

Fisioterapia combinada ao medicamento Spinraza na Atrofia Muscular Espinhal Tipo 2

Physical therapy combined with the drug Spinraza in Spinal Muscular Atrophy type 2

Fisioterapia combinada con el fármaco spinraza en la Atrofia Muscular Espinal tipo 2

Izabella de Almeida Martins¹, Letícia de Paula Cherivaty¹,
Yullie Inaieh Procópio de Carvalho¹, Jeanette Janaina Jaber Lucato²

1. Graduandas do curso de fisioterapia do Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil.

2. Doutora e docente do curso de fisioterapia do Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Introdução. A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular genética autossômica recessiva rara, caracterizada por perda de função progressiva de neurônios motores alfa no corno anterior do tronco cerebral. Neste estudo destaca-se a AME tipo 2 em que os primeiros sintomas aparecem entre os 6 e 18 meses de idade, a criança apresenta atraso nas habilidades motoras. Uma das terapias farmacológicas utilizadas é o SPINRAZA®.

Objetivo. Verificar na literatura a eficácia do tratamento com o medicamento SPINRAZA® (nusinersena) juntamente com a atuação da fisioterapia nas repercussões respiratórias e motoras do paciente com AME tipo 2. **Método.** Trata-se de uma revisão de literatura utilizando a bula do medicamento SPINRAZA®, site INAME (Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal) e as bases de dados PubMed (*Nacional Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde) e *Cochrane Library*, utilizando as palavras-chave "Muscular Atrophy, Spinal type 2", spinraza e physiotherapy com o descritor booleano AND, incluindo artigos publicados nos últimos cinco anos, considerando estudos de caso, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que abordaram o uso do SPINRAZA® e atuação da fisioterapia na AME. **Resultados.** Foram encontrados artigos que trazem escalas de avaliação funcional nas atividades de vida diária dos pacientes com AME tipo 2, apresentando aumento nos scores após o uso do medicamento, entretanto alguns artigos relataram a dificuldade de adesão e continuação ao tratamento com o fármaco. **Conclusão.** A utilização deste medicamento é um método eficaz para o tratamento da AME tipo 2 principalmente quando combinado a fisioterapia.

Unitermos. Atrofia Muscular Espinhal; Especialidade de Fisioterapia; Adesão à Medicação

Abstract

Introduction. The Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a neuromuscular genetical rare recessive autosomal disease, characterized for losing progressive neurons alpha motor function on the anterior horn of the brainstem. On this study is highlighted the SMA type 2 in which the first symptoms appear between 6 and 18 months old, the child doesn't evolve the wandering and shows delay on the motor abilities. One of pharmacology's therapies utilized is the SPINRAZA®. **Objective.** Verify on literature the efficacy of treatment with SPINRAZA® medicine (nusinersen) along with physical therapy on the respiratory and motor repercussions of the patient with SMA type 2. **Method.** It is a review of literature using the leaflet of the medicine SPINRAZA®, INAME's website (Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal) and the data base PubMed (*Nacional Library of Medicine*) LILACS (Literature Latin-Americana in health sciences) and *Cochrane Library*, using key words "Muscular Atrophy, Spinal type 2", SPINRAZA® and physiotherapy with the descriptor boolean AND, including articles published in the last five years, considering case studies, randomized clinical trials and observational studies that addressed the use of SPINRAZA® and physiotherapy performance SMA. **Results.**

It was found articles from those functional assessment scales on the daily life activities of patients with SMA type 2, presenting evolution on the score after the use of medicine, nonetheless there was articles that reported the difficulty of accession and continuity for treatment with the drug. **Conclusion.** The utilization of this medicine is an effective method for SMA type 2, mainly when combined to physical therapy.

Keywords. Muscular Atrophy, Spinal; Physical Therapy Specialty; Medication Adherence

RESUMEN

Introducción. La atrofia muscular espinal (AME) es una rara enfermedad neuromuscular genética autosómica recesiva caracterizada por la pérdida progresiva de la función de la neurona motora alfa en el asta anterior del tronco encefálico. En este estudio destaca el tipo de AME tipo 2 en que los primeros síntomas aparecen entre los 6 y 18 meses de edad, el niño presenta un retraso en la motricidad. Una de las terapias farmacológicas utilizadas es SPINRAZA®. **Objetivo.** Verificar en la literatura la efectividad del tratamiento con el fármaco SPINRAZA® (nusinersena) junto con la realización de fisioterapia en la repercusión respiratoria y motora del paciente con AME tipo 2. **Método.** Esta es una revisión bibliográfica utilizando el folleto del medicamento SPINRAZA®, sitio web del INAME (Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinal) y PubMed (*Nacional Library of Medicine*), LILACS (*Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde*) e *Cochrane Library*, utilizando las palabras clave "Muscular Atrophy, Spinal type 2", spinraza e physiotherapy, con el descriptor booleano AND, incluyendo artículos publicados en los últimos cinco años, considerando estudios de casos, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que abordaron el uso de SPINRAZA® y el papel de la fisioterapia en la AME. **Resultados.** Se encontró el artículos que traen escala de evaluación funcional en las actividades de la vida diaria con AME tipo 2, mostraron evolución en el puntaje obtenido luego del uso farmacológico. **Conclusión.** El uso de este fármaco es un método eficaz para el tratamiento de la AME tipo 2, especialmente cuando se combina con fisioterapia. **Palabras clave:** Atrofia Muscular Espinal, Especialidad de Fisioterapia; Cumplimiento de la Medicación

Trabalho realizado no Centro Universitário São Camilo. São Paulo-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 30/10/2022

Aceito em: 29/11/2022

Endereço para correspondência: Jeanette Janaina Jaber Lucato. Av. Nazaré 1501. Ipiranga. São Paulo-SP, Brasil. CEP 04263-200. E-mail: jeanettejaber@yahoo.com

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular genética autossômica recessiva rara, que acomete 1 a cada 10.000 nascidos vivos¹, caracterizada por perda de função progressiva de neurônios motores alfa no corno anterior do tronco cerebral² que ocorre devido a mutação hereditária, no cromossomo 5q13, resultando em uma deleção no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1)³. Em virtude de uma deficiência no gene SMN1 funcional o paciente depende de seu gene homólogo, o neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2), que codifica

aproximadamente 10% da proteína SMN de comprimento total⁴.

O número de cópias do gene SMN2 correlaciona-se fortemente com a gravidade da AME⁴, que atualmente é classificada em cinco formas, sendo a AME tipo 0 que apresenta uma cópia do gene SMN2 e os sintomas começam a aparecer no período pré-natal, com baixa movimentação fetal e após o nascimento com hipotonia e insuficiência respiratória grave, sem alcance dos marcos motores; A tipo 1, com duas cópias do gene SMN2, pode ter início até os 6 meses de idade, possui controle da cabeça, porém não consegue sentar-se sem apoio; A tipo 2, com três cópias do gene SMN2, ocorre entre os 6 e 18 meses, a criança senta de forma independente, entretanto não consegue deambular e retrata atraso no desenvolvimento das habilidades motoras; A tipo 3 tem de três a quatro cópias do gene SMN2 e manifesta os sintomas após 18 meses, deambula de forma independente, mas pode expressar dificuldade ou perda dessa aptidão com a progressão da doença; A tipo 4 também tem de três a quatro cópias do gene SMN2, entretanto os sintomas se desenvolvem na fase adulta e a capacidade de deambulação é preservada, contudo apresenta fraqueza muscular com predominância em membros inferiores^{1,2,5,6}.

Os pacientes com AME tipo 2 têm início dos sintomas em média com 8,3 meses de idade, manifestando fraqueza muscular progressiva levando a paralisia irreversível e insuficiência respiratória podendo necessitar de assistência ventilatória, atrofia dos grupos musculares, desenvolvimento

motor atípico, escoliose sendo capaz a necessidade de cirurgia e luxações do quadril. O diagnóstico é feito a partir de achados clínicos supracitados, exames complementares e confirmado com o teste genético molecular³.

Uma das terapias farmacológicas utilizadas para AME tipo 2 é o SPINRAZA[®], que tem como princípio ativo o nusinersen, um oligonucleotídeo antisense criado para se ligar no pré-RNA mensageiro do SMN2 para adição do exon 7 a fim de aumentar a quantidade de proteína de sobrevivência dos motoneurônios⁷. Tem como objetivo postergar a progressão da doença e reduzir as complicações respiratórias, ortopédicas e intestinais⁸. Esse medicamento só pode ser administrado via intratecal por meio da punção lombar⁹, dado a sua incapacidade de passar pela barreira hematoencefálica¹⁰.

O protocolo de tratamento com SPINRAZA[®] (nusinersena) consiste em 4 doses, sendo as três primeiras administradas em intervalos de 14 dias, entre elas, e a quarta dose de carga deve ser aplicada 30 dias após a terceira dose. Posterior a este procedimento deve ser ministrada uma dose de manutenção a cada 4 meses, sendo necessária a realização de avaliações constantes de forma individual, observando as condições clínicas e a resposta do paciente ao tratamento¹¹.

A fisioterapia atua nas repercussões respiratórias e motoras consequentes da AME com o objetivo de preservar a funcionalidade das crianças ao máximo, de acordo com a progressão da doença através de ciclo ergômetro,

hidroterapia, alongamento, amplitude de movimento, fortalecimento de tronco e membros superiores e inferiores¹².

O objetivo dessa pesquisa foi verificar na literatura a eficácia do tratamento com o medicamento SPINRAZA® (nusinersena) juntamente com as ferramentas da fisioterapia nas repercussões respiratórias e motoras da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 2.

MÉTODO

O estudo trata-se de uma revisão de literatura utilizando a bula do medicamento SPINRAZA® (nusinersena) disponibilizada no Brasil por *Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.*, o site INAME (Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal) e as bases de dados PubMed (*Nacional Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde) e *Cochrane Library*. A pesquisa foi realizada entre março e agosto de 2022, utilizando as palavras-chave "Muscular Atrophy, Spinal type 2", spinraza, "Muscular Atrophy, Spinal type 2" e physiotherapy com o descritor booleano AND.

Incluindo artigos publicados nos últimos cinco anos considerando estudos de caso, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que abordaram o uso do medicamento SPINRAZA® (nusinersena) e atuação da fisioterapia na Atrofia Muscular Espinhal, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram excluídos artigos duplicados, revisões de literatura e sistemáticas, que abordavam outras doenças neuromusculares, que não utilizavam o medicamento SPINRAZA® (nusinersena) como linha de pesquisa para AME e que não descreviam a atuação da fisioterapia na AME tipo 2.

RESULTADOS

Foram encontrados 157 artigos, e destes, foram selecionados 16^{2,4,7-10,12-21}, de acordo com os critérios estabelecidos. Um artigo utilizou o teste *Upper Limb Module* (ULM), quatro utilizaram o *Revised Upper Limb Module* (RULM), dois utilizaram o *Motor Function Measure* (MFM), um utilizou o *Gross Motor Function Measure* (GMFM), três utilizaram o *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS), oito utilizaram o *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMSE), quatro utilizaram o *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND), três utilizaram o *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE-2), um utilizou o *Purdue Pegboard* (PP), um utilizou o *Quality of Life Inventory Family Impact Module* (FIM), um utilizou o *The Six-minute Walk Test* (6MWT) e um utilizou o *Italian Validation of the Caregiver Inventory* (CGI-I) como forma de avaliar e acompanhar a funcionalidade nas atividades de vida diária, ainda que adaptadas, dos pacientes com AME tipo 2 (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Características dos artigos selecionados.

AUTOR/DATA	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADO
Audic 2020 ¹³	Relatar resultados após 1 ano de tratamento com nusinersena administrado via intratecal em crianças com AME tipos 1 e 2, na França.	Estudo multicêntrico e retrospectivo, fornecidos por 23 centros, encomendado pela comissão neuromuscular da Sociedade Francesa de Neurologia Pediátrica (<i>Société Française de Neuropédiatrie</i>).	Foram coletados dados de 204 pacientes com AME (tipo 1 ou 2), foram incluídos 123 que foram tratados por pelo menos 1 ano. Os escores foram maiores nas partes de função motora axial e proximal (D2) e função motora distal (D3) da escala <i>The Motor Function Measure</i> (MFM), mas não houve diferença significativa para os escores em pé e de transferência (D1). Nenhuma criança em nenhum dos dois grupos conseguiu andar.
Belter 2021 ¹⁴	Resumir os resultados de duas pesquisas Cure SMA em grande escala em 2017 e 2018.	Os membros do banco de dados Cure SMA foram convidados a preencher pesquisas que foram respondidas por cuidadores de indivíduos vivos ou falecidos com AME e/ou adultos afetados.	Entre os anos da pesquisa, houve consistência nas respostas para fatores que não deveriam mudar dentro dos indivíduos ao longo do tempo (por exemplo, idade relatada ao diagnóstico).
Bora 2018 ¹⁵	Investigar os efeitos do ciclo ergômetro de membros superiores na função física de pacientes com AME tipo 2, e vincular os benefícios induzidos pelo exercício.	Foram incluídas no estudo cinco crianças diagnosticadas com AME tipo 2 entre 4 e 7 anos de idade, capazes de sentar-se independente, mas incapaz de deambular ou ficar em ortostatismo. O estudo propôs um protocolo de exercícios de 12 semanas de ciclo ergômetro de membros superiores.	Apesar do número reduzido de participantes esse protocolo de treinamento se mostrou benéfico para os pacientes com AME tipo 2, porém não se associa ao aumento dos níveis de SMN.
Bulut 2019 ¹²	Determinar o efeito de duas modalidades diferentes de treinamento aeróbico nas funções pulmonares e qualidade de vida, bem como na função motora em uma criança com AME tipo II.	Relato de caso de um menino com 60 meses de idade com AME tipo 2.	Tanto o treinamento ergométrico quanto a hidroterapia demonstraram eficácia nas funções motoras e na qualidade de vida e podem ser utilizados com segurança em crianças com AME tipo II, assim como em outros tipos de AME.
Darras 2019 ¹⁶	Relatar resultados de nusinersena intratecal em crianças com atrofia muscular espinhal de início tardio (AME).	Estudo multicêntrico onde as análises incluíram 28 crianças (AME tipo II, n = 11; AME tipo III, n = 17) de um estudo de fase que receberam nusinersena pela primeira vez durante esse estudo e foram elegíveis para continuar o tratamento no estudo de extensão.	O tratamento com nusinersena resultou em melhorias da função motora e estabilização da evolução da doença.
Finkel 2017 ⁷	Relatar os resultados do estudo ENDEAR, que avaliou a eficácia clínica e a segurança do nusinersena em bebês que receberam um diagnóstico genético de AME.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por simulação, de eficácia e segurança de fase 3 de nusinersena em bebês com atrofia muscular espinhal.	Na análise final, uma porcentagem significativamente maior de bebês do grupo nusinersena teve uma resposta de marco motor e probabilidade de sobrevida livre de eventos quando comparado ao grupo controle.
Gauthier-Loiselle 2021 ²	Descrever características e resultados para pacientes que descontinuaram a terapia com nusinersena e para aqueles que não descontinuaram.	Estudo de coorte retrospectivo onde foram avaliados dados do <i>Integrated Dataverse®</i> da <i>Symphony Health</i> , uma fonte longitudinal de dados de pacientes que captura solicitações de prescrição, uso e custos de recursos médicos dos EUA.	Foram identificados 23 pacientes com AME tipo 1, 41 pacientes com AME tipo 2 e 260 pacientes com AME tipo 3 que completaram a fase de carregamento. Os dados indicaram que a descontinuação e a não adesão ao tratamento com nusinersena foram prevalentes e associadas a maior frequência de comorbidades, maior utilização de recursos de saúde e aumento de custos para os pacientes.
Gu 2021 ¹⁷	Investigar a capacidade de nusinersena para melhorar a destreza manual fina em pacientes com AME tipo 2.	Foram usados os testes <i>Hammersmith Functional Motor Scale</i> (versão expandida; HFMSE) e <i>Purdue Pegboard</i> (PP) para avaliar a função motora grossa e a destreza manual fina, respectivamente, até 18 meses após a administração de nusinersena.	As pontuações do HFMSE melhoraram em 3–10 pontos em todos os pacientes após a administração de nusinersena. Os escores de PP também melhoraram em todos os pacientes, de 4 a 9 pontos na mão dominante e de 3 a 7 pontos na mão não dominante.
Kim 2020 ⁴	Avaliar a experiência do uso de nusinersena para pacientes com um amplo espectro de AME.	Revisar pacientes consecutivos com AME tratados com nusinersena de abril de 2018 a abril de 2020. Os dados coletados incluíram características clínicas, diagnósticas, genética molecular, resultados motores funcionais e eventos adversos.	Sete pacientes, incluindo quatro com AME tipo 1 e três com AME tipo 2, foram tratados com nusinersena. Os resultados sugerem que o medicamento é eficaz mesmo em pacientes com estágio mais avançado da doença.
Mercuri 2018 ⁸	Avaliar a eficácia e segurança do nusinersena em crianças com AME de início tardio.	É um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por simulação, de fase 3 de nusinersena em 126 crianças com AME que tiveram início dos sintomas após 6 meses de idade. Após 15 meses de tratamento foi utilizada a escala <i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded</i> para avaliar a melhora da função motora desses pacientes.	Entre as crianças com AME de início tardio, aquelas que receberam nusinersena tiveram melhora significativa na função motora em comparação com as do grupo controle.

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos selecionados.

AUTOR/DATA	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADO
Pacione 2019 ¹⁸	Caracterizar as perspectivas de pacientes/famílias com AME que não queriam ou não tinham certeza de receber o tratamento com nusinersena.	Treze pessoas foram entrevistadas, preencheram um questionário demográfico e participaram de uma entrevista semiestruturada por meio de conferência de voz. As perguntas da entrevista se concentraram em: Experiências com AME, opiniões sobre o tratamento com nusinersena e fatores considerados nas decisões sobre o tratamento.	A análise qualitativa de conteúdo identificou uma variedade de opiniões sobre o tratamento com nusinersena: cinco estavam desinteressados (2 adultos e 3 pais), quatro adultos ainda estavam decidindo se deveriam prosseguir com o tratamento, três adultos estavam interessados ou em processo de buscar tratamento e um adulto estava recebendo a droga depois de superar relutância significativa. Os participantes descreveram que a decisão de tratamento foi influenciada por preocupações sobre fatores de risco, efeitos colaterais, alto custo, cobertura de seguro, envolvimento de tempo e falta de dados sobre eficácia.
Pane 2022 ¹⁹	Relatar dados de pacientes com AME tipo 2 e 3, incluindo crianças e adultos, tratados por pelo menos 2 anos com nusinersena e compará-los com dados de história natural disponíveis.	É um estudo de coorte onde os dados foram coletados nos centros italianos participantes do <i>International AME Registry</i> . O estudo incluiu 46 pacientes com AME tipo 2 e 65 com AME tipo 3 que foram avaliados rotineiramente usando o <i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i> (HFMSE) e o <i>Revised Upper Limb Module</i> (RULM).	O estudo confirma que uma melhora nos pacientes tratados com nusinersena também pode ser observada no segundo ano, como sugerido pelo acompanhamento de ensaios clínicos ou em coortes menores de pacientes tratados.
Stepien 2021 ²⁰	Investigar as relações funcionais entre as amplitudes de movimento selecionadas do pescoço, membros superiores e inferiores, a força dos músculos do pescoço e do tronco, parâmetros posturais e a função motora de crianças com AME tipo 1 e tipo 2 em tratamento farmacológico com nusinersena.	Foi realizada uma avaliação inicial detalhada do estado funcional, identificação das necessidades terapêuticas mais importantes e um reexame após um período de 10 a 12 meses de 27 crianças, com idade entre 6 meses e 15 anos, sendo 19 com AME tipo 1 e 8 com AME tipo 2, em tratamento farmacológico com nusinersena.	Este estudo mostrou relação entre força muscular e o tamanho da escoliose, grau de deformidade do tórax e inclinação da pelve. Quando avaliadas por escalas funcionais, as crianças com maiores deformidades apresentaram piores resultados, o que limita a funcionalidade da criança.
Szabó 2020 ⁹	Resumir a experiência em relação à eficácia, segurança e tolerabilidade do nusinersena em pacientes com AME tipo 1, 2 e 3.	Os dados foram coletados retrospectivamente de 54 pacientes, sendo 13 do tipo 1, 21 do tipo 2 e 23 do tipo 3, que iniciaram o tratamento com nusinersena na Hungria entre abril de 2018 e dezembro de 2019. As funções motoras foram avaliadas na linha de base, através do <i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i> (HFMSE), <i>Revised Upper Limb Module</i> (RULM) e o teste de caminhada de 6 minutos na quarta e em todas as injeções seguintes.	O medicamento nusinersena tem o mesmo perfil de segurança e tolerabilidade dos ensaios clínicos.
Weaver 2021 ²¹	Explorar as mudanças precoces no relato do paciente e do cuidador familiar sobre a qualidade de vida e o impacto familiar durante o período de transição do uso de nusinersena.	Este estudo é uma revisão de dados de forma retrospectiva a partir de um prontuário eletrônico para determinar o status de nusinersena, incluindo 25 itens cobrindo dimensões centrais e o <i>PedsQL Family Impact Module</i> (FIM) que contém 36 itens que medem as percepções dos pais sobre o funcionamento físico relatado.	O nusinersena ofereceu uma forma de esperança médica para crianças com AME, seus cuidadores e familiares com impacto mensurável na função motora e na deambulação, apesar do custo e dos desafios com a administração do medicamento.
Xu 2022 ¹⁰	Relatar um caso de AME com escoliose submetido a cirurgia ortopédica seguida de injeções intratecais de nusinersena.	Um estudo feito a partir de um relato de caso de uma menina de 16 anos com AME tipo 3, que realizou cirurgia ortopédica de escoliose seguida de injeções intratecais de nusinersena.	A cirurgia ortopédica de escoliose combinada com injeção intratecal de nusinersena é um tratamento eficaz para pacientes com AME com escoliose.

Tabela 2. Escalas de avaliação utilizadas nos artigos incluídos.

	ULM	RULM	MFM	GMFM	HFMS	HFMSE	CHOP INTEND	HINE-2	PP	FIM	6MWT	CGI-I
Audic 2020 ¹³		X	X			X	X	X				X
Belter 2021 ¹⁴												
Bora 2018 ¹⁵					X							
Bulut 2019 ¹²				X	X							
Darras 2019 ¹⁶	X					X					X	
Finkel 2017 ⁷							X	X				
Gauthier-Loiselle 2021 ²												
Gu 2021 ¹⁷						X			X			
Kim 2020 ⁴						X	X					
Mercuri 2018 ⁸						X						
Pacione 2019 ¹⁸												
Pane 2022 ¹⁹		X				X						
Stepien 2021 ²⁰						X	X					
Szabó 2020 ⁹												
Weaver 2021 ²¹										X		
Xu 2022 ¹⁰		X	X			X						

Upper Limb Module (ULM) / Revised Upper Limb Module (RULM) / Motor Function Measure (MFM) / Gross Motor Function Measure (GMFM) / Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) / Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE) / Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) / Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) / Purdue Pegboard (PP) / Quality of Life Inventory Family Impact Module (FIM) / The Six-minute Walk Test (6MWT) / Italian Validation of the Caregiver Inventory (CGI-I).

DISCUSSÃO

A ULM é a primeira escala criada e utilizada para avaliação da funcionalidade de membro superior de pacientes com AME a partir dos 30 meses de idade e que não deambulam. Essa escala foi reavaliada e então desenvolvida a RULM que contém 19 itens, somando 37 pontos, e mais um que não é incluído na pontuação total, capazes de identificar alterações do membro superior em grande

espectro²². Houve melhora de 4 pontos em pacientes com AME tipo 2 que utilizavam a nusinersena, de acordo com a escala ULM¹⁶. Já em outros 3 artigos (Xu 2022¹⁰, Audic 2020¹³, Pane 2022¹⁹) foi utilizada a escala revisada (RULM) e também foi observado um aumento de pontuação, que variou de 2 a 4 pontos em decorrência do tempo em que foi reavaliado.

A escala MFM foi desenvolvida para medir a independência funcional de pacientes com doenças neuromusculares. Em Xu 2022 e Audic 2020¹³, os pacientes apresentaram aumento na pontuação devido a melhora da função motora e força muscular. Já a GMFM foi desenvolvida para examinar pacientes com paralisia cerebral durante a realização de tarefas motoras grossas, com possibilidade de aplicação em pacientes com AME tipo 2 e 3, mesmo que alguns tópicos não sejam adequados para essa patologia, sendo esta sua maior desvantagem, entretanto trazendo resultados de melhora progressiva durante o estudo^{12,23}.

Como alternativa para avaliar pacientes com AME tipo 2 foi criada a HFMS, uma escala que contém 20 itens, sendo graduados de 0 a 2 com o melhor desempenho somando 40 pontos, ela apresenta como vantagem seu curto tempo de administração²³. Quando analisados os 2 artigos que descreveram esta escala, foi notado que os pacientes apresentaram melhora na função respiratória e motora, a partir dos protocolos de treinamento propostos, uma vez que os dois sistemas estão relacionados e dependem um do outro para melhor funcionalidade^{12,15}.

A partir da percepção de cansaço dos pacientes durante os testes GMFM e HFMS foi constatado que o tempo de aplicação era significativo, podendo gerar alteração nos resultados por causa da fadiga, portanto notou-se a necessidade da criação de uma nova escala, a HFMSE, que tivesse um período de execução menor, visando resultados mais fidedignos²³.

A HFMSE foi a escala mais utilizada para avaliar as habilidades físicas dos pacientes maiores de 2 anos com AME tipo 2 e 3, a partir de 33 itens selecionados das escalas GMFM e HFMS, divididos em 7 grupos, a pontuação pode variar de 0 a 66, sendo 66 o melhor resultado²⁰. Ao comparar os artigos desta revisão, a análise dos resultados obtidos a partir desta escala, pode-se observar que crianças que utilizaram o fármaco obtiveram ganho nas funções motoras grossas quando comparadas com as crianças que não usaram o medicamento^{13,19}. Já nos artigos que demonstraram maior período de avaliação, esses ganhos foram ainda mais evidentes no apoio de antebraço e melhora do controle das funções motoras em membros superiores e membros inferiores^{4,19}. Também foi observado que pode ocorrer uma diminuição na força dos músculos de tronco, podendo afetar as funções motoras grossas adquiridas após a cirurgia de correção da escoliose¹⁰.

O CHOP INTEND é um método de avaliar as habilidades motoras em pacientes com AME ou outras doenças neuromusculares desenvolvidas na infância, sua pontuação varia de 0 a 4 pontos, sendo 0 - sem resposta e 4 - nível de

resposta motora, enquanto a HINE-2 analisa o desenvolvimento através do alcance de marcos motores divididos em oito categorias, a pontuação pode variar de 0 a 26 em que pontuações mais altas indicam melhor função motora. Essas escalas foram correlacionadas em todos os artigos que as utilizaram, onde os resultados foram positivos com pontuação alta ou baixa entre as categorias para as bebês e crianças que fazem o uso do fármaco em comparação com os que não receberam^{4,7,13}. Stepien 2021²⁰ não fez essa relação, empregando em sua análise a escala CHOP INTEND juntamente com a HFMSE, porém seus resultados foram proporcionais aos outros autores.

A escala PP avalia destreza manual fina principalmente em pacientes que possuem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou comprometimento neurológico. O paciente é orientado a pegar pinos um de cada vez e colocá-los em um recipiente durante 30 segundos, primeiro com a mão dominante, depois com a não dominante, a pontuação é dada a partir do número de pinos que o paciente conseguir colocar dentro do mesmo. Após a administração de nusinersena, os escores aumentaram em média 6 pontos na mão dominante e 5 pontos na mão não dominante em todos os pacientes avaliados¹⁷.

O FIM se trata de uma escala acerca da percepção dos pais e/ou cuidadores sobre o desenvolvimento do paciente com AME, ela contém 36 itens, sendo 4 deles em relação ao funcionamento físico referido pelos pais, 5 sobre o funcionamento emocional, 4 sobre o funcionamento social, 5

em relação ao funcionamento cognitivo, 3 itens em relação a comunicação e os últimos 5 itens sobre a preocupação. Essa escala verifica a repercussão do diagnóstico de AME e da condição neuromuscular no que diz respeito às atividades diárias da família, correspondendo a 3 itens e às relações familiares²¹.

O funcionamento emocional nos pacientes que não estavam realizando nenhum tratamento além do medicamento, e passaram para fase de manutenção, melhorou assim como a comunicação²¹. Dentre os itens da escala, o mais implicado durante o tratamento com o medicamento considerando todos os tipos de AME foi a preocupação e as atividades de vida diária que tiveram uma melhora significativa na pontuação, exclusivamente em pacientes com AME tipo 2.

O teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) é utilizado para qualificar a capacidade funcional de indivíduos com AME e possibilita a avaliação das alterações da marcha, decorrente da evolução da doença ao longo do tempo, em uma distância percorrida durante 6 minutos. É um teste de fácil aplicação e bem tolerado pelos pacientes, em que é percebida a dispneia durante o esforço²¹. Apenas uma das 11 crianças com AME tipo 2 adquiriu a deambulação independente antes de utilizar o medicamento, a distância total do teste foi de 25,5 metros (dia 650 do estudo) e após a aplicação foi de 180 metros (dia 1.150 do estudo), mostrando uma melhora significativa com o tratamento farmacológico¹⁶.

Foi utilizada em um artigo a escala *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I) que possui 7 subdivisões com pontuação de muito melhor (classificação 1) a muito pior (classificação 7), dispostas em 21 itens avaliados de acordo com as opiniões dos cuidadores que podem ser tidas como esperança no novo tratamento adquirido se forem positivas, independente dos ganhos motores sendo eles grandes ou não. O autor relata que esta é uma escala genérica, uma vez que as informações colhidas são por relatos e isso deve ser considerado como uma limitação do estudo¹³.

Outros dois artigos abordaram a qualidade de vida do cuidador, porém sem utilização de uma escala específica^{2,14}. Diversas dificuldades interferem na decisão do cuidador em permanecer com os cuidados de longa duração, dentre eles a quantidade de pessoas morando na mesma residência, limitações das atividades de vida diária, dificuldades de locomoção, falta de informação sobre a doença e/ou tratamento, receio dos efeitos adversos, mau prognóstico e falha na comunicação com os cuidadores e equipe de saúde, diante disso, destaca que a abordagem dos profissionais de saúde deve facilitar o acesso as informações com clareza a respeito do medicamento, seus riscos, manejo financeiro e metas do tratamento¹⁸.

Em todos os artigos supracitados, as escalas de funcionalidade foram aplicadas por fisioterapeutas capacitados, ainda assim deve-se ressaltar que a avaliação motora de pacientes com AME não pode se restringir ao uso

de escalas motoras, cogitando realizar análises posturais, mensuração de força muscular e amplitude de movimento, além disso, a fisioterapia compreende um programa de reabilitação completo envolvendo aspectos respiratórios e motores, visando o retardo das repercussões da doença potencializando os efeitos terapêuticos do fármaco^{12,20}.

CONCLUSÃO

Sendo a AME uma doença neuromuscular genética autossômica recessiva rara que afeta os neurônios motores alfa do corno anterior do tronco cerebral, ela provoca fraqueza muscular global e perda de função motora, a utilização deste medicamento é um método eficaz para o tratamento da AME tipo 2 postergando a progressão da patologia e reduzindo as complicações respiratórias, ortopédicas e intestinais, principalmente quando combinado a atuação da fisioterapia, que tem se mostrado essencial para manutenção das habilidades funcionais dessa população.

Os resultados deste trabalho expõem através de comparações entre escalas que a intervenção com a nusinersena é seguro e válido em uma população de crianças com diferentes idades, gravidades e perfis da AME, apesar das incertezas que rodeiam cuidadores e/ou familiares a adesão ao tratamento, algumas alternativas para melhorar a compreensão são o reconhecimento dos motivos de não aceitação e a busca de estratégias para eliminá-los, assim

como a instrução dos pacientes e familiares a respeito da doença e do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME Brasil; 2019. Acessado em: 07/03/2022. Disponível em: <https://iname.org.br/>
2. Gauthier-Loiselle M, Cloutier M, Toro W, Patel A, Shi S, Davidson M, *et al.* Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy in the United States: Findings From a Retrospective Claims Database Analysis. *Adv Ther* 2021;38:5809-28. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01938-w>
3. Broilier LD, Matuszczak M, Marri T, Carbajal JG, Moorman AT, Sorial EM, *et al.* Anesthetic management of pediatric patients undergoing intrathecal nusinersen administration for treatment of spinal muscular atrophy: A single-center experience. *Pediatr Anesth* 2021;31:160-6. <https://doi.org/10.1111/pan.13964>
4. Kim AR, Lee JM, Min YS, Lee H, Kim D, Hwang SK, *et al.* Clinical Experience of Nusinersen in a Broad Spectrum of Spinal Muscular Atrophy: A Retrospective Study. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;23:796-801. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_524_20
5. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Therap Clin Risk Managem* 2019;15:1153-61. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S172291>
6. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al.* (eds). *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 1993–2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301526/>
7. Finkel RS, Mercuri EMD, Darras TMD, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New Eng J Med* 2017;377:1723-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
8. Mercuri EMD, Darras BT, Day JW, Campbell C, Connolly AM, *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New Eng J Med* 2018;378:625-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
9. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, *et al.* Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;27:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.05.002>
10. Xu B, Wei C, Hu X, Li W, Huang Z, Que C, *et al.* Scoliosis Orthopedic Surgery Combined With Nusinersen Intrathecal Injection Significantly Improved the Outcome of Spinal Muscular Atrophy Patient: A Case Report. *Front Neurol* 2022;3:869230. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.869230>

11. SPINRAZA® (NUSINERSENA): Solução Injetável. Responsável técnico Milton Castro - CRF/GO Nº. 8070. Langenargen, Alemanha ou Ferentino, Itália: Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG ou Patheon Itália S.P.A. Acessado em 10/04/2022. Disponível em: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA\(nusinersena\)_Bula_Paciente.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Paciente.pdf)
12. Bulut N, Yardimci BN, Ayvat E, Aran OT, Yilmaz Ö, Karaduman A. The effect of two different aerobic training modalities in a child with spinal muscular atrophy type II: a case report. *J Exe Rehab* 2019;15:322-6. <https://doi.org/10.12965/jer.1836604.302>
13. Audic F, Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, *et al.* Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:148. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01414-8>
14. Belter L, Jarecki J, Reyna SP, Cruz R, Jones CC, Schroth M, *et al.* The Cure SMA Membership Surveys: Highlights of Key Demographic and Clinical Characteristics of Individuals with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromus Dis* 2021;8:109-23. <https://doi.org/10.3233/JND-200563>
15. Bora G, Subaşı-Yıldız Ş, Yeşbek-Kaymaz A, Bulut N, Alemdaroğlu I, Tunca-Yilmaz Ö, *et al.* Effects of Arm Cycling Exercise in Spinal Muscular Atrophy Type II Patients: A Pilot Study. *J Neurol Infantil* 2018;33:209-15. <https://doi.org/10.1177/0883073817750500>
16. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, *et al.* Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019;92:e2492-506. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007527>
17. Gu M, Kong HH. Improvement in Fine Manual Dexterity in Children with Spinal Muscular Atrophy Type 2 after Nusinersen Injection: A Case Series. *Children (Basel)* 2021;8:1039. <https://doi.org/10.3390/children8111039>
18. Pacione M, Siskind CE, De John D, Tabor HK. Perspectives on Spinraza (Nusinersen) Treatment Study: Views of Individuals and Parents of Children Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:119-31. <https://doi.org/10.3233/JND-180330>
19. Pane M, Coratti G, Pera MC, Sansone VA, Messina S, d'Amico A, *et al.* Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Translat Neurol* 2022;9:404-9. <https://doi.org/10.1002/acn3.51514>
20. Stepień A, Gajewska E, Rekowski W. Motor Function of Children with SMA1 and SMA2 Depends on the Neck and Trunk Muscle Strength, Deformation of the Spine, and the Range of Motion in the Limb Joints. *Inter J Environm Res Public Health* 2021;18:9134. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179134>
21. Weaver M, Yuroff A, Sund S, Hetzel S, Halanski MA. Quality of Life Outcomes According to Differential Nusinersen Exposure in Pediatric

- Spinal Muscular Atrophy. *Children (Basel)* 2021;8:604.
<https://doi.org/10.3390/children8070604>
22. Trucco F, Ridout D, Scoto M, Coratti G, Main ML, Lofra RM, *et al.* Respiratory Trajectories in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in the iSMAC Cohort Study. *Neurology* 2021;96:587-99.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011051>
23. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, De Vivo DC, *et al.* An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromus Disord* 2007;17:9-10.
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>