**O IMPACTO DO TRATAMENTO COM NUSINERSENA EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME) TIPO I: UM ESTUDO DE CASO**

 **Andressa Alves Franco Bravin1, Brenda Caroline Melo Sousa1, Eloina Hadigyna Leite Sousa Campelo1, Francisco Héricles Moreira de Carvalho1 , Valberto Alencar Miranda Filho1 Lorena Patrícia Leal Mesquita Barreto**2

**1**Universidade Federal do Piauí (UFPI)

2 Hospital Infantil Lucídio Portela (lorena\_patricia@hotmail.com)

**Resumo:** A atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva, que afeta os motoneurônios alfa (α), resultando em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica. A literatura científica aponta que o tratamento precoce de crianças com AME tipo 1 proporciona melhoras significativas na função motora. No Brasil, o único tratamento aprovado é realizado com o medicamento nusinersena, recentemente disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde. O presente estudo objetiva realizar uma análise comparativa de um caso acompanhado por 13 meses no Hospital Infantil Lucídio Portela (Teresina, Piauí), no intuito de comparar a evolução clínica e funcional da criança com os resultados encontrados na literatura disponível. O estudo de caso baseia-se nos dados recolhidos a partir de prontuários, exame clínico e informações concedidas pelos pais da criança, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O tratamento foi realizado seguindo protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Após cada dose administrada, foi conduzida avaliação fisioterapêutica para acompanhar a evolução da função motora. Após quatros doses e 58 dias desde o início do tratamento, os resultados mostraram que o paciente aumentou 11 pontos na escala CHOP INTEND e 5,9% na Medida da Função Motora Grossa com relação a deitar e rolar. Mostrou-se ativo e reativo, acompanhando o examinador com o olhar e com a movimentação da cabeça. Houve significativo ganho motor, com presença de movimentação dos membros superiores acima da linha média e melhora na qualidade dos movimentos realizados com os membros inferiores, mantendo-os em flexão por poucos minutos e conseguindo sentar-se com apoio na cadeira de rodas. Concluímos que os resultados obtidos são consistentes com a literatura científica disponível, ressaltando os efeitos positivos do tratamento com nusinersena para AME tipo 1, sobretudo quando estabelecido em fases iniciais da doença.

**Palavras-chave/Descritores:** Atrofia Muscular Espinhal. Terapia Medicamentosa. Pediatria.

**Área Temática:** Temas Livres.

1. **INTRODUÇÃO**

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança autossômica recessiva, relacionada a uma deleção homozigótica do gene da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN) ou por mutações de perda de função no gene que codifica o neurônio motor de sobrevivência (SMN1) no locus 5q13 que resulta em expressão insuficiente da proteína do SMN. (MERCURI et al, 2018)

Os indivíduos que apresentam os sintomas da doença possuem dois alelos SMN1 com mutação, herdados de ambos os progenitores. A falta da proteína responsável leva a degeneração de motoneurônios alfa (α),o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica. (BAIONI e AMBIEL,2010)

A classificação clínica da AME é dada de acordo com a idade de início dos sintomas e com a máxima função motora adquirida, sendo então dividida em: Severa (tipo I ou AME aguda); intermediária (tipo II ou AME crônica); branda (tipo III ou AME juvenil ); e adulta (AME tipo IV). Seu diagnóstico é realizado através de testes genéticos moleculares e por exames como eletroneuromiografia e biópsia muscular. (BAIONI e AMBIEL,2010)

O único tratamento medicamentoso aprovado pela ANVISA e outros órgãos regulatórios é com o Nusinersena, que é um oligonucleotídeo antisense que altera o splicing do pré-mRNA do SMN2 para promover a expressão da proteína SMN (VIVO et al. 2019). Somado a isso, é feito uma terapia de suporte com equipe multidisciplinar responsável para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Foi possível observar em estudos clínicos já publicados que crianças que iniciam o tratamento com nusinersena logo após o diagnóstico ou de forma tardia, tiveram um aumento na sobrevida e um avanço significativo na função motora.

1. **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de caso de uma criança com diagnóstico de Amiotrofia Muscular Espinhal tipo I. O presente estudo recebeu anuência do Hospital Infantil Lucídio Portela, em Teresina, Piauí, onde ocorre o tratamento do paciente com o medicamento nusinersena, desenvolvido de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I, estabelecido conjuntamente pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) e o Ministério da Saúde (MS).

Há cinco meses, foi iniciado o tratamento com nusinersena de acordo com o protocolo de tratamento. O esquema de administração foi conduzido por profissional médica, totalizando no período citado quatro doses do medicamento, de acordo com o seguinte esquema de administração: As três primeiras administrações consistiram na dose de 12mg de nusinersena, por via intratecal a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A quarta dose foi administrada 30 dias após a terceira, no 63° dia do esquema terapêutico, já que o paciente apresentou condições clínicas de receber o medicamento. O paciente seguirá recebendo o tratamento de manutenção, também na dose de 12 mg, por via intratecal a cada quatro meses (MS, 2019).

Os instrumentos de avaliação utilizados foram: GMFM (Gross Motor Function Measure) e escala CHOP INTEND. Todas as avaliações fisioterapêuticas foram realizadas nos momentos pré e pós o tratamento (após cada dose administrada). A coleta de dados foi baseada em dados primários, obtidos durante os exames clínicos, onde foi aplicado o protocolo de avaliação motora, e os dados secundários foram oriundos do prontuário médico do paciente, bem como de informações concedidas pelos pais da criança, mediante assinatura prévia do assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Paciente masculino, nascido em setembro de 2018, apresentou aos 6 meses quadro de dispneia associada a fraqueza motora, cuja sustentação de membros superiores e inferiores e sustentação cervical se encontravam prejudicadas. A mãe do paciente, buscou um serviço de neurologia, onde foram solicitados os exames de eletroneuromiografia e exames séricos de TSH e T4 Livre.

Diante dos resultados, a médica responsável suspeitou de AME tipo I e solicitou teste genético pelo swab de saliva, o qual confirmou o diagnóstico. Devido a piora do quadro clínico, precisou ser internado no Hospital Infantil Lucídio Portela (HILP). Foi traqueostomizado com ventilação modo assistido-controlado, com necessidade de aspirações traqueais rotineiras e gastrostomizado para a sonda GTT. Foram administrados polivitamínicos, além fenobarbital para controle da epilepsia.

Em dezembro de 2019, foi realizado uma avaliação fisioterapêutica, na qual o paciente obteve pontuação de 22 na escala CHOP INTEND e na GMFM (Gross Motor Function Measure) obteve apenas o item Deitar e rolar = 13,7%. No exame Cinesiológico Funcional, o paciente foi diagnosticado com déficit de força grave, com prevalência em membros inferiores, disfunção leve para manuseio de objetos e disfunção grave de mobilidade, deslocamento, transferências, trocas posturais baixas e altas.

 Iniciou a terapia com nusinersena com 1 ano e 4 meses. Na segunda análise fisioterapêutica, em março de 2020, o paciente obteve pontuação de 29 na escala CHOP INTEND e na GMFM (Gross Motor Function Measure) obteve apenas o item Deitar e rolar = 17,64%.

Em julho de 2020, após a quarta dose medicamentosa, houve uma terceira análise fisioterapêutica, na qual o paciente apresentou controle cervical e de tronco, pois iniciou movimentação ativa de rotação e movimentação discreta em quadril direito e esquerdo. O paciente obteve pontuação de 33 na escala CHOP INTEND e na GMFM (Gross Motor Function Measure) obteve apenas o item Deitar e rolar = 19,6%. Foi possível perceber uma evolução significativa na função motora do paciente, pois aumentou 11 pontos na escala CHOP INTEND e 5,9% na GMFM, com relação a deitar e rolar. Não foram identificadas novas preocupações de segurança e o paciente teve uma boa aceitação do medicamento, sem relatos de efeitos adversos.

Além disso, houve ganho de movimentação nos membros superiores, elevando os membros acima da linha média, bem como nos membros inferiores, sendo capaz de mantê-los em flexão por poucos minutos e sentar-se com apoio na cadeira de rodas. Atualmente, o paciente aguarda a quinta dose, que será administrada em agosto de 2020.

1. **CONCLUSÃO**

O diagnóstico precoce da atrofia muscular espinhal é imprescindível para a sobrevida do paciente. O caso estudado mostrou que o tratamento realizado no paciente, com o uso da medicação nusinersena, resultou em significativa evolução clínica, sobretudo, em relação à função motora, com melhora dos movimentos e redução do déficit de força apresentado no momento da internação.

Além da evidente melhora clínica, o fármaco nusinersena foi bem tolerado pelo paciente, sem presença de sintomas oriundos de efeitos adversos. Portanto, o presente estudo reforça os resultados encontrados na literatura científica, acerca do tratamento da AME tipo I com o fármaco nusinersena e enfatiza a necessidade de instituir o diagnóstico e tratamento precoce, possibilitando ao fármaco maior margem de impacto positivo sobre a apresentação clínica da doença.

1. **REFERÊNCIAS**
	1. BAIONI, Mariana; AMBIEL,Celia. **Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras.** Rio de Janeiro, Jornal de Pediatria, vol.86, ed.4, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Portaria N° 15: Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. **Brasília, Ministério da Saúde**, outubro de 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2020.

Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, 2019. Disponível em:<https://iname.org.br/quem-somos/sobre/>. Acesso em:29 jul. de 2020

MERCURI, Eugenio *et al.* **Nusinersen versus Sham Control in late-onset spinal muscular atrophy**, The New England Journal of medicine, ed. 378,pág. 625-635, 2018.

VIVO, Darryl C. de *et al*.**Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE stud**, Elsevier B.V., vol. 29, ed. 11, pag. 842–856, 2019.