

## Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC

### “PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q TIPO 1”

Consulta Pública nº 46

Setembro/2019

#### 1 – Introdução

Esta contribuição tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1”, elaborado pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado sob a supervisão do Comitê Técnico Científico do INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal<sup>1</sup>, que é composto por profissionais de saúde (médicos e fisioterapeutas) especialistas em amiotrofia muscular espinhal, referências nacionais e internacionais em sua área de atuação.

Como o escopo da análise do relatório da CONITEC no momento foi somente para pacientes com atrofia muscular espinhal 5q Tipo 1, a presente contribuição limitar-se-á a emitir comentários apenas a esta população, entendendo que a análise de pacientes com outros Tipos diferentes do Tipo 1 ocorrerá em um momento seguinte.

#### 2 – Definição, Contexto e Finalidade

##### 2.1. Classificação da AME

O relatório de recomendação, ao se referir aos sub-tipos de AME tipo 1 (1a, 1b, 1c), faz relação direta entre estes e o número de cópias do gene SMN2: AME 1a com apenas uma cópia e AME 1b com duas cópias. Embora usualmente esta seja a relação, não ocorre assim em todos os casos. A classificação em tipos e sub-tipos é exclusivamente clínica, baseado na idade do surgimento dos primeiros sintomas, gravidade clínica e atingimento de marcos de desenvolvimento motor (ZERRES & RUDNIK-SCHONEBORN, 1995) e a sua relação com o número de cópias do SMN2 não é determinística (ARNOLD W.D et al., 2015). Portanto, recomenda-se corrigir a afirmação na página 8 que menciona “A AME Tipo 1B apresenta duas cópias do gene SMN2 (...)” para “**A AME Tipo 1B geralmente apresenta duas cópias do gene SMN2**”.

Ainda em relação à AME Tipo 1C, não é correto afirmar que esse grupo de pacientes apresenta controle cefálico, como foi afirmado à mesma página 8 do relatório (DE SANCTIS, R. et al., 2018). Recomenda-se corrigir a

---

<sup>1</sup> Agradecimento especial aos Drs. Edmar Zanoteli, John Bach e Miguel Gonçalves e à Ft. Graziela Polido pela colaboração científica nesta Contribuição.

informação alterando a afirmativa para ***“Pacientes com AME Tipo 1C apresentam usualmente três cópias do gene, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses, podendo apresentar controle cefálico, (...)”***.

### 3 – Critérios de Elegibilidade

#### 3.1. Critérios de Inclusão

Recomenda-se alterar a palavra “crianças” por ***“pacientes”*** no primeiro parágrafo do item 3.1, uma vez que a idade não é critério de inclusão ou de exclusão para a elegibilidade.

Assim como não há relação direta entre o número de cópias do SMN2 e os sub-tipos 1a, 1b e 1c, também não o há para os tipos 2 e 3. O documento estabelece um número máximo de 3 cópias do gene SMN2 como critério de inclusão para delimitar o escopo em tipos 1. Contudo, por não ser esta uma relação unívoca, pode haver pacientes AME tipo 1 com mais de 3 cópias, como já evidenciado cientificamente (CALUCHO et al., 2018).

Para pacientes sintomáticos, a classificação clínica em AME Tipo 1 é suficiente para bem delinear o critério de inclusão. Portanto, o número máximo de cópias do gene SMN2 deve ser excluído dos critérios de inclusão.

Também para pacientes pré-sintomáticos o número de cópias do SMN2 não deve ser considerado como critério de inclusão. Primeiro, porque não há como determinar qual o tipo de AME a criança desenvolverá futuramente, com base apenas nesta informação (justamente porque os sintomas ainda não apareceram, e é o momento de seu aparecimento o principal fator que define o tipo de AME do paciente). Segundo, porque está cientificamente comprovado (SANSONE et al., 2019) que, independentemente do tipo, os resultados de tratamento com nusinersena em pacientes pré-sintomáticos são excelentes, sendo que este seria o padrão ouro para a obtenção dos melhores resultados possíveis.

Já está amplamente documentado que pacientes que iniciam tratamento na fase pré-sintomática alcançam marcos inimagináveis e uma qualidade de vida muito próxima do “normal”, sem qualquer necessidade de suporte ventilatório e sem as intercorrências que seriam usuais no caso de pacientes sintomáticos. São pacientes que terão condições de chegar a uma vida adulta social e profissional produtiva.

Por isso, com base nas mais fortes evidências científicas (SANSONE et al., 2019), recomenda-se que todo e qualquer paciente pré-sintomático com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q seja incluído no tratamento, independentemente do número de cópias de SMN2.

Sugerimos também excluir dos critérios de elegibilidade a condição de terceiro percentil de peso corporal para a idade pois: i) não há curvas de peso para pacientes com AME que possam ser utilizadas como referência; ii) por não desenvolverem a musculatura, crianças com AME tendem a – e precisam – ter peso mais baixo que outras crianças da mesma idade ou estarão em sobrepeso e iii) a criança pode estar subnutrida ou pouco hidratada justamente em decorrência do desenvolvimento da doença e não faria sentido negar-lhe acesso ao medicamento que poderia reverter essa condição.

Após as considerações supra, sugerimos alterar a redação do item 3.1 Critérios de Inclusão (pg. 9) para:

***“Estão contemplados neste PCDT pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q. O paciente elegível ao tratamento com nusinersena deverá apresentar a AME 5q tipo 1B/C, além de cumprir os critérios abaixo, de acordo com sua situação:***

- ***Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, diagnóstico genético confirmatório de AME 5q.***
- ***Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q e início dos sintomas até o sexto mês de vida.***

***Adicionalmente, independente da manifestação de sintomas, o paciente elegível deverá apresentar capacidade de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia, além de estar com as imunizações de rotina em dia.”***

### 3.2. Critérios de Exclusão

O terceiro critério de inclusão apresentado no relatório de recomendação fala em “controle cefálico presente”, o que é contraditório com a afirmativa trazida pelo mesmo relatório à pg. 8, que diz que pacientes do Tipo 1C apresentam controle cefálico. Na verdade, pacientes do Tipo 1C podem apresentar controle cefálico (DE SANCTIS, R. et al., 2018), mesmo antes do início do tratamento com nusinersena. Logo, o controle cefálico não pode ser um critério de exclusão. Portanto, para evitar qualquer tipo de confusão ou injustiça, recomenda-se alterar a redação desse critério de exclusão para ***“Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos 2, 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os seis meses de idade”***.

Nos critérios de exclusão, para que não restem dúvidas, sugerimos incluir parágrafo mencionando que eventual existência de artrodese não configura condição de inelegibilidade.

## 4 – Diagnóstico

### 4.1. Suspeita clínica e condutas diagnósticas

Recomenda-se melhorar a redação do segundo parágrafo deste item (pg. 11) para ***“Em pacientes pré-sintomáticos, a suspeita clínica é ocasionada por histórico familiar, em pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME, recomendando-se a realização de teste genético para fechar o diagnóstico logo após o nascimento do segundo filho”***.

Mais uma vez o Relatório faz confusão ao mencionar a presença de cópias do gene SMN2 como fator de classificação da AME 5q. É consenso científico que a classificação é apenas clínica. Portanto, recomenda-se excluir o último parágrafo da página 11, bem como excluir a última coluna do Quadro 2 (pg. 12), ou alterar a informação de 1B/C para 2 a 4 cópias do SMN2. Há registros (CALUCHO et al., 2018), inclusive no Brasil, de pacientes AME Tipo 1C com 4 cópias do gene SMN2.

## 5 – Abordagem terapêutica

### 5.1. Tratamento não farmacológico

Tendo em vista que um número crescente de pacientes AME Tipo 1 faz uso de VNI ao invés de possuírem traqueostomia, abre-se a possibilidade de aprenderem a falar, o que aumenta sensivelmente a sua qualidade de vida. Sugerimos também incluir cuidados de fonoaudiologia além dos nutricionais, respiratórios e ortopédicos já mencionados, que são importantes para o desenvolvimento da fala e para trabalhar questões como a disfagia.

#### Suporte Nutricional

Sugere-se incluir a necessidade de realização de cirurgia de gastrostomia, que é consenso internacional para pacientes AME Tipo 1 não-ambulantes (MERCURI et al., 2018), bem como a realização de funduplicatura Nissen na mesma cirurgia para realização de gastrostomia, que também é recomendada para segurança desses pacientes (MERCURI et al., 2018; ARNOLD W.D et al., 2015).

#### Cuidados Respiratórios

A causa mais frequente de morte em crianças com atrofia muscular espinhal é a insuficiência respiratória, que pode apresentar-se de forma aguda, pelo desenvolvimento de pneumonia ou atelectasia, ou que pode se desenvolver mais lentamente por descompensação ventilatória progressiva (GIANNINI et al., 2006). As novas opções de tratamento respiratório permitem, agora, um prolongamento da vida dos pacientes com AME tipo 1 (BACH, 2005).

Segundo os mais eficazes protocolos aplicados e estudados em pacientes com AME, desenvolvidos por integrantes do Comitê Científico do INAME que colaboraram na elaboração desta Contribuição<sup>2</sup>, é importante a introdução precoce da Ventilação Mecânica Não Invasiva (VMNI) com pressões altas por máscara nasal durante o sono, de modo a prevenir as disfunções respiratórias que começam durante o sono, bem como para promover o crescimento saudável da caixa torácica, prevenindo o aparecimento de deformações torácicas, e permitir uma extubação direta para a VMNI em casos de agudização, evitando assim o recurso à traqueostomia. O protocolo eficaz de extubação direta para a VMNI em crianças com AME tipo1 foi descrito e publicado (BACH et al., 2010).

A VMNI por pressão positiva é uma opção segura, bem tolerada, facilita o desenvolvimento da criança e não interfere com a vocalização e aprendizagem, problemas inerentes à traqueostomia, além de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida (BACH, 2008).

Como em pacientes com AME a capacidade de tosse está francamente reduzida devido à fraqueza muscular e à diminuição da capacidade vital (BACH et al., 2012), sugerimos incluir recomendação de utilização de máquina de tosse (CoughAssist) associada a manobras manuais de fisioterapia respiratória, como medida mais eficaz de remoção de muco e de secreções aéreas em todos os pacientes não ambulantes (FINDEL et al., 2018).

---

<sup>2</sup> BACH, JR e GONÇALVES, MR.

A utilização da VMNI associada à aplicação do CoughAssist pode não só melhorar a qualidade de vida dos pacientes com AME, mas também aumentar a sua sobrevida (BACH et al., 2013).

É importante que se criem condições favoráveis à expansão das modernas técnicas de cuidados respiratórios em pacientes com AME Tipo 1, condições essas que passam pelo fornecimento, por parte do SUS, de todas as ajudas técnicas respiratórias necessárias no domicílio do paciente (ventiladores e interfaces adequadas, máquinas de tosse mecânica, oxímetros, entre outros).

### Cuidados Ortopédicos

Com base na última versão do Consenso para AME (MERCURI et al., 2018), sugerimos incluir as seguintes recomendações:

- Alongamento: o uso de órteses, técnicas ativo-assistivas e passivas, mesas ortostáticas e talas seriadas; coletes torácicos para estabilização postural e promoção funcional; coletes cervicais para suporte da cabeça e minimização do risco de asfixia enquanto em pé; órteses nos membros inferiores e superiores para promoção funcional e amplitude de movimento e para evitar deformidades.
- Posicionamento: assentos e suportes posturais com rolos, travesseiros e similares e cadeiras adaptáveis e reclináveis para transporte.

## 6 – Fármaco e Esquema de Administração

### Esquema de administração

Neste tópico, sugerimos alterar a afirmativa do primeiro parágrafo (pg. 16) para “**O tratamento deve ser administrado por profissional médico com experiência em punções lombares**”, para que fique explícito que somente médicos são habilitados a administrar nusinersena.

Recomenda-se, ainda, reforçar o fato de que o cronograma da fase de ataque do tratamento (4 primeiras doses) deve ser rigorosamente cumprido, não devendo ser alterado em mais de três dias a data de cada aplicação, pois há risco de redução nos níveis da proteína SMN e conseqüentemente agravamento do quadro do paciente, além de redução no potencial de resultado do tratamento.

É importante mencionar que as estratégias de anestesia devem ser cuidadosamente consideradas, levando em conta as particularidades dos pacientes com AME (Mencionar as restrições e orientações internacionais sobre anestesia para AME (FINKEL et al., 2018).

Por fim, recomenda-se estabelecer e evidenciar no relatório de recomendação final a possibilidade de que pacientes que possuem convênios particulares realizem as aplicações de nusinersena na rede particular, definindo-se as soluções logísticas e de controle necessárias para tal. Isso porque não faz sentido – e seria no mínimo estranho – obrigar o paciente a realizar a aplicação na rede pública, cujos centros cirúrgicos normalmente são extremamente concorridos e não dão conta de atender toda a sua própria demanda, quando seria possível desafogar esses centros cirúrgicos e evitar custos desnecessários para o sistema público de saúde. Cabe ressaltar que o cronograma de aplicações de nusinersena deve ser cumprido rigorosamente, pois em caso de atrasos coloca-se em risco o resultado de todo um tratamento de altíssimo custo.

## 7 – Critérios de Interrupção

No item 1 da página 17, recomendamos corrigir o critério para **“*evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24h de ventilação por dia, continuamente, por período maior que 90 dias*”**

É importante incluir o termo **“*mecânica*”** no critério acima, tendo em vista que os pacientes que estão em ventilação mecânica não invasiva (vni), mesmo que 24 horas por dia, estão dentro dos critérios de inclusão e de tratamento com o fármaco. Dito de outro modo, apenas no caso da ventilação invasiva é que a evolução para a condição de dependência 24h representa critério de interrupção. Se o paciente se mantiver em vni, a dependência 24h por dia da ventilação não é critério de interrupção (até porque não foi considerado critério de exclusão para a elegibilidade), pois só o fato de evitar a necessidade de ventilação invasiva já é benefício clínico associado ao tratamento.

## 8 – Acompanhamento e Avaliação de Desempenho da Tecnologia

Da mesma forma, como mencionado no tópico anterior, na página 18, ao relacionar os benefícios produzidos em termos de efetividade clínica, o primeiro tópico deve ser corrigido para **“*Independência de ventilação mecânica invasiva permanente*”**. Deve-se incluir o termo **“*invasiva*”**, pois se o paciente está em vni (ventilação não invasiva), mesmo que 24 h por dia, o fato de evitar a evolução para a ventilação invasiva já representa um benefício do tratamento.

No tópico **“*Benefícios produzidos em termos de efetividade clínica*”** (pg. 18), recomenda-se alterar o último tópico da página para **“*Melhora definida como aumento igual ou maior a 2 pontos em pelo menos uma categoria das escalas HINE2 ou CHOP INTEND (ou seja, (...))*”**. O texto original do relatório fala apenas na escala HINE2 neste tópico, porém na maioria dos casos de AME Tipo 1 essa escala não é aplicável, sendo a CHOP INTEND normalmente mais adequada e mais utilizada nesta população (DE SANCTIS, R. Et al., 2018; FINKEL, R. et al., 2014; Glanzman, A.M. et al, 2010).

## 9 – Gestão e Controle

Tendo em vista a grande dificuldade de locomoção dos pacientes AME Tipo 1, devido à sua condição clínica e à quantidade de aparelhos que precisariam ser transportados junto com o paciente, torna-se fundamental que os centros de referência disponibilizem os serviços essenciais rotineiros diários ou semanais na modalidade domiciliar.

Esses pacientes não possuem condições de locomoverem-se diária ou semanalmente para fazer fisioterapia, por exemplo.

Somente no caso de avaliações ou atendimentos não frequentes, como as avaliações bimestrais ou semestrais, é que o paciente deve ser locomovido aos centros de referência. Nesses casos, é importante esclarecer que, nos casos necessários, o SUS disponibilizará meios adequados e seguros de remoção do paciente.

## 10 – Considerações Finais e Conclusão

O relatório de recomendação da CONITEC para o PCDT de AME tem qualidade, porém incorre em algumas falhas nas terminologias utilizadas e critérios estabelecidos, que podem comprometer gravemente o recebimento e a continuidade do tratamento por alguns pacientes. Por isso, faz-se necessária a correção destas questões, conforme apontamos detalhadamente nesta Contribuição.

A recomendação também é omissa em questões de extrema relevância e primeira linha nos cuidados para AME, todas mencionadas nesta nossa Contribuição. É importante que a CONITEC considere esses pontos críticos para que sejam incluídos no relatório de recomendação final, sob pena de entregar um PCDT incapaz de fazer com que os pacientes recebam atendimento adequado pelo SUS.

Por fim, é importante que seja mencionado no Relatório Final que os pacientes do Tipo 1 em ventilação mecânica invasiva permanente (24 horas por dia) que não forem tratados com nusinersena com base neste PCDT e na Portaria SCTIE/MS nº 24/2019 serão contemplados pela modalidade de compartilhamento de risco, conforme afirmado pelo Secretário da SCTIE em audiência pública no dia 12/06/2019 presidida pela Deputada Federal Carmen Zanotto, na Câmara dos Deputados. Esse grupo de pacientes não pode ser abandonado pelo SUS.

## REFERÊNCIAS:

Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51:157-67. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.

Bach JR. There are other ways to manage spinal muscular atrophy type 1. *Chest*. 2005;127(4):1463; author reply 1463-1464.

Bach JR, Goncalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest*. 2010;137(5):1033-1039.

Bach JR. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(1):45-50; quiz 50; discussion 55-46.

Bach JR, Tuccio MC, Khan U, Saporito LR. Vital capacity in spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(6):487-493.

Bach JR, Goncalves MR, Hon A, et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure: recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(3):267-277.

Calucho, M. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 208 - 215.

Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child*. 2010.

De Sanctis, R., Pane, M., Coratti, G., Palermo, C., Leone, D., Pera, M. C., ... & Lucibello, S. (2018). Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 28(1), 24-28.

Finkel, Richard S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 197 – 207.

Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., ... & Norris, D. A. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersena: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*, 388(10063), 3017-3026.

Finkel, R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 83, 810–817 (2014);

Giannini A, Pinto AM, Rossetti G, et al. Respiratory failure in infants due to spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1851-1855.

Glanzman, A.M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010 March ; 20(3): 155–161.  
doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014.

Mercuri E., Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 2, 103 – 115.

Reed U.C., Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2018; 76(4):265-272. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20180011>.

Sansone, VA, De Vivo DC, Bertini E. Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. Presented at: 5th Congress of the European Academy of Neurology (EAN). Jun 29<sup>th</sup> h Jul 2<sup>nd</sup>, 2019; Oslo, Norway.

Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn, S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch. Neurol*. 52, 518–523 (1995);