e desenvolvimento de escoliose<sup>26</sup>.

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<sup>22,26,27</sup>. 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*) ou qPCR (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. 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 procedimento de identificação de mutação por sequenciamento por amplicon para confirmar o diagnóstico da AME 5q tipo 1 ou tipo 2<sup>5,27,28</sup>.

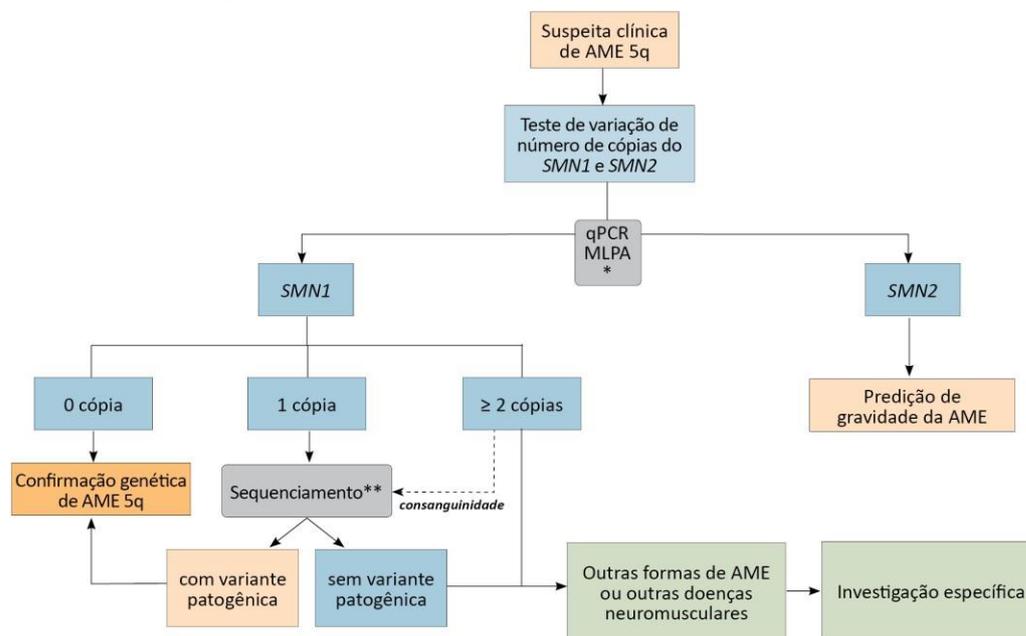
Para definir a classificação fenotípica da AME, alguns outros aspectos devem ser observados. A maioria dos pacientes com AME 5q tipo 1 apresenta duas cópias do gene *SMN2*, ao passo que pacientes com AME 5q tipo 2 apresentam, geralmente, três cópias do gene; e esse é um importante fator de classificação da AME 5q, porém, isoladamente, não define o fenótipo<sup>29-31</sup>. Além das cópias de *SMN2*, a idade no início da doença, função motora e respiratória devem ser avaliadas<sup>25</sup> (**Quadro 2**).

**Quadro 2** - Características da AME 5q tipos 1 e 2

Tipo de AME 5q	Início da doença	Marco do desenvolvimento atingido	Evolução	Número de cópias de <i>SMN2</i>
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
2	Entre 7 e 18 meses	Sentar com ou sem apoio, permanecer sentado sem apoio	Fraqueza muscular, principalmente dos membros inferiores; fraqueza bulbar, causando tosse fraca e dificuldade de deglutição; contraturas, tremores e fraqueza dos músculos intercostais.	3

A **Figura 1** sintetiza os passos diagnósticos de AME 5q.

**Figura 1** - Fluxograma diagnóstico da AME 5q



\*MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; qPCR, PCR quantitativo; \*\*Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon.

Adaptado de: Mercuri *et al.* ScienceDirect, 28 (2018) 103–115.

#### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético de AME 5q tipos 1 e 2.

O paciente elegível para uso de nusinersena deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1b/c ou 2, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com sua situação:

Para pacientes com AME 5q do tipo 1:

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

Para pacientes com AME 5q do tipo 2:

- Crianças pré-sintomáticas com histórico familiar de AME, confirmação por diagnóstico genético e presença de até três cópias de *SMN2*.
- Início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida; e
- até 12 anos de idade no início do tratamento OU ter mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores.

Adicionalmente, independentemente da manifestação de sintomas, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia; pesar, pelo menos, o terceiro percentil de peso corporal para a idade; e estar com o calendário de vacinação em dia.

## 5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem qualquer um dos itens a seguir:

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por  $\geq 21$  dias<sup>10</sup>;
- presença de contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem;
- 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 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade;
- para o uso de nusinersena, história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça 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; ou
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

## 6. TRATAMENTO

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados são fundamentais, levando a aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes com AME 5q. Estudos da história natural da doença comprovam que houve aumento significativo da expectativa e qualidade de vida de indivíduos com AME 5q a partir da disponibilidade de cuidados de suporte e terapêuticos<sup>32,33</sup>.

A AME é uma doença complexa que envolve diferentes aspectos do cuidado e profissionais da saúde. Uma conduta multidisciplinar é o elemento-chave na atenção aos pacientes com atrofia muscular espinhal, incluindo nutricionistas, enfermeiros, fonoaudiólogos e fisioterapeutas, além dos cuidados médicos.

### 6.1. Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso desses pacientes abrange, essencialmente, 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 alimentar 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, consequentemente, pneumonia. Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, podem apresentar constipação intestinal grave<sup>20</sup>.

Os pacientes com AME 5q tipo 1 podem apresentar 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. Preconiza-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 fortalecimento ósseo<sup>5,26</sup>.

### **Cuidados Respiratórios**

Preconiza-se a avaliação respiratória contínua, pois os pacientes com AME 5q podem apresentar um diafragma relativamente forte e músculos intercostais fracos e, somado isso 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<sup>10,32,34</sup>.

A fisioterapia respiratória é essencial no cuidado dos pacientes, especialmente nos casos de AME 5q tipo 1. Além disso, preconiza-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) com pressão positiva ou mesmo a ventilação mecânica invasiva.

A VNI é preconizada para todas as crianças com AME com sintomas respiratórios, com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, e para as crianças que não se sentam mesmo antes do surgimento de sinais de insuficiência respiratória, visando a prevenir e minimizar a distorção da parede torácica, melhorar o funcionamento e desenvolvimento pulmonar e atenuar a dispneia. No entanto, o uso de VNI apresenta algumas limitações, como encontrar uma interface adequada e com bom ajuste para crianças, e devido às complicações de usar a interface por longos períodos de tempo, como por mais de 16 horas por dia, o que pode ocasionar irritações e lesões de pele, hipoplasia da face média, distensão gástrica e vômitos<sup>10,32,34</sup>.

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-se o estado clínico, prognóstico e qualidade de vida do paciente, baseada em uma discussão com a família.

### **Cuidados Ortopédicos**

As condutas ortopédicas são destinadas à manutenção do movimento, prevenção e tratamento de fraturas, contraturas e deformidades pélvicas, torácicas, da coluna vertebral e dos membros inferiores. A escoliose é muito prevalente em pacientes com AME, assim como cifose torácica e deformidades do tórax. Para aqueles que não se sentam, as condutas dependem da sua estabilidade respiratória, digestiva e nutricional.

A fisioterapia contínua e terapia ocupacional são preconizadas de modo a diminuir a progressão da contratura e melhorar a amplitude do movimento<sup>5,35</sup>.

### **Outros cuidados**

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 acometimento de outros tecidos possa ter implicações nas condutas terapêuticas, em apenas uma parte dos pacientes com AME 5q verifica-se acometimento de outros órgãos<sup>10</sup>. Mesmo assim, os doentes também devem ser avaliados, e tratados, conforme os outros locais de manifestação da doença.

## **6.2. Tratamento Medicamentoso**

Até o momento, os medicamentos específicos para o tratamento de AME 5q 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 anti-sentido [ou seja, uma cadeia de nucleotídeos que inclui uma sequência de bases complementar de um fragmento de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm)], entre os quais se inclui o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que surgiram e que têm o RNAm como alvo principal.

### **Nusinersena**

O nusinersena é um oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de *SMN2*, transcrito a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) do gene *SMN2*. O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se, de maneira anti-sentido ao RNAm de *SMN2*, em um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Portanto, por ligação perfeita à 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 à produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína SMN<sup>36</sup>.

Dados obtidos de autópsias de pacientes (n = 3) com AME mostraram que o nusinersena administrado por via intratecal é amplamente distribuído ao longo do SNC, atingindo concentrações terapêuticas nos tecidos-alvo (medula espinhal). A farmacocinética das doses administradas por via intratecal (IT) foi determinada em pacientes pediátricos diagnosticados com AME<sup>37</sup>. A concentração média no líquido cefalorraquidiano (LCR) do nusinersena foi verificada 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<sup>36</sup>.

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 entre 135 a 177 dias. A provável via de eliminação é por excreção urinária do nusinersena e seus respectivos metabólitos<sup>36</sup>.

## **7. FÁRMACO**

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

### **7.1. Esquema de Administração**

O medicamento deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar. Técnicas assépticas devem ser utilizadas durante a preparação e administração do nusinersena<sup>36</sup>.

- Fase inicial: nas três primeiras doses são administradas 12 mg de nusinersena, 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.
- 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 esquemas posológicos diferentes do preconizado em bula.

## 7.2. Precauções

Ultrassonografia e outros exames de imagem podem ser usadas para orientar a colocação da agulha espinhal, particularmente em pacientes mais jovens ou naqueles que possam necessitar de punção cervical guiada por imagem<sup>37,38</sup>.

Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS), devem ser evitados. Se indicado, preconiza-se a contagem de plaquetas, coagulograma completo e pesquisa de proteína na urina (preferencialmente usando-se a amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteinúria elevada, deve-se proceder a uma avaliação clínica e laboratorial mais completa.

O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática e idade superior a 65 anos<sup>36</sup>.

Mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento devem evitar o uso de nusinersena, que se inclui na categoria de risco C para gravidez.

## 7.3. Eventos Adversos

Os eventos adversos (EA) mais comumente associadas à administração intratecal de nusinersena foram dor de cabeça, vômitos e dor lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. Não foram observadas complicações graves relacionadas - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, na pós-comercialização foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves<sup>36</sup>.

Por sua vez, a administração inadvertida por vias subcutânea ou intravenosa pode levar trombocitopenia e anormalidades da coagulação sanguínea e toxicidade renal.

Assim, deve-se dar especial atenção à coagulação sanguínea, à função renal e aos sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, parestesia ou mesmo paralisia), dor e febre devidas à infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

## 8. TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de nusinersena:

- Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período  $\geq 90$  dias;
- desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
- presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central;
- hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;
- decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso.

Insuficiência respiratória que demande suporte ventilatório contínuo por outra causa não é considerada critério de suspensão do medicamento da AME 5q tipos 1 e 2.

## 9. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Como já mencionado, o tratamento de doentes de AME 5q é multiprofissional e multidisciplinar, jamais devendo se resumir à prescrição e administração de nusinersena.

Os seguintes benefícios devem ser esperados com o uso de nusinersena:

- Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, definida como < 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipos 1 ou 2;
- independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e
- melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante definida de acordo com o tipo de AME:
- AME 5q tipo 1: Melhora definida como aumento global  $\geq 3$  pontos em pelo menos uma categoria da escala CHOP-INTEND ou HMFSE, 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 nas escalas CHOP INTEND ou HFMSE, em relação à linha de base, ou seja, antes do início do uso de nusinersena, e mantida durante todo o período de tratamento;
- AME 5q tipo 2: Melhora definida como aumento global  $\geq 3$  pontos na escala HFMSE e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HFMSE, em relação à linha de base, durante todo o período de tratamento.

Além destes benefícios, deve ser também monitorada a ocorrência de infecção das meninges (meningite) após o início do tratamento com nusinersena, pois trata-se de um evento adverso grave que necessita de intervenção imediata. Este evento pode estar potencialmente relacionado com o medicamento ou com o procedimento de sua administração.

Além dos resultados de efetividade e segurança (ocorrência de meningite) do nusinersena a serem medidos para avaliar os benefícios para os pacientes, deve ser utilizado o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2 (**Apêndice 1**), anexado à solicitação deste medicamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames além do exame físico (incluindo o neurológico) para a avaliação do resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

## 10. MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO

O acompanhamento do uso de nusinersena por pacientes com AME 5q tipos 1 ou 2 deve ser realizado com o objetivo de avaliar o desempenho da tecnologia (resultado terapêutico) em termos de benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes com medidas da efetividade clínica e segurança.

O deferimento da solicitação e autorização do fornecimento do nusinersena no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) está vinculado à avaliação da efetividade e segurança desse medicamento. A avaliação de resultado terapêutico se dará pela mensuração da efetividade e segurança do tratamento periodicamente, por meio de medidas de função motora, cardiorrespiratória, gastrointestinal e nutricional, por meio de questionário clínico (**Apêndice 1**) a ser anexado à solicitação deste medicamento, bem como avaliação do perfil de eventos adversos (**Quadro 3**).

Antes do início do uso de nusinersena, devem ter sido avaliados os dados sociodemográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem como os resultados de exames laboratoriais. Esses exames e questionário deverão ser

incluídos no processo administrativo de solicitação do medicamento, observando a periodicidade dos mesmos, quando da renovação do pedido de dispensação, utilizando os formulários adequados, como o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) ou suas atualizações.

**Quadro 3** - Esquema de avaliações para monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipos 1 e 2 em tratamento com nusinersena

<b>Avaliações</b>	<b>Avaliação inicial</b>	<b>A cada 6 meses</b>
Exame genético confirmatório <b>qPCR ou MLPA ou NGS</b>	<b>X</b>	
Situação vacinal (calendário vacinal vigente no SUS)	<b>X</b>	<b>X</b>
Função respiratória <b>Saturação de oxigênio</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Condição nutricional		
<b>Peso</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Medidas antropométricas</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Função motora* <b>Escalas CHOP-INTEND ou HFMSE</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Questionário Clínico	<b>X</b>	<b>X</b>

\*O médico assistente deve escolher uma das escalas.

O médico assistente e a equipe multidisciplinar de profissionais da saúde que cuidam de paciente com AME devem estar capacitados para optar pela aplicação e o preenchimento da escala de pontuação para registrar a evolução da função motora, que mais se adeque à situação clínica do paciente. No processo de solicitação do medicamento, o médico assistente deverá apresentar *Questionário - Avaliação Clínica de Pacientes com Ame 5q Tipos 1 e 2 (Apêndice 1)*, em que descreverá a condição motora do paciente, a fim justificar a escolha da escala que melhor se adequa ao caso clínico. Também deverá ser anexado à solicitação o formulário utilizado com os resultados da aplicação da escala de função motora escolhida. A escala utilizada na avaliação inicial deverá ser mantida nos processos subsequentes de renovação da solicitação de dispensação do medicamento.

A escala CHOP INTEND foi desenvolvida para ser usada em crianças de 3 meses a 4 anos, embora não se limite a essa faixa etária. Ela foi desenvolvida observando bebês com AME tipo 1. Existem 16 itens e a escala avalia como as crianças podem executar certos movimentos. Cada item é pontuado de 0 a 4, com 0 => 'nenhuma resposta' e 4 => 'resposta completa' ou seja, capaz de realizar a tarefa. A pontuação total possível é 64.

A escala HFMSE foi desenvolvida para observar o desenvolvimento de crianças com AME tipo 2 e crianças e adultos com AME tipo 3. Isso significa que pode ser usada por períodos mais longos e para aqueles que se tornaram incapazes de andar. A HFMSE inclui 33 itens que se relacionam com a capacidade de sentar, rolar, rastejar, ficar em pé, andar, pular e até mesmo subir escadas. Cada item do teste é pontuado de 0-2 e o total é de 66.

Como a administração intratecal de nusinersena atinge principalmente os neurônios motores e há dúvidas quanto às disfunções pela deficiência da proteína SMN em outros sítios anatômicos, a exemplo do sistema

cardiovascular, os pacientes tratados com nusinersena devem ser monitorados de forma integral, considerando-se os demais sistemas orgânicos, a coagulação sanguínea e a função renal.

## **11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Doentes de AME 5q devem ser atendidos por equipe treinada atuante em, no mínimo, serviços especializados em pediatria (com neurologia), genética médica ou neurologia; nutrição; e fisioterapia, para seu adequado diagnóstico e inclusão neste Protocolo. A atenção à saúde ao paciente com AME 5q tipos 1 ou 2 é complexa e necessita de uma equipe multi- e interdisciplinar, de modo que aconteça o atendimento de que os doentes necessitam. Os serviços e equipes de atenção primária à saúde, pontos cruciais nas redes de atenção à saúde, e serviços especializados de saúde mais próximos ao paciente com AME 5q tipos 1 ou 2 deverão contribuir para o acompanhamento dos doentes e monitorização do tratamento, “referenciando” e “contra referenciando” o paciente em caso de necessidade. Em pacientes com indicação de suporte domiciliar, deverá ser observada a Política Nacional de Atenção Domiciliar, segundo seus critérios e disponibilidade dos serviços.

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 seu uso e a necessidade de suspensão desse medicamento.

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 do medicamento e a efetividade clínica do tratamento medicamentoso.

O nusinersena é um medicamento sintético indicado para uso intratecal e que deve ser administrado por médico, experiente (pediatra, neurologista ou geneticista), utilizando técnicas seguras e assépticas durante a sua preparação e administração. De acordo com as Portarias de incorporação<sup>39</sup>, o uso de nusinersena, no âmbito do SUS, ficou condicionado a:

- Observância a este Protocolo;
- atendimento dos pacientes realizado em centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e informados ao Ministério da Saúde, com avaliação da efetividade clínica;
- registro dos dados nos sistemas nacionais de informação do SUS (SIA, SIH e HÓRUS ou outro sistema estadual similar de gerenciamento da assistência farmacêutica no SUS);
- reavaliação pela CONITEC após três anos da incorporação;
- laudo próprio para dispensação do medicamento;
- questionário de avaliação clínica do paciente anexado a laudo;
- fornecimento diretamente aos centros de referência definidos; e
- negociação com o fabricante para redução significativa de preço.

Dessa forma, é essencial que haja atendimento especializado e centralizado em centros de referência para maior qualidade do uso e avaliação de desempenho do medicamento. A dispensação e administração intratecal do nusinersena ocorrerão exclusivamente nos centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e distrital do SUS e informados ao Ministério da Saúde, não sendo fornecido o medicamento diretamente para os pacientes ou seus parentes ou representantes legais.

A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento medicamentoso podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise. As unidades do SUS, estaduais ou municipais que se responsabilizam pela avaliação da solicitação deste medicamento, conforme as pactuações locais, demandarão a apresentação pelo médico assistente de

relatório contendo justificativa para o uso de uma das escalas, que deve estar adequada à situação clínica do paciente, com o objetivo exclusivo de acompanhar a evolução do tratamento e o decorrente desempenho da tecnologia.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

O nusinersena integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido aos centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e distrital do SUS pelos núcleos farmacêuticos das secretarias estaduais e distrital de saúde.

## 12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste PCDT, bem como os critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

## 13. REFERÊNCIAS

1. Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* **51**, 157–167 (2015).
2. Verhaart, I. E. C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**, 124 (2017).
3. Araújo, A. P. de Q.-C., Ramos, V. G. & Cabello, P. H. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq. Neuropsiquiatr.* **63**, 145–149 (2005).
4. Baioni, M. T. C. & Ambiel, C. R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **86**, 261–270 (2010).
5. Tariq, F., Holcik, M. & MacKenzie, A. Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Background, Molecular Mechanism and Development of Therapeutics. in *Neurodegenerative Diseases* (InTech, 2013). doi:10.5772/53800.
6. Pechmann, A. & Kirschner, J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics* **48**, 273–281 (2017).
7. Sumner, C. J. Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy. *J. Child Neurol.* **22**, 979–989 (2007).
8. Coady, T. H. & Lorson, C. L. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* **2**, 546–564 (2011).
9. Han, K.-J. *et al.* Ubiquitin-specific Protease 9x Deubiquitinates and Stabilizes the Spinal Muscular Atrophy Protein-Survival Motor Neuron. *J. Biol. Chem.* **287**, 43741–43752 (2012).
10. Finkel, R. S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1723–1732 (2017).
11. Russman, B. S. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J. Child Neurol.* **22**, 946–951 (2007).

12. Crawford, T. O. *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).
13. Wadman, R. I. *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**, e0167087 (2016).
14. Hosseinibarkooie, S. *et al.* The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* **99**, 647–665 (2016).
15. Oprea, G. E. *et al.* Plastin 3 Is a Protective Modifier of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy. *Science (80-. )*. **320**, 524–527 (2008).
16. Riessland, M. *et al.* Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am. J. Hum. Genet.* **100**, 297–315 (2017).
17. Shorrock, H. K., Gillingwater, T. H. & Groen, E. J. N. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. *Drugs* **78**, 293–305 (2018).
18. Groen, E. J. N., Talbot, K. & Gillingwater, T. H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat. Rev. Neurol.* **14**, 214–224 (2018).
19. Crawford, T. O. & Pardo, C. A. The Neurobiology of Childhood Spinal Muscular Atrophy. *Neurobiol. Dis.* **3**, 97–110 (1996).
20. Wang, C. H. *et al.* Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J. Child Neurol.* **22**, 1027–1049 (2007).
21. Kolb, S. J. & Kissel, J. T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* **33**, 831–846 (2015).
22. Lefebvre, S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* **80**, 155–165 (1995).
23. Bach, J. R., Vega, J., Majors, J. & Friedman, A. Spinal Muscular Atrophy Type 1 Quality of Life. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **82**, 137–142 (2003).
24. Wadman, R. I. *et al.* Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, (2020).
25. Talbot, K. & Tizzano, E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* **24**, 529–533 (2017).
26. Mercuri, E. *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* **28**, 103–115 (2018).
27. Wirth, B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum. Mutat.* **15**, 228–237 (2000).
28. Arkblad, E., Tulinius, M., Kroksmark, A.-K., Henricsson, M. & Darin, N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* **98**, 865–872 (2009).
29. Feng, Y. *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.* **19**, 936–944 (2017).
30. Feldkötter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F. & Wirth, B. 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. *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 358–368 (2002).
31. Wirth, B. *et al.* Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum. Genet.* **119**, 422–428 (2006).

32. Mercuri, E., Bertini, E. & Iannaccone, S. T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* **11**, 443–452 (2012).
33. Oskoui, M. *et al.* The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* **69**, 1931–1936 (2007).
34. Schroth, M. K. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. *Pediatrics* **123**, S245–S249 (2009).
35. Fujak, A. & Haaker, G. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl. Clin. Genet.* **113** (2013) doi:10.2147/TACG.S53615.
36. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. *SPINRAZA™ nusinersena*.
37. Mendonça, R. de H. *et al.* Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq. Neuropsiquiatr.* **79**, 127–132 (2021).
38. Biogen. Intrathecal administration with SPINRAZA (nusinersen). 24 (2020).
39. Brasil. 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 (2019).
40. Moshe-lilie, O. *et al.* Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. (2020) doi:10.1212/WNL.0000000000009914.
41. Mendonça, R. H. *et al.* Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J. Neuromuscul. Dis.* **8**, 101–108 (2021).
42. Mercuri, E. *et al.* Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology* **93**, e1241–e1247 (2019).
43. Haataja, L. *et al.* Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J. Pediatr.* **135**, 153–161 (1999).
44. Szabó, L. *et al.* Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1–6 (2020) doi:10.1016/j.ejpn.2020.05.002.
45. Darras, B. T. *et al.* Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* **92**, e2492–e2506 (2019).
46. Veerapandiyam, A. *et al.* Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* **61**, 222–226 (2020).
47. Maggi, L. *et al.* Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp-2020-323822 (2020) doi:10.1136/jnnp-2020-323822.
48. Yeo, C. J. J., Simeone, S. D., Townsend, E. L., Zhang, R. Z. & Swoboda, K. J. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* **7**, 257–268 (2020).

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### NUSINERSENA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do nusinersena, indicado para o tratamento medicamentoso da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico

\_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, definida como < 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipos 1 ou 2;

- independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e

- melhora ou estabilização de função motora, definida por critérios estabelecidos em escalas apropriadas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos pelo uso de nusinersena:

#### Relacionados à punção lombar e administração intratecal:

- Dor de cabeça, náusea, vômitos, dor lombar e infecção. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento.

- Sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações à punção lombar e à administração intratecal, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, fraqueza ou mesmo paralisia muscular), dor e febre devido à infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do sistema nervoso central, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

#### Relacionadas à ação do medicamento:

- Baixa do número de plaquetas no sangue e alteração da coagulação sanguínea, após a administração de nusinersena;

- alteração da função renal foi observada após administração de nusinersena por vias subcutânea e intravenosa, daí ser recomendada a realização do teste de presença de proteína em urina e, em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em concentração elevada, deve-se proceder a uma melhor avaliação;

- nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (*in vivo*), não foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento do embrião ou fetal;

- os efeitos do tratamento com nusinersena sobre o parto e o trabalho de parto são desconhecidos;

- inexistem dados de estudos clínicos sobre o tratamento com nusinersena durante a gravidez (período gestacional) em seres humanos. O benefício do tratamento versus risco potencial deve ser discutido com mulheres em idade fértil ou grávidas, pois o nusinersena se inclui na categoria de risco C para gravidez;

- insuficiência renal e alterações hepáticas não foram estudadas em pacientes em uso de nusinersena.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _		

**NOTA 1:** O nusinersena está incluído na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS sob o código 06.04.79.001-9, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) casos com diagnóstico clínico e genético de AME 5q tipo 1B/C ou AME 5q tipo 2.

**NOTA 2:** O nusinersena integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido aos centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e distrital do SUS pelos núcleos farmacêuticos das secretarias estaduais e distrital de saúde.

## APÊNDICE 1

### QUESTIONÁRIO - AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM AME 5Q TIPOS 1 E 2

#### Função respiratória

01 - *Uso de ventilação mecânica nos três meses de acompanhamento*

(caso necessário pode ser assinalada mais de uma opção):

Não

Sim, ventilação não invasiva, por: \_\_\_\_ horas/dia, durante: \_\_\_\_ dias

Sim, ventilação *invasiva*, por: \_\_\_\_ horas/dia, durante: \_\_\_\_ dias

Observações quanto ao uso de ventilação:

02 - *Saturação de O<sub>2</sub>*: \_\_\_\_\_ %

#### Cuidado nutricional

03 - *Via de alimentação majoritária nos três meses de acompanhamento:*

Oral

Nutrição enteral por tubo (nasointérica, nasogástrica, entre outras ostomias)

04 - *Consistência da dieta majoritária nos três meses de acompanhamento:*

Sólida

Pastosa

Líquida

Observações:

#### Medidas antropométricas

05 - *Idade*: \_\_\_\_\_ meses

06 - *Peso*: \_\_\_\_\_ kg

07 - *Sexo*:  M  F

08 - *Estatura*: \_\_\_\_\_ cm

09 - *Perímetro cefálico*: \_\_\_\_\_ cm

10 - *Perímetro braquial*: \_\_\_\_\_ cm

11 - *Perímetro torácico*: \_\_\_\_\_ cm

#### Estado nutricional

12 - *Escore Z (OMS)*: \_\_\_\_\_

13 - *Peso por idade*: \_\_\_\_\_

14 - *Altura por idade*: \_\_\_\_\_

15 - *Índice de Massa Corporal*: \_\_\_\_\_

#### Função motora<sup>1</sup>

16 - *Classificação da AME* –  Tipo 1  Tipo 2  Tipo 3 ou 4

17 - *Resultado escala CHOP-INTEND*: \_\_\_\_\_ pontos – *Data da avaliação*: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

18 - Resultado escala HFMSE: \_\_\_\_\_ pontos – Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Relatório médico com descrição da situação motora do paciente e justificativa para escolha da escala que melhor se adequa à condição do paciente (utilize o verso caso necessário):*

*Local e data*

*Médico Responsável (CRM)*

*Escolha a escala que mais adequada à condição clínica do paciente:*

( ) Escala CHOP-INTEND: <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP%20INTEND%20for%20SMA%20Type%20I%20-%20Score%20Sheet.pdf>

( ) Escala HFMSE: [http://columbiasma.org/docs/HFMSE\\_2019\\_Manual.pdf](http://columbiasma.org/docs/HFMSE_2019_Manual.pdf)

## APÊNDICE 2

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA (AME 5q TIPO 1)

#### 1. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DO PROTOCOLO.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) destina-se aos profissionais da saúde envolvidos na atenção ao paciente com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos 1 e 2, como médicos, enfermeiros e demais profissionais que atuam nos diferentes níveis de atenção à saúde, ambulatorial e hospitalar, do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os doentes de AME 5q tipo 1 b/c e tipo 2, com diagnóstico genético confirmado, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, são a sua população-alvo.

O uso de nusinersena é aplicável a pacientes com AME 5q tipo 1 b/c e tipo 2; contudo, algumas condutas não medicamentosas também podem ser adotadas em caso de pacientes com outros tipos de AME 5q.

#### 2. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO – AME 5q TIPO 1

Especificamente para a AME 5q tipo 1, o grupo elaborador deste PCDT seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde<sup>1</sup> e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>2</sup>. O PCDT foi desenvolvido com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no GIN-McMasterGuidelineDevelopment Checklist<sup>3</sup>.

O grupo elaborador incluiu representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínico-assistenciais

para o SUS, do CCATES/UFMG, gestores da saúde, profissionais da saúde e representantes de sociedades de especialidades médicas e de associações de pacientes. Os integrantes declararam não ter qualquer conflito de interesses na elaboração deste PCDT.

A edição do texto proposto pelo grupo elaborador adequou-o ao padrão adotado para a publicação de PCDT pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 375/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009.

### 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 o grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras. O escopo do PCDT foi redigido abrangendo uma questão clínica e foi validado por painel de especialistas.

#### 3.1. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

##### 3.1.1. Busca de evidências

Para elaborar este PCDT, foi considerada uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q<sup>4</sup>. 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.

Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q, foi realizada uma revisão sistemática (**Quadro A2**)<sup>4</sup>. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (**Quadro B2**). 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 A2** - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q

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

**Quadro B2** - Estratégias de busca de evidências nas bases 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	125
	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-	

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word])))	
Cochrane	<p>#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees</p> <p>#2 Muscular Atrophy, Spinal #3</p> <p>#1 OR #2</p> <p>#4 nusinersen</p> <p>#5 INN-nusinersen</p> <p>#6 Spinraza</p> <p>#7 #4 OR #5 OR #6</p> <p>#8 #3 AND #7</p>	16
Lilacs	<p>(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"))</p> <p>OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY"))) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY"))</p> <p>OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL"))) OR (tw:("PROGRESSIVE</p>	02

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	<p>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))))</p>	
EMBASE	<p>((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'))</p>	286

### 3.1.2. Seleção das evidências

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 procedeu à avaliação. Ao final, 10 estudos que respondiam à pergunta PICO foram incluídos (**Figura A2**).

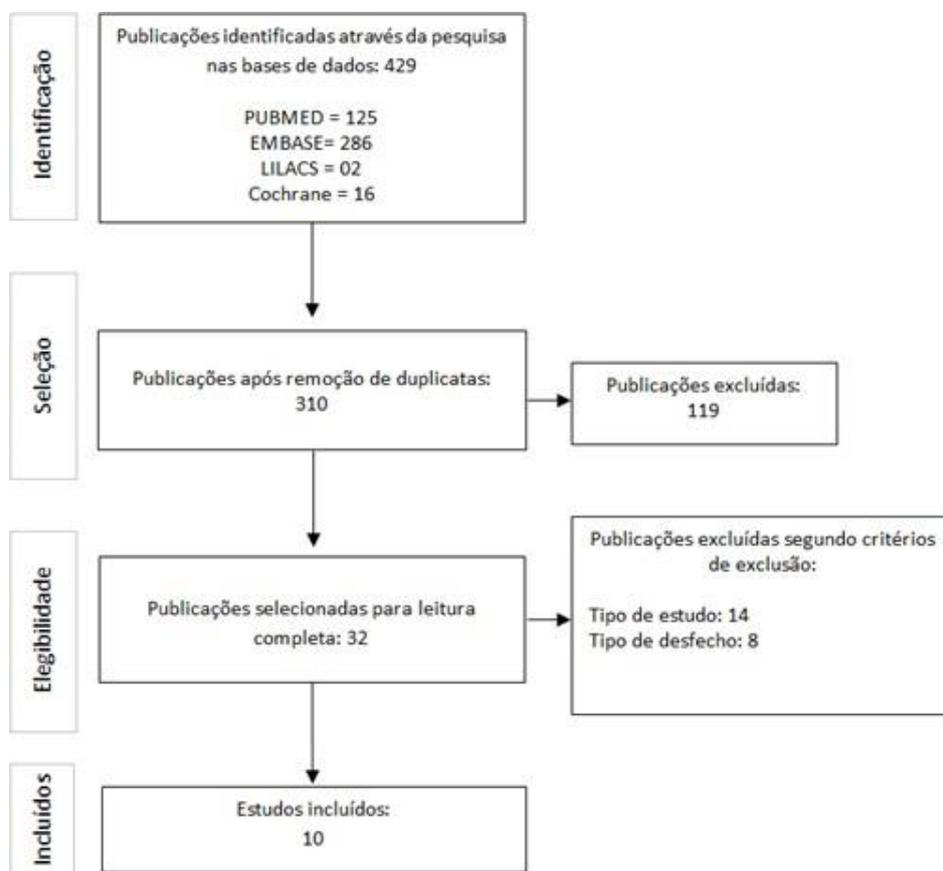


Figura A2 - Fluxograma de seleção das evidências

### 3.1.3. Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca

#### Uso de nusinersena para AME 5q tipo 1

Após revisão sistemática da literatura dois ECR, um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram incluídos<sup>4</sup>. Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo 1) e o outro AME de início tardio (tipos 2 e 3).

O ECR que avaliou o nusinersena para AME 5q tipo I (estudo 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 pela escala HINE-2. O mesmo foi observado em alguns desfechos definidos como secundários no estudo, como sobrevida livre de evento, escala 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<sup>5</sup>. 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 na escala 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<sup>6</sup>.

O outro ECR, que avaliou pacientes com AME 5q de início tardio (estudo 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<sup>7</sup>.

Os estudos que avaliaram a efetividade correspondiam a relatos de programas de acesso expandido (EAP) de cinco países, todos relacionados com AME 5q tipo 1<sup>8-12</sup>. A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al<sup>11</sup>, que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al.<sup>5</sup>, foram observadas maiores melhoras na escala CHOP INTEND nas crianças que iniciaram o tratamento até os sete meses de idade. Quanto à escala 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.

## REFERÊNCIAS

- 1 WHO Library. WHO handbook for guideline development. Geneva: WHO Press, 2012.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas[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, 2016.
- 3 SCHUNEMANN, H.J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostics tests and strategies. *British Medical Journal*, London, v.336, n.7653, p.1106-1110, 2008.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 449: Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Brasília, Ministério da Saúde. Abril de 2019.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.

8 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.

9 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.

10 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

11 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.

12 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 3

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA (AME 5q TIPO 2)

#### 1. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DO PROTOCOLO.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) destina-se aos profissionais da saúde envolvidos na atenção ao paciente com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos 1 e 2, como médicos, enfermeiros e demais profissionais que atuam nos diferentes níveis de atenção à saúde, ambulatorial e hospitalar, do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os doentes de AME 5q tipo 1 b/c e tipo 2, com diagnóstico genético confirmado, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, são a sua população-alvo.

O uso de nusinersena é aplicável a pacientes com AME 5q tipo 1 b/c e tipo 2; contudo, algumas condutas não medicamentosas também podem ser adotadas em caso de pacientes com outros tipos de AME 5q.

#### 2. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO – AME 5q TIPO 2

##### ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

##### a. Busca de evidências

A avaliação do uso de nusinersena na AME 5q tipo 2 foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q tipo 2. 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.

A literatura foi revisada por meio de pergunta PICO (**Quadro A3**). A estratégia de busca está descrita no **Quadro B3**.

**Quadro A3** - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q tipo 2

P	População	Pacientes com AME 5q tipo 2
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional
O	( <i>Outcomes</i> ) Desfechos	Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora; Segurança: incidência de eventos adversos.
S	( <i>Study</i> ) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

**Quadro B3** - Estratégias de busca de evidências na base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
----------------	---------------------	-------------------------------

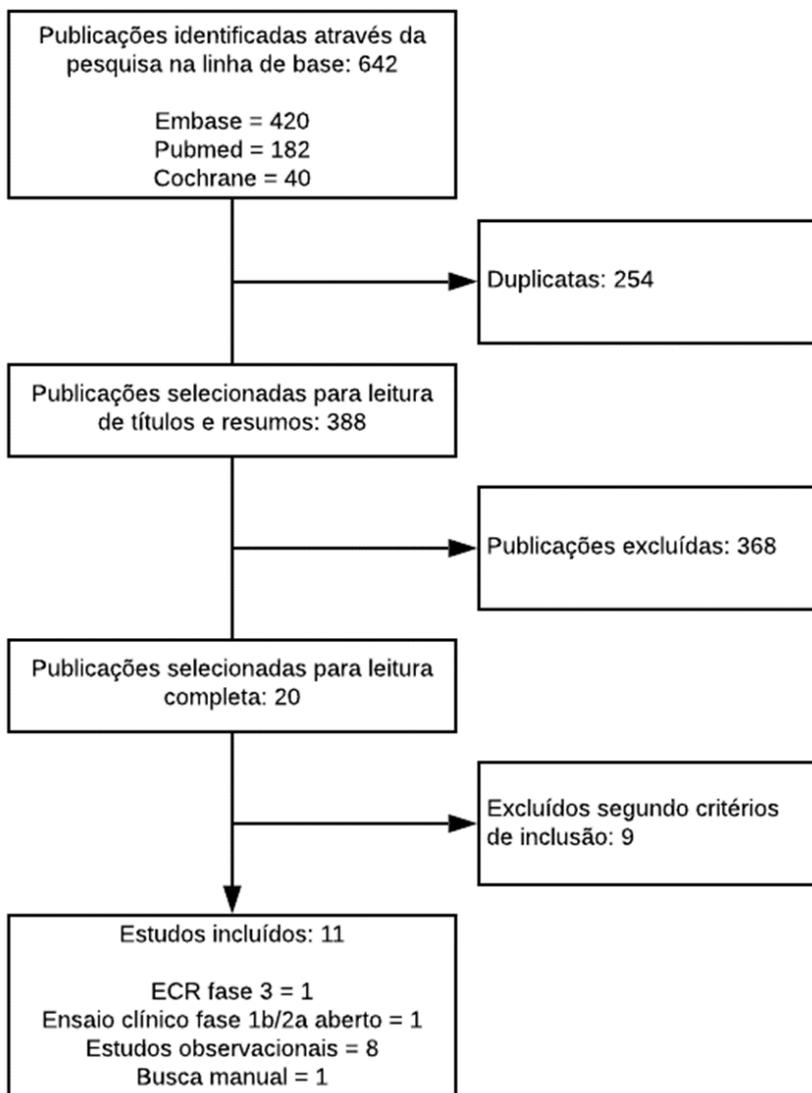
Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
<b>MEDLINE</b> (via PubMed)	(('Muscular Atrophy, Spinal'[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text 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 Bulbosspinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbosspinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbosspinal[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]))))))	27
<b>COCHRANE</b>	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 Muscular Atrophy, Adult Spinal	40

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	#4 #1 OR #2 OR #3 #5 Nusinersen #6 Spinraza #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7	
<b>EMBASE</b>	(((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 3 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 4 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (((('nusinersen'/exp OR 'nusinersen') AND [embase]/lim) OR (('spinraza':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND [2019-2020]/py	457
<b>Total</b>		<b>524</b>

## b. Seleção das evidências

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 11 estudos, dos quais dois eram ensaios clínicos - um de fase 1b/2a aberto e um fase 3 controlado com placebo - e nove estudos observacionais (**Figura A3**). O **Quadro C3** apresenta os estudos incluídos e seus respectivos delineamentos.

**Figura A3** - Fluxograma de seleção das evidências



**Quadro C3** - Estudos incluídos na revisão sistemática

Autor		Tipo de estudo	Ano
1	Darras et al.	Ensaio clínico fase 1b/2a ( <i>open-label</i> , multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12)	2019
2	Mercuri et al.	Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo	2018
3	Hagenacker et al.	Estudo observacional prospectivo	2020
4	Maggi et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
5	Mendonça et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020

Autor		Tipo de estudo	Ano
6	Moshe-Lilie et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
7	Osmanovic et al.	Estudo observacional prospectivo	2020
8	Szabó et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
9	Veerapandiyan et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
10	Yeo et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
11	Walter et al.	Estudo observacional prospectivo	2019

### c. Conclusão sobre as evidências selecionadas na revisão sistemática

Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram recuperados avaliando o uso de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos 2 e 3. Dentre eles, apenas um ECR foi recuperado, sendo os outros um ensaio clínico fase 1b/2a e nove coortes. Essas evidências, entretanto, são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento, principalmente quando se considera a indicação do uso para pacientes com AME 5q de início tardio, que apresentam sobrevida mais longa quando comparados aos pacientes com AME 5q tipo 1. Há, ainda, uma grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo, já que o tempo médio de acompanhamento dos estudos varia de 10 a 24 meses.

Outra limitação acerca dos estudos incluídos é a ausência de grupo comparador na maior parte deles. Dos 11 estudos avaliados, apenas os estudos de Moshe-Lilie et al. (2020)<sup>40</sup>, Mendonça et al. (2020)<sup>41</sup> e Mercuri et al. (2018)<sup>42</sup> apresentaram algum grupo comparador ou de controle. Argumenta-se que o benefício poderia ser evidenciado pela simples não-progressão, ao que se esperaria tomando-se por base a história natural da doença. Todavia, diferenças no suporte clínico dos pacientes também podem influenciar a variação dos escores de função motora ao longo do tempo nos pacientes tratados com nusinersena. Tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso, já que a doença é lentamente progressiva - especialmente para pacientes dos tipos 2 e 3 - e, segundo Moshe-Lilie e colaboradores (2020)<sup>40</sup>, a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.

Considerando os resultados dos estudos, e que a maioria estratifica os resultados de acordo com o tipo de AME 5q de início tardio, optou-se por apresentar os desfechos neste relatório, sempre que possível, em pacientes com os tipos 2 e 3 separadamente. Isso foi motivado por algumas diferenças observadas entre estes pacientes, a saber:

1) Diferença no tempo de sobrevida e expectativa de vida entre os tipos. Estudos de história natural sugerem que pacientes classificados com o tipo 2 apresentam uma expectativa de vida reduzida (em média, até 25 a 35 anos de idade). Enquanto aqueles classificados com o tipo 3 apresentam expectativa de vida similar à da população em geral.<sup>1,11,43</sup>

2) Os pacientes também apresentaram grandes diferenças com relação ao alcance de marcos motores. Nesse contexto, observou-se que algumas escalas foram mais sensíveis para avaliar um tipo do que outro. Um exemplo é a escala HFMSE, desfecho principal na maior parte das evidências, na qual pacientes com o tipo 2 alcançam maior diferença do escore observado na linha de base do que os pacientes com o tipo 3, provavelmente devido ao fato de pacientes com o tipo 3 já alcançarem marcos superiores e, conseqüentemente, maior escore na linha de base. Este último aspecto torna também complexa a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea.

3) Grande diferença entre os pacientes com relação às características na linha de base dos estudos, como idade, número de cópias de *SMN2*, capacidade motora, capacidade de deambular, dentre outras características. No estudo

CHERISH<sup>42</sup>, por exemplo, há a inclusão de pacientes mais jovens do que nos estudos observacionais, principalmente aqueles que incluem pacientes com o tipo 3.

Com relação aos desfechos, não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevivência dos pacientes, e o principal desfecho avaliado foi a função motora, mensurada por diferentes escalas e ferramentas. O grande número de escalas diferentes utilizadas reflete a variabilidade do estadiamento da doença nos pacientes dos diferentes estudos. Este cenário torna complexa a percepção da dimensão do ganho proporcionado pelo medicamento, especialmente na ausência de um grupo comparador.

A escala mais comumente utilizada foi HFMSE, que avalia a função motora de crianças e adultos com AME 5q capazes de sentar e andar. Estudos com pacientes > 30 anos apresentaram melhores resultados para o tipo 3 do que o tipo 2. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens (<10 anos de idade média) apresentaram melhores resultados para o tipo 2. Szabó et al. (2020)<sup>44</sup> apresenta correlação entre idade de início do tratamento e o escore HFMSE para pacientes com o tipo 2.

As escalas ULM/RULM têm como objetivo avaliar o desempenho de membros superiores em pacientes com AME 5q. Apenas Darras et al. (2019)<sup>45</sup> utiliza a ULM, enquanto os demais utilizam sua versão revisada (RULM). Pacientes incluídos em Mercuri et al. (2019)<sup>42</sup> e Veerapandiyam et al. (2020)<sup>46</sup> apresentaram maior mudança de escore RULM e Darras et al. (2019)<sup>45</sup> no ULM quando comparado aos outros estudos. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo 2 apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo 3. Por outro lado, em Maggi et al. (2020)<sup>47</sup>, os pacientes do tipo 3 deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore.

O TC6M foi utilizado pelos estudos para avaliar a capacidade de deambulação dos pacientes - avaliado principalmente em pacientes com o tipo III e demonstraram aumentos na maioria dos estudos que avaliou este desfecho. Já o estudo de Yeo et al. (2020)<sup>48</sup> relatou estabilização.

Com relação aos desfechos de segurança, os EA mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento. Os principais EA incluíram dor lombar, vômitos e cefaleia. Este foi também o principal motivo de interrupção do tratamento relatado nos estudos. Alguns pacientes acompanhados nos estudos observacionais não começaram ou interromperam o tratamento por receio de incertezas relacionadas ao uso do nusinersena em pacientes adultos, seja por ausência absoluta ou expressiva de benefícios que justificassem a exposição aos riscos e ao desconforto da administração via intratecal continuamente.<sup>40,47</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Moshe-lilie, O. et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. (2020) doi:10.1212/WNL.0000000000009914.
2. Mendonça, R. H. et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 8, 101–108 (2021).
3. Mercuri, E. et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology* 93, e1241–e1247 (2019).
4. Haataja, L. et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J. Pediatr.* 135, 153–161 (1999).
5. Szabó, L. et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1–6 (2020) doi:10.1016/j.ejpn.2020.05.002.
6. Darras, B. T. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 92, e2492–e2506 (2019).

7. Veerapandiyan, A. et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* 61, 222–226 (2020).
8. Maggi, L. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp-2020-323822 (2020) doi:10.1136/jnnp-2020-323822.
9. Yeo, C. J. J., Simeone, S. D., Townsend, E. L., Zhang, R. Z. & Swoboda, K. J. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 7, 257–268 (2020).