



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I.

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

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I 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 438/2019 e o Relatório de Recomendação nº 449 - Abril de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que recomenda o uso de nusinersena no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I;

Considerando a Portaria nº 24/SCTIE/MS de 24 de abril de 2019, que torna pública a decisão de incorporar o medicamento nusinersena para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Registro de Deliberação no 483/2019 e o Relatório de Recomendação nº 492 - Outubro de 2019 da CONITEC, que recomenda a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipo I no âmbito do SUS, acolhida pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; 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 tipo I.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste art., que contém o conceito geral da atrofia muscular espinhal 5q tipo I, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e

mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, 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 tipo I.

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 desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPO I

1 – INTRODUÇÃO

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, conforme verificado em estudos realizados fora do Brasil ^{1,2}.

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 a AME 5q³⁻⁶.

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 (*SMNΔ7*) 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 sejam nulos tanto para a *SMN1* quanto para a *SMN2*^{4,6-10}.

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 doença¹¹. 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 ^{12,13}. 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 5q¹⁴⁻¹⁸.

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^{4,19-21}.

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^{4,7,21}.

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 atrofia muscular espinhal AME 5q tipo 1B/C (ver classificação no item 3 – Diagnóstico), em caso de doentes com diagnóstico genético confirmado e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente (24 horas/dia).

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

A descrição detalhada do processo de elaboração deste Protocolo e do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no **Apêndice 1**.

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

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

3 - DIAGNÓSTICO

A classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos^{4,22}:

A **AME 5q tipo I**, alvo deste PCDT, tem início precoce e é a mais grave e também a mais comum, com 58% dos casos²³. 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 pela 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 normal²². A AME 5q tipo I 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, e o exame físico revela arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas articulares, e evolui para o óbito neonatal precoce^{22,24}. A AME tipo 1b geralmente 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 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 *plateau* nos primeiros 2 anos^{13,22,25}.

A AME 5q tipo II corresponde a 29% dos casos, o tipo III afeta cerca de 13% dos portadores da mutação, enquanto o tipo IV 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 II apresenta pior função motora e o tipo IV o melhor desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados^{1,13, 22,26}. 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

Suspeita clínica e condutas diagnósticas

Em pacientes sintomáticos, a suspeita clínica inclui crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular²¹. 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 diagnóstico²⁷.

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

Como a AME 5q é uma doença genética, causada pela ausência homocigótica do éxon 7 e, eventualmente, do éxon 8 do gene *SMN1*, seu diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares^{23,28,29}. 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-*

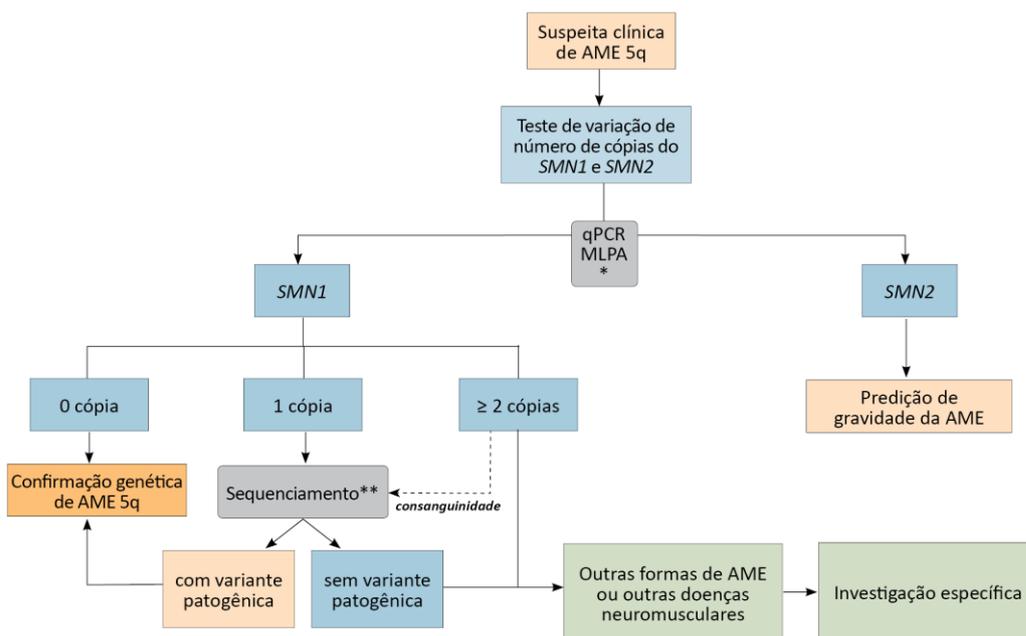
dependent probe amplification) ou qPCR (do inglês, *quantitative polymerase chain reaction*). A ausência das duas cópias completas de *SMN1* (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA, confirmará o diagnóstico da AME 5q. Os pacientes com heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no 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 I ^{27,29,30}.

Para definir a classificação fenotípica da AME, alguns outros aspectos devem ser observados. A maioria dos pacientes com AME 5q tipo I apresenta duas cópias do gene *SMN2* e esse é um importante fator de classificação da AME 5q, porém, isoladamente, não define o fenótipo^{31,32}. Além das cópias de *SMN2*, a idade no início da doença, função motora e respiratória devem ser avaliados²⁵ (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Características dos subtipos de AME 5q tipo I

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

Os passos diagnósticos estão sintetizados na **Figura 1**.



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

Figura 1 - Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. (Adaptado de: Mercuri *et al.* ScienceDirect, 28 (2018) 103–115.)

Os seguintes procedimentos diagnósticos constam na Tabela de Medicamentos, Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS:

- 03.01.01.019-6 – Avaliação clínica para o diagnóstico de doenças raras – EIXO I – Anomalias congênicas ou de manifestação tardia). Este procedimento inclui os seguintes testes:
 - Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases;
 - Análise de DNA pela técnica de Southern Blot;
 - Análise de DNA por MLPA;
 - Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação;
 - FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença;
 - Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.
- 02.02.10.011-1 identificação de mutação por sequenciamento por amplicon.

4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de **AME 5q tipo I**.

O paciente elegível para uso de nusinersena deverá ter diagnóstico confirmado de 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 confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de SMN2.
- Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado 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 deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia, pesando, pelo menos, o terceiro percentil de peso corporal para a idade e estando com o calendário de vacinação em dia.

5 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentem:

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias ¹⁰;
- 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; **OU**
- sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos II, III ou IV; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os seis meses de idade e controle cefálico presente; **E**
- 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.

NOTA: Os critérios diagnósticos e terapêuticos não medicamentosos de AME 5q tipo 1B/C também são aplicáveis aos doentes de AME dos tipos 1A, II ou III.

6 – TRATAMENTO

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados são fundamentais, por auxiliar no 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 tipo I a partir da disponibilidade de cuidados de suporte e terapêuticos ^{33,34}.

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.

O tratamento não medicamentoso desses pacientes abrange, essencialmente, os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos.

6.1 – Tratamento não medicamentoso

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 graves²¹.

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 gastro-esofágico, 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 fortalecimento ósseo²⁷.

Cuidados Respiratórios

Recomenda-se a avaliação respiratória contínua, pois os pacientes com AME 5q tipo I apresentam 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^{10,35}.

A fisioterapia respiratória é essencial no cuidado dos pacientes com AME 5q tipo I. 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 mesmo a ventilação mecânica invasiva.

A VNI é recomendada para todas as crianças com AME com sintomas respiratórios, com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, e para as crianças que não se assentam 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^{10,35}.

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. Em casos de asma, podem-se empregar broncodilatadores inalatórios¹⁰.

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 recomendadas de modo a diminuir a progressão da contratura e melhorar a amplitude do movimento^{27,36}.

Outros cuidados

A AME 5q é primariamente uma doença do neurônio motor, mas a expressão deficiente da proteína SMN pode acontecer 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 órgãos¹⁰. 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 a produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína SMN³⁷.

Dados obtidos 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 (IT) foi determinada em pacientes pediátricos diagnosticados com AME³⁷.

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 LCR³⁷.

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 metabólitos³⁷.

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 nusinersena³⁷.

- Fase inicial: Nas três primeiras doses são administrados 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

Após a administração intratecal, deve-se manter o doente em repouso durante duas horas, preferencialmente em decúbito ventral e com a cabeça posicionada a 0°, para prevenir o evento adverso mais frequente, a cefaleia. Também, sob monitoramento dos sinais vitais..

Medicamentos anticoagulantes, como o ácido acetilsalicílico (AAS), devem ser evitados.

Se indicado, recomenda-se a contagem de plaquetas, coagulograma completo e pesquisa de proteína na urina (preferencialmente analisando 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 com idade superior a 65 anos³⁷.

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

Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da coagulação sanguínea, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa.

Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômitos e dor lombar. Foram observadas reações adversas associadas à administração intratecal de nusinersena. 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 e à administração intratecal. Não foram observadas complicações graves relacionadas - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, na pós-comercialização foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves³⁷.

Assim, deve-se dar especial atenção à coagulação sanguínea, à função renal e a 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, paresia ou mesmo

paralisia), dor e febre devidas a infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do sistema nervoso central, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

8 – TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, sugere-se a sua manutenção pelo tempo em que o doente dele se beneficiar, mesmo que modestamente.

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:

a) Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias;

b) desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;

c) presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central;

d) hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;

e) 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 não é considerada critério de suspensão do medicamento, desde que a causa primária da insuficiência não esteja relacionada a AME 5q tipo I.

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 anotados com o uso de nusinersena:

Benefícios em termos de efetividade clínica:

- 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 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 da escala HINE-2 (disponível em: <https://www.togetherinsma-hcp.com/en-us/home/sma-care/motor-function-measures.html>), 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 (disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260046/>), em relação à linha de base (antes do início do uso de nusinersena), durante todo o período de tratamento.

Evento de segurança clínica a ser medido:

- Ausência de infecção das meninges (meningite) após o 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 Clínica de Paciente com AME 5q tipo I em Uso de Nusinersena (**Apêndice 2**).

Ao médico assistente cabe definir outros exames clínicos de acompanhamento em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

10 – MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento do uso nusinersena por pacientes com AME 5q tipo I deve ser realizado com o objetivo de avaliar os benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes em termos de efetividade clínica e segurança.

Por sua vez, o deferimento da solicitação e autorização do fornecimento do nusinersena no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) está vinculada à avaliação da efetividade e segurança desse medicamento.

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 (**Quadro 3**).

Antes do início do uso de nusinersena, devem ter sido avaliados os dados sócio-demográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem como os resultados de exames laboratoriais.

Esses exames e questionário deverão ser incluídos no processo do paciente, observando a periodicidade dos mesmos, quando da renovação do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento(s) (LME).

Quadro 3 - 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 O ₂	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

Como a administração intratecal de nusinersena atinge principalmente os neurônios motores e há dúvidas quanto a 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, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

A atenção à saúde ao paciente com AME 5q tipo I 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 tipo I 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.

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.

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 a Portaria nº 24/SCTIE/MS, de 24 de abril de 2019³⁸, o seu uso, no âmbito do SUS, está condicionado a:

1. Observância a este Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde;
2. atendimento dos pacientes realizado em centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e informados ao Ministério da Saúde, com avaliação da efetividade clínica;
3. 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);
4. reavaliação pela CONITEC após três anos da incorporação;
5. laudo próprio para dispensação do medicamento (LME ou outro formulário similar padronizado pelo estado);
6. fornecimento diretamente aos centros de referência definidos; e
7. 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 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. 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.

O nusinersena se inclui na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS sob o código 06.04.79.001-9, sendo dispensado no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), compatível com o código da CID de AME 5q tipo I.

Em caso de internação exclusiva para a administração desse medicamento em paciente com esse diagnóstico confirmado e que se enquadre nos critérios de inclusão estabelecidos neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipo I, a modalidade de atendimento dar-se-á em hospital-dia, sob o código 03.03.04.020-3 - Tratamento de doenças neurodegenerativas.

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 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>.
- 2- 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.
- 3- ARAÚJO, APQC et al. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 145-149, 2005.
- 4- BAIONI et al. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, 2010.
- 5- FAROOQ, FT; HOLCIK, M; MACKENZIE, A. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, background, molecular mechanism and development of therapeutics. In: **Neurodegenerative Diseases**. IntechOpen, 2013.
- 6- PECHMANN, A; KIRSCHNER, J. Diagnosis and new treatment avenues in spinal muscular atrophy. **Neuropediatrics**, v. 48, n. 04, p. 273-281, 2017.
- 7- SUMNER, CJ. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 8, p. 979-989, 2007.
- 8- 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.

- 9- 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).
- 10- 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.
- 11- RUSSMAN, BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 946-951, 2007.
- 12- 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).
- 13- 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.
- 14- 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).
- 15- OPREA et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. **Science** 320:524–527 (2008).
- 16- 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).
- 17- 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.
- 18- GROEN, Ewout JN; TALBOT, Kevin; GILLINGWATER, Thomas H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 4, p. 214, 2018.
- 19- DUBOWITZ, V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. **European Journal of Paediatric Neurology**. 1999;3(2):49–51.
- 20- CRAWFORD, Thomas O.; PARDO, Carlos A. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiology of disease*, v. 3, n. 2, p. 97-110, 1996.
- 21- 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.
- 22- KOLB, Stephen J.; KISSEL, John T. Spinal muscular atrophy. **Neurologic clinics**, v. 33, n. 4, p. 831-846, 2015.
- 23- LEFEBVRE et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. **Cell**. 1995;80(1):155–65.
- 24- BACH et al. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. **Neuromuscular Disease**. 2003, 82(2), 137–142.
- 25- TALBOT, K.; TIZZANO, EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. **Gene therapy**, v. 24, n. 9, p. 529, 2017.
- 26- FAROOQ, FT; HOLCIK, M; MACKENZIE, A. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, background, molecular mechanism and development of therapeutics. In: **Neurodegenerative Diseases**. IntechOpen, 2013.

- 27- 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.
- 28- 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.
- 29- 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.
- 30- 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.
- 31- 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.
- 32- 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.
- 33- MERCURI, E et al. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 443–52.
- 34- OSKOU, M et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;69:1931–1936.
- 35- SCHROTH, MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 123 Suppl 4 (2009): S245-S249.
- 36- HAAKER & FUJAK. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet*. 2013 Nov 14;6(11):113-20.
- 37- SPINRAZA: nusinersena. Farm. Resp.: Milton Castro - CRF/GO N°. 8070. 2019. Bula de medicamento.
- 38- 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.

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 **nursinersena**, indicado para o tratamento medicamentoso da **Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I**.

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 tipo 1;
- 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 devidas a 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: O nusinersena se inclui na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS sob o código 06.04.79.001-9, sendo dispensado no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) casos com diagnóstico clínico e genético de AME 5q tipo 1B/C.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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 5q tipo I (AME 5q tipo I), 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 1B/C, 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 1B/C; contudo, algumas condutas não medicamentosas também podem ser adotadas em caso de pacientes com outros tipos de AME 5q.

2. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTE PROTOCOLO

O grupo elaborador deste PCDT seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde². O PCDT foi desenvolvido com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no GIN-McMaster *Guideline Development Checklist*³.

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.

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

4.1 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^{5q4}. 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 A**)⁴. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (**Quadro B**). 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 A**).

Quadro A - 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	(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 B - 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 Scapulooperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapulooperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular	125

	<p>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]))))</p>	
<p>Cochrane</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 #1 OR #2 #4 nusinersen #5 INN-nusinersen #6 Spinraza #7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7</p>	<p>16</p>

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

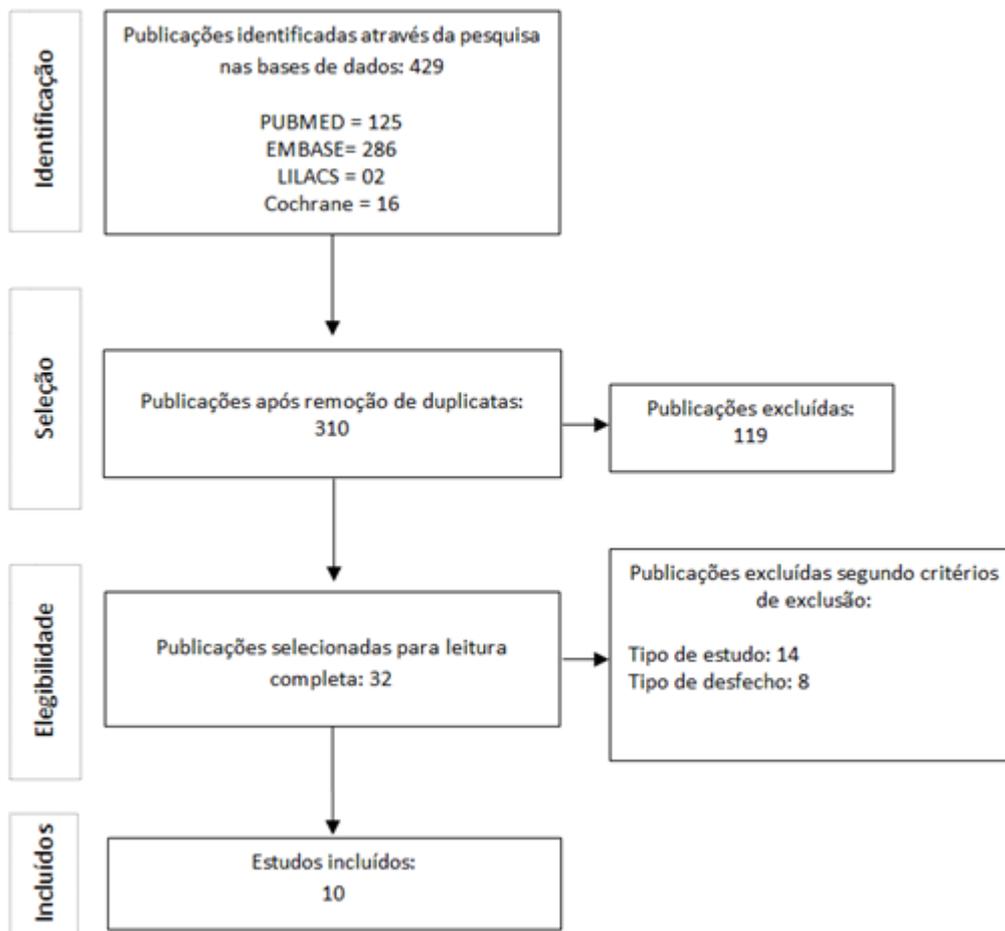


Figura A - Fluxograma de seleção das evidências

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 antes, dois ECR, um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram incluídos⁴. 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 que avaliou o nusinersena para AME 5q tipo I (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”⁵. 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 nusinersena⁶.

O outro ECR, que avaliou 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 EA⁷.

Os estudos que avaliaram a efetividade correspondiam a relatos de EAP de cinco países, todos relacionados com AME 5q tipo I⁸⁻¹³. A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al¹¹, que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al⁵, 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 I, 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 sobre as AME 5q de início tardio, não sendo possível concluir sobre o seu real benefício.

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 2

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM AME 5Q TIPO I 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

Local e Data

Médico Responsável – CRM

*Disponível em: https://www.togetherinsma-hcp.com/en_us/home/sma-care/motor-function-measures.html

** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260046/>