

Nota das Sociedades Brasileiras de Neurologia Infantil e de Genética Médica sobre uso de Nusinersena no cenário brasileiro para pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q

1. Definição

A atrofia muscular espinhal 5q (AME5q) é uma doença autossômica recessiva causada por alterações no *locus* SMN (*Survival Motor Neuron*) localizado na região 5q11.2-13.3. O *locus* SMN é constituído por dois genes parálogos (i.e., decorrentes de duplicação genômica): *SMN1*, telomérico, e *SMN2*, centromérico. Regiões parálogas do genoma são constitucionalmente instáveis, sendo frequente a ocorrência de deleções, duplicações e conversões envolvendo genes destas regiões, e este se constitui no principal mecanismo molecular associado a AME5q.

A AME5q ocorre devido a da presença de alterações bialélicas (i.e, que envolvem as duas cópias) de *SMN1*. Heterozigotos (i.e, que tem uma cópia alterada e outra normal) não têm sintomas e são capazes de gerar um número suficiente de transcritos de SMN e produzir quantidade adequada da proteína.

Embora *SMN2* tenha constituição praticamente idêntica a *SMN1*, este possui em seu éxon 7 a substituição c.840C>T, que promove alteração do processamento do RNA mensageiro, levando a formação preferencial de transcrito anômalo que não inclui este éxon e que não é capaz de gerar a proteína SMN. No entanto, forma-se também um número reduzido de transcritos normais, que contém o éxon 7, capazes de gerar proteína SMN funcional, porém em quantidades insuficientes.

A determinação do número de cópias de *SMN2* é relevante, pois ele é considerado o principal fator modificador da gravidade da doença (quanto mais cópias de *SMN2* maior será a quantidade de proteína SMN formada)

e definidor dos tipos clínicos. São descritos 4 tipos da doença (**Tabela 1**), sendo o tipo I ainda dividido em três formas e o tipo III em duas formas.

Tabela 1. Classificação clínica da AME5q de acordo com idade de início, marco do desenvolvimento atingido, evolução e número de cópias do *SMN2*

Tipo de AME	Início	Marco do desenvolvimento atingido	Evolução/história natural	Número típico de cópias do <i>SMN2</i>
1A (ou 0)	Pré-natal	Nenhum	Morte em semanas, contraturas e cardiopatia	1
1B	< 3 meses	Controle cefálico pobre ou ausente	Problemas respiratórios e alimentares com declínio linear. Óbito no segundo ou terceiro ano de vida	2
1C	> 3 meses	Controle cefálico	Problemas respiratórios e de alimentação com <i>plateau</i> nos primeiros 2 anos.	3
2	> 6 meses	Sentar sem apoio	Escoliose. Sobrevida até adolescência ou vida adulta	3
3a	Entre 18 e 36 meses	Caminhar sem auxílio	Perda precoce da deambulação. Sobrevida normal.	3
3b	> 3 anos	Caminhar sem auxílio	Perda tardia da deambulação. Sobrevida normal.	3-4
4	2ª ou 3ª década de vida	Caminhar sem auxílio	Preservação da deambulação até fases tardias da vida. Sobrevida normal.	4

Adaptado de: Talbot & Tizzano. *Gene Ther.* 2017;24:529-533.

2. Diagnóstico

O diagnóstico da AME baseia-se em avaliação clínica e exames complementares, devendo **SEMPRE** ser confirmado através de estudo genético.

2.1. Teste genético

O padrão ouro para o diagnóstico da AME será a determinação do número de cópias do gene *SMN1*, que pode ser realizada por diferentes técnicas como MLPA, PCR quantitativo e mais recentemente por sequenciamento de nova geração. Deve-se também pesquisar o número de cópias do *SMN2*, o qual é realizado no mesmo exame pelas técnicas acima citadas.

O diagnóstico de AME é confirmado diante da ausência de cópias do éxon 7 (com ou sem a deleção do éxon 8) nos dois alelos de *SMN1* (ou seja, em homozigose). A técnica de PCR seguida por enzima de restrição, técnica

amplamente utilizada no passado e de menor custo, é capaz de detectar este tipo de alteração e com isso confirmar o diagnóstico de AME5q, entretanto não possibilita quantificar o número de cópias do *SMN2*, nem possibilita a detecção de heterozigotos compostos.

Caso, ao ser determinado o número de cópias de gene *SMN1*, encontre-se apenas uma cópia (heterozigose) do éxon 7 e o paciente apresente sintomas compatíveis, o estudo genético deverá prosseguir com o sequenciamento completo de *SMN1*. O diagnóstico de AME5q também será confirmado em pacientes com variante patogênica na região codificante em um alelo associada à deleção do éxon 7 (heterozigose composta) no outro alelo.

Também recomenda-se sequenciamento de *SMN1* para pacientes com suspeita clínica de AME5q com 2 cópias de *SMN1*, mas que sejam filhos de casal consanguíneo, devido a possibilidade de mutação de ponto em homozigose.

Caso não sejam identificadas mutações ou caso seja identificada apenas uma deleção em heterozigose em *SMN1*, deve-se considerar outras formas de AME5q não associadas a *SMN1*, e outros testes genéticos deverão ser considerados. Ver **Figura 1**.

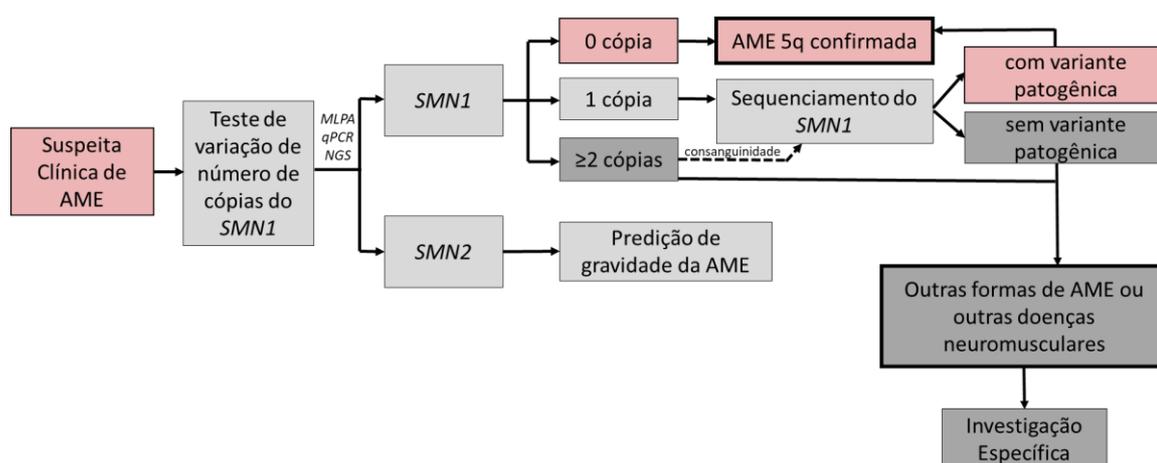


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para atrofia muscular espinal.

MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*; qPCR, PCR quantitativo; NGS, sequenciamento de nova geração.

Adaptado de: Finkel et al. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.

3. *Tratamento*

Apesar de ser uma condição rara, a AME5q é a causa mais frequente de óbito infantil decorrente de uma condição monogênica e é a segunda doença autossômica recessiva fatal mais comum, atrás em frequência apenas da fibrose cística. Como vimos anteriormente, a evolução será distinta de acordo com o tipo clínico apresentado, sendo a mediana para óbito ou necessidade de intubação orotraqueal para pacientes com o tipo I (a forma mais frequente da doença) e com 2 cópias do gene *SMN2* de 8 meses. Já para os tipos 2 e 3 a piora dos sintomas ao longo dos anos será muito lenta, sem necessariamente reduzir a expectativa de vida do indivíduo. Todos os pacientes com AME5q devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar, ressaltando os cuidados respiratórios, motores, com a deglutição e nutricionais, de acordo com os recentes artigos de consenso, na falta de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas nacional.

Os avanços no entendimento molecular desta condição culminaram com o surgimento de terapias que atuam no principal modificador do fenótipo, o gene *SMN2*. Como já vimos, *SMN2* possui alto grau de homologia ao *SMN1*, também produzindo a proteína SMN, porém em menor quantidade. Em dezembro de 2016, foi aprovado pela agência reguladora dos Estados Unidos (FDA, 2017) o tratamento com o medicamento nusinersena que atua aumentando a expressão do transcrito funcional do gene *SMN2*, para todas as formas de AME5q. Em 2017, a agência regulatória europeia (EMA, 2017) e a agência nacional de vigilância sanitária brasileira (ANVISA, 2017) também aprovaram o uso do medicamento para a condição. No horizonte terapêutico da AME5q, outros fármacos estão em fases avançadas de estudos clínicos como modificadores do *SMN2* de uso oral, fármacos neuroprotetores e a terapia gênica em dose única intravenosa com vetores virais.

Cabe ressaltar que apesar da aprovação da nusinersena pelo FDA e EMA, recentes consensos internacionais colocam dúvidas sobre a ampla disponibilidade do medicamento devido à necessidade de infusões intratecais

e da infraestrutura para esta aplicação e devido ao elevado custo do medicamento, os quais poderiam limitar o acesso ao medicamento nos diferentes sistemas de saúde. Este mesmo consenso internacional também faz comentários sobre os dilemas éticos que surgem no oferecimento de cuidados paliativos e de terminalidade para pacientes com AME5q no contexto da disponibilidade de novos fármacos eficazes em modificar o curso clínico da doença.

Consideramos que os recentes ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram a eficácia da nusinersena nos diferentes tipos de AME5q confirmam a sua eficácia. O tamanho e relevância do efeito foram maiores no tipo I em que foi demonstrado redução de mortalidade e um claro ganho de marcos motores após pelo menos 6 meses de tratamento, mas também houve uma clara diferença na progressão do grupo tratado e controle após 15 meses de seguimento nas formas de início tardio. Apesar de os resultados apenas terem sido divulgados em apresentações orais e como pôster em congressos, a eficácia do tratamento antes do início dos sintomas (pré-sintomático) também está comprovada. O maior efeito do tratamento parece acontecer justamente neste grupo de pacientes pré-sintomáticos, em que as crianças tratadas apresentaram um desenvolvimento comparável ao de crianças saudáveis. Cabe ressaltar que os estudos realizados tiveram critérios de inclusão e exclusão estritos, considerando a elegibilidade de pacientes com doença em estágio inicial e sem situações que poderiam comprometer a segurança do tratamento pela via intratecal, como escoliose ou contraturas significativas. Também cabe ressaltar que estudos recentes em diferentes países com dados de “mundo real” foram publicados e mostraram a eficácia do medicamento, inclusive fora dos critérios originais dos estudos, porém ainda sem dados de eficácia em longo prazo.

Assim como o grupo que construiu o consenso internacional para a linha de cuidado da AME5q, este grupo também tem preocupações relacionadas à factibilidade do uso destes novos medicamentos para AME5q no contexto brasileiro, tanto em nível de sistema público de saúde quanto privado. Nosso receio deve-se à inequidade de acesso aos métodos diagnósticos

moleculares e a possibilidade de realizar o diagnóstico precoce no país; a falta de profissionais capacitados em realizar aconselhamento genético apropriado para as famílias; à via de administração do fármaco e a necessidade de infraestrutura e treinamento para esta administração; a necessidade de seguimento do tratamento e comprovação ou não da eficácia individual; e por fim ao custo elevado do medicamento. Consideramos imperativo que seja realizado no Brasil um protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) para esta condição que possa considerar as evidências disponíveis e realizar as análises econômicas cabíveis, contextualizando este documento para um cenário de doenças raras, crônicas e negligenciadas.

Contudo, devido à inexistência momentânea deste documento, devido à comprovada eficácia do medicamento, e devido à judicialização da prescrição deste fármaco a qual de forma alguma permite a equidade de acesso ao medicamento, este grupo considera que o medicamento nusinersena não pode deixar de ser oferecido para os pacientes com maior potencial de benefício.

Destacaremos aqui situações para as quais consideramos haver prioridade de acesso à Nusinersena. Entretanto, salientamos que a ANVISA aprovou o uso deste medicamento de forma irrestrita para pacientes com AME5q com confirmação molecular no território nacional e que não visamos restringir o uso deste medicamento para subgrupos de pacientes. Nosso objetivo é de garantir o acesso a um medicamento eficaz para aqueles pacientes em que não será possível aguardar até a elaboração de diretrizes mais definitivas.

Serão consideradas situações de prioridade de acesso à Nusinersena, o qual deverá ser **imediato**.

- **AME5q em pacientes pré-sintomáticos** (diagnóstico realizado por exame antes do aparecimento de sintomas, como nos casos de filhos de casais que já tiveram outros filhos com este diagnóstico ou em contexto de triagem neonatal):
 - Crianças com ≤ 3 cópias de SMN2

- **AME5q tipo I** com quadro clínico compatível e confirmação genética:
 - Crianças abaixo de um ano independentemente de estar ou não em ventilação mecânica invasiva
 - Crianças entre 1 e 2 anos em ventilação não invasiva (VNI)
- **AME5q tipo II** com quadro clínico compatível e confirmação genética:
 - Crianças com menos de 5 anos em VNI ou sem suporte ventilatório (baseado em estudos de história natural da doença)
- **AME5q tipo III** com quadro clínico compatível e confirmação genética:
 - Crianças, adolescentes e adultos com AME5q tipo III que apresentarem piora significativa de função motora* com risco de perda da capacidade de deambulação detectada em pelo menos duas avaliações com intervalo mínimo de 6 meses.

* a piora da função motora deverá ser documentada por instrumento clínico validado como o tempo para realizar a manobra de Gowers, o teste de caminhada de 10 metros, etc.)

A prescrição de nusinersena para pacientes com AME5q tipo I, Tipo II e Tipo III não contemplados nos critérios de prioridade acima citados deverá ser individualizada, utilizando escalas motoras e de avaliação respiratória. De acordo com tais avaliações também poderão ser considerados prioritários para acesso imediato, especialmente com objetivo de manutenção de funções motoras essenciais para atividades de vida diária, bem como, manutenção de função ventilatória. Para os demais casos, com as informações disponíveis no momento, a decisão sobre o uso do medicamento poderia aguardar a publicação de diretrizes nacionais de utilização.

3.1 Recomendações sobre o Tratamento com Nusinersena

Antes do início do medicamento deve-se discutir com cada família a expectativa de benefício real do tratamento, bem como as dificuldades relacionadas a sua via de administração.

Além disso deve ser confirmado que este paciente já se encontre em terapia multidisciplinar regular, incluindo cuidados respiratórios, motores, com a deglutição e nutricionais, de acordo com o preconizado pelo Consenso de Cuidados para pacientes com AME5q.

Deve ser definido local apropriado para as aplicações, e o profissional capacitado para realizar o procedimento intratecal. Os exames complementares devem ser solicitados para avaliação antes do início deste tratamento e ao longo do mesmo (coagulograma, função hepática, função renal, bioquímica e celularidade do liquor coletado antes de cada administração). Antes da administração lenta do volume do medicamento, deve ser retirado volume equivalente de líquido cefalorraquiano. As orientações de armazenamento do medicamento devem observar a orientação do fabricante.

3.2 Seguimento do Tratamento

Enfatizamos que os pacientes devem ser avaliados por escala de função motora antes do início do tratamento. Esta avaliação deverá ser repetida semestralmente durante o tratamento. Ao final de 1 ano seria o tempo indicado para avaliar a resposta e manutenção ou suspensão do tratamento.

As escalas sugeridas para seguimento são: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND), *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE), *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded* (HFMSE) e *Revised Upper Limb Motor Performance* (RULM).

Tais avaliações devem ser realizadas em centros de referência ou por pessoas previamente treinadas em centros de referência.

A função ventilatória deve ser avaliada detalhadamente:

- Tempo de VNI
- Oximetria noturna ou polissonografia, em crianças menores de 5 anos

- Capacidade vital e pico de fluxo de tosse (em crianças maiores que colaborem, geralmente após 6 anos)

A avaliação da função ventilatória deverá ser feita durante o tratamento e ao final de 1 ano para avaliar a resposta e manutenção do tratamento. A frequência desta avaliação poderá ser individualizada de acordo com os achados, dado o grande impacto das questões respiratórias na evolução da doença.

O acompanhamento dos aspectos nutricionais e ortopédicos também deve ser realizado, seguindo diretrizes internacionais.

Grupo Elaborador:

Alexandra Pruffer de Q. C. Araujo

Professora Associada de Neuropediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia e membro fundador da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil.

André Pessoa

Neurologista Infantil com atuação em Neurogenética. Coordenador do ambulatório de Neurogenética do Hospital Infantil Albert Sabin (Fortaleza-Ce) Professor do curso de medicina da Universidade Estadual do Ceará- UECE Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Genética Médica e membro da comissão científica da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil.

Hélio Van Der Linden Junior

Neurologista infantil e Neurofisiologista do Instituto de Neurologia de Goiânia e do Centro de Reabilitação Dr. Henrique Santillo. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia e membro efetivo da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil.

Jonas Alex Morales Saute

Médico neurologista e geneticista. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Coordenador do Ambulatório de Genética das Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Membro da Sociedade Brasileira de Genética Médica e da Academia Brasileira de Neurologia.

Juliana Gurgel Giannetti

Médica Pediatra e Neuropediatra. Professora Associada do departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais. Coordenadora do Ambulatório de Doenças Neuromusculares na infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Belo Horizonte (MG). Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil. Membro Titular e Coordenadora do DC de Neurologia Infantil da Academia Brasileira de Neurologia.

Vanessa van der Linden

Neurologista Infantil do Hospital Barão de Lucena, Recife-PE

Referências

1. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, et al. Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Pediatr.* 2018;172(2):188-192.
2. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(9):937-942.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1723-1732.
4. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):197-207.
5. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012;79(18):1889-97.
6. Kolb SJ, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82(6):883-891.
7. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115.
8. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-635.

9. Pane M, Palermo C, Messina S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(7):582-585.
10. Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):135-143.
11. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* 2017;24(9):529-533.