

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ATROFIA MEDULAR ESPINHAL 5Q TIPO I

PORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS
Nº 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

DIAGNÓSTICO

SUSPEITA CLÍNICA E CONDUTAS DIAGNÓSTICAS

EM PACIENTES SINTOMÁTICOS:

crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular. 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. Fraqueza dos músculos intercostais, tórax em forma de sino e padrão respiratório paradoxal.

EM PACIENTES PRÉ-SINTOMÁTICOS:

Histórico familiar, recomendando-se a realização de teste genético nos pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME para fechar o diagnóstico logo após o nascimento do segundo filho.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA AME 5Q

A classificação clínica da AME é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos: I (1a, 1b e 1c), II, III e IV. **O alvo deste PCDT é a AME 5q tipo I**, que tem início precoce, é a forma mais grave e também a mais comum.

AME 5q 1a

Também denominada AME 5q tipo 0, os indivíduos apresentam apenas uma cópia do gene SMN2 e nenhum marco de desenvolvimento. Tem início no pré-natal e evolui para o óbito neonatal precoce.

AME 5q 1b

Os indivíduos apresentam geralmente duas cópias do gene SMN. Tem início antes dos 3 meses de idade e geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida.

AME 5q 1c

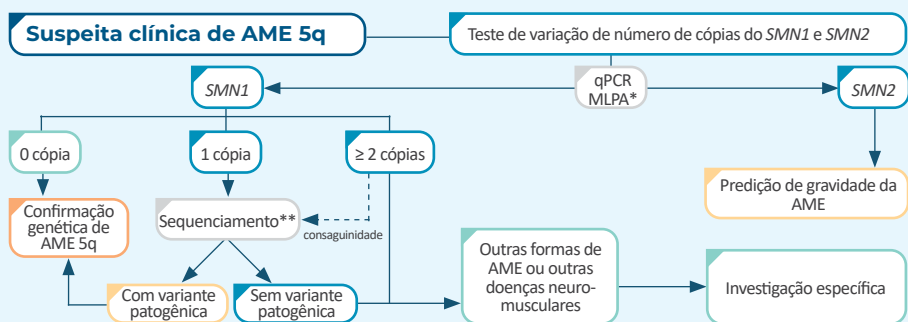
Os indivíduos apresentam usualmente três cópias do gene, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses de idade com plateau nos primeiros 2 anos de vida.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

O diagnóstico da AME 5q é baseado em testes genéticos moleculares. O padrão ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando MLPA (*multiplex ligation-dependent 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 de AME 5q.**

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. Além das cópias de SMN2, a idade no início da doença, função motora e respiratória devem ser avaliados

FIGURA 1 - ALGORITMO DE CONDUTA DIAGNÓSTICA DA AME 5q. (ADAPTADO DE: MERCURI ET AL. SCIENCE DIRECT



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

INTRODUÇÃO

As atrofia muscular espinhais (AME) são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. 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 ocorrência de deleções, duplicações e conversões acometendo os genes SMN1 e SMN2 do cromossomo 5 constitui o principal mecanismo molecular associado a AME 5q.

CID-10

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

MONITORIZAÇÃO

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 da PT Nº 15, de 22/10/2019**).

REGULAÇÃO/CONTROLE/ AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes de AME 5q devem ser atendidos por equipe treinada atuante, em no mínimo serviços especializados em pediatria, genética médica ou neurologia, nutrição; e fisioterapia. 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 2019 o medicamento será fornecido diretamente aos centros de referência definidos pelos gestores estaduais aos pacientes que apresentarem o critérios de inclusão preconizados neste documento.

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, 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.

OBS: 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

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

Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo 1A ou 0

Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos II, III ou IV

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.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Os tratamentos não medicamentosos baseiam-se em cuidados especializados aos multissistemas afetados pela **AME 5q tipo I** que podem incluir:

Suporte nutricional (controle de peso, ingestão de líquidos, suplementação alimentar)

Cuidados respiratórios (fisioterapia respiratória, ventilação mecânica não invasiva-VNI)

Cuidados ortopédicos (fisioterapia e terapia ocupacional)

*Recomenda-se consulta ao item 6.1 da PORTARIA CONJUNTA Nº 15, de 22/10/2019, para maiores informações sobre tratamento não medicamentoso.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

NUSINERSENA: 2,4 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL - FRASCO-AMPOLA (5 ML).

O medicamento deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal (IT) por punção lombar. Os eventos adversos devem ser observados conforme item 7.3 da PORTARIA CONJUNTA Nº 15, de 22/10/2019.

DOSE:

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.

TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

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:

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

Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano

Presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central

hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena

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

BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento de AME 5q é multiprofissional e multidisciplinar. Os benefícios esperados em termos de efetividade clínica são:

Independência de ventilação mecânica invasiva permanente

Independência de suporte nutricional invasivo

Melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante (conforme item 9 da PT Nº 15, de 22/10/2019)

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 nº 15, de 22 de outubro de 2019 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.