

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q - TIPOS I e II

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 06, DE 15 DE MAIO DE 2023

DIAGNÓSTICO

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

De acordo com a idade de início e máxima função motora adquirida (4 tipos):

- **AME 5q tipo 1:** início precoce; é a mais grave e mais comum; hipotonia e redução de reflexos antes dos 6 meses → insuficiência respiratória, fraqueza na deglutição → risco de aspiração. Cognição é normal. Dividida em tipos 1a, 1b, 1c.
 - Tipo 1a: início pré-natal; hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento → evolução à óbito neonatal precoce.
 - Tipo 1b e 1c: início dos sintomas antes dos 3 meses (tipo 1b) e após 3 meses (tipo 1c); controle cefálico pobre; hipotonia e insuficiência respiratória → expectativa de vida de 24 meses.
- **AME 5q tipo 2:** manifestação dos sintomas entre 6 e 18 meses; em geral, não ficam de pé; fraqueza proximal predominante; deglutição prejudicada e insuficiência ventilatória;
- **AME 5q tipos 3 e 4:** início dos sintomas após os 18 meses; o tipo 3 apresenta pior função motora.

Características gerais dos subtipos de AME 5q

subtipo	%	Cópias de SMN2	Idade início sintomas	Expectativa de vida	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	60%	2 a 3	0-6 meses	<2 anos	Senta com apoio
AME tipo 2	27%	3	7-18 meses	2 a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo 3	13%	3 a 4	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	≥4	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A suspeita clínica inclui crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular progressiva, geralmente simétrica e mais proximal que distal:

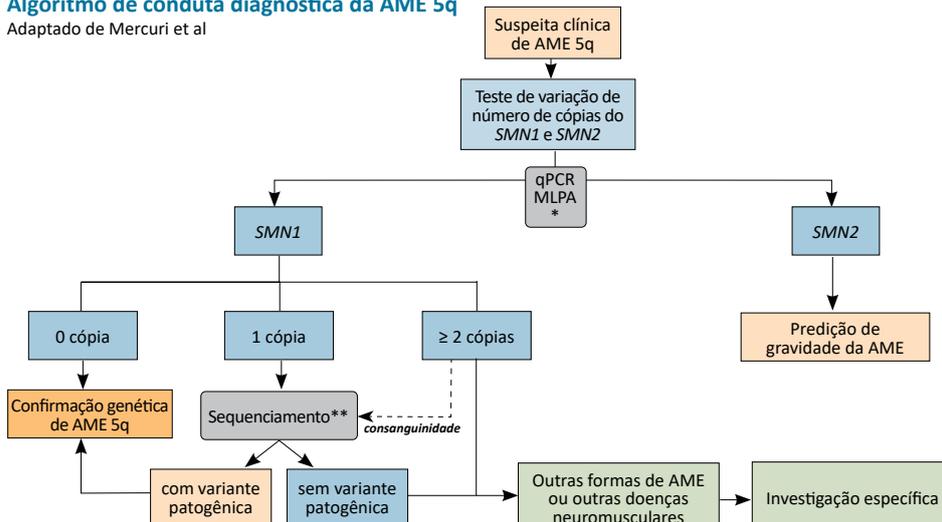
- Com predomínio nos membros inferiores.
- Sensibilidade preservada.
- Reflexos tendinosos ausentes ou diminuídos.
- Fasciculações presentes (preservação da mímica facial e interação com o examinador, isto é, acompanhamento com olhar e sorrir).

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.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q

Adaptado de Mercuri et al



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

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) 5q é a forma mais comum no grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e no 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.

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.

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) → resulta em fraqueza, hiporreflexia e atrofia simétrica progressiva com predomínio dos músculos voluntários proximais de membros inferiores e superiores → na progressão da doença pode afetar os músculos axiais, da respiração e bulbares → pode gerar falha respiratória e morte.

CID 10

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

G12.1 Outras atrofias musculares espinais hereditárias

REGULAÇÃO E CONTROLE

Casos de AME 5q devem ser atendidos por equipe treinada atuante em serviços especializados em pediatria (com neurologia), genética médica ou neurologia; nutrição; e fisioterapia, para seu adequado diagnóstico e inclusão neste Protocolo. 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 “contrarreferenciando” o paciente em caso de necessidade. Em pacientes com indicação de suporte domiciliar, deverá ser observada a Atenção Domiciliar, segundo seus critérios e disponibilidade dos serviços.

Ver item 8. Regulação e Controle PCDT AME 5Q - Tipo I e II PT 06, de 15 de maio de 2023.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO (continuação)

Padrão-ouro: análise quantitativa de *SMN1* e *SMN2*, usando MLPA (*multiplex ligation-dependent 5 probe amplification*) ou qPCR (*quantitative polymerase chain reaction*).

A ausência das duas cópias completas de *SMN1* (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA confirmará o diagnóstico da AME 5q.

Pacientes com heterozigose composta 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.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipos 1 e 2. O paciente elegível para uso de **nusinersena** ou **risdiplam** deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1b/c ou 2, além de cumprir os critérios a seguir:

AME 5q do tipo 1

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético 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.

AME 5q do tipo 2

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de *SMN2*.
- Sintomáticos: início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de *SMN2*;
 - até 12 anos de idade no início do tratamento, ou 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 e estando com o calendário de vacinação em dia.

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 ≥ 21 dias.
- 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 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade; **E**
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas.

Adicionalmente, para o tratamento com **nusinersena**, também devem ser observados os seguintes critérios de exclusão::

- 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;
- 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.

Já para o tratamento com **risdiplam**, adicionalmente, serão excluídos pacientes com idade inferior a 16 dias de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população.

TRATAMENTO

No tratamento a conduta multidisciplinar é o elemento-chave.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Suporte nutricional e digestivo: destinado principalmente para resolver problemas relacionados à deglutição, disfunção gastrointestinal e suplementação alimentar ou controle de peso, a ingestão de líquidos, macronutrientes e micronutrientes, especialmente a ingestão de cálcio e vitamina D para fortalecimento ósseo.

Fisioterapia respiratória: essencial no cuidado dos pacientes, especialmente nos casos de AME 5q tipo 1. Em certos casos, indica-se o uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) com pressão positiva ou mesmo a ventilação mecânica invasiva.

Condutas ortopédicas: fundamental para 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 Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência conta com profissionais e equipamentos importantes para o indivíduo diagnosticado com AME. A fisioterapia, a terapia ocupacional e fonoaudiologia são serviços preconizados para mitigar a progressão da AME, bem como as consequências ortopédicas, como as contraturas, e promover a melhoria na amplitude dos movimentos.

Pacientes com até 2 meses de idade

- Devem iniciar o tratamento com nusinersena que também está indicado no início do tratamento para pacientes que tenham hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação do risdiplam (ingredientes inativos: ácido ascórbico, edetato dissódico dihidratado, isomalte, manitol, polietilenoglicol 6000, sódio benzoato, aroma de morango, sucralose e ácido tartárico).

Pacientes maiores que 2 meses de idade

- Pode ser iniciado com risdiplam ou nusinersena, conforme escolha conjunta do paciente ou seus responsáveis legais e do prescritor.

Em todas as situações para a substituição do tratamento medicamentoso, além do relatório médico, deve ser anexado e preenchido o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2.

FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Risdiplam: pó para solução oral de 0,75 mg/mL. O pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado. O medicamento é administrado por **via oral uma vez ao dia**, utilizando a seringa oral fornecida, aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Dose diária preconizada por idade e peso corporal

Idade e peso corporal	Dose diária preconizada
16 dias a < 2 meses de idade	0,15 mg/kg
2 meses a < 2 anos de idade	0,20 mg/kg
≥ 2 anos de idade (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 anos de idade (≥ 20 kg)	5 mg

Nusinersena: solução injetável intratecal de 2,4 mg/mL. Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de nusinersena, por via intratecal, a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A 4ª dose deve ser administrada 30 dias após a 3ª, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento.

Fase de manutenção → 12 mg de nusinersena por via intratecal a cada 4 meses.

Consultar item 6. **Tratamento** PCDT AME 5Q - Tipo I e II da PT 06, de 15 de maio de 2023.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, 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 ou tipo 2.
- Independência de suporte nutricional invasivo.
- Melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante definida de acordo com o tipo de AME.

CASOS ESPECIAIS

Risdiplam:

- Homens: não devem doar esperma durante o tratamento e por 4 meses após a última dose. Pacientes masculinos que desejarem ter filhos devem interromper o tratamento com risdiplam por, no mínimo, 4 meses. O tratamento pode ser reiniciado após a concepção.
- Mulheres: com potencial para engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com risdiplam e por no mínimo 1 mês após a última dose.
- Evitar uso durante a gestação (categoria de risco C para gravidez).
- Não é recomendado durante o período de lactação.

Nusinersena:

- Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários devem ser evitados.
- Mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento devem evitar o uso de nusinersena (categoria de risco C para gravidez).

MONITORIZAÇÃO

Antes do início do uso dos medicamentos propostos neste Protocolo, 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 do paciente, observando a periodicidade dos mesmos. As avaliações clínicas para o monitoramento do paciente deverão ser realizadas a cada três meses, conforme quadro abaixo.

No processo de solicitação do medicamento, o médico assistente deverá apresentar Questionário - Avaliação Clínica de Pacientes Com AME 5q Tipos I e II, onde 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.

• **Escala CHOP-INTEND** → para uso em crianças de 3 meses a 4 anos, embora não se limite a essa faixa etária. Ela foi desenvolvida observando bebês com AME tipo I. 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.

• **Escala HFMSE** → desenvolvida para observar o desenvolvimento de crianças com AME Tipo II e crianças e adultos com AME Tipo III. Isso significa que pode ser usada por períodos mais longos e para aqueles que se tornaram incapazes de andar. 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.

Esquema de monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipos 1 e 2.

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses
Exame genético confirmatório qPCR ou MLPA ou NGS	X	-
Situação vacinal Calendário vacinal vigente no SUS	X	X
Função respiratória Saturação de Oxigênio	X	X
Condição nutricional: Peso / Medidas Antropométricas	X	X
Função motora* AME tipo I: Escala CHOP-INTEND AME tipo II: Escala HFMSE	X	X
Questionário Clínico	X	X

*O médico assistente deve escolher uma das escalas.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 06, de 15 de maio de 2023 e pode ser acessada em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pro-tocologos/20230522_portariaconjuntano6atrofiamuscularespinhal5qtipos1e2.pdf