

MINISTÉRIO DA SAÚDE

NOTA TÉCNICA Nº 30/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS

DOENÇA: AMIOTROFIA MEDULAR ESPINHAL OU ATROFIA MEDULAR ESPINHAL - AME

MEDICAMENTO: SPINRAZA – NUSINERSENA

1. INTRODUÇÃO

1.1. O termo Atrofia Muscular Espinhal (AME) refere-se a um grupo de distúrbios genéticos neurológicos, todos caracterizados por degeneração de células do corno anterior da medula espinhal, com resultante atrofia e fraqueza muscular.

1.2. Atrofia Muscular Espinhal - AME mais comum, que representa mais de 95% dos casos, é uma doença autossômica recessiva que resulta de uma deleção ou mutação homocigótica no gene 5q13 do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1). Isso leva a consequente diminuição da proteína SNM e a morte de neurônios motores.

1.3. A AME pode ser classificada em quatro tipos, de acordo com a idade de início da doença e a máxima função motora adquirida (sentado ou em pé). Modificações subsequentes dividiram a categoria do tipo 3 pela idade do início, adicionaram o tipo 4 para os casos com início em fase adulta, e incluíram um tipo 0 para os pacientes com início pré-natal e morte dentro das primeiras semanas de vida (15,19)

1.4. A gravidade clínica da AME correlaciona-se inversamente com o número de cópias do gene SMN2 e varia de uma fraqueza extrema e paraplegia na infância a uma leve fraqueza proximal na idade adulta.

1.5. A forma mais comum delas é a AME 5q-, ou seja, perda do braço longo do cromossoma 5 adquirido de forma recessiva. Nesta forma existe uma perda da homocigose ou mutação no gene Survival Motor Neuron 1 (SMN1), que tem uma frequência de 1/11000 nascimentos, e **é a doença genética que mais causa morte em crianças pequenas.**

2. TIPOS DE AME

2.1. A AME pode ser dividida em 4 tipos de acordo com a idade de início dos sintomas:

- **AME tipo 1 também chamada de Doença de Werding-Hoffmann.**

2.2. Responsável por 60% dos casos. Acomete as crianças nas primeiras semanas de vida. Os lactentes com AME do tipo 1, apresentam hipotonia, controle deficiente da cabeça e reflexos tendinosos reduzidos ou ausentes antes dos seis meses de idade. Por definição, **eles nunca alcançam a capacidade de se sentar sem ajuda.** Desenvolvem fraqueza na língua e na deglutição. A fraqueza facial se desenvolve, embora isso geralmente não se manifeste no início da doença. À medida que a língua e os músculos faríngeos enfraquecem, estes bebês estão em risco de aspiração e de não se desenvolverem de forma adequada. Os lactentes com AME do tipo 1 geralmente desenvolvem insuficiência respiratória antes de dois anos de vida. Apesar da profunda fraqueza, a cognição nestes lactentes é normal.

- **AME tipo 2**

2.3. Responsável por 27% dos casos, é de gravidade intermediária, os sintomas se iniciam após 6 meses de vida. As crianças com AME do tipo 2 são capazes de sentar-se sem assistência em algum momento durante o seu desenvolvimento, porém eles nunca são capazes de andar de forma independente. Esta forma intermediária tende a manifestar-se como fraqueza progressiva da perna proximal que é maior do que a fraqueza nos braços. Há hipotonia e arreflexia no exame. Muitas das comorbidades nesta população de pacientes estão relacionadas com as complicações ortopédicas do desenvolvimento ósseo e articular no contexto da fraqueza muscular e escoliose progressiva, contraturas articulares e anquilose da mandíbula que podem se desenvolver. A combinação de escoliose e fraqueza muscular intercostal também pode resultar em doença pulmonar restritiva significativa. Nessas crianças, a cognição é normal.

- **AME tipo 3 também chamada de Doença de Kugelberg Welander**

2.4. Crianças e adultos com AME do tipo 3, são capazes de caminhar sem ajuda em algum momento durante sua vida. Eles se apresentam com progressiva fraqueza proximal das pernas que é maior do que nos braços. A fraqueza da perna pode exigir a necessidade de uma cadeira de rodas em algum momento da vida. Ao contrário da AME do tipo 2, estes indivíduos são poupados na maior parte das comorbidades da escoliose e têm pouca ou nenhuma fraqueza do músculo respiratório. Cognição e expectativa de vida não são alteradas neste grupo.

2.5. É a forma menos severa definida pela habilidade das crianças de caminhar independentemente. É dividida em AME 3 a e 3 b, de acordo com o início dos sintomas, antes ou depois dos 3 anos de idade respectivamente.

2.6. AME 3 a inicia-se antes dos 18 meses e é mais severa que a 3 b, 48% das crianças perdem a habilidade de caminhar independente até os 10 anos enquanto a 3 b inicia-se após os 3 anos e 90% das crianças caminham após 20 anos de diagnóstico. A sobrevida destes pacientes é mantida.

- **AME tipo 4 ou forma adulta.**

2.7. Em indivíduos com AME do tipo 4, o prejuízo motor é suave e não ocorrem problemas de deglutição ou respiratórios. Esses indivíduos conseguem andar normalmente e possuem uma expectativa de vida normal. Eles representam <5% dos casos de AME e têm a forma mais suave da doença. Estes indivíduos são ambulatoriais e são semelhantes ao tipo 3, no entanto o início é na idade adulta, muitas vezes aos 30 anos ou mais, mas pode ser de início juvenil.

2.8. Pode causar déficit neuro-motor porém a maioria dos indivíduos terá independência para caminhar e a sobrevida é mantida.

3. DO MEDICAMENTO

3.1. O medicamento Spinraza® possui como substância ativa o Nusinersen. Este medicamento é indicado para o tratamento de Atrofia muscular espinhal em pacientes pediátricos e adultos pela Food and Drug Administration FDA, e tem registro na ANVISA.

3.2. A dose recomendada é de 12 mg (um frasco para injetáveis). A primeira dose deve ser seguida por mais 3 doses, após 2, 4 e 9 semanas, a que se segue a administração de uma dose de 4 em 4 meses. O tratamento deve ser continuado enquanto se mantiver o benefício para o doente.

3.3. Assim no 1º ano a dose recomendada é de 6 ampolas e 03 ampolas nos anos seguintes.

4. DOS ESTUDOS DO USO DO MEDICAMENTO

4.1. Esta doença ocorre pela falta de proteína que mantém os neurônios vivos. Assim o medicamento Spinraza faz com que outro gene (SMN2) produza a proteína, interrompendo assim a progressão da doença.

4.2. Entretanto, os neurônios que já se deterioraram infelizmente não serão recuperados, por isto o uso deste medicamento **foi direcionado pelos estudos internacionais para uma população específica, e não a todos os pacientes, como se tem divulgado.**

4.3. Assim, os pacientes que apresentam qualquer deterioração da função respiratória, não foram incluídos em nenhum dos 04 estudos internacionais. Isto ocorre porque o uso deste medicamento não é capaz de reverter a insuficiência respiratória, ou seja, mesmo com o uso do medicamento não haveria melhora suficiente para o paciente voltar a respirar sem auxílio de aparelho. Desta forma, **os próprios desenvolvedores deste medicamento não recomendam seu uso em pacientes com necessidade de assistência respiratória.**

4.4. Os estudos randomizados (aqueles que tem valor de comparação) existentes de Spinraza são 2. O 1 estudo randomizado (Ender) para 121 crianças abaixo de 7 meses com AME tipo 1, que necessariamente tinham 2 ou 3 cópias do gene SMN2. Este estudo NÃO incluíram crianças mal nutridas ou que necessitavam de qualquer assistência respiratória. Foi observado melhora dos índices de força muscular quando comparados com o grupo placebo. (observa-se que não houve melhora nos níveis de força muscular quando comparados com a linha de base dos mesmos pacientes, ou seja os pacientes não recuperavam movimentos, e sim deixavam de perder).

4.5. O segundo estudo randomizado (Cherish) aceitou 126 crianças com AME tipo 2 com idades de 2 a 12 anos, sem necessidade de auxílio respiratório ou escoliose e contraturas. Este estudo também foi comparado com placebo e mostrou melhora dos índices de força muscular quando o grupo de estudo era comparado com o grupo placebo (que continuava a perder força muscular) portanto houve interrupção da piora porém sem recuperação de habilidades já perdidas.

4.6. Assim em resumo, quem tem benefício clínico do uso de Spinraza são as crianças com até 7 meses de vida, com AME tipo 1, com duas cópias do gene SMN2, sem qualquer necessidade de assistência respiratória, e crianças de 2-12 anos, portadoras do AME tipo 2, sem qualquer necessidade de assistência respiratória, sem escoliose ou contraturas.

4.7. Desta forma, quem NÃO tem benefício comprovado do uso de Spinraza são as Crianças de qualquer idade com qualquer necessidade de assistência respiratória, escoliose ou contraturas, crianças maiores de 12 anos e crianças com AME tipo 3 ou 4.

5. CONCLUSÃO:

5.1. Conforme o exposto acima, o paciente que depende de qualquer assistência ventilatória, **não terá indicação do uso de spinraza, pois como este medicamento não é capaz de recuperar deficit ja estabelecidos e nao revertera a necessidade de assistencia respiratoria, não haverá benefício clínico, uma vez que a necessidade de assistencia respiratoria e a principal morbidade desta doenca. Nenhum estudo clinico do spinraza incluiu pacientes com qualquer necessidade de assistencia respiratoria, por decisao dos proprios investigadores.**

5.2. **Cabe aqui informar que conforme os estudos citados no item 4, não há comprovação que os pacientes que usaram o medicamento tiveram melhora motora e respiratória, pelo contrário os estudos demonstram que o uso não promoveu melhora da função motora e sim diminuição da perda de função motora.**

5.3. **É importante ressaltar que adotamos os mesmos critérios de indicação estabelecidos nos EUA, Europa e Japão, países onde este medicamento é aprovado.**

5.4. O medicamento Spinraza **não aumenta a sobrevida de nenhum grupo. Para pacientes do tipo I prolongou o tempo para ventilação assistida terminal, para pacientes do tipo II não há evidência de aumento da sobrevida.**

5.5. O medicamento Spinraza NÃO é capaz de CORRIGIR o defeito genético, pois a doença persiste incurável. A ação principal do medicamento é redução da perda motora futura.

5.6. Desta forma, o medicamento spinraza estaria indicado apenas para pacientes com AME tipo I, que **não** fazem parte de nenhuma excludente realizada pelos estudos patrocinados pelo próprio laboratório do medicamento Spinraza.

Dr. Omar Ali Abdallah, Médico pela Universidade Estadual de Londrina 1995, Residências em Clínica Médica, Hematologia e Oncologia Clínica pela Universidade Federal do Paraná em Curitiba. Títulos de Clínica Médica e Oncologia pelo CFM.

Dr. Carlos Botelho, Médico pela universidade para o desenvolvimento da região do Pantanal (UNIDERP), plantonista da CASSEMS.

Dr. Rafael G. Nakamura - médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás - UFG, especialização em ortopedia e traumatologia no Hospital das Clínicas da UFG, membro efetivo da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia - SBOT e Associação Médica Brasileira - AMB, área de atuação em cirurgia do joelho e tratamento da dor crônica, Diretor Técnico do Hospital Geral de Goiânia - HGG, Coordenador e Responsável Técnico do Instituto de Desenvolvimento Tecnológico e Humano - IDTECH.



Documento assinado eletronicamente por **Omar Ali Abdallah, Médico(a)**, em 19/01/2018, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto de Oliveira Botelho Junior, Médico(a)**, em 22/01/2018, às 08:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Gouveia Nakamura, Médico(a)**, em 29/01/2018, às 09:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2191719** e o código CRC **5646BF3A**.