

Uso do Nusinersen na Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1. Revisão bibliográfica

Use of Nusinersen in type 1 Spinal Muscular Atrophy. Literature Review

Uso de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal tipo 1. Revisión bibliográfica

Recebido: 00/02/2022 | Revisado: 00/02/2022 | Aceito: 12/03/2022 | Publicado: 27/03/2022

Mirella Viviani Amaral Assis Belizário

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-2897>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: mirella.assis@unemat.br

Juliana Ferreira Ura Berlanga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-5598>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: juliana.urafisio@gmail.com

Cláudia Elaine Cestari Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8636-892X>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: cestari@unemat.br

Cláudia Maria Dias Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4237-8557>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: claudia.maria@unemat.br

Marillis Mesquita Gonçalves de Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8250-3220>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: marillis.mesquita@hotmail.com

Nathália de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9536-1532>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: nathalia.oliveira@unemat.br

Maria Inês Vaz de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5705-8738>
Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil
E-mail: mariainesv.oliveira@gmail.com

Resumo

A atrofia muscular espinhal do tipo 1 é uma doença neurodegenerativa, causada por uma deleção ou mutação do gene SMN1. Existe atualmente no Brasil apenas um medicamento aprovado para seu tratamento, que é o nusinersen. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica para demonstrar a eficácia do nusinersen no tratamento da atrofia muscular espinhal do tipo 1. Assim como, discorrer sobre os estudos clínicos realizados e os avanços do tratamento no ganho de marco motor, função motora, uso de ventilação mecânica e segurança do tratamento. No grupo nusinersen, 22% dos bebês alcançaram o controle total da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% conseguiram sentar-se independentemente e 1% conseguiu ficar em pé; no grupo de controle, nenhum bebê atingiu esses marcos. Em relação a função motora, foi usada a escala CHOP -INTEND, que mostrou uma pontuação maior que 40, foi observado em nenhum dos 13 bebês com duas cópias do gene no início do estudo e aumentou para sete dos 13 participantes na última visita no grupo de 12 mg. No geral, o risco de morte ou o uso de ventilação assistida permanente foi 47% menor no grupo nusinersen do que no grupo controle. O uso do nusinersen se mostrou eficaz no ganho de marcos motores e uso de ventilação assistida e até mesmo numa sobrevida maior. Entretanto, ele fica atado ao início dos sintomas e a quantidade de cópias de gene SMN2. Quanto a força motora necessita-se de mais estudos do uso de nusinersen no retorno da força muscular.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal; Atrofia Muscular Espinhal Infantil; Doença de Werdnig-hoffmann.

Abstract

Type 1 spinal muscular atrophy is a neurodegenerative disease, caused by a deletion or mutation of the SMN1 gene. There is currently only one drug approved for its treatment in Brazil, which is nusinersen. The present study aimed to carry out a literature review to review the effectiveness of nusinersen in the treatment of type 1 spinal muscular atrophy. As well as, talk about the clinical studies carried out and the advances in treatment in terms of gain in motor milestone, motor function, use of mechanical ventilation and treatment safety. At the nusinersen group, 22% of babies achieved full head control, 10% were able to roll over, 8% were able to sit up independently and 1% managed to stand up; at the control group, no baby reached these Marcos. Regarding motor function, the scale was used CHOP-

INTEND, which showed a score greater than 40, was seen in none of 13 babies with two copies of the gene at baseline and increased for seven of 13 participants at last visit in the 12 mg group. Overall, the risk of death or the use of permanent assisted ventilation was 47% lower in the nusinersen group than in the control group. The use of nusinersen proved to be effective in gaining motor milestones and using assisted ventilation, and even greater survival. However, it is tied to the onset of symptoms and the number of copies of the SMN2 gene. As for motor force, no study has been able to prove the return of motor force in its excellence.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy; Infantile Spinal Muscular Atrophy; Werdnig-hoffmann Disease.

Resumen

La atrofia muscular espinal tipo 1 es una enfermedad neurodegenerativa causada por una delección o mutación del gen SMN1. Actualmente solo hay un fármaco aprobado para su tratamiento en Brasil, que es nusinersen. El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión de la literatura para demostrar la efectividad de nusinersen en el tratamiento de la atrofia muscular espinal tipo 1. Así como, discutir los estudios clínicos realizados y los avances en el tratamiento en términos de ganancia de hitos motores, función motora, uso de ventilación mecánica y seguridad del tratamiento. En el grupo de nusinersen, el 22 % de los bebés logró un control completo de la cabeza, el 10 % pudo darse la vuelta, el 8 % pudo sentarse de forma independiente y el 1 % pudo pararse; en el grupo de control, ningún bebé alcanzó estos hitos. En cuanto a la función motora se utilizó la escala CHOP-INTEND, la cual mostró una puntuación superior a 40, no se observó en ninguno de los 13 bebés con dos copias del gen al inicio del estudio y aumentó para siete de los 13 participantes al inicio del estudio. última visita en el grupo de 12 mg. En general, el riesgo de muerte o uso de ventilación asistida permanente fue un 47 % menor en el grupo de nusinersen que en el grupo de control. El uso de nusinersen demostró ser efectivo en la obtención de hitos motores y en el uso de ventilación asistida e incluso en una mayor supervivencia. Sin embargo, está ligado a la aparición de los síntomas y al número de copias del gen SMN2. En cuanto a la fuerza motora, se necesitan más estudios sobre el uso de nusinersen en el retorno de la fuerza muscular.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal; Atrofia Muscular Espinal Infantil; Enfermedad de Werdnig-hoffmann.

1. Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica & Ambiel, 2010; Gómez et al., 2001; Silvinato & Bernardo, 2018) É a principal desordem fatal com esse caráter genético depois da fibrose cística (1:6.000), com uma incidência de 1:6.000 a 1:10.000 nascimentos. (Araújo et al., 2005; Baioni & Ambiel, 2010; Castiglioni et al., 2011; Espinosa, 2018; Silva et al., 2013)

Foi descrita pela primeira vez por Werdnig e Hoffmann, no final do século XIX. Os dois irmãos observados por Werdnig tinham debilidade progressiva desde a idade de 10 meses, começando nos membros inferiores e, subsequentemente, afetando os braços e o dorso. Os 7 casos de Hoffmann vinham de 4 famílias diferentes, eles também eram normais ao nascerem e não desenvolveram debilidade senão no segundo semestre do primeiro ano de vida, a sobrevida variou de 14 meses a 5 anos. (Fortes-Rêgo, 1976)

A doença é causada por uma deleção ou mutação homocigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença. (Araújo et al., 2005; Baioni & Ambiel, 2010)

Essa alteração genética no gene SMN1 é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). O gene SMN2 não compensa completamente a ausência da expressão do SMN1 porque produz apenas 25% da proteína SMN. A falta da proteína SMN leva à degeneração de motoneurônios alfa (α) localizados no corno anterior da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica. (Baioni & Ambiel, 2010)

Um Consórcio Internacional de Atrofia Muscular Espinhal classificou inicialmente a AME em três tipos, com base no nível mais alto de função motora alcançada e na idade de início. Atualmente, a AME é classificado em quatro tipos. (Ramdas & Servais, 2020)

Sendo então dividida em: 1) severa (tipo I, AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffmann); 2) intermediária (tipo II ou AME crônica); 3) branda (tipo III, AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander); e 4) tipo IV (AME adulta). (5,21) Bebês

com início dos sintomas durante o período pré-natal ou na primeira semana de vida são classificados com AME tipo 0, um fenótipo muito raro (<1%). (Polido et al., 2019; Silvinato & Bernardo, 2018)

Em indivíduos normais, a maior parte da proteína SMN completa é codificada pelo gene SMN1, porque durante a transcrição do gene SMN2, a troca de citosina por timina no éxon 7 cria um sítio supressor para o RNA mensageiro, que salta o éxon 7 e resulta em uma proteína truncada e rapidamente degradável. O RNA mensageiro do SMN2 é anormal 75% -90% do tempo, então a quantidade de proteína SMN funcional produzida pelas cópias de SMN2 não é suficiente para prevenir a degeneração progressiva do neurônio motor quando o gene SMN1 está ausente. O número de cópias do gene SMN2 varia de zero a cinco. (Pires et al., 2011; Ramdas & Servais, 2020; Reed & Zanuteli, 2018)

Vários estudos demonstraram uma forte correlação inversa entre o número de cópias de SMN2 e gravidade AME. A maioria dos pacientes com AME tipo 1 carregam duas cópias de SMN2, enquanto os pacientes com AME tipo 2 carregam três e os pacientes com AME tipo 3 carregam três ou quatro cópias de SMN2. Pacientes com tipo 0 geralmente têm apenas uma cópia do SMN2. Indivíduos com falta de gene SMN1 e cinco cópias de SMN2 pode ser assintomático. (Pires et al., 2011; Ramdas & Servais, 2020; Reed & Zanuteli, 2018)

AME tipo 1 é visto em 60% das crianças com AME (Fortes-Rêgo, 1976), também denominada AME severa, doença de Werdnig-Hoffmann ou AME aguda, se caracteriza pelo início precoce (de 0 a 6 meses de idade), pela falta de habilidade de sentar sem apoio e pela curta expectativa de vida (menor que 2 anos). Crianças assim diagnosticadas têm pouco controle da cabeça, com choro e tosse fracas. Antes de completar 1 ano de idade, não são mais capazes de engolir e se alimentar. A fraqueza de tronco e membros normalmente se dirige para os músculos intercostais, o que dificulta o desenvolvimento normal do ciclo respiratório. Apesar dos músculos intercostais serem afetados, o diafragma inicialmente é poupado. O risco de mortalidade precoce está usualmente associado com disfunção bulbar e complicações respiratórias. (Baioni & Ambiel, 2010) Aproximadamente 50% dos lactentes morrem em torno dos sete meses de idade e 95% até os 17 meses. (Silva et al., 2013)

As crianças com esta síndrome não conseguem manter o apoio da cabeça. Se os músculos faciais são afetados, eles têm uma expressão de alerta. O funcionamento de ambos os esfíncteres é normal e há integridade do sistema sensorial, mesmo em estágios terminais da doença. (Espinosa, 2018)

Ocorrem também fasciculações, especialmente na língua, contrações fibrilares, diminuição dos reflexos profundos, acometendo a musculatura bulbar nas fases finais da doença. Os pares cranianos VII e XII também são acometidos. (Silva et al., 2013)

Pode apresentar manifestações clínicas que ocorrem precocemente no pré-natal por meio da redução dos movimentos fetais, ao nascimento ou antes dos 6 meses de vida, em que o indivíduo apresenta hipotonia à palpação muscular, fraqueza global da musculatura proximal de braços e pernas que costumam estar o mais afetado e, eventualmente, de músculos do tronco, ausência de movimentos ativos, ausência de tronco e controle cervical, evoluindo para comprometimento respiratório e motor grave. (Licoviski et al, 2021)

Como ocorre perda progressiva apenas dos motoneurônios α , a função prejudicada é apenas a da motricidade, ficando os neurônios sensoriais intactos. Essa perda de função leva à fraqueza e à atrofia simétrica progressiva dos músculos voluntários proximais de pernas, braços e, eventualmente, de músculos do tronco durante o progresso da doença. Vários aspectos clínicos incomuns são observados na AME. Um deles é o padrão de distribuição da fraqueza muscular, que é mais compatível com uma desordem miopática do que neurogênica. Os músculos proximais estão mais envolvidos que os distais, as pernas são mais afetadas que os braços, e estes são mais acometidos do que face e diafragma. Ou seja, não ocorre uma distribuição homogênea da fraqueza e atrofia muscular. Quase sempre, a severidade da fraqueza está relacionada com a idade de início, sendo que a criança com o tipo mais grave da doença (AME tipo I) pode parecer normal ao nascimento, mas no decorrer de poucos meses apresenta fraqueza muscular. (Baioni & Ambiel, 2010)

Além disso, as complicações encontradas na AME incluem baixo ganho de peso, doença pulmonar restritiva, escoliose, contraturas articulares e complicações do sono. (Claborn et al., 2019) A cognição normalmente não é afetada. (Castiglioni et al., 2011; Claborn et al., 2019)

O diagnóstico é dado pelo quadro clínico, pelos resultados da eletroneuromiografia (ENMG), da biópsia muscular e da investigação genética. (Araújo et al., 2005)

A partir da definição genético-molecular da doença, passou-se a utilizar mais este parâmetro no diagnóstico desta doença neuromuscular, sendo que, em 1999 os critérios de diagnóstico foram revistos. A presença da deleção no gene SMN em indivíduos com fraqueza muscular simétrica de tronco e membros elimina a necessidade de outros exames complementares. (Araújo et al., 2005)

A compreensão da patogênese da doença levou ao desenvolvimento da primeira terapia com medicamentos. Em dezembro de 2016, nusinersen (Spinraza) recebeu a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de todos os tipos de AME em pacientes pediátricos e adultos. (Claborn et al., 2019) No Brasil, é um medicamento registrado desde 2017. Seu custo é muito elevado e, até abril de 2019, as compras decorriam de judicialização dos entes governamentais. (Caetano et al., 2019)

O nusinersen é um oligonucleotídeo antisentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O oligonucleotídeo nusinersen atua ligando-se, de maneira antisentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Portanto por ligação perfeita a região intrônica 7, o nusinersen 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, proteína SMN. (Claborn et al., 2019)

Nusinersen é administrado por via intratecal para atingir especificamente o sistema nervoso central (SNC). Nusinersen não atravessa a barreira hematoencefálica se administrado por via intravenosa ou subcutânea. (Claborn et al., 2019)

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica para demonstrar a eficácia do nusinersen no tratamento da atrofia muscular espinhal do tipo I. Assim como, discorrer sobre os estudos clínicos realizados e os avanços do tratamento no ganho de marco motor, função motora, uso de ventilação mecânica e segurança do tratamento.

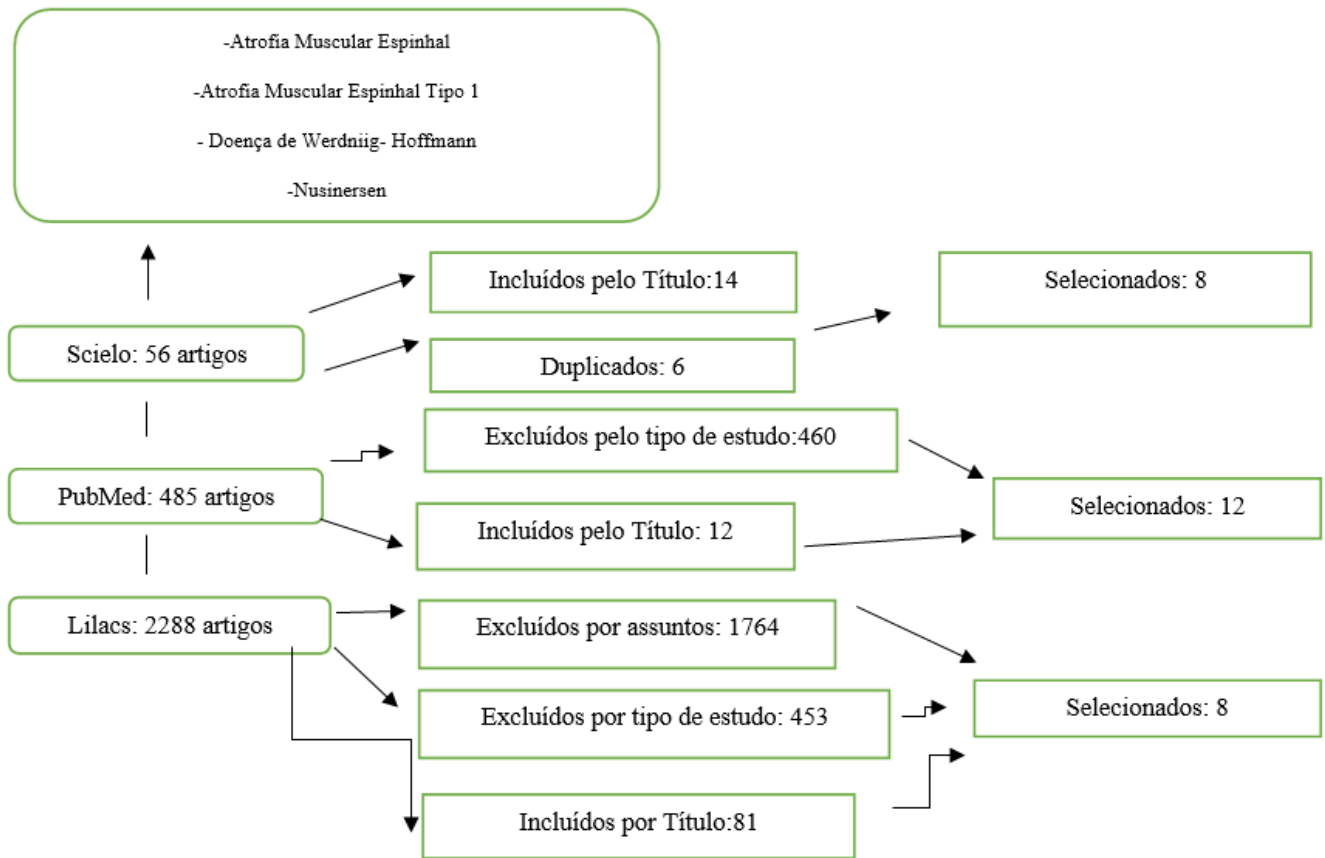
2. Metodologia

O presente estudo é uma revisão sistemática de acordo com Sampaio e Mancini, 2007, que foi realizada nas bases de dados PUBMED/ Medline, Lilacs/ BVS e Scielo (Scientific Electronic Library Online). As pesquisas foram realizadas de 9 a 12 de novembro de 2021.

Conforme critérios de inclusão e exclusão, temos como tempo de busca os últimos 45 anos (1976 a 2021) e teve como descritores “Atrofia Muscular Espinhal”, “Atrofia Muscular Espinhal tipo I”, “Doença de Werdnig-Hoffmann” e “Nusinersen” resultando na recuperação de 56 estudos na base da Scielo, 485 da PUBMED e 2288 da Lilacs.

Foi usado como filtro, artigos que falassem de Atrofia Muscular Espinhal e fossem estudos clínicos e randomizados. Foram excluídos estudos duplicados e incompletos, assim como aqueles que não abordavam a temática em questão (atrofia muscular espinhal infantil). Depois de analisar os resumos foram selecionados 8 da Scielo, 12 da PUBMED e 8 da Lilacs.

Figura 1 - Fluxograma referente a seleção de artigos elegíveis.



Fonte: Autoras (2021).

3. Resultados

Quanto aos marcos do desenvolvimento, em um ensaio randomizado, duplo cego, de fase 2 em bebês com atrofia muscular espinhal, de escalonamento de dose foi realizado em três hospitais universitários nos EUA e um no Canadá. Teve como resultado que no grupo nusinersen, 22% dos bebês alcançaram o controle total da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% conseguiram sentar-se independentemente e 1% conseguiu ficar em pé; no grupo de controle, nenhum bebê atingiu esses marcos.(Finkel et al., 2017)

Entretanto, um estudo multicêntrico, duplo-cego, de fase 3 incluindo 126 crianças com AME que tiveram início dos sintomas após os 6 meses de idade, a porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS não diferiu significativamente entre o grupo nusinersen e o grupo controle (20% e 6%, respectivamente). (Mercuri et al., 2018)

A proporção de crianças que alcançaram a capacidade de ficar em pé sozinhas ou deambular com auxílio não diferiu significativamente entre os grupos. As análises da mudança desde o início até o mês 15 no score Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSSE) de acordo com a idade e a duração da doença revelaram maiores melhorias em crianças mais novas e naquelas que receberam tratamento no início do curso da doença, respectivamente.(Mercuri et al., 2018)

Quanto a escala Hammersmith Infant Neurological Exam - Parte 2 (HINE-2), ela foi utilizada por Finkel et al em 2016, que teve como melhorias de dois ou mais níveis por categoria de marco motor em pelo menos uma categoria foram observadas em 13 participantes e foram mais frequentemente observadas para agarrar (13 participantes), capacidade de chutar (nove participantes) e sentar (oito participantes), mas também foram evidente para controle de cabeça (seis participantes), rolar (seis participantes), em pé (cinco participantes), engatinhar (dois participantes).(Finkel et al., 2016)

Assim como, na sua última tentativa, Finkel et al em 2021 constatou que à proporção que teve uma melhoria na realização do marco motor foi 12 (60%) dos 20 participantes na população de segurança e nove (69%) dos 13 participantes no subconjunto da coorte 2 com duas cópias de SMN2. (Finkel et al., 2021)

Além de que, melhorias ligeiramente maiores na pontuação do marco motor ao longo do tempo foram observadas em participantes com início dos sintomas de atrofia muscular espinhal na idade de 12 semanas ou mais jovens do que nos participantes com início dos sintomas na idade acima de 12 semanas.(Finkel et al., 2021)

Quanto a estudos randomizados para o procedimento simulado dois dos sete (29%) foram classificados como respondentes de marco HINE-2 na última avaliação disponível na parte 1, e cinco de seis (83%) foram classificados como respondentes na última avaliação disponível na parte 2, onde receberam nusinersen. Dos participantes que receberam nusinersen ao longo do estudo, 13 de 14 (93%) foram classificados como respondedores. No subgrupo com AME de início infantil, zero de quatro participantes randomizados para procedimento simulado na parte 1, dois de três (67%) que iniciaram nusinersen na parte 2, e oito de nove (89%) tratados com nusinersen nas partes 1 e 2 foram classificados como respondedores. Entre aqueles com AME de início tardio, dois de três (67%) participantes tratados com procedimento simulado na parte 1, três de três (100%) que iniciaram nusinersen na parte 2 e cinco de cinco tratados com nusinersen nas partes 1 e 2 foram classificados como respondentes.(Acsadi et al., 2021)

Em contrapartida, quando avaliado de acordo com o período do estudo, antes do tratamento (M0) e 2 meses (M2) e 6 meses (M6) após o início do tratamento. O progresso médio no HINE-2 modificado foi de 1,5 pontos em M6 (n = 30) independentemente do número de cópias de SMN2. Cinco pacientes (16,6%, 5 de 30) adquiriram uma posição sentada estável (> 30 segundos) e sem apoio. Embora os pacientes que pontuaram ≥ 2 pontos no HINE-2 modificado no início do estudo apresentou uma melhora 2 vezes maior do que os pacientes com pontuação <2, a diferença não atingiu significância estatística.(Aragon-Gawinska et al., 2018)

Em relação a função motora, foi usada a escala Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP -INTEND) um teste de função motora e potenciais de ação motora compostos, que mostrou um aumento médio de 11,5 pontos desde a linha de base, observado declínio médio de 1,27 pontos por ano (IC 95% 0,21–2,33). Uma pontuação maior que 40 (um valor raramente observado para bebês sintomáticos com atrofia muscular espinhal tipo I com duas cópias do gene SMN) não foi observado em nenhum dos 13 bebês com duas cópias do gene no início do estudo e por fim aumentou para sete dos 13 participantes na última visita no grupo de 12 mg.(Finkel et al., 2016)

Posteriormente se confirmou, na população de segurança, a pontuação total média do CHOP INTEND aumentou de 29,7 no início do estudo para 48,3 na última visita do estudo para os 13 participantes sobreviventes, uma melhora relativa de 17,3 pontos. Oito (62%) desses 13 participantes alcançaram uma pontuação CHOP INTEND maior que 40 e seis (46%) atingiram uma pontuação maior que 50; nenhum participante atingiu uma pontuação superior a 60. Sete (54%) dos 13 participantes da coorte 2 com duas cópias de SMN2 tiveram um aumento de 4 ou mais pontos da linha de base na pontuação total do CHOP INTEND. Uma melhora de 4 pontos ou mais na pontuação CHOP INTEND na última visita do estudo foi observada em oito (73%) dos 11 participantes com início dos sintomas na idade de 12 semanas ou menos na primeira dose (mediana de 129 dias [intervalo 37–216]) e um (50%) dos dois participantes com início dos sintomas com idade superior a 12 semanas (215 dias).(Finkel et al., 2021)

No que diz respeito aos parâmetros ventilatórios, na data de corte para a análise final, 39% dos bebês no grupo nusinersen e 68% no grupo controle morreram ou receberam ventilação permanente assistida. A mediana do tempo até o óbito ou o uso de ventilação permanente assistida foi de 22,6 semanas no grupo controle e não foi alcançado no grupo nusinersen. No geral, o risco de morte ou o uso de ventilação assistida permanente foi 47% menor no grupo nusinersen do que no grupo controle.(Finkel et al., 2017)

No grupo inicialmente randomizado para nusinersen, 3 de 14 participantes (21%) estavam em ventilação no início do estudo, em comparação com 4 dos 7 (57%) randomizados para procedimento simulado. O tempo percentual médio geral no estudo de suporte ventilatório (incluindo pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas, intubação, traqueostomia e tubo endotraqueal) foi menor nos participantes tratados com nusinersen nas partes 1 e 2 (11,3%) do que naqueles no grupo de procedimento simulado em parte 1 (29,8%) ou que iniciou nusinersen na parte 2 após a atribuição inicial ao grupo controle (28,6%).(Acsadi et al., 2021)

No encerramento do estudo, 15 (75%) dos 20 participantes que receberam nusinersen na população de segurança estavam vivos, embora dois participantes tivessem retirado voluntariamente, um havia retirado no mês 8 (nenhuma razão declarada) e um havia retirado no mês 37 (dificuldades para viajar para o estudo local). 11 (55%) dos 20 participantes estavam vivos sem a necessidade de ventilação permanente; assim, um tempo médio até a morte ou ventilação permanente foi não alcançado. Nenhum desses 11 participantes recebeu traqueostomia. Todos os 13 participantes da coorte 2 com duas cópias de SMN2 exigiram algum uso do ventilador durante o estudo; dois estavam vivos e atingiram o ponto final de ventilação permanente. Neste subconjunto, o uso do ventilador aumentou ao longo do tempo de 0 h por dia no início do estudo para uma média de 5,2 h no dia 92, 8,5 h no dia 253, 12,5 h no dia 379, 11,8 h no dia 694, 11,5 h no dia 757, 11,1 h no dia 946 e 10,6 h no dia 1072.(Finkel et al., 2021)

Não houveram nenhuma mudança nos achados do exame neurológico, avaliações laboratoriais, sinais vitais, parâmetros do eletrocardiograma ou parâmetros de segurança do LCR que foram considerados clinicamente significativos e relacionados ao nusinersen foram relatados.(Acsadi et al., 2021; Finkel et al., 2016) Bem como, nenhum participante desenvolveu hidrocefalia ou insuficiência hepática, trombocitopenia clinicamente significativa ou resultados de urinálise, ou anticorpos detectáveis contra nusinersen durante o estudo.(Acsadi et al., 2021)

A incidência geral de eventos adversos (EA) foi semelhante no grupo nusinersen e no grupo controle (96% e 98%, respectivamente). Uma porcentagem menor de crianças no grupo nusinersen do que no grupo controle teve um evento adverso grave (56% vs. 80%), um evento adverso grave (76% vs. 95%) ou um evento adverso que levou à descontinuação de nusinersen ou o procedimento de controle (16% vs. 39%).(Pires et al., 2011; Polido et al., 2019; Silva et al., 2013) Todas as cinco mortes que ocorreram durante o estudo (uma na coorte 1 e quatro na coorte 2) foram devido a eventos adversos graves que provavelmente estavam relacionados à progressão da doença de atrofia muscular espinhal.(Finkel et al., 2021) Os EAs mais comuns foram consistentes com condições associadas à infância em geral e AME especificamente (pirexia, tosse, pneumonia, infecção do trato respiratório superior).(Acsadi et al., 2021) As injeções intratecais padrão de nusinersen não resultaram em problemas de segurança. Todos os participantes experimentaram eventos adversos (570 eventos no total) durante o estudo, sendo a maioria leve (359 eventos [63%]) ou moderados (153 eventos [27%]) em gravidade. (Finkel et al., 2016)

E por fim, a probabilidade de sobrevivência livre de eventos foi significativamente maior no grupo nusinersen do que no grupo controle, mais notavelmente entre crianças que tiveram uma duração da doença na triagem que não foi superior à duração mediana de 13,1 semanas. (Finkel et al., 2017)

Quadro1 - Lista de artigos selecionados e incluídos no estudo.

Título e Período de publicação	Autores	Periódico	Tipo de Estudo	Faixa etária da População em estudo	Informações relevantes
Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy, 2018	Mercuri et. Al	The New England Journal of Medicine	Estudo multicêntrico, duplo-cego, de fase 3	126 crianças com AME que tiveram início dos sintomas após os 6 meses de Idade	A porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor não diferiu significativamente entre o grupo nusinersen e o grupo controle. Revelou também, maiores melhorias em crianças mais novas e naquelas que receberam tratamento no início do curso da doença, respectivamente.
Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study, 2018	Aragon-Gawinska et. Al	Neurology	Os pacientes com SMA1 foram tratados com nusinersen por injeções intratecais como parte do Programa de Acesso Expandido	33 crianças com idades entre 8,3 e 113,1 meses	O progresso médio no HINE-2 modificado foi de 1,5 pontos em M6 independentemente do SMN2 número de cópias. Cinco pacientes adquiriram uma posição sentada estável e sem apoio.
Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy, 2021	Acsadi et. al	Muscle & Nerve	O estudo EMBRACE avaliou o nusinersen em bebês / crianças com atrofia muscular espinhal infantil ou de início tardio (SMA) que não eram elegíveis para os estudos ENDEAR e CHERISH.		O tempo percentual médio geral no estudo de suporte ventilatório foi menor nos participantes tratados com nusinersen. Dos participantes que receberam nusinersen ao longo do estudo, 93% foram classificados como respondedores do marco HINE-2.
Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study, 2016	Finkel et.al	The Lancet Child & Adolescent Health	ensaio randomizado, duplo-cego, controlado de eficácia e segurança de fase 3	Bebês em 31 centros foram inscritos no estudo. Bebês elegíveis tinham documentação genética de uma deleção ou mutação homocigótica noSMN1 gene. Eles também tinham duas cópias doSMN2 gene, teve início de sintomas clínicos consistentes com atrofia muscular espinhal aos 6 meses de idade ou menos, tinha 7 meses de idade ou menos na triagem, não tinha saturação periférica de oxigênio baixa e atendeu a todos os	Melhorias incrementais nos marcos do desenvolvimento motor no HINE-2 foram observados em 16 de 19 participantes. A função motora, avaliada usando o CHOP-INTEND, uma pontuação maior que 40, foi observado em sete dos 13 participantes no grupo de 12 mg.

				critérios de elegibilidade adicionais	
Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy, 2017	Finkel et.al	New England Journal of Medicine	estudo clínico aberto, de fase 2, de dose escalonada avaliou a segurança e tolerabilidade, farmacocinética e eficácia clínica de múltiplas doses intratecais de nusinersen	Os participantes elegíveis eram de ambos os sexos com idade entre 3 semanas e 7 meses com início de sintomas de atrofia muscular espinhal entre 3 semanas e 6 meses, que tinham SMN1 deleção ou mutação do gene homozigoto.	51% dos bebês no grupo nusinersen e nenhum bebê no grupo controle tiveram uma resposta de marco motor. A probabilidade de sobrevivência livre de eventos foi significativamente maior no grupo nusinersen do que no grupo controle. No geral, o risco de morte ou o uso de ventilação assistida permanente foi 47% menor no grupo nusinersen do que no grupo controle.
Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study, 2021	Finkel et.al	The Lancet Child & Adolescent Health	estudo de fase 2, aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose foi realizado em três hospitais universitários nos EUA e um no Canadá.	Bebês com idade entre 3 semanas e 6 meses, com dois ou três SMN2 cópias de genes e atrofia muscular espinhal de início infantil eram elegíveis para inclusão	O tempo médio para atingir um marco motor na população total avaliável de eficácia foi de 11,6 meses. Melhorias ligeiramente maiores na pontuação do marco motor ao longo do tempo foram observadas em participantes com início dos sintomas de atrofia muscular espinhal na idade de 12 semanas ou mais jovens do que nos participantes com início dos sintomas na idade acima de 12 semanas.

Fonte: Autoras (2021).

4. Discussão

Quanto aos resultados presentes, pode-se inferir quanto ao desenvolvimento do marco motor (controle da cabeça, rolar, sentar, engatinhar e andar), o tratamento com nusinersen se mostrou mais eficaz que nos grupos controles, salvo que, a idade do início dos sintomas e do tratamento interfere nos resultados, visto que Finkel et.al 2020, comprovou em sua terceira tentativa que crianças com a idade menor ou igual que 12 semanas quando tiveram o início dos sintomas, apresentaram mais ganhos de marcos motores do que as que tiveram após de 12 semanas.

No que diz respeito a função motora, a maioria dos estudos utilizaram a escala CHOP- INTED para avaliação, ela é uma escala que foi criada no Hospital Infantil da Philadelphia especialista em doenças neuromusculares, e essa escala avalia a função motora e seus potenciais de ação, o resultado pode ser de 0 a 64. Os testes com nusinersen, obtiveram como resultado um avanço nessa escala, conseguindo notas raramente observadas para bebês com atrofia muscular espinhal do tipo 1. Entretanto, o máximo que se conseguiu foi uma pontuação maior que a nota 50 e menor que a nota 60, nunca alcançando a nota máxima. O que se infere que o nusinersen devolve a função motora, mas não completamente.

Já os parâmetros ventilatórios dos pacientes, faz parte do curso natural da doença, quanto mais precoce o início dos sintomas e de acordo com o número de cópias do gene SMN2. Quanto ao uso do nusinersen, há uma significativa diferença entre as crianças em uso para as crianças do grupo controle, 39% para 69% precisaram de ventilação assistida. Além disso, o risco de morte ou uso de ventilação mecânica reduziu em 47 vezes com o uso de nusinersen, 55% não precisou de traqueostomia.

O nusinersen não desenvolveu nenhuma mudança laboratorial, no exame neurológico, nos sinais vitais, no eletrocardiograma ou no líquido dos pacientes testados. Assim como, não desenvolve anticorpos, causa insuficiência hepática, trombocitopenia ou hidrocefalia.

Os efeitos adversos presentes, foram relativamente iguais nos grupos controles e grupos com nusinersen, o que remete ao fato que se devem apenas aos efeitos adversos de uma injeção intratecal e não do seu conteúdo em si. As mortes ocorridas nos estudos (1 no grupo nusinersen e 4 no grupo controle) se deram pelo curso natural da doença.

E por fim, a sobrevida livre de efeitos da doença foi maior no grupo nusinersen, mas apenas nas crianças que tiveram o início dos sintomas antes das 13 semanas.

5. Conclusão

Concluimos que, a atrofia muscular espinhal do tipo 1 é uma doença neurodegenerativa com herança genética, causada por uma deleção ou mutação homocigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN2), é o principal determinante da severidade da doença. Se caracteriza pela hipotonia à palpação muscular, fraqueza global da musculatura, ausência de movimentos ativos, ausência de tronco e controle cervical, evoluindo para comprometimento respiratório e motor grave, com início dos sintomas aos 6 meses e expectativa de vida de 2 anos.

O diagnóstico é dado pelo quadro clínico, pelos resultados da eletroneuromiografia (ENMG), da biópsia muscular e da investigação genética, existindo atualmente hoje no Brasil apenas um medicamento aprovado para seu tratamento, que é o nusinersen (nome comercial Spinraza).

Quanto a eficácia do medicamento em questão, pode-se inferir que, o uso do nusinersen se mostrou eficaz no ganho de marcos motores e uso de ventilação assistida e até mesmo numa sobrevida maior. Entretanto, ele fica atado ao início dos sintomas e a quantidade de cópias de gene SMN2. Já a força motora por mais que os estudos atuais não se mostrem tão promissores, vale ressaltar que a vida desses pacientes melhora significativamente com o uso de tal medicamento, cabendo assim mais estudos e pesquisas sobre o uso do nusinersen voltado para a força e contração muscular. Como sugestão para trabalhos futuros cabe, mais pesquisas voltadas para essa área e estudos que analisem diferentes medicamentos e seus ganhos na vida dessas crianças.

Sendo assim, para que ocorra uma melhor eficácia e melhor aproveitamento do tratamento ofertado pela Biogen, o ideal seria que todas as crianças tivessem um diagnóstico precoce, antes mesmo do início dos sintomas, para que assim com a ajuda do medicamento a criança pudesse ter uma vida normal, com marcos motores de acordo com o desenvolvimento adequado e sem necessidade futuras de uma ventilação assistida e não tivesse nenhuma perda de força motora.

Referências

- Acsadi, G., Crawford, T. O., Müller-Felber, W., Shieh, P. B., Richardson, R., Natarajan, N., Castro, D., Ramirez-Schrempf, D., Gambino, G., Sun, P., & Farwell, W. (2021). Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle & Nerve*, 63(5), 668–677. <https://doi.org/10.1002/mus.27187>
- Albrechtsen, S. S., Alfred Peter Born, & Magnus Spangsborg Boesen. (2020). *Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review*.
- Aragon-Gawinska, K., Seferian, A. M., Daron, A., Gargaun, E., Vuillerot, C., Cancès, C., Ropars, J., Chouchane, M., Cuppen, I., Hughes, I., Illingworth, M., Marini-Bettolo, C., Rambaud, J., Taytard, J., Annoussamy, M., Scoto, M., Gidaro, T., & Servais, L. (2018). Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*, 91(14), e1312–e1318. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006281>
- Araújo, A. P. de Q.-C., Ramos, V. G., & Cabello, P. H. (2005). Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(1), 145–149. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000100026>
- Baioni, M. T. C., & Ambiel, C. R. (2010). Spinal muscular atrophy: Diagnosis, treatment and future prospects. *Jornal de Pediatria*, 86(4), 261–270. <https://doi.org/10.2223/JPED.1988>

- Caetano, R., Hauegen, R. C., & Osorio-de-Castro, C. G. S. (2019). A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: Uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(8), e00099619. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00099619>
- Castiglioni, C., Levicán, J., Rodillo, E., Garmendía, M. A., Díaz, A., Pizarro, L., & Contreras, L. (2011). Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Revista médica de Chile*, 139(2), 197–204. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000200009>
- Claborn, M. K., Stevens, D. L., Walker, C. K., & Gildon, B. L. (2019). Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Annals of Pharmacotherapy*, 53(1), 61–69. <https://doi.org/10.1177/1060028018789956>
- Espinosa, L. G. (2018). *Síndrome de Werdnig-Hoffmann*. 17(1), 1–8.
- Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., Yamashita, M., Rigo, F., Hung, G., Schneider, E., Norris, D. A., Xia, S., Bennett, C. F., & Bishop, K. M. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: A phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*, 388(10063), 3017–3026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31408-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8)
- Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., Bishop, K. M., Foster, R., Liu, Y., Ramirez-Schrempf, D., Schneider, E., Bennett, C. F., Wong, J., & Farwell, W. (2021). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: Final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(7), 491–500. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00100-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00100-0)
- Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., Chiriboga, C. A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E., Topaloglu, H., Tulinius, M., Montes, J., Glanzman, A. M., Bishop, K., Zhong, Z. J., Gheuens, S., Bennett, C. F., Schneider, E., ... De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723–1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
- Fortes-Rêgo, J. (1976). Doença de Werdnig-Hoffmann: Relato de dois casos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 34(4), 387–393. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1976000400011>
- Gómez, N. G., Vaillant, T. Z., Díaz, J. V., Massipe, E. R., & López, L. N. (2001). *Atrofia muscular espinal en el niño*. 6.
- Licoviski, P. T., Bini, C. V., Turski, A. G., Bruno, G. K. de O., Borchardt, L. C., & Bini, A. C. D. (2021). Spinal Muscle Atrophy: Clinical Cases. *Journal of Health Sciences*, 23(2), 149–153. <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2021v23n2p149-153>
- Mercuri, E., B. T. Darras, D. A. Chiriboga, & J. W. Day. (2018, fevereiro 15). *Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy*. 625–635.
- Pires, M., Humberto Marreiros, Rita Cardoso Francisco, Ana Soudo, & João Pedro Viera. (2011). *ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL Análise Descritiva de Uma Série de Casos*. 24(S2), 95–102.
- Polido, G. J., Miranda, M. M. V. de, Carvas Junior, N., Mendonça, R. de H., Caromano, F. A., Reed, U. C., Zanoteli, E., & Voos, M. C. (2019). Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 13(4), 436–443. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-040011>
- Ramdas, S., & Servais, L. (2020). New treatments in spinal muscular atrophy: An overview of currently available data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(3), 307–315. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1704732>
- Reed, U. C., & Zanoteli, E. (2018). Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 76(4), 265–272. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180011>
- Sampaio, R., & Mancini, M. (2007). Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1), 83–89. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>
- Silva, M. C. V. da, A. Przysieszny, & O. J. Capellani. (2013). *Síndrome de Werdnig-Hoffman (amiotrofia espinal do tipo 1): Relato de caso*. 42(1), 96–99.
- Silvinato, A., & Bernardo, W. M. (2018). Spinal muscular atrophy 5Q – Treatment with nusinersen. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64(6), 484–491. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.06.484>