

Artigo Original

ANÁLISE COMPARATIVA DAS HABILIDADES MOTORAS EM UM PACIENTE COM AMIOTROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I ANTES E APÓS SUBMISSÃO A TRATAMENTO COM 5 DOSES DE SPINRAZA: RELATO DE CASO

Ítalo de Oliveira Vasconcelos, Raphael Pereira¹

RESUMO

A amiotrofia muscular espinhal, devido seu caráter hereditário autossômico recessivo diz respeito à doença neuromuscular degenerativa mais letal da infância, caracterizada pela incapacidade de as células motoras conservarem-se vivas em decorrência da ausência total do gene SMN1. Os custos associados ao tratamento da AME por meio do *Spinraza*[®] (nusinersena), único medicamento capaz de retardar a progressão da doença, geram gastos milionários aos cofres públicos, logo, não se encontra incorporado ao protocolo de tratamento do SUS. O referido estudo tem por objetivo realizar, por meio de um relato de caso, uma análise comparativa das habilidades motoras em um paciente com AME tipo I, antes e após submissão a tratamento com 5 doses de *Spinraza*[®] (nusinersena). A presente pesquisa faz referência a um estudo observacional descritivo, onde foi realizado um relato de caso de um paciente com AME tipo I, do sexo masculino de 6 meses de idade que se acha no serviço de assistência domiciliar. Os dados coletados neste estudo foram obtidos por um único examinador, entre os meses de maio de 2018 e maio de 2019, por intermédio de investigação observacional dos *scores* obtidos a partir da aplicação do CHOP INTEND e dos relatórios fisioterapêuticos do paciente. Os resultados demonstraram que a infusão de cada dose do *Spinraza*[®] (nusinersena) ao longo do tratamento repercutia positivamente no score final de cada CHOP INTEND, onde após a 1ª, 3ª, 4ª e 5ª doses, obteve-se evolução progressiva nas notas finais, sendo de 5, 8, 10 e 12 pontos respectivamente, atestando assim a eficácia da nusinersena associada à intervenção fisioterapêutica no tratamento de pacientes com AME I, voltado à aquisição e restauração de habilidades motoras pelo indivíduo e destacando a importância vital do profissional fisioterapeuta no manejo de pacientes com AME I.

Palavras-chave: Amiotrofia Muscular Espinhal. Nusinersena. Habilidades Motoras. Fisioterapia.

ABSTRACT

Spinal muscular amyotrophy due to its autosomal recessive hereditary character refers to the most lethal degenerative neuromuscular disease of childhood, characterized by the inability of motor cells to remain alive due to the total absence of the SMN1 gene. The costs associated with the treatment of SMA through *Spinraza*[®] (nusinersen), the only drug capable of slowing the progression of the disease, generate millions of dollars in public coffers, and is therefore not included in the SUS treatment protocol. The aim of this study was to perform, through a case report, a comparative analysis of motor skills in a patient with SMA type I, before and after treatment with 5 doses of *Spinraza*[®] (nusinersen). The present study refers to a descriptive observational study, where a case report of a patient with SMA type I, male of 6 months of age, who was in the home care service was carried out. The data collected in this study were obtained by a single examiner, between June 2018 and May 2019, through an observational investigation of the scores obtained from the application of CHOP INTEND and the physiotherapeutic reports of the patient. The results showed that infusion of each dose of *Spinraza*[®] (nusinersen) throughout the treatment had a positive effect on the final score of each CHOP INTEND, where after the 1st, 3rd, 4th and 5th doses, of 5, 8, 10 and 12 points respectively, attesting to the efficacy of nusinersena associated with physiotherapeutic intervention in the treatment of patients with SMA I, aimed

1. Curso de Fisioterapia da Faculdade Estácio de Vitória, ES, Brasil.

Endereço para correspondência

Rua Herwan Modenesi
Wanderlei, Quadra 6, Lote 1
29090-350 Jardim Camburi,
Vitória, ES

E-mail

vasconcellosittalo@gmail.com

Submetido em 02/07/2019

Aceito em 15/07/2019

at the acquisition and restoration of motor skills by the individual and highlighting the vital importance of the physiotherapist in the management with patients with SMA I.

Keywords: Spinal Muscular Amyotrophy. Nusinersen. Motor Skills. Physiotherapy.

INTRODUÇÃO

A amiotrofia muscular espinhal, comumente conhecida como AME, refere-se a uma desordem neuromuscular hereditária autossômica recessiva, de caráter degenerativo, que afeta os corpos de neurônios no corno anterior da medula espinhal, especificando assim a afecção neuromuscular mais letal da infância. Essa condição acomete 1 a cada 6.000 a 10.000 crianças nascidas vivas, de maior prevalência na população branca (BAIONI & AMBIEL., 2010; CHRUN et al., 2017).

A doença é caracterizada pela incapacidade de as células motoras conservarem-se vivas, levando a deterioração dos motoneurônios; sendo esse mecanismo explicado, principalmente, pela deleção homozigótica do cromossomo 5q13, gerando assim, células com ausência total do gene SMN1, sendo este, o gene responsável pela síntese da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN). De acordo com o período da vida em que os sintomas são manifestos, bem como o grau de debilidade motora que cada paciente apresenta, a AME pode ser classificada clinicamente em quatro tipos distintos: Tipo I ou Doença de Werdnig-Hoffmann, o Tipo II, Tipo III ou Doença de Kugelberg-Welander, e Tipo IV ou AME Adulta (BAIONI & AMBIEL., 2010; CHRUN et al., 2017; JORGE et al., 2013; WIRTH et al., 2006).

A AME é uma doença neuromuscular progressiva, extremamente complexa e rara, que, quando não submetida a nenhuma medida terapêutica de suporte, tais pacientes apresentam uma expectativa de vida extremamente curta, evoluindo ao óbito geralmente antes do segundo ano de vida.

Seu tratamento movimenta um mercado farmacológico de bilhões de dólares e os gastos associados somente com o *Spinraza*[®] (nusinersena), o único medicamento disponível

no mercado capaz de retardar o processo evolutivo da doença, varia entre R\$ 297.009,20, e R\$ 382.960,92 para cada dose do medicamento. Segundo o Ministério de Saúde o gasto público no Brasil com o tratamento individual de cada paciente com AME, independente da severidade da doença, chega a aproximadamente R\$ 2,5 milhões de reais (ANVISA, 2018B; CONITEC, 2018; JORGE et al., 2013).

Em relatório emitido à sociedade pela CONITEC, a comissão justifica a recomendação de não incorporação do *Spinraza*[®] (nusinersena) no SUS, sob alegação de fragilidade nas evidências clínicas apresentadas pelos estudos, bem como nos resultados obtidos pelo tratamento. Alegam ainda a necessidade da produção de novos estudos que sejam capazes de elucidar a utilização do *Spinraza*[®] (nusinersena) a longo prazo e particularmente, compreender se o medicamento somente diminui a progressão da doença ou se torna capaz de promover a recuperação da função motora já perdida, o que segundo a CONITEC, não parece ocorrer (CONITEC, 2018).

A fisioterapia possui um papel fundamentalmente importante e imprescindível no tratamento de grande parte dos sinais e sintomas apresentados pela AME, se destacando dentro da equipe multidisciplinar, por se responsabilizar pela melhora da qualidade de vida, bem como a detenção do aparecimento prematuro de complicações associadas à patologia, atuando preventivamente. As principais áreas de atuação que envolve a fisioterapia são representadas pelos pontos de vista respiratório e motor, atuando enfaticamente na melhora da qualidade de vida desses indivíduos (DUNAWAY et al., 2016; JORGE et al., 2013; MERCURI et al., 2018A).

O presente estudo teve por objetivo comparar as habilidades motoras de um paciente com Amiotrofia Muscular Espinhal tipo I, antes e

após a realização de tratamento com *Spinraza*[®] (nusinersena) associado à intervenção fisioterapêutica, ao longo de aproximadamente um ano (5 doses). Alcançando a referida meta por meio dos objetivos específicos:

- Avaliar as habilidades motoras do paciente por intermédio do Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares ou CHOP INTEND, anteriormente à aplicação da 1ª dose e posteriormente a 1ª, 3ª, 4ª e 5ª doses do *Spinraza*[®] (nusinersena).
- Identificar as habilidades motoras adquiridas pelo paciente ao longo do tratamento, destacando a importância da atuação fisioterapêutica.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Amiotrofia muscular espinhal, caracteriza-se por uma desordem neuromuscular hereditária autossômica recessiva, de caráter degenerativo, que afeta os corpos de neurônios no corno anterior da medula e espinhal (BAIONI & AMBIEL, 2010). Sua fisiopatologia é explicada, principalmente pela deleção homocigótica do cromossomo 5q13, ocorrendo em 95% dos casos, gerando assim, células com ausência total do gene SMN1. Uma vez que o gene SMN1, é responsável pela síntese da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), a doença é caracterizada pela incapacidade das células motoras em conservarem-se vivas, levando a deterioração dos motoneurônios. Em contrapartida, é sabido a existência de um gene muito semelhante ao SMN1, uma cópia quase idêntica, o SMN2, capaz de produzir cerca de 25% de uma proteína de sobrevivência biologicamente ativa e funcional, gerando os outros 75% uma proteína SMN frágil e inconsistente. Tal conjuntura explica o fato da quantidade de cópias íntegras de SMN2 serem um agente determinante no grau de severidade da AME, revelando uma relação gene/severidade, inversamente proporcional, na qual, quanto menor for a quantidade de cópias SMN2 mais grave a doença se apresenta (CHRUN et al., 2017; CLABORN et al., 2018; IASCONI et al., 2015; KIM & MONANI, 2018; MERCURI et al., 2018A; HOY et al.,

2018).

Amiotrofia Muscular Espinhal Tipo I

O diagnóstico da AME tipo I se fundamenta no início precoce da manifestação dos sintomas em até 6 meses de vida, caracterizado pela incapacidade de adquirir a posição sentada de forma independente e gerar controle de cabeça. Contudo, alguns pacientes são capazes de rolar, além de não se tornarem dependentes de nutrição enteral e não desenvolver insuficiência respiratória antes dos 2 anos de idade. O tipo I é a classe mais severa, perigosa e prevalente da AME, ocorrendo em cerca de 60% dos casos (BACH et al., 2000; BACH et al., 2007; CHRUN et al., 2017; CHIRIBOGA, 2017; IASCONI et al., 2015; MERCURI et al., 2018A).

Pacientes com AME I podem apresentar sintomas de forma e tempo distintos, então, criou-se uma subdivisão adicional por gravidade, sendo classificada como “AME verdadeira” quando seu início se dá antes dos 3 meses de vida, acompanhada pela incapacidade de levantar a cabeça e “AME intermediária” quando esse início acontece após os 3 meses, seguida da habilidade motora de controle de cabeça. Impreterivelmente, tais pacientes apresentam uma expectativa de vida muito curta, geralmente antes do segundo ano de vida e progridem rapidamente com diminuição dos reflexos profundos ou arreflexia, atrofia muscular neurogênica e hipotonia difusa simétrica com predileção às porções proximais dos membros superiores e inferiores, músculos do quadril, paravertebrais, cintura escapular e pescoço, incluindo musculatura respiratória, em especial os músculos intercostais, apesar de relevante preservação inicial do diafragma (BACH et al., 2009; JORGE et al., 2013; MIRANDA et al., 2015; MERCURI et al., 2012; MERCURI et al., 2018A).

A fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios associados à tosse ineficaz, que incapacita o clearance mucociliar adequado, cursa como a fundamental causa de pneumonias de repetição, evoluindo para um quadro de insuficiência respiratória, o que resulta em traqueostomia e suporte ventilatório contínuo a longo prazo, sendo a insuficiência respiratória aguda a principal causa de óbito desses pacientes. A taxa de mortalidade para crianças de

até 7 meses é de 50%, podendo chegar a uma proporção de 90% em crianças de até 12 meses de vida (BACH et al., 2000; BACH et al., 2007; JORGE et al., 2013; MERCURI et al., 2012).

Spinraza[®] (Nusinersena)

Diz respeito ao fármaco cujo princípio ativo é o nusinersena, um oligonucleotídeo antissentido (ASO), que possui propriedades farmacodinâmicas capazes de sintetizar uma proteína SMN biologicamente ativa e funcional (BIOGEN, 2018).

O *Spinraza[®]* (nusinersena) foi aprovado pela primeira vez em 2016 nos Estados Unidos da América, em seguida foi aprovado e liberado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 25 de agosto de 2017. Segundo a bula do *Spinraza[®]* (nusinersena), o medicamento deve ser administrado via intratecal no líquido cefalorraquidiano para que sua disseminação seja realizada amplamente aos tecidos do sistema nervoso central (SNC), em especial, a medula espinhal (BIOGEN, 2018; ANVISA, 2018A; CLABORN et al., 2018).

O tratamento com o medicamento é iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico da doença. Com intervalos precisos de 14 dias entre cada dose, as três primeiras doses, chamadas doses de carga ou indução, são administradas nos dias 0, 14 e 28, sendo a quarta dose administrada 30 dias após terceira dose. Finalizada administração das doses de carga, uma dose de manutenção deve ser aplicada a cada 4 meses para o resto da vida do paciente (BIOGEN, 2018).

Fisioterapia na AME Tipo I

A fisioterapia possui um papel fundamentalmente importante e imprescindível no tratamento de grande parte dos sinais e sintomas apresentados pela AME, se destacando dentro da equipe multidisciplinar, por se responsabilizar pela melhora na qualidade de vida do paciente, bem como a detenção do aparecimento prematuro de complicações associadas à patologia, atuando preventivamente (BAIONI & AMBIEL, 2010; DUNAWAY et al., 2016; SOARES et al., 2006).

Recomenda-se que haja avaliações corriqueiras a cada 6 meses e que se possa lançar mão, principalmente de testes e escalas motoras relevantes, capazes de averiguar aspectos funcionais que reflitam atividades de vida diária desses pacientes, bem como acompanhar as mudanças e evoluções relacionadas ao tratamento e monitorar perspectivas suscetíveis à novas intervenções (GLANZMAN et al., 2010; MERCURI et al., 2018A).

As principais áreas de atuação que envolve a fisioterapia são representadas pelos pontos de vista respiratório e motor, atuando enfaticamente na melhora da qualidade de vida desses indivíduos. É preciso considerar exaustivamente variáveis básicas como, tipo de atividade desempenhada, a intensidade, frequência e duração, para que o objetivo final não seja subvertido, levando o paciente a um completo esgotamento. Pacientes com AME I devem realizar tratamento fisioterapêutico semanalmente com duração de cada sessão em média de 90 minutos (DUNAWAY et al., 2016; MIRANDA et al., 2015; ORSINI et al., 2008; SOARES et al., 2006).

A fisioterapia motora baseia-se na preservação das amplitudes de movimento e extensibilidade dos tecidos, através de exercícios passivos como alongamentos através de técnicas fortalecimento muscular, treinos funcionais e condicionamento, além de prescrição de órteses ortopédicas, visando a prevenção ou atraso de déficit de mobilidade, quadro algico, fraturas, contraturas musculares e deformidades osteoarticulares, como a escoliose e cifoescoliose, essas, mais comuns no tipo II. Técnicas de posicionamento e mobilidade também podem ser utilizadas nesses casos (ORSINI et al., 2008; MERCURI et al., 2012; MERCURI et al., 2018A).

O suporte fisioterapêutico cardiopulmonar é imprescindível, uma vez que objetiva favorecer a umidificação das vias aéreas, aumentar a capacidade de expansibilidade torácica, bem como desobstruir e efetivar a higiene brônquica, podendo ser inclusas a percussão, vibração e drenagem postural, que por sua vez potencializa a relação ventilação-perfusão pulmonar. Devido a condição evolutiva para complicações respiratórias, pacientes com AME I, em algum período de vida serão submetidos a assistência

de próteses respiratórias que disponha de ventilação não invasiva (VNI) ou até mesmo traqueostomia e suporte ventilatório contínuo a longo prazo (BACH et al., 2000; BACH et al., 2009; MERCURI et al., 2012; MERCURI et al., 2018A).

A fisioterapia respiratória tem os objetivos de capacitação dos músculos respiratórios, potencializando sua função. De igual forma é necessário reduzir os riscos de broncoaspiração e favorecer a eliminação de secreção por meio da tosse manual ou mecanicamente assistida, por meio da VNI e da insuflação-exsuflação mecânica (MI-E/*cough assist*). Torna-se de fundamental importância ações, através do BiPAP, por exemplo, para conter episódios de congestão pulmonar, atelectasia e principalmente o risco de falência respiratória, que poderão levar à necessidade de ventilação mecânica e subsequente traqueostomia (BACH et al., 2007; DUNAWAY et al., 2016; GRECORETTI et al., 2013; MIRANDA et al., 2015; WANG et al., 2007).

METODOLOGIA

A presente pesquisa faz referência a um estudo observacional descritivo, onde foi realizado um relato de caso de um paciente portador da Amiotrofia Muscular Espinhal Tipo I, que se acha no serviço de assistência domiciliar (*Home Care*), localizado na cidade de Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.

Este estudo conta com o detalhamento da história clínica do paciente, o tratamento farmacológico com o *Spinraza*[®] (nusinersena), além da abordagem fisioterapêutica e suas respectivas respostas aos recursos empregados. Os dados coletados neste estudo foram obtidos por um único examinador, entre os meses de maio de 2018 e maio de 2019. Por intermédio de investigação observacional dos *scores* obtidos a partir da aplicação do CHOP INTEND e dos relatórios fisioterapêuticos do paciente, foi possível identificar e analisar as habilidades motoras adquiridas pelo paciente correlacionadas às aplicações periódicas do *Spinraza*[®] (nusinersena).

O CHOP INTEND (*Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) foi utilizado para realizar a avaliação

das habilidades motoras do paciente antes e após tratamento com *Spinraza*[®] (nusinersena). A escala é composta por 16 itens distintos que avalia movimentos reflexos ativos e espontâneos ou direcionados por objetos e elicitados dos membros superiores e inferiores, tal qual de musculatura cervical (cabeça e pescoço) e de tronco. Cada item possui um critério de pontuação que oscila de 0 a 4 pontos, podendo então alcançar o teto máximo de 64 pontos, onde 0 (zero) é pontuado quando a criança não esboça nenhum movimento espontâneo sem ação da gravidade, progredindo gradualmente até 4, quando a criança se torna capaz de executar movimentos espontâneos contra ação da antigravidade. O teste é aplicado sempre bilateralmente, considerando à soma do resultado, sempre o lado mais funcional (melhor pontuado). Por conseguinte, o CHOP INTEND revela uma relação diretamente proporcional, onde, quanto maior a pontuação do paciente, maior ou melhor, será sua habilidade motora adquirida (CHIRIBOGA, 2017; FINKEL et al., 2014; GLANZMAN et al., 2010).

A aplicabilidade do protocolo metodológico seguido no presente estudo, dispõe sobre as datas de execução do CHOP INTEND em relação às doses do *Spinraza*[®] (nusinersena) administradas ao paciente. O cronograma se deu de forma organizada, respeitando as decisões da equipe médica responsável pelo tratamento e administração da medicação, uma vez que as datas para a aplicação de cada dose podem sofrer uma variação de até dois dias, anterior ou posteriormente à data prevista em bula. Sendo assim, a realização do primeiro CHOP INTEND se deu no dia 16 de maio de 2018, previamente a administração da 1ª dose do *Spinraza*[®] (nusinersena), que ocorreu no dia 12 de julho de 2018; seguido pela aplicação do segundo teste, realizado no dia 25 de julho de 2018, posteriormente a ministração da 2ª dose do medicamento, ocorrido no dia 20 de julho de 2018. O terceiro CHOP INTEND se deu no dia 05 de setembro de 2018, subsequente a 3ª dose do *Spinraza*[®] (nusinersena), efetuada no dia 25 de agosto de 2018, seguido pela realização do quarto teste, realizado no dia 09 de janeiro de 2019, após administração da 4ª dose do medicamento, que ocorreu no dia 12 de

setembro de 2018. A submissão ao quinto e último CHOP INTEND, ocorreu no dia 08 de maio de 2019, posteriormente aplicação da 5ª dose do *Spinraza*® (nusinersena), realizado no dia 14 de janeiro de 2019, encerrando assim, o ciclo de um ano de tratamento com o *Spinraza*® (nusinersena) associado a atuação fisioterapêutica.

Para a efetuação dessa pesquisa foi elaborado um termo de consentimento livre e esclarecido, no qual obteve assinatura da responsável legal do paciente em conformidade aos termos preestabelecidos.

Relato de Caso

Paciente G.S.D, sexo masculino, acompanhado entre o 6º e 19º mês de vida, caucasiano, com diagnóstico de AME Tipo I confirmado por exame genético, faz uso de suporte ventilatório não invasivo *bilevel* para dormir e em alguns momentos durante o dia e realiza dieta enteral permanente via gastrostomia.

Em avaliação fisioterapêutica, paciente se apresentou acordado, ativo, estável hemodinamicamente e com bom estado geral, interagindo com o meio e responsivo a comandos verbais com face de riso. Apresentou ainda hipotonia muscular difusa, hiporreflexia profunda, cursando com limitados movimentos ativos de membros superiores e inferiores, sendo capaz de sustentar a cabeça ativamente contra gravidade por pouco tempo. Demonstrou respiração espontânea em ar ambiente, saturando à 98%, entretanto, apresentando

sinais de desconforto respiratório, identificado por manifestação de taquipnéia ($FR \pm 60$ ipm) e padrão respiratório paradoxal com episódios de sudorese e esforço respiratório durante a mamada. Durante ausculta pulmonar, apresentou presença de murmúrio vesicular sem ruídos adventícios.

Diante do quadro clínico acima, e do prognóstico da patologia, paciente era submetido a tratamento fisioterapêutico respiratório e motor em domicílio duas vezes ao dia, todos os dias da semana, com início de suporte ventilatório não invasivo *bilevel* sobre supervisão especializada, avaliação e acompanhamento fonoaudiológico.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS DADOS

A amostra foi composta por um único paciente, tendo este, na data de execução do primeiro Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares, 06 meses de idade. Anteriormente ao início da intervenção farmacológica com a 1ª dose do *Spinraza*® (nusinersena), o paciente apresentou, mediante aplicação do CHOP INTEND, *score* total de 13 pontos. Seguindo o protocolo metodológico previsto, posteriormente à aplicação da 1ª dose do medicamento o *score* apresentado foi de 5 pontos apenas, seguido por um crescente ao final de cada CHOP INTEND realizado posteriormente à 3ª, 4ª e 5ª doses do *Spinraza*® (nusinersena), apresentando os *scores* de 8, 10 e 12 pontos respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Relação entre as aplicações do *Spinraza*® (nusinersena) e o *score* do CHOP INTEND

| Aplicação <i>Spinraza</i> ® (nusinersena) | Aplicação CHOP INTEND | Score CHOP INTEND |
|---|-----------------------|-------------------|
| Sem <i>Spinraza</i> ® (nusinersena) | 1º teste | 13 |
| 1ª dose | 2º teste | 5 |
| 3ª dose | 3º teste | 8 |
| 4ª dose | 4º teste | 10 |
| 5ª dose | 5º teste | 12 |

CHOP INTEND = *Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares)

Fonte: Elaborado pelo autor (2019)

Em conformidade a severidade da doença, a AME tipo I apresenta, caracteristicamente, um comprometimento motor de rápida progressão, com início prematuro de apresentação dos sintomas, em até o sexto mês de vida da criança. Tal realidade explica os resultados encontrados neste estudo, entre a primeira e segunda aplicação do CHOP INTEND, onde se identificou uma queda sintomática e substancial do score em 8 pontos no período de apenas 70 dias (GLANZMAN et al., 2010; IASCONI et al., 2015).

Segundo a avaliação motora, expressa pelo CHOP INTEND, o paciente possuía anteriormente à primeira dose do medicamento, pouca, porém alguma habilidade motora preservada e adquirida mediante estimulação das fases do desenvolvimento neuropsicomotor, sendo capaz de pontuar em 8 dos 16 itens avaliados. Tais habilidades cursavam com movimentos ativos contra gravidade de mão e punho, abdução de ombro, movimento espontâneo de tornozelo realizando também dorsiflexão, aderência durante apreensão palmar, manutenção da cabeça na linha média por mais de 5 segundos, manutenção de flexão de quadril e joelhos de 1 à 5 segundos e rolamento parcial com elevação de quadril e tronco. Paciente, durante avaliação, respirava em ar ambiente (a.a), FR de 140 ipm e saturando à 98%, acordado, ativo em boas condições gerais e sem episódios intercorrentes.

Com perda progressiva da função máxima, o segundo CHOP INTEND demonstrou prejuízo das habilidades motoras, com o paciente sendo capaz de pontuar em apenas 4 dos 16 itens avaliados pelo teste (Tabela 2). Paciente, com 8 meses de idade, manteve aderência durante apreensão palmar e movimento espontâneo de tornozelo, porém, sem dorsiflexão, perdeu o movimento ativo de mão, realizando somente com o punho, igualmente, não mais mantinha a cabeça na linha média por mais de 5 segundos.

É importante ressaltar que o declínio abrupto da nota, de 13 para 5 pontos entre o primeiro e segundo CHOP INTEND, não possuem correlação com a aplicação da primeira dose do medicamento e sim, unicamente à perda progressiva dos neurônios motores α , cursando com fraqueza e atrofia simétrica dos músculos

voluntários proximais de membros superiores, inferiores e eventualmente de músculos do tronco durante o progresso da doença (BAIONE et al., 2010; WANG et al., 2007). Deve-se considerar adicionalmente, o curto período de tempo, de apenas 13 dias, onde ocorreu associação entre intervenção fisioterapêutica e o mecanismo de ação do *Spinraza*[®] (nusinersena), que somente após administração da primeira dose, iniciou o processo de atraso da progressão da doença a nível molecular, sendo este espaço de tempo insuficiente para que o paciente apresentasse ganhos motores significativos capazes de repercutir na aplicação do teste (BIOGEM, 2018).

Posteriormente à terceira dose com a *nusinersena*, o score do CHOP INTEND demonstrou indícios de melhora motora, com paciente pontuando em 5 dos 16 itens avaliados (Tabela 2). Nesta fase, o paciente se encontrava no 10º mês de vida, respirando em a.a e saturando à 98%. A recuperação de suas habilidades motoras fora expressa pelo retorno da capacidade de realizar dorsiflexão ativa de tornozelo, assim como manter a cabeça na linha média por mais de 5 segundos, mantendo, de igual forma as demais habilidades pontuadas no teste anterior.

Com a aplicação da quarta dose do medicamento e subsequente realização do Teste Neuromuscular, o paciente, agora com 1 ano e 2 meses de idade, atestou progressão significativa quanto as funções motoras adquiridas, pontuando em 6 dos 16 itens avaliados (Tabela 2). Além das habilidades recuperadas e igualmente relatadas anteriormente, o teste expressou a aquisição de nova habilidade motora, caracterizada pelo controle de cabeça com flexão ou extensão de até 30°, associado a manutenção na linha média de forma ativa contra gravidade por mais de 5 segundos.

No estágio de encerramento do processo metodológico da presente pesquisa, o quinto e derradeiro CHOP INTEND, foi realizado com paciente respirando em a.a, FR de 120 ipm, saturando à 98%, acordado, ativo e estável, sem histórico de intercorrência, apresentando no período mencionado 1 ano e 6 meses de vida. Ao final do teste, paciente pontuou em 7 dos 16 itens avaliados, evidenciando nova aquisição

motora significativa, expressada pela capacidade de encurvação da coluna vertebral com ativação visível da musculatura paraespinhal, bem como recuperação da capacidade de abduzir ombro ativamente contra gravidade (Tabela 2).

Após início de intervenção farmacológica com o *Spinraza*[®] (nusinersena), o paciente permaneceu dentro das recomendações fisioterapêuticas, realizando tratamento duas vezes ao dia, todos os dias da semana, abrangendo cada sessão, o período de uma hora, ressaltando o tempo adequado para a realização de toda a conduta necessária especificamente para o paciente do presente estudo.

A atuação fisioterapêutica prestada ao paciente no intervalo compreendido entre maio de 2018 à maio de 2019, período de realização do presente estudo, seguiu em consonância as diretrizes internacionais de tratamento da AME, conforme as necessidades e apresentação clínica do paciente, tendo como fundamentais, os objetivos de manutenção e melhora das amplitudes de movimento, tônus e força muscular, bem como manutenção geral das funções musculares, prevenção de deformidades e promoção de posturas adequadas à idade. No âmbito respiratório é imprescindível objetivar a manutenção da função respiratória adequada, promoção a expansão pulmonar e higienização brônquica, monitoração da VNI e prevenção de infecções respiratórias e deformidades de tórax (FITZGERALD et al., 2018; MERCURI et al., 2018A; WANG et al., 2007).

Em termos gerais, a intervenção dispensada ao paciente, no mesmo período, por meio de recursos e técnicas fisioterapêuticas consistiu-se em alongamentos passivos, mobilizações articulares, exercícios ativo-assistidos ou ativos, quando possível, contrações, descargas de peso, rolamentos, posicionamento em posição prona, quatro apoios, de joelhos, em sedestação e ortostase, além do uso de órteses, seguindo para a parte respiratória com nebulização, manobras de higiene brônquica não invasiva e invasiva, como a aspiração oro e nasofaríngea, auxílio à tosse por meio do *cough assist*, manobras de reexpansão pulmonar e manutenção de parâmetros adequados do ventilador.

Os artifícios e procedimentos estabelecidos acima, são preconizados também por Mercuri et al (2018A) em seu artigo de atualização sobre as recomendações do consenso internacional no manejo de pacientes com AME, confiabilizando o emprego metodológico do presente estudo, corroborado ainda por Fitzgerald et al (2018) que evidenciaram em seu manuscrito sobre as novas expectativas respiratórias no tratamento com a *nusinersena*, a importância vital da fisioterapia respiratória por meio do fortalecimento da intervenção fisioterapêutica em crianças com AME I, destacando as técnicas de higiene brônquica, expansão pulmonar e estímulo à tosse eficaz.

Tabela 2. Relação qualitativa entre as habilidades motoras adquiridas antes e após tratamento com Nusinersena

| Doses Spinraza | Habilidades Motoras Adquiridas |
|-----------------------|---|
| Sem Spinraza | Movimentos ativos de mão e punho, abdução de ombro, movimento espontâneo de tornozelo e dorsiflexão, aderência durante apreensão palmar, manutenção da cabeça na linha média > 5 segundos, manutenção de flexão de quadril e joelhos ≤ 5 segundos e rolamento parcial com elevação de quadril e tronco. |
| 1º Dose | Aderência durante apreensão palmar, movimento espontâneo de tornozelo somente, movimento ativo de punho apenas e manutenção a cabeça na linha média por < 5 segundos. |
| 3 Dose | Aderência durante apreensão palmar, movimento espontâneo de tornozelo e dorsiflexão, movimento ativo de punho apenas e manutenção a cabeça na linha média por > 5 segundos. |
| 4ª Dose | Aderência durante apreensão palmar, movimento espontâneo de tornozelo e dorsiflexão, movimento ativo de punho apenas e controle de cabeça com flexão ou extensão de até 30°, associado a manutenção na linha média de forma ativa contra gravidade > 5 segundos. |

5ª Dose

Movimento espontâneo de tornozelo e dorsiflexão, movimento ativo de punho apenas e controle de cabeça com flexão ou extensão de até 30°, associado a manutenção na linha média de forma ativa contra gravidade > 5 segundos, encurvação da coluna vertebral (ativação musculatura paraespinhal) e abdução ativa de ombro.

Fonte: Elaborado pelo autor (2019)

Os resultados obtidos por esse estudo podem ser corroborados por diversos autores, entre eles, Mercuri et al (2018B), que nos permite inferir que a submissão precoce ao *Spinraza*[®] (nusinersena) favorece o prognóstico de crianças com AME, melhorando sua condição clínica e potencializando as funções motoras. Seu estudo duplo-cego com 126 crianças sintomáticas e submetidas a avaliação após 4 doses de *nusinersena*, revelou que 57% das crianças do grupo tratamento contra 27% do grupo controle, houve um aumento médio de 3 pontos e entre o grupo tratamento o aumento médio foi de 4 pontos.

Finkel et al (2017), em seu estudo com 121 crianças com AME I (41 crianças do grupo controle e 80 no grupo intervenção com 6 doses de nusinersena), comprovaram em análise final que 51% do grupo nusinersena e 0% do grupo controle obtiveram respostas motoras significativas. Sendo mais específico, 22% das crianças adquiriram controle de cabeça, 10% conseguiram rolar e 8% tomaram a posição sentada de forma independente. Finalmente, 71% das crianças submetidas à nusinersena demonstraram melhorias na pontuação do CHOP INTEND de 4 pontos ou mais, enquanto que apenas uma criança controle conseguiu alguma pontuação acima de 0 pontos, ratificando as evidências mencionadas por Mercuri et al (2018B).

Anteriormente, em um estudo aberto de fase 2, Finkel et al (2016) comprovaram que a função motora avaliada por meio do CHOP INTEND, em 14 de 18 recém nascidos entre 3 semanas e 7 meses de vida, submetidos a 7 doses de nusinersena em média, apresentaram um aumento médio de 5 a 11 pontos do início ao fim da pesquisa. Desses, 13 demonstram ser capazes de realizar prensão palmar, 8 de se sentar com ou sem apoio, 6 de rolar e manter controle evidente de cabeça e 2 de engatinhar.

Estudos como de Pechmann et al (2018) realizado entre 61 crianças alemãs com AME I,

durante 6 meses de tratamento com *Spinraza* (nusinersena), igualmente aos demais autores citados, constataram que 77% dos pacientes elevaram a média de pontuação no CHOP INTEND em valores ≥ 4 pontos, demonstrando que a idade de início ao tratamento é a principal determinante de alteração no CHOP INTEND e no processo de regressão da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME tipo I se reafirma como uma afecção neuromuscular rapidamente progressiva e letal da primeira infância, causando alterações e complicações osteomioarticulares e cardiorrespiratórias graves, o que torna seu manejo custoso e complexo. O fato de até a presente fase de construção desse trabalho, o único medicamento comercializado, capaz de retardar a progressão da doença, bem como aumentar a sobrevida dos pacientes, o *Spinraza*[®] (nusinersena), ter sido incorporado ao protocolo de tratamento do SUS apenas para pacientes portadores da AME tipo I sem uso contínuo de traqueostomia, torna ainda mais difícil a tentativa dos profissionais e familiares de salvarem a vida de seus pacientes e filhos.

Constata-se, portanto, que o *Spinraza*[®] (nusinersena) associado à intervenção fisioterapêutica adequada é altamente eficaz, efetiva e imprescindível na promoção e prevenção de saúde em pacientes com AME tipo I, atuando intimamente nas causas dos sinais e sintomas, bem como na prevenção às complicações associadas a patologia. Por meio de atuação da fisioterapia, integrada a ação da nusinersena, o paciente do presente estudo foi capaz de recuperar e adquirir novas habilidades motoras no decorrer de aproximadamente um ano de tratamento com o medicamento, sendo o controle de cabeça, movimentos ativos de punhos e membros inferiores, assim como início de ativação muscular espinhal, as aquisições mais perceptíveis e significantes até essa fase de

desenvolvimento da criança.

Recomenda-se que novas pesquisas, incorporando mais pacientes, associando grupos controle e especialmente, que tornem mais claras e evidentes os ganhos motores conquistados por esses pacientes, sejam realizadas, visando fortalecer a importância e o conhecimento a respeito da fisioterapia na AME e conquistar o acesso gratuito ao *Spinraza*[®] (nusinersena), aos grupos que ainda não desfrutam desse direito constitucional.

REFERÊNCIAS

- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Parecer público de avaliação do medicamento – aprovação.** 2017. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmVisualizarAnalise.asp?pType=base&id=1956328&r1=1201444>. Acesso em: 17 out. 2018.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas.** 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-09-25.pdf/b5a4e145-125b-4bb7-9ffc-ca2a576c77df>. Acesso em: 17 out. 2018.
- BACH, J. B. et al. Long-term survival in Werdnig–Hoffmann disease. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**, New Jersey, v. 86, n. 5, p. 339-345, 2007.
- BACH, J. B. et al. Muscular atrophy type 1: prolongation of survival by noninvasive respiratory aids. **Pediatric Asthma, Allergy & Immunology**, New Jersey, v. 22, n. 4, p. 151-162, 2009.
- BACH, J. B.; NIRANJAN, V.; WEAVER, B. Spinal muscular atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. **Chest**, New Jersey, v. 4, n. 117, p. 1100-1105, 2000.
- BAIONI, M. T. C; AMBIEL, C. R. Spinal Muscular Atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. **Jornal de Pediatria**, Maringá, v. 86, n. 4, p. 261-270, 2010.
- BIOGEN, BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Spinraza (nusinersena) injeção 12 mg/5 ml:** informação completa de bula. 02/2018.
- CHIRIBOGA, C. A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. **Expert Review Of Neuro therapeutics**, New York, v. 13, n. 6, p. 1-8, 2017.
- CHRUN, L. R. et al. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos. **Rev. Med.**, São Paulo, v. 4, n. 96, p. 281-286, 2017.
- CLABORN, M. K. et al. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. **Annals of Pharmacotherapy**, Oklahoma, p. 1-9, 2018.
- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. **Relatório de recomendação:** nusinersena para o tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Sociedade/ReSoc111_Nusinersena.pdf>. Acesso em: 17 out. 2018.
- DUNAWAY, S. et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, New York, n. 9, p. 35–44, 2016.
- FINKEL, R. S. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **N Engl J Med.**; n. 377, p. 1723-1732, 2017.
- FINKEL, R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. **Neurology**, n. 83, p. 810-817, 2014.
- FINKEL, R. S. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. **Lancet**, Orlando, p. 110, 2016.
- FITZGERALD, D. A.; DOUMIT, M.; ABE, F. Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1. **Paediatric Respiratory Reviews**, 2018.

GLANZMAN, A. M. et al. The children's hospital of Philadelphia Infant test of neuromuscular disorders (chop intend): test development and reliability. **Neuromuscular Disorders**, Philadelphia, n. 20, p. 155–161, 2010.

HOY, S. M. Nusinersen: A review in 5q spinal muscular atrophy. **Springer Nature Switzerland AG**, Auckland, New Zealand, 2018.

IASCONE, D. M.; HENDERSON, C. E.; LEE, J. C. Spinal muscular atrophy: from tissue specificity to therapeutic strategies. **F1000Prime Reports**, New York, v. 04, n. 7, p. 1-14, 2015.

JORGE, M. G. A. V.; CARRAPATOSO, B. C.; FERNANDES, A. B. S. A fisioterapia na amiotrofia espinhal progressiva tipo 1: uma revisão de literatura. **Rev. Neurocienc.**, Teresópolis, v. 3, n. 21, p. 402-407, 2013.

KIM, J; MONANI, U. R. Augmenting the SMN protein to treat infantile spinal muscular atrophy. **Neuron-Elsevier Inc.**, New York, v. 5, n. 97, p. 1001-1003, 2018.

MERCURI, E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, Roma, n. 28, p. 103-115, 2018.

MERCURI, E. et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **N Engl J Med.**; n. 378 p. 625-635, 2018.

MERCURI, E.; BERTINI, E. IANNACCONE, S. T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. **Lancet Neurol.**, Dallas, n. 11, p. 443–52, 2012.

MIRANDA, B. S.; BORGES, D. L.; MARTINS, L. S. atrofia espinhal do tipo 1: revisão das principais abordagens da fisioterapia respiratória. **Revista Inspirar**, São Luís, n. 3, v. 7, p. 15-19, 2015.

ORSINI, M. Uma revisão das principais abordagens fisioterapêuticas nas atrofia musculares espinhais. **Rev. Neurocienc.**, Niterói, v. 1, n. 16, p. 46-52, 2008.

PECHMANN, A et al. Evaluation of children with sma type 1 under treatment with Nusinersen within the expanded access program in Germany. **Journal of Neuromuscular Diseases**, Alemanha, v. 2, n. 5, p. 135-143, 2018.

SOARES, J. A. et al. Fisioterapia e qualidade de vida de paciente com amiotrofia espinhal progressiva tipo I: Relato de Caso. **Arq. Ciênc Saúde**, São José do Rio Preto, v. 1, n. 13, p. 44-47, 2006.

WANG, C. H. et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. **Journal of Child Neurology**, Stanford, v. 22, n. 8, p. 1027-1049, 2007.