RODRIGO DE HOLANDA MENDONÇA

Estudo clínico e funcional da atrofia muscular espinhal 5q: história natural e tratamento com nusinersena

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edmar Zanoteli

São Paulo

2022

RODRIGO DE HOLANDA MENDONÇA

Estudo clínico e funcional da atrofia muscular espinhal 5q: história natural e tratamento com nusinersena

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edmar Zanoteli

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mendonça, Rodrigo de Holanda
Estudo clínico e funcional da atrofia muscular espinhal 5q : história natural e tratamento com nusinersena / Rodrigo de Holanda Mendonça. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Edmar Zanoteli.

Descritores: 1.Atrofia muscular espinhal 2.Neurônios motores 3.Proteína 1 de sobrevivência do neurônio motor 4.Oligonucleotideos antisenso 5.Respiração artificial 6.Escoliose 7.Punção espinal

USP/FM/DBD-497/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais, ***Uédna e Geraldo***, que sempre apoiaram meus estudos apesar das dificuldades que a vida impôs, e foram os incentivadores para que trilhasse meu caminho como médico.

Aos meus avós, ***Zilmar e Raimundo***, que também me suportaram de maneira que pudesse concretizar o sonho de realizar medicina.

Aos ***pacientes e suas famílias***, sem eles esse trabalho não faria sentido.

Agradecimentos

Ao professor ***Edmar***, orientador, amigo e mestre, que além de aceitar me orienar nesta tese, me abriu portas e sempre tem conselhos a me dar, a quem recebo como de um pai.

Aos meus colegas do departamento de neurologia, pelo convívio caloroso e troca de conhecimentos incessantes, ***Jacy, Adalberto, Eduardo, Luiz Henrique***, são aqui somente alguns nomes a citar.

Aos meus colegas e amigos do grupo de doenças neuromusculares, que ajudaram a moldar o que sou hoje nessa área, e de alguma forma de ajudaram nesse trabalho: ***Graziela, Mary, André, Cristiane, Clara, Ciro, Ana Lucila, Eliene, José Pedro e Michelle.***

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências - adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com List of Journals indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de Siglas
Lista de Abreviaturas
Lista de Tabelas
Lista de Gráficos
Lista de Figuras
Resumo
Abstract
1 Introdução
1.1 Atrofia Muscular Espinhal – aspectos clínicos e epidemiológicos..... 1
1.2 Atrofia Muscular Espinhal – aspectos genéticos e patogênicos 3
1.3 História Natural da Atrofia Muscular Espinhal e o uso de escalas motoras..... 8
1.4 Atrofia Muscular Espinhal – da descoberta da região ISS-N1 ao advento do tratamento com nusinersena..... 9

2 Objetivos
2.1. Objetivo primário..... 14
2.2. Objetivos secundários..... 14

3 Pacientes e Métodos
3.1 Pacientes..... 15
3.2 Métodos
3.2.1 Tipo de estudo..... 16
3.2.2 Avaliação Clínica e Funcional nos pacientes com AME do tipo 1..... 16
3.2.3 Avaliação Clínica e Funcional nos pacientes com AME dos tipo 2 e 3..... 17
3.2.4 Procedimentos de administração intratecal..... 18
3.2.4.1Punção guiada por Tomografia Computadorizada 19
3.2.4.2 Punção guiada por Fluoroscopia..... 20
3.2.5 Análise estatística..... 22

4 Resultados
4.1 Pacientes AME do tipo 1 em tratamento com Nusinersena..... 25
4.1.1 CHOP INTEND e evolução de marcos motores/HINE-2... 27
4.1.2 Suporte respiratório e nutricional..... 30
4.1.3 Efeitos colaterais e entrevistas com familiares e cuidadores..... 31
4.1.4 Seguimento de longo prazo..... 31
4.2 Pacientes com AME dos tipos 2 e 3..... 33
4.2.1 Mensuração da HFMSE..... 34

4.2.2 Mensuração na CHOP INTEND..... 36
4.2.3 Progressão da escoliose..... 37
4.2.4 Pacientes adultos e escala funcional EK..... 38
4.2.5 Taxa de hospitalização e efeitos colaterais..... 39
4.2.6 Técnicas de imagem utilizadas e complicações nos pacientes com artrodese de coluna prévia..... 39
4.2.7 Seguimento de longo prazo..... 42

5 Discussão
5.1 Pacientes com AME do tipo 1 e tratamento com Nusinersena.... 45
5.2 Pacientes com AME dos tipos 2 e 3..... 50
5.3 Procedimentos de administração intratecal..... 53
5.4 Seguimento de longo prazo..... 55

6 Conclusões..... 58

7 Anexos..... 59

8 Referências..... 75

Apêndice

Lista de Siglas

AME	Atrofia Muscular Espinhal
ANOVA	Do inglês, analysis of variance
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASO	Do inglês, Antisense Oligonucleoide
BiPAP	Do inglês, bilevel positive airway pressure
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHOP INTEND	Do Inglês, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromusuclar Disorders
CVF	Capacidade vital forçada
DNA	Do inglês, deoxyribonucleic acid
EK	Do dinamarquês, Egen Klassifikation
FDA	Do inglês, Food and Drug Administration
GLM	Do inglês General Linear Model
GTT	Gastrostomia
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HINE-2	Do inglês, section 2 of Hammersmith Infant Neurological Examglination
HMFSE	Do inglês, Hammersmith Motor Functional Scale Expanded
ISS-N1	Do inglês, Intronic Splincing Silencer-N1
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MLPA	Do inglês, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
mRNA	Do inglês, messenger ribonucleic acid
NGS	Do inglês, Next Generation Sequencing
ROC	Do inglês, Receiver Operating Characteristic Curve
RULM	Do inglês, Revised upper limb module
SMN1	Do inglês, survival motor neuron gene 1
SMN2	Do inglês, survival motor neuron gene 2
snRNPs	Do inglês, small nuclear ribonucleoproteins
TC	Tomografia Computadorizada
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VNI	Ventilação Não Invasiva
5'ss	Do inglês, splincing site 5

Lista de Abreviaturas

°C	Graus Celsius
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
G	Gauge
mg	Miligramas
mm	Milímetros
mSv	Milésimos de Sievert

Lista de Tabelas

Tabela 1 Formas clínicas da AME..... 2

Tabela 2 Pacientes com AME do tipo 1 em tratamento com Nusinersena..... 26

Tabela 3 Características gerais de pacientes com AME tipo 1 em terapia com Nusinersena e de acordo com o suporte ventilatório na avaliação inicial..... 27

Tabela 4 Análise multivariada para os preditores de resposta na HINE-2 (n = 21) em pacientes com AME do tipo 1 tratados com Nusinersena..... 30

Tabela 5 Ganho de função motora medido pela CHOP INTEND no seguimento de longo prazo..... 33

Tabela 6 Características basais dos grupos de pacientes tratados (Grupo 1) e controle avaliados usando a HFMSE[a]..... 34

Tabela 7 Características basais e resultados da medição de CHOP INTEND ao longo do tratamento (Grupo 2) [a]..... 37

Tabela 8 Características clínicas, medidas da função motora e escores EK de pacientes adultos no início do tratamento e na última avaliação..... 38

Tabela 9 Pacientes com AME com cirurgia de coluna anterior submetidos a tratamento com Nusinersena..... 41

Tabela 10 Ganho na HFMSE durante o seguimento de longo prazo, de acordo com tipo de AME..... 43

Tabela 11 Ganho na HFMSE durante o seguimento de longo prazo, de acordo com desenvolvimento de escoliose ou cirurgia de coluna..... 43

Tabela 12 Resumo dos principais estudos clínicos com uso do nusinersena na AME 5q..... 49

Lista de Gráficos

Gráfico 1 Proporção dos tipos de AME em todos os pacientes e naqueles com mutação em heterozigose composta no gene SMN1..... 4

Gráfico 2 Correlação entre o fenótipo clínico e número de cópias de *SMN2* em pacientes (%) com deleção homozigótica de *SMN1* detectada por MLPA (n = 402)..... 5

Gráfico 3 Correlação entre o fenótipo clínico e número de cópias de *SMN2* em pacientes com variantes intragênicas específicas (n = 48)..... 6

Gráfico 4 Mudança no CHOP INTEND ao longo do tempo estimada por meio de medidas repetidas (GLM), de acordo com o suporte ventilatório inicial em diferentes grupos de pacientes com AME tipo 1..... 29

Gráfico 5 Progressão na pontuação da HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses) usando análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo..... 35

Gráfico 6 Duração da doença como um preditor de ganho na função motora (mudança de 2 ou mais pontos no HFMSE) após 12 meses de tratamento..... 36

Gráfico 7 Progressão na pontuação da HFMSE ao longo do tempo (0, 6, 12, 24, 36 e 48 meses) usando análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo no grupo 1 (N=30)..... 44

..

Lista de Figuras

Figura 1 Caracterização das mutações no gene *SMN1* na população brasileira..... 7

Figura 2 Representação esquemática do gene *SMN2* e do modo de ação do Nusinersena..... 11

Figura 3 Tomografia computadorizada de coluna realizada previamente a aplicação intratecal de dois pacientes diferentes..... 19

Figura 4 Tomografia Computadorizada para punção posterior interlaminar (A e B) e punção lombar transforaminal (C e D)... 20

Figura 5 Sequência para injeção intratecal guiada por fluoroscopia transforaminal..... 22

Resumo

Mendonça RH. *Estudo clínico e funcional da atrofia muscular espinhal 5q:* história natural e tratamento com nusinersena [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) ligada ao cromossomo 5q relaciona-se a mutações bialélicas no gene *SMN1*. O número de cópias do gene *SMN2* influencia o fenótipo. O Nusinersena, um oligonucleotídeo antisenso, atua modulando a expressão do gene *SMN2*, e tem se mostrado eficaz em modificar a história natural da AME com poucos efeitos adversos. Entretanto, faltam estudos na população brasileira. **Objetivo:** avaliar os aspectos clínicos e funcionais de pacientes com AME de acordo com a história natural e em tratamento com nusinersena. **Métodos:** estudo observacional retrospectivo em que foram incluídos pacientes com AME dos tipos 1, 2 e 3 em tratamento com nusinersena, e pacientes com AME dos tipos 2 e 3 sem tratamento modificador da doença, avaliados através de ganhos de marcos motores, tempo de suporte ventilatório e as escalas motoras The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) e Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). **Resultados**: foram incluídos 21 pacientes com AME do tipo 1 (52,4% homens) com duração de doença ao início do tratamento de 34,1 (±36,0) meses. O ganho médio na CHOP INTEND foi de 5,9 e 14 pontos após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. Pacientes com menor tempo de doença e sem uso de ventilação invasiva obtiveram melhor resposta motora, e sete (33,3%) pacientes adquiriram algum marco motor. Foram incluídos 78 pacientes com AME tipos 2 e 3, sendo 30 em tratamento com nusinersena que foram avaliados pela HFMSE, e obtiveram ganho médio de +1,47 (±0,4) e +1,60 (±0,6) pontos após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. Em comparação, 37 pacientes que não tiveram acesso ao tratamento (grupo controle), foram avaliados pela mesma escala, e apresentaram uma mudança média de -1,71 pontos (±0,02) e -3,93 pontos (±0,55) durante o mesmo período de seguimento. A duração da doença no início do tratamento foi o principal preditor de melhora motora, mas o tratamento não preveniu a progressão da escoliose. Uso de imagem (tomografia computadorizada ou fluoroscopia) foi necessário para realizar punção lombar em nove pacientes com cirurgia prévia de coluna, com baixa incidência de eventos adversos. O seguimento de longo prazo mostrou que 19 (90,5%) pacientes com AME do tipo 1 estavam vivos, e, do ponto de vista motor, mantiveram-se estáveis, sem ganhos de marcos motores adicionais no terceiro e quarto anos de seguimento. Dentre os pacientes com AME dos tipos 2 e 3, vinte e um (70%) permaneceram estáveis

ou continuaram a ganhar pontos na HFMSE em quatro anos de seguimento, e nove pacientes (30%) perderam dois ou mais pontos, piora esta associada a escoliose grave ou cirurgia de coluna. **Conclusão:** Nusinersena modificou a história natural da AME, com efeitos benéficos nas funções motoras e respiratórias nos pacientes com AME do tipo 1, porém pacientes com longo tempo de doença e sob ventilação mecânica invasiva obtiveram menos benefícios. O uso de nusinersena no tratamento da AME de início tardio se mostrou eficaz e seguro, e os pacientes com menor tempo de doença ao início do tratamento demonstraram melhor resposta. Seguimento de longo prazo evidenciou que a escoliose e a cirurgia de coluna relaciona-se com piora funcional nestes pacientes.

Descritores: Atrofia muscular espinhal; Neurônios motores; Proteína 1 de sobrevivência do neurônio motor; Oligonucleotideos antisenso; Respiração artificial; Escoliose; Punção espinal.

Abstract

Mendonça RH. *Clinical and functional study of spinal muscular atrophy 5q:* natural history and treatment with nusinersen [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) linked to chromosome 5q is related to biallelic mutations in the *SMN1* gene. The number of copies of the *SMN2* gene correlates with phenotype. Nusinersen, an antisense oligonucleotide, acts by modulating *SMN2* gene expression, and has been shown to be effective in modifying the natural history course of the disease with few adverse effects. However, studies in the Brazilian population are lacking. **Objective:** to evaluate the clinical and functional aspects of patients with SMA according to the natural history of the disease and under nusinersen treatment. **Methods:** Retrospective observational study including patients with SMA types 1, 2 and 3 on nusinersen treatment, and patients with SMA types 2 and 3 without disease-modifying treatment, evaluated through gains in motor milestones, time of ventilatory support and by the motor scales The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders motor scales (CHOP INTEND) and Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). **Results:** Twenty one patients with SMA type 1 (52.4% men) with a disease duration of 34.1 (±36.0) months were included. The mean gain on CHOP INTEND was 5.9 and 14 points after 12 and 24 months of treatment, respectively. Patients with a shorter disease duration and without the use of invasive ventilation had better motor response and seven (33.3%) acquired a motor milestone. A total of 78 patients with SMA types 2 and 3 were included, 30 of whom were undergoing treatment with nusinersen, and were evaluated by the HFMSE, and obtained a mean gain of +1.47 (±0.4) and +1.60 (±0.6) points after 12 and 24 months of treatment, respectively. In comparison, 37 patients who did not have access to treatment (control group), were evaluated using the same scale, and showed an average change of -1.71 points (±0.02) and -3.93 points (±0.55) during the same follow-up period. Disease duration at baseline was the main predictor of motor improvement, but treatment did not prevent scoliosis progression. Imaging (computed tomography or fluoroscopy) was required to perform lumbar puncture in nine patients with previous spinal surgery, with a low incidence of adverse events. Long-term follow-up showed that 19 (90.5%) patients with type 1 SMA are alive, and, from a motor point of view, the patients remained stable, with no additional motor milestones gains in the third and fourth years of follow-up. Among patients with SMA types 2 and 3, twenty-one (70%) remained stable or continued to gain points on the HFMSE in four years of follow-up, and nine patients (30%) lost two or more points, a

worsening associated with severe scoliosis or spine surgery. **Conclusion:** Nusinersen modified the natural history of SMA, with beneficial effects on motor and respiratory functions in patients with type 1 SMA, but patients with a long disease duration and under invasive mechanical ventilation obtained less benefits. The use of nusinersen in the treatment of late-onset SMA proved to be effective and safe, and patients with a shorter disease duration at the beginning of treatment showed a better response. Long-term follow-up showed that scoliosis and spine surgery were related to functional worsening in these patients.

Descriptors: Spinal muscular atrophy; Motor neurons; Motor neuron survival protein 1; Oligonucleotides antisense; Respiration artificial; Scoliosis; Spinal puncture.

1. Introdução

1.1 Atrofia Muscular Espinhal – aspectos clínicos e epidemiológicos

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma grave doença degenerativa geneticamente determinada que se caracteriza pela perda progressiva dos motoneurônios alfa localizados no corno anterior da medula espinhal e na coluna eferente somática de núcleos de nervos cranianos localizados no tronco encefálico. Essa degeneração dos motoneurônios leva ao quadro clínico clássico da doença, caracterizado por fraqueza muscular proximal progressiva, atrofia dos músculos esqueléticos e graus variáveis de insuficiência ventilatória. A severidade da apresentação clínica da doença é bastante variável, podendo começar precocemente no primeiro semestre de vida e levar a insuficiência ventilatória grave, quase sempre fatal, ou até mesmo iniciar como fraqueza muscular proximal nos membros inferiores de curso lentamente progressivo ao final da adolescência ou início da vida adulta. Assim, a AME é classicamente classificada em ao menos três tipos baseando-se na idade de início e na função motora máxima obtida pelo paciente [1]. AME tipo 1 é o quadro mais grave com início nos primeiros 6 meses de vida e no qual a criança nunca alcança a habilidade motora de sentar independentemente. Também conhecida como Doença de Werdnig Hoffmann [1], nessa forma clínica as crianças evoluem invariavelmente para insuficiência respiratória grave e dependência de ventilação mecânica em média até o final do primeiro ano de vida, segundo alguns estudos prévios de história natural da doença. AME tipo 2 é a forma clínica da doença com início de fraqueza muscular e hipotonia severa geralmente após 6 meses de idade e antes se completar o primeiro ano de vida; as crianças são capazes de sentar mas nunca adquirem a habilidade de andar independentemente. AME tipo 3, também conhecida como Doença de Kugelberg Welander, tem apresentação clínica iniciada no segundo ano de vida ou após, caracterizada por fraqueza muscular proximal progressiva nos pacientes que adquiriram habilidade de andar.

Alguns autores expandiram o espectro de apresentação clínica da AME em extremos de idade, os tipo 0 e tipo 4. A AME tipo 4 é uma forma leve, com fraqueza muscular de início na vida adulta [2]. É também descrita uma forma mais rara e extremamente grave de AME, o tipo 0, com manifestações ainda durante a gestação e sintomas ocorrendo nos primeiros dias de vida com necessidade de suporte ventilatório ao nascimento [3]. Recentemente nosso grupo descreveu alterações encefálicas progressivas em pacientes com AME do tipo 0 que sobreviveram além de 1 ano de idade, expandindo o envolvimento para além do motoneurônio alfa [4]. A Tabela 1 resume as principais características clínicas, idade de início e sobrevida em todos os tipos de AME.

Tabela 1 - Formas clínicas da AME

Tipo	Início sintomas	Cópias do *SMN2*	Sobrevida	Marcos Motores	Pistas clínicas para diagnóstico	Proporção casos de AME (%)
0	Pré-natal	1	Semanas	Nenhum	Falência respiratória, diplegia facial e artrogripose	60
I	1-5 m	2	<2 anos	Não senta sem apoio	Fasciculações de língua, respiração paradoxal, sucção débil	
II	6-18 m	3	>2 anos	Senta sem apoio Não deambula	Escoliose, polimioclonus	27
III	>18 m	3 ou 4	Normal	Deambula	Sinal de Gowers, Polimioclonus	12
IV	>18 anos	4 (ou mais)	Normal	Normal		1

Fonte: Mendonça RH & Reed UC, 2020

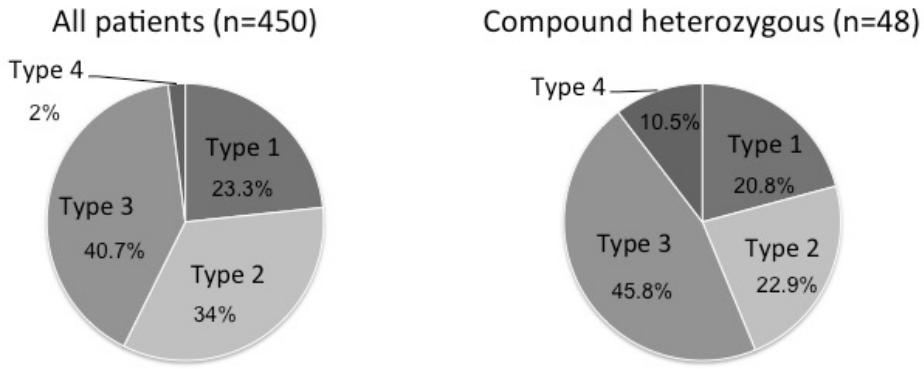
A AME é a doença neuromuscular geneticamente determinada mais comum na infância com uma taxa de incidência que varia de 1 para 6.000 a 11.000 nascidos vivos [5, 6], além de ser uma doença com uma alta taxa de carreadores assintomáticos da mutação causadora da doença na população geral (1:40 a 1:67) [5, 6]. É, até o momento, a maior causa de

mortalidade infantil de causa geneticamente determinada [7], devendo essa estatística ser drasticamente alterada com o advento de novas terapias modificadoras de doença. Em nosso meio, no Ambulatório de Doenças Neuromusculares Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), até o momento não temos uma estatística exata do número de casos novos por ano, nem uma caracterização clínica e funcional detalhada dos pacientes e a distribuição percentual das formas clínicas da doença.

1.2 Atrofia Muscular Espinhal – aspectos genéticos e patogênicos

A forma mais comum de AME é causada por mutações no gene de sobrevida do neurônio motor 1, do inglês, Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) gene (5q11.2), e é herdada em um padrão autossômico recessivo [1]. Aproximadamente 95 a 98% dos indivíduos com o diagnóstico clínico de AME apresentam uma deleção do éxon 7 em ambas as cópias do gene *SMN1,* enquanto que cerca de 2 a 5% dos pacientes apresentam uma deleção do éxon 7 em heterozigoze em um dos alelos do gene *SMN1* e uma mutação intragênica no outro alelo [8]. Estudo brasileiro recente de uma grande coorte de pacientes com AME de todos os tipos, e provenientes de diferentes serviços e regiões do Brasil, mostrou que a proporção de pacientes heterozigotos compostos é maior em nosso meio, da ordem de 10,7%, e nesse grupo a proporção de pacientes com formas leves (tipos 3 e 4) é maior [9], Gráfico 1.

Gráfico 1 - Proporção dos tipos de AME em todos os pacientes e naqueles com mutação em heterozigoze composta no gene SMN1

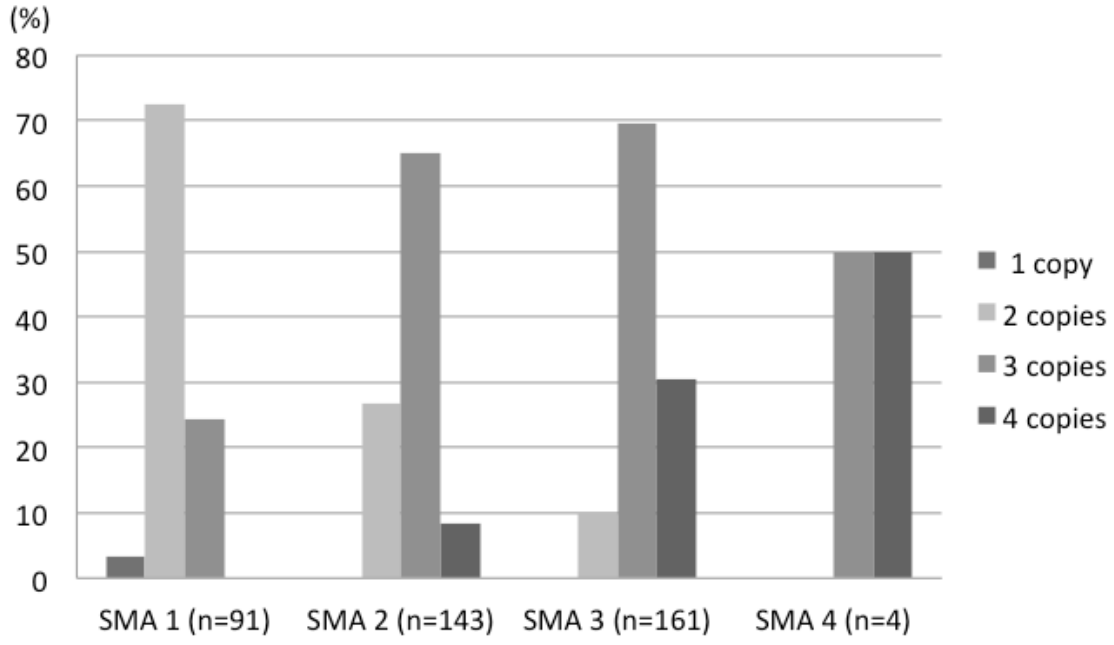


Fonte: Mendonça RH, et al. 2020 Neurology Genetics

O gene *SMN* está localizado no cromossomo 5 (5q) nos seres humanos, e existe em duas cópias, *SMN1* e *SMN2*. O gene *SMN1* é a cópia localizada numa posição mais telomérica do cromossomo 5 e produz uma proteína de Sobrevida do Neurônio Motor (SMN) longa e funcional, necessária para a função normal do neurônio motor alfa. Em indivíduos normais, a maior parte da proteína SMN é codificada pela cópia do gene *SMN1*. Ao passo que a cópia do gene conhecida como *SMN2* localiza-se numa posição mais centromérica em relação ao *SMN1*, e a diferença entre ambos é de somente em cinco nucleotídeos. Dessas diferenças de nucleotídeos, a troca de C-para-T (C>T) no éxon 7 no códon 280 do *SMN2*, uma variante silenciosa do ponto de vista traducional, atenua a atividade de um intensificador exônico do splicing [10]. Assim, essa única diferença de nucleotídeo é suficiente para ditar o splicing alternativo do exon 7 a partir do *SMN2*, reduzindo drasticamente a eficácia da inclusão do éxon 7 no RNA mensageiro produzido, que, em última análise, traduzirá uma proteína menor, truncada e que é rapidamente degradada [1, 8, 11]. O splicing do pré-RNAm do *SMN2* é anormal em até 90% das vezes, fazendo com que o total de proteína SMN produzida a partir do gene *SMN2* não seja suficiente para evitar a degeneração progressiva dos neurônios motores inferiores na ausência do gene *SMN1.* O conhecimento dos mecanismos de regulação do splicing do *SMN2* permitiu o desenvolvimento de terapias direcionadas à prevenção do salto do exon 7, o que será abordado adiante [12].

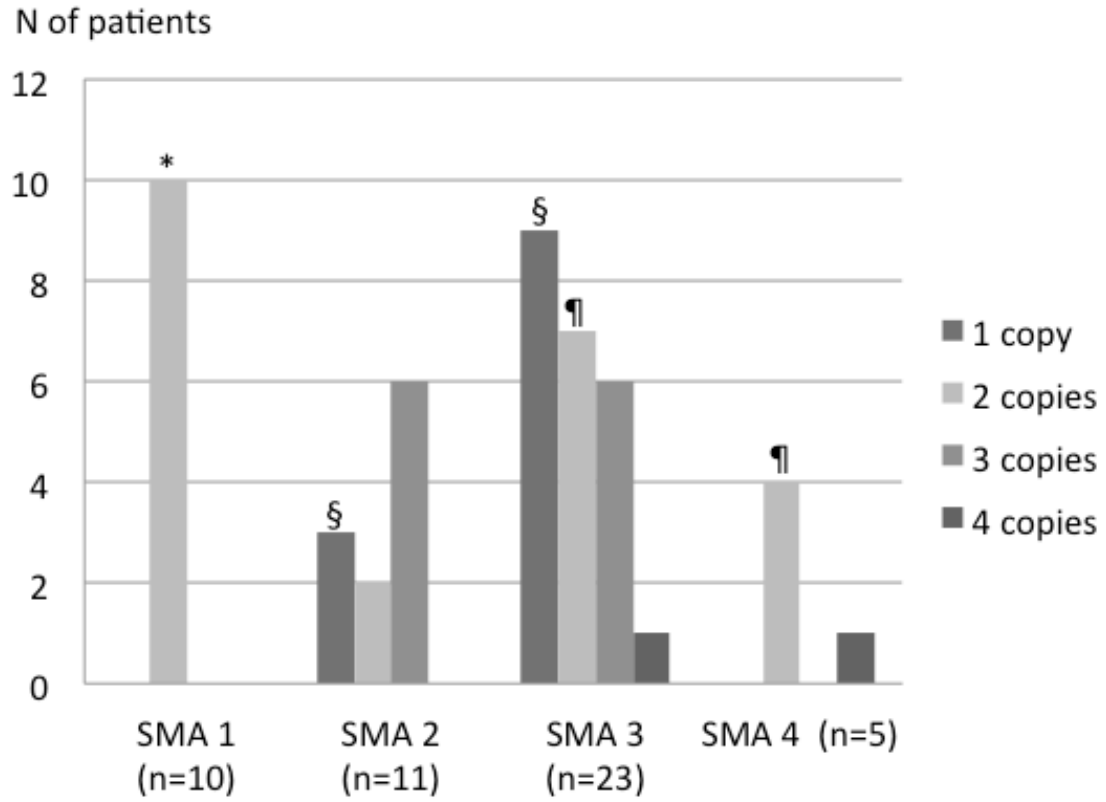
O número de cópias do gene *SMN2* varia de zero a cinco e diversos estudos mostraram uma correlação inversa entre o número de cópias do *SMN2* e a gravidade do fenótipo da AME [9, 13-15]. A maior parte dos pacientes com AME tipo 1 apresenta 2 cópias *SMN2*, ao passo que pacientes com fenótipo de AME tipo 2 geralmente carregam 3 cópias deste [15], mas também se encontram pacientes AME 2 com 2 ou até 4 cópias do *SMN2*. Logo, esta não é uma correlação estrita, e o número de cópias do *SMN2* não é o único determinante do fenótipo de um paciente com AME [16]. Mas os ensaios clínicos utilizam o número de cópias pra homogeneizar melhor a coorte de pacientes e sua resposta ao tratamento. No Brasil, essa correlação fenotípica com o número de cópias do *SMN2* prevalece dentre os pacientes com deleção em homozigose no gene *SMN1* (Gráfico 2) [9]. Sendo que nos pacientes com mutação em heterozigose composta no gene *SMN1* a correlação com o número de cópias do *SMN2* não determina o fenótipo, e sim a variante patogênica presente no gene *SMN1* (Gráfico 3).

Gráfico 2 - Correlação entre o fenótipo clínico e número de cópias de *SMN2* em pacientes (%) com deleção homozigótica de *SMN1* detectada por MLPA (n = 402)



Fonte: Mendonça RH, et al. 2020 Neurology Genetics

Gráfico 3 - Correlação entre o fenótipo clínico e número de cópias de *SMN2* em pacientes com variantes patogênicas específicas (n = 48)



Legendas: * Todos os pacientes com AME do tipo 1 apresentaram variantes c. 770_780dup ou c.734_745insC e carregava 2 cópias de *SMN2*. § A maioria dos pacientes com AME dos tipos 2 e 3 com apenas 1 cópia *SMN2* apresentou a variante c.5> G. ¶ A variante c.460C> T estava presente na maioria dos pacientes com AME dos tipos 3 ou 4 carregando apenas 2 cópias de *SMN2*. FONTE: Mendonça RH, et al. 2020 Neurology Genetics

Em nosso meio, o diagnóstico genético de AME é rotineiramente feito por estudo molecular através de técnica de *MLPA* (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification ou Triagem Genômica Quantitativa). Esta técnica investiga a presença de deleções ou duplicações nos genes *SMN1* e *SMN2* a partir de DNA extraído de sangue total [17]. Através de kit específico de MLPA (kit SALSA MLPA probemix P060-B2 SMA) que contém sondas para os éxons 7 e 8 do genes *SMN1* e *SMN2* consegue-se distinguir de deleção em homozigose ou heterozigose no gene *SMN1* além de se quantificar o número de cópias dos éxons 7 e 8 do gene *SMN2*. Esse estudo é rotineiramente solicitado aos pacientes do Ambulatório de Doenças Neuromusculares Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. O sequenciamento do gene *SMN1*, que pode ser realizado pela metodologia de Sequenciamento de Nova

Geração (NGS) é reservado para os casos suspeitos de AME e que apresentam deleção em heterozigose dos éxons 7 ou éxons 7 e 8 no gene *SMN1*. Estudo recente de uma grande coorte brasileira caracterizou as principais variantes patogênicas encontradas nos pacientes com mutação em heterozigose composta no *SMN1* [9]. A Figura 1 ilustra as principais mutações determinantes da AME na população brasileira.

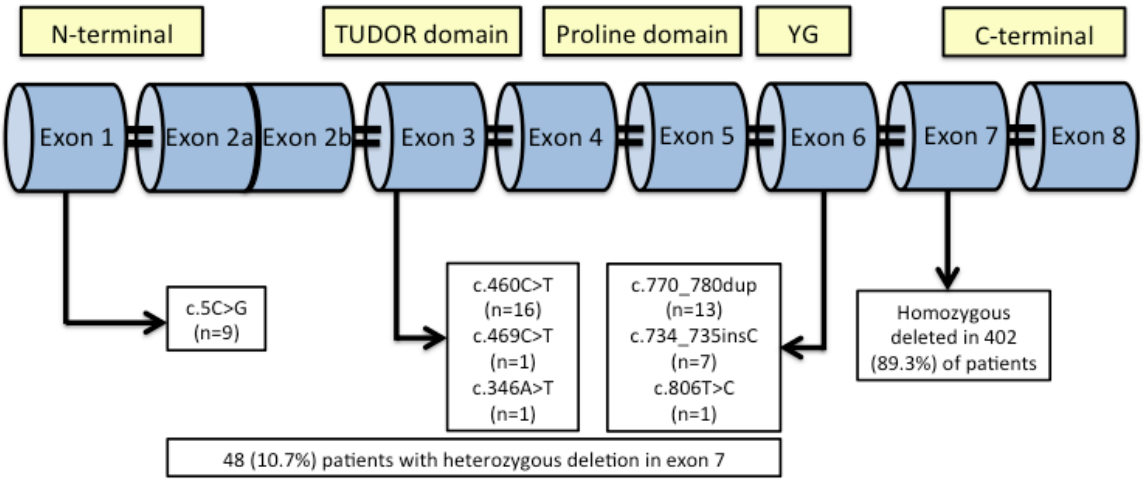


Figura 1 - Caracterização das mutações no gene *SMN1* na população brasileira. Entre 450 pacientes com AME, 402 (89,3%) tiveram uma deleção homozigótica no éxon 7, enquanto que 48 (10,7%) apresentavam 1 cópia do gene *SMN1* com presença de variantes patogênicas recorrentes, a maioria delas localizadas nos éxons 1, 3 e 6. Fonte: Mendonça RH, et al. 2020 Neurology Genetics

A proteína funcional codificada pelos genes *SMN* forma um complexo macromolecular cuja principal função é montar pequenos complexos de Ribonucleoproteínas (em inglês, snRNPs), que são essenciais para o mecanismo de splicing do pré-RNAm que ocorre no núcleo. A deficiência da proteína SMN reduz a quantidade de snRNPs, o que causa uma alteração do mecanismo de splicing e degeneração dos neurônios motores [18-20]. Em adição a degeneração neuronal, imaturidade de porções proximais dos axônios, células de Schwann, raízes dorsais e junção mioneural, assim como diminuição da capacidade de fusão de fibras musculares e atrofia muscular esquelética subsequente devem ser outros mecanismos patogênicos que ocorrem na doença [19,20]. Defeitos no transporte axonal de RNAm, maturação axonal e maturação do músculo pós-natal estão provavelmente

envolvidos na vulnerabilidade seletiva que nos motoneurônios mostram em estágios iniciais da doença [21].

1.3 História Natural da Atrofia Muscular Espinhal e o uso de escalas motoras

A AME é uma doença progressiva em todas as suas formas, e sua progressão é mais rápida e sua gravidade maior quanto mais precoce seu início [22]. Estudos de história natural mostram que o caráter progressivo da AME leva a insuficiência ventilatóra, que culmina nos desfechos clínicos de morte ou ventilação mecânica permanente numa idade média de 13,5 meses [23] ou 8 meses [24], naqueles pacientes com AME do tipo 1. Tais estudos também tem demonstrado o caráter progressivo da AME, no que diz respeito a não aquisição de marcos motores e através do uso da escala motora The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) [23-25].

A CHOP INTEND foi uma escala criada para avaliar doenças neuromusculares, a partir de movimentos espontâneos das extremidades superiores, dos membros inferiores, da região cervical e do tronco. Consiste em 16 itens com uma pontuação máxima de 64 pontos (Anexo A) [26]. Cada item pontua de zero a quatro pontos: zero quando a criança é incapaz de realizar a tarefa e quatro para movimentos espontâneos contra a gravidade. Ambos os lados são avaliados e o melhor lado e considerado para pontuar. Pontuações mais baixas denotam função motora pior. Como esta escala avalia basicamente movimentos espontâneos é ideal para ser utilizada como marcador de progressão da doença ou de resposta terapêutica na AME do tipo 1. Os estudos de história natural na AME tipo 1 mostraram que os pacientes não atingem uma pontuação na CHOP INTEND superior a 33 pontos [23, 24], com piora progressiva nos 12 meses de seguimento, atingindo um plateau após esse período [24].

A AME é igualmente uma doença progressiva em suas formas mais tardias (tipos 2 e 3), com perda de função motora ao longo da infância e adolescência. De maneira similar aos pacientes com AME do tipo 1, aqueles pacientes com

AME do tipo 2 apresentam sobrevida reduzida, ao redor de 68,5% aos 25 anos de idade [27]. Estudos de história natural nessa população evidenciam declínio da força muscular com o aumento progressivo da idade em todos os tipos de AME (1c a 4) [28]. Também é validado na literatura o uso de escalas motoras para avaliar a progressão das formas tardias da doença, como a escala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). Essa escala foi inicialmente concebida em 2003 e é ideal para avaliar pacientes com AME tipos 2 ou 3 [29]. A versão mais recente dessa escala, que foi utilizada nesse estudo (Anexo B) é uma versão modificada e expandida, com um total de 33 itens e que pontua até 66 pontos, sendo que os primeiros itens avaliam funcionalidade nos membros superiores e os últimos itens os membros inferiores. Cada item pontua de dois a zero pontos, sendo a pontuação máxima obtida se o paciente realiza a tarefa como solicitada, pontua 1 ponto caso realize a tarefa com alguma adaptação, e não pontua caso não realize a tarefa. Os últimos 13 itens da escala foram adicionados para que a população com AME tipo 3 deambulante fosse melhor avaliada.

Os estudos de história natural na AME dos tipos 2 e 3 mostram um declínio progressivo de pontuação na HFMSE ao longo do tempo, variando de -0,5 pontos ao ano [28] a -1,71 pontos em 3 anos de seguimento [30]. Com o advento de drogas modificadoras de doença, o uso das escalas motoras aqui apresentadas passou a ter grande importância, inicialmente no âmbito de ensaios clínicos randomizados [31, 32] e mais recentemente na prática clínica. Os resultados desse estudo se baseiam, em grande parte, pelo uso das escalas motoras apresentadas.

1.4 Atrofia Muscular Espinhal – da descoberta da região ISS-N1 ao advento do tratamento com nusinersena

O processo de splicing do pré-mRNA é complexo e envolve múltiplas interações RNA-proteína, proteína-proteína e RNA-RNA únicas para a remoção de cada íntron individualmente [33]. Vários elementos presentes em sítios de splicing e fatores de transcrição estão envolvidos na regulação do splicing do éxon 7 do SMN, e é crucial o papel do sítio de splicing na extremidade 5’ (5’ss)

do éxon 7. A descoberta da região intrônica silenciadora do splicing N1 (ISS-N1), localizada na extremidade 5’ss como sendo o elemento inibitório principal na inclusão do éxon 7 [34], levou ao desenvolvimento de uma terapia baseada em oligonucleotídeo antisenso (ASO).

A região ISS-N1 tem 15 nucleotídeos de extensão e localiza-se imediatamente ajusante da extremidade 5'ss do exon 7. A deleção do ISS-N1 restaurou totalmente a inclusão do exon 7 do RNAm transcrito do *SMN2* [34]. Buscando burlar o forte efeito inibitório de ISS-N1, um ASO complementar bloqueando esta região, foi capaz de restaurar totalmente a inclusão do exon 7 a partir do *SMN2* em fibroblastos cultivados derivados de paciente com AME. O efeito estimulador do ASO direcionado ao ISS-N1 foi robusto mesmo em concentrações muito baixas, sugerindo que o sítio onde localiza-se o ISS-N1 era estruturalmente acessível [34].

Subsequentes estudos em modelos animais de AME, que expressavam somente o gene *SMN2* humano, utilizaram ASO com alvo no ISS-N1, promovendo a inclusão do éxon 7, aumento da proteína SMN funcional, e amento da sobrevida em 25 vezes nos camundongos tratados com ASO após administração subcutânea [35, 36]. O nusinersena, um ASO com 18 nucleotídeos de comprimento e com modificações 2’-O-metoxietil em todos os resíduos de açúcar e direcionado para se ligar complementarmente aos nucleotídeos 10 a 27 no íntron 7, passou a ser utilizado em ensaios clínicos de escanolamento de dose, via administração intratecal [37, 38]. A Figura 2 ilustra o mecanismo de ação do nusinersena sobre a região ISS-N1 no pré-mRNA transcrito do *SMN2*, evitando o salto do exon 7 e, consequentemente, aumentando os níveis de proteína SMN de comprimento total e funcional.

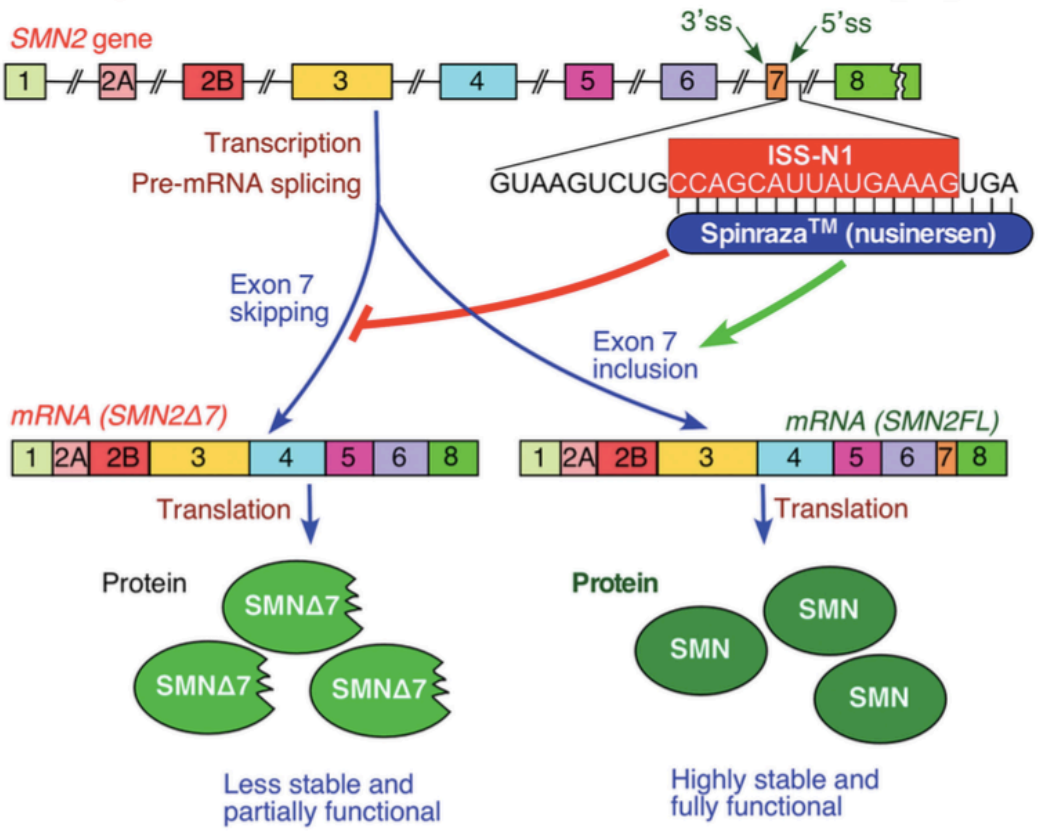


Figura 2 - Representação esquemática do gene *SMN2* e do modo de ação do Nusinersena. Os éxons *SMN2* são representados por caixas coloridas, enquanto os íntrons são mostrados como linhas quebradas. A sequência intrônica na extremidade 5'ss do éxon 7 é dada. A região ISS-N1 dentro desta sequência é destacada em vermelho e a posição de anelamento do nusinersena é indicada. O splicing do pré-mRNA do *SMN2* resulta em transcritos que incluem o éxon 7 (SMN2FL) e que excluem o éxon 7 (SMN2Δ7), cuja tradução leva à produção da proteína SMN funcional de comprimento total e uma isoforma truncada menos estável, respectivamente. O bloqueio de ISS-N1 por nusinersena evita o salto do éxon 7 e, consequentemente, aumenta os níveis de SMN de comprimento total. Fonte: Singh NN, et al. 2017, Gene Therapy

A eficácia do nusinersena foi posteriormente demonstrada em dois ensaios clínicos de fase 3: um em pacientes com AME do tipo 1 [31] e o outro em pacientes com AME dos tipos 2 e 3 [32]. O Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou pela primeira vez o nusinersena para o tratamento de AME em dezembro de 2016 para todas as idades, tipos e estágios da doença. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o aprovou em 2017 [39]. O estudo ENDEAR mostrou que pacientes com AME do tipo 1 com menos de 7

meses de idade e sem suporte ventilatório que receberam Nusinersena sobreviveram mais e experimentaram mais melhorias na função motora em comparação com aqueles sem tratamento [31]. Estudos subsequentes em pacientes com AME do tipo 1, incluindo aqueles que usam a droga em um programa de acesso expandido, confirmaram seus efeitos benéficos nas funções motoras e respiratórias, bem como na sobrevida de pacientes com doença de longa duração e condições respiratórias variáveis [40-46].

O estudo CHERISH concluiu que as crianças com AME de início tardio, isto é, além de 6 meses de idade ao início dos sintomas, e que receberam Nusinersena tiveram melhorias clinicamente significativas na função motora em comparação com o grupo de controle [32]. Estudos subsequentes da vida real confirmaram os efeitos benéficos do Nusinersena na função motora de pacientes com AME dos tipos 2 e 3 [47-53]. Por outro lado, não foi demonstrado ganho funcional objetivo significativo em alguns pacientes adultos tratados, além de alto índice de complicações nesse grupo [54]. Neste estudo, nosso objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do oligonucleotídeo em uma coorte de pacientes com AME tipos 2 e 3 em comparação com pacientes controle não tratados em um único centro de referência brasileiro.

Devido à sua incapacidade de cruzar a barreira hematoencefálica, o Nusinersena é administrado por via intratecal em um regime terapêutico que requer quatro punções lombares em 2 meses (doses de ataque) e injeções de manutenção consecutivas a cada 4 meses depois disso [31, 32]. Este esquema de administração provou ser um desafio para os pacientes com escoliose e naqueles com artrodese de coluna extensa. A escoliose é uma manifestação frequente em todas as formas de AME, sendo secundária à fraqueza progressiva da musculatura axial [55, 56]. O tratamento cirúrgico é indicado na maioria dos casos, principalmente quando a curva é maior que 45 graus, para controlar a progressão da curva e a obliquidade pélvica [57, 58]. A abordagem cirúrgica, muitas vezes com uso de enxerto ósseo, torna a punção lombar convencional por via interlaminar posterior um desafio nesses pacientes. O benefício do uso de imagens para realizar punção lombar para administração de Nusinersena nesta população especial foi bem demonstrado [59]. Além

disso, muitos relatos inovadores abordaram o uso de diferentes métodos para a infusão intratecal do oligonucleotídeos em pacientes com AME com escoliose ou com cirurgia prévia na coluna [60-66]. A principal justificativa desse estudo, diante de vasta experiência internacional, é a ausência de dados na literatura brasileira sobre o tratamento da AME com nusinersena até a publicação desse trabalho.

2. Objetivos

2.1. Objetivo primário

- Avaliar os aspectos clínicos e funcionais da AME 5q, em pacientes de acordo com a história natural e em tratamento com nusinersena.

2.2. Objetivos secundários

- Avaliar a segurança e eficácia do tratamento com nusinersena nos pacientes com AME tipo 1 e com duração variável da doença e diferentes níveis de suporte respiratório.
- Avaliar a segurança e eficácia do tratamento com nusinersena em uma coorte de pacientes com AME dos tipos 2 e 3 em comparação com um grupo de pacientes que seguiu a história natural da doença.
- Avaliar a viabilidade do uso da fluoroscopia e tomografia computadorizada, bem como as principais diferenças técnicas e de segurança na comparação das punções transforaminal e interlaminar posterior para administração intratecal de nusinersena, em pacientes com AME com graves deformidades de coluna e/ou cirurgia prévia da coluna vertebral.
- Avaliar a eficácia do tratamento da AME com nusinersena em seguimento de longo prazo.

3. Pacientes e Métodos

3.1 Pacientes

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de AME seguidos no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de julho de 2017 a julho de 2022. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas (FMUSP) (CAPPesq nº 87773118.7.0000.0068), e o termo de consentimento informado foi obtido dos pacientes ou dos responsáveis pelos pacientes (Anexo C). A posologia do nusinersena utilizada foi a mesma em todos os tipos de AME. Nos dias 1, 14, 28 e 58, os pacientes tratados receberam 12 mg de nusinersena, administrado por via intratecal, com injeções de manutenção repetidas a cada 4 meses, de acordo com as instruções da bula do medicamento. Todos os procedimentos de administração intratecal do nusinersena foram realizados pelo autor deste trabalho desde o esquema das doses de ataque, com exceção daqueles guiados por tomografia computadorizada, detalhado adiante.

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com AME do tipo 1 com confirmação genética (deleção homozigótica do exon 7 ou com mutações heterozigóticas compostas no gene *SMN1*), [9] com duas ou três cópias do gene *SMN2* e que fazem uso do Nusinersena. Os pacientes foram incluídos independentemente da idade, duração da doença ou tipo de ventilação.
- Pacientes com AME dos tipos 2 e 3 geneticamente confirmados (deleção homozigótica do exon 7 ou com mutações heterozigotas compostas no gene SMN1) [9] e que fazem uso do Nusinersena.
- Um grupo de pacientes com AME tipos 2 e 3 acompanhados no mesmo centro e no mesmo período (pelo menos 2 anos de acompanhamento) que não tiveram acesso ao tratamento com nusinersena foram incluídos neste estudo como um grupo controle ou de história natural.

- Um subgrupo de pacientes com AME dos tipos 2 e 3 com artrodese de coluna prévia e em tratamento com Nusinersena, tiveram seus dados analisados em relação as técnicas de imagem e punção (interlaminar posterior ou transforaminal) utilizados na administração intratecal.

Os pacientes foram selecionados apenas pelo fato de conseguirem acesso ao tratamento com nusinersena, numa época em que o medicamento ainda não era amplamente disponível no SUS. Quanto ao grupo de história natural, foram excluídos da análise de desfecho nas escalas motoras aqueles pacientes que perderam o seguimento em menos de 12 meses.

3.2 Métodos

3.2.1 Tipo do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional em relação a avaliação da história natural da AME e na avaliação dos pacientes tratados com nusinersena.

3.2.2 Avaliação Clínica e Funcional nos pacientes com AME do tipo 1

Todos os pacientes foram submetidos inicialmente a uma avaliação clínica, nos quais os dados de anamnese como idade de início de sintomas, dados de marcos motores alcançados, classificação do tipo de AME, além do exame neurológico, foram coletados através da ficha clínica constante no Anexo D. Essa ficha clínica também foi utilizada para o seguimento dos pacientes. Os pacientes foram avaliados a cada 6 meses por meio da escala motora funcional CHOP INTEND e através da avaliação de aquisição de oito marcos motores de acordo com a seção 2 do Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE- 2) (Anexo E): agarrar voluntariamente, chutar, girar com o controle da cabeça, sentar, engatinhar, ficar em pé e andar. Todas as avaliações clínicas foram realizadas pelo autor desse trabalho, com formação em doenças neuromusculares. A mesma equipe de fisioterapeutas, todos com experiência no uso de escalas motoras, pontuou a CHOP INTEND em todos os pacientes.

O tipo de suporte ventilatório (ou seja, ventilação mecânica invasiva [VMI] ou ventilação não invasiva [VNI]) e o tempo total diário de uso da ventilação foram registrados, em horas, antes e após o tratamento. Além disso, a cada avaliação, os familiares eram entrevistados numa consulta médica para relatar os benefícios percebidos do tratamento e a ocorrência de efeitos colaterais (ficha clínica para atendimento da AME, Anexo D). Além disso, os familiares e cuidadores eram questionados quanto à ocorrência de infecções, uso de antibióticos, hospitalização, tempo de ventilação diário e número de aspirações de secreção por dia nos seis meses anteriores.

3.2.3 Avaliação Clínica e Funcional nos pacientes com AME dos tipo 2 e 3

Os pacientes com AME dos tipos 2 e 3 tratados com nusinersena foram divididos em 2 grupos. Aqueles avaliados a cada 6 meses pela escala HMFSE constituíram o Grupo 1. Outro grupo de pacientes foi avaliado a cada 6 meses utilizando-se da escala CHOP INTEND adaptada para crianças maiores e adultos que perderam a habilidade de sentar, e constituiu o grupo 2. Os itens 5, 11, 15 e 16 do CHOP INTEND foram modificados em função do peso, tamanho e idade dos pacientes desse grupo. Um terceiro grupo de pacientes com AME tardio que não teve acesso ao tratamento com nusinersena foi seguido pelo mesmo período, representando um grupo de história natural da doença. Esse grupo também foi avaliado através da HMFSE com a mesma frequência e foi utilizado em comparação ao Grupo 1 nos primeiros dois anos de seguimento.

O autor da tese, que é um neurologista treinado em doenças neuromusculares (R.H.M.), realizou todas as avaliações clínicas, e uma mesma equipe de fisioterapia com experiência no uso de escalas de função motora pontuou o HMFSE e o CHOP INTEND para todos os pacientes. Pacientes com mais de 18 anos também foram avaliados por meio da escala funcional de Egen Klassification (EK), que avalia as atividades funcionais diárias em pacientes com AME e distrofia muscular de Duchene (Anexo F) [67].

Para fins de análise estatística nos primeiros dois anos de seguimento, utilizamos dados da linha de base, bem como 12 e 24 meses de avaliação, da amostra composta pelos indivíduos do grupo 1 e controle. Para análise

estatística de longo prazo, foi levado em consideração somente o grupo 1, incluindo os dados de linha de base, 12, 24, 36 e 48 meses de seguimento. O número de hospitalizações durante o acompanhamento devido a complicações pulmonares, o grau de escoliose e história de cirurgia de coluna anterior foram registrados no início do estudo em ambos os grupos.

Durante os primeiros 2 anos de tratamento, naqueles pacientes com mensurações repetidas do ângulo de Cobb, avaliou-se a progressão da escoliose, em graus, de 0 a 24 meses. Em 4 anos de seguimento, avaliou-se a proporção daqueles pacientes que desenvolveram deformidade grave da coluna, definida como escoliose grave (>45º de ângulo de Cobb) ou que foram submetidos a artrodese de coluna durante o seguimento. A evolução da HFMSE no seguimento de longo prazo foi analisada de acordo com os tipos de AME e nos pacientes com ou sem deformidade grave da coluna.

3.2.4 Procedimentos de administração intratecal

As injeções intratecais foram realizadas pelo autor deste trabalho, com exceção daqueles guiados por tomografia. Os pacientes foram observados por pelo menos 4 horas após cada procedimento devido à possível ocorrência de eventos adversos. Em pacientes com cirurgia prévia da coluna vertebral, as punções intratecais foram realizadas com o auxílio de técnicas de imagem. Primeiro, esses pacientes foram submetidos a uma tomografia computadorizada (TC) antes da administração intratecal. Em seguida, os pacientes foram atendidos por um radiologista com experiência em intervenções guiadas por TC ou por um anestesiologista com experiência em procedimentos intervencionistas para o manejo da dor (procedimentos guiados por fluoroscopia) para escolher a melhor abordagem.

Pacientes com espaço interlaminar preservado (Figura 2A) foram submetidos a punção interlaminar posterior convencional, enquanto aqueles sem um espaço posterior preservado (Figura 2B-C) foram submetidos a punção transforaminal. Optou-se pela realização do procedimento por TC ou fluoroscopia, dependendo da disponibilidade do serviço e da experiência do profissional na técnica por imagem a ser utilizada. O sucesso técnico foi

definido pelo retorno do líquido cefalorraquidiano (LCR) sem necessidade de aspiração e administração completa da medicação. Eventos adversos, por exemplo, síndrome pós-punção lombar, dor nas costas e radiculopatia, e a necessidade de sedação foram registrados.

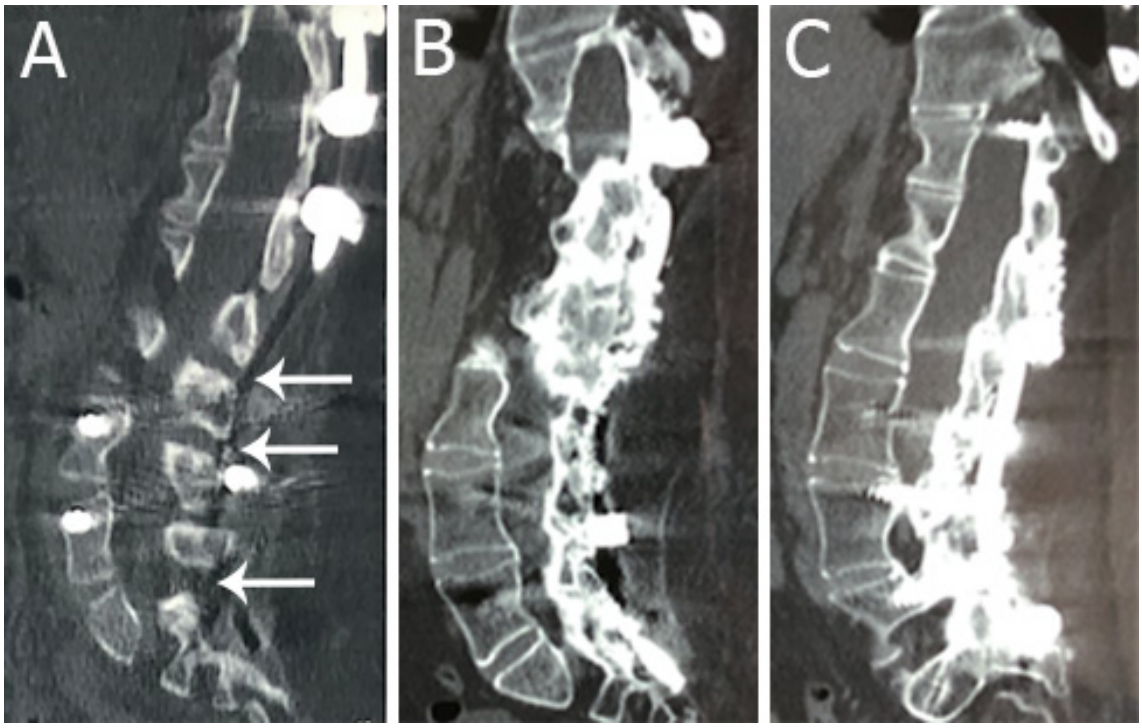


Figura 3 - Tomografia computadorizada de coluna realizada previamente a aplicação intratecal de dois pacientes diferentes
Em A, espaço interlaminar preservado (setas). Em B e C, nota-se enxerto ósseo extenso e sem espaço interlaminar residual

3.2.4.1 Punção guiada por Tomografia Computadorizada

O acesso guiado por TC foi realizado com o paciente em decúbito lateral. O procedimento foi realizado em tomografia convencional ou multislice com anestesia local. Sedação ou anestesia geral é necessária apenas em pacientes não colaboradores, o que não ocorreu em nossa série de casos. A duração do procedimento foi de aproximadamente 15 minutos e foi realizada por um radiologista de intervenção (R.B.S.P.) com experiência em intervenção guiada por tomografia. No acesso transforaminal, o terço foraminal superior ("triângulo de segurança", cranialmente à raiz do nervo de saída) é abordado com uma agulha espinhal 22G (Figura 4) para evitar lesões neurais ou vasculares entre os níveis L2 a S1.

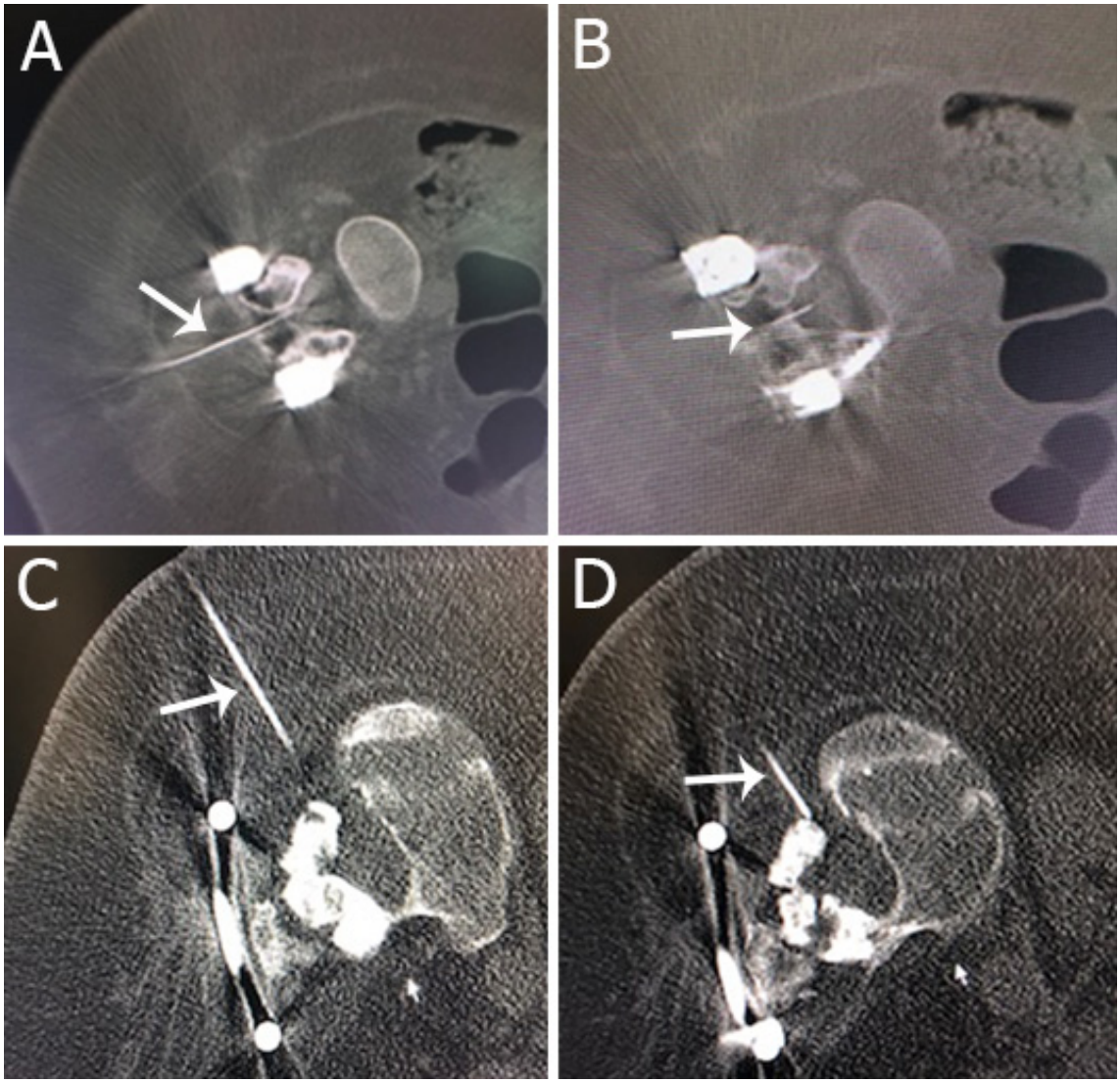


Figura 4 - Tomografia Computadorizada para punção posterior interlaminar (A e B) e punção lombar transforaminal (C e D).
Em A, observe a agulha (seta) na face posterior da lâmina. Em B, a agulha está localizada dentro do saco dural (seta). Em C, a agulha (seta) e os tecidos moles ao redor são visíveis. Em D, a agulha está localizada na face posterior do forame (seta)

3.2.4.2 Punção guiada por Fluoroscopia

Na punção lombar guiada por fluoroscopia, o paciente é posicionado em decúbito lateral em postura de flexão lombar. O braço C de fluoroscopia deve estar na posição ântero-posterior em relação ao paciente, com leve angulação oblíqua craniocaudal se necessário. O ponto de entrada entre duas lâminas na linha média foi marcado e anestesiado. Em seguida, a agulha de punção (Quincke 20-22G) foi inserida no mesmo ponto e direcionada paralelamente à incidência dos raios de fluoroscopia, em uma técnica chamada “visão em túnel”

(a agulha de raio paralelo é mostrada como um ponto) na radioscopia. A agulha deve ser direcionada 0,5-1,0 cm por vez, e sua posição é verificada por imagens radioscópicas e sua direção corrigida. Quando é observada perda de resistência após cruzar o ligamento amarelo e perfurar a dura-máter, é possível verificar se há refluxo do líquido cefalorraquidiano. Caso se deseje mais confirmação, é possível fazer uma imagem fluoroscópica lateral e verificar a profundidade da agulha (Figura 5). Os procedimentos guiados por fluoroscopia foram realizados por um neurologista (R.H.M.) e um anestesiologista (H.S.F.) com experiência em procedimentos intervencionistas. A abordagem transforaminal é semelhante à técnica usada para injeção epidural transforaminal de esteróide. O braço C é girado oblíquo lateralmente de 30 a 40 graus para permitir o direcionamento da agulha em direção ao aspecto súpero-lateral do forame intervertebral (Figura 5). O forame intervertebral é identificado e o ponto de entrada da superfície é marcado e anestesiado. Utilizando a técnica de agulhamento de “visão em túnel”, uma agulha Quincke 20-22G 90-120 mm é avançada, visando o terço superior do forame (cranialmente à raiz nervosa de saída), conforme mostrado na Figura 5. Após perda de resistência é verificado o avanço da agulha, confirmação da posição com vista lateral e refluxo do líquor, seguido da coleta de 5 ml e injeção do medicamento (Figura 5D-E).

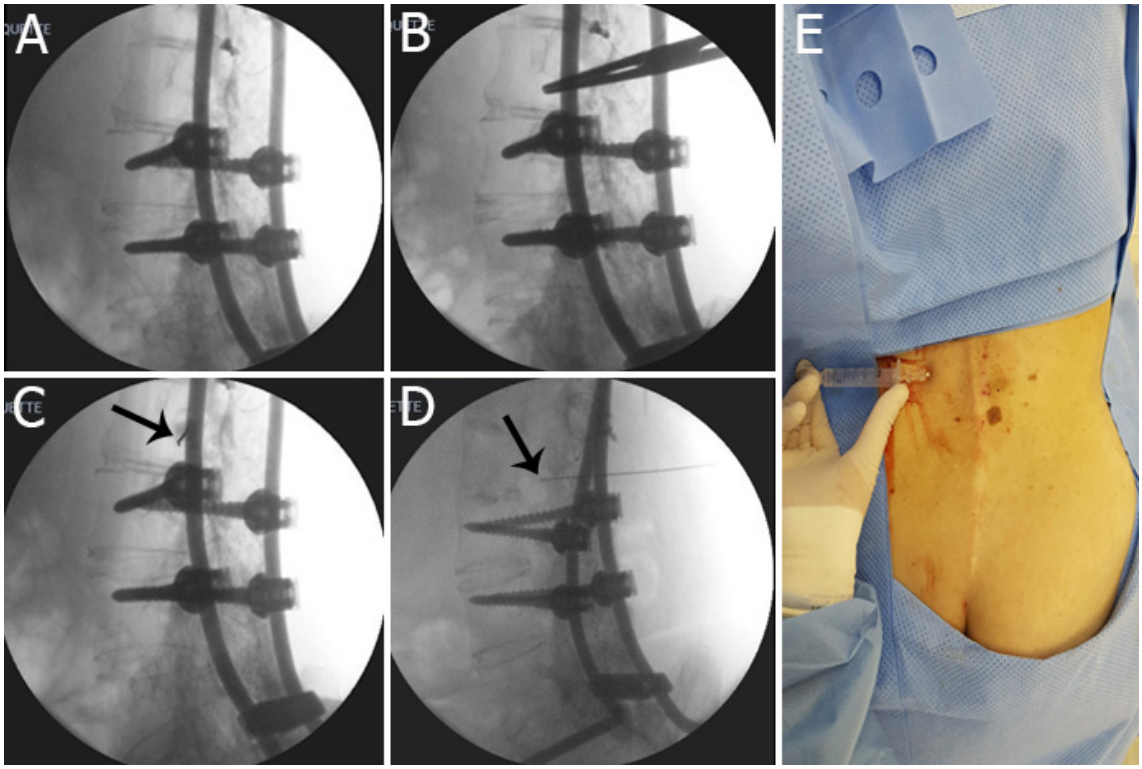


Figura 5 - Sequência para injeção intratecal guiada por fluoroscopia transforaminal.
A) Imagem inicial em incidência oblíqua, B) Marca de superfície, C) Avanço da agulha para visão em túnel (seta), D) Confirmação da profundidade da agulha em vista lateral, e E) Refluxo de líquor, como confirmação da punção raquidiana

3.2.5 Análise estatística

Para fins descritivos, as variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências relativas e absolutas e comparadas por meio do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme aplicável. Distribuições de variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade usando estatísticas de assimetria e curtose e métodos gráficos. Aqueles com distribuição normal foram apresentados como médias e desvios padrão e comparados usando um teste t de Student de amostra independente. Caso contrário, eles foram apresentados como medianas e quartis e comparados usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Não houve dados ausentes para as características da linha de base.

Em relação a análise nos pacientes com AME do tipo 1, os melhores pontos de corte de duração da doença na curva de característica de operação do receptor (ROC) foram 12,5 e 22 meses para a resposta CHOP INTEND (≥4

pontos de melhora) em 6 meses e 12,5 e 26,5 meses por 12 meses. Esse achado ditou a categorização da variável duração da doença (<12, <24 e ≥24 meses) para fins de apresentação dos resultados. Modelo linear geral (GLM) com mensurações repetidas foram empregados para a análise da evolução do CHOP INTEND ao início e até 6 e 12 meses de tratamento. Esse método permitiu a identificação de variáveis associadas ao principal desfecho clínico, a evolução longitudinal ao longo do tempo. Os preditores de resposta do marco motor foram identificados por meio de regressão logística multivariável. As variáveis significativas ao nível de 0,10 na análise univariada foram incluídas nos modelos iniciais e mantidas de acordo com a estatística de Wald. Para a regressão logística foi utilizado o método Firth devido ao fenômeno de separação observado nas variáveis atraso no tratamento, o tipo de suporte ventilatório pré-tratamento e o fenômeno de quase separação observado por sexo.

Dentre os pacientes com AME do tipos 2 e 3 avaliados pela HFMSE, foi empregado GLM de medidas repetidas para a análise da evolução da pontuação na escala desde o início até um e dois anos de seguimento. O modelo avaliou o efeito do tratamento em relação a evolução longitudinal na HFMSE ao longo do tempo entre o grupo 1 e o grupo controle. Um paciente no grupo controle tinha uma pontuação HFMSE ausente em 12 meses, que foi imputada usando o método da última observação realizada considerando a pontuação em 6 meses. Entre os 24 pacientes do grupo de tratamento que não tiveram 24 meses de acompanhamento, as pontuações foram imputadas para 11 usando o mesmo método, considerando a pontuação aos 18 meses.

Para o seguimento de longo prazo, foi realizada uma segunda análise levando em consideração somente o grupo 1 desde o basal, devido a perda de uniformidade e seguimento do grupo controle. Para determinar a evolução da escala HFMSE ao longo do tempo (do basal e em 12, 24, 36 e 48 meses) no grupo 1 e em subgrupos (tipos de AME e patologia da coluna), foram utilizados procedimentos ANOVA de medidas repetidas, e valores de p corrigidos por Bonferroni são relatados.

As comparações entre os grupos foram realizadas usando testes U de Mann-Whitney bicaudais. O coeficiente de correlação não paramétrica de Spearman foi usado para avaliar as correlações. Todos os testes foram bicaudais e os valores de p finais inferiores a 0,05 foram considerados significativos. As análises foram realizadas por meio do software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. Resultados

4.1 Pacientes AME do tipo 1 em tratamento com Nusinersena

Um total de 21 pacientes (11 homens, 52,4%) tiveram acesso ao Nusinersena e foram incluídos no estudo (Tabela 2). Dezoito pacientes tinham duas cópias do *SMN2* e três tinham três cópias. As características basais e os dados funcionais após o tratamento são apresentados nas Tabelas 2 e 3. A idade média dos primeiros sintomas e a duração média da doença na primeira dose foram 2,7 (±1,5) e 34,1 (±36,0) meses, respectivamente. Nenhuma criança apresentou manifestações da doença ao nascimento, como hipotonia e insuficiência respiratória, e nenhuma criança tinha controle de cabeça no início da terapia. Na análise inicial do desfecho em 24 meses, vinte e um pacientes foram acompanhados por pelo menos 6 meses, 15 por 12 meses, 10 por 18 meses e 3 por 24 meses. Um paciente morreu com 6 meses de tratamento devido a infecção pulmonar complicada, e seus dados foram excluídos dos desfechos de marcos motores e de escalas motoras.

Tabela 2 - Pacientes com AME do tipo 1 em tratamento com Nusinersena

Pt.	Sexo	Idade ao início sintomas/ Duração doença (meses) na 1ª dose	Cópias *SMN2*	Follo w-up	Uso ventilação ao início tratamento / última avaliação	Tipo de suporte ventilatório basal	Via de alimentação basal/ última avaliação	CHOP INTEND: 0/6m/12m/18m/24m	Mudança na CHOP INTEND (basal X última avaliação)	HINE-2 basal / última avaliação	Marco Motor adquirido
1	F	4 / 5	3	24 m	15 h / 8 h	VNI	Oral+GTT / oral+GTT	20/32/35/41/42	22	01 / 11	Sentou
2	M	1 / 34	2	24 m	24 h / 24 h	VNI	GTT / GTT	4/7/7/7/8	4	00 / 00	Não
3	F	2 / 12	3	24 m	20 h / 9 h	VNI	GTT / GTT	22/33/37/38/38	16	01 / 05	Sentou com apoio
4	M	2 / 82	2	18 m	24 h / 20 h	VMI	GTT / GTT	17/19/19/19	2	00 / 00	Não
5	F	1 / 15	2	18 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	10/7/12/7	-3	00 / 00	Não
6	F	1 / 47	2	18 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	7/10/12/12	5	00 / 00	Não
7	F	4 / 58	2	18 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	4/8/6/6	2	00 / 00	Não
8	F	2 / 8	2	18 m	20 h / 16 h	VNI	GTT / GTT	21/27/35/37	16	01 / 03	Controle de cabeça
9	M	3 / 117	2	18 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	3/2/1/2	-1	00 / 00	Não
10	M	3 / 59	3	18 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	10/13/13/15	5	00 / 00	Não
11	F	2 / 13	2	12 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	30/22/21	-9	00 / 00	Não
12	M	5 / 5	2	6 m*	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	10/22	12	00 / 00	Não
13	F	5 / 10	2	12 m	24 h / 9 h	VNI	Oral+GTT / oral+GTT	29/36/38	9	01 / 03	Controle de cabeça
14	M	5 / 19	2	12 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	18/22/23	5	00 / 00	Não
15	M	4 / 6	2	12 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	4/13/22	18	01 / 01	Não
16	M	1 / 83	2	12 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	3/8/9	6	00 / 00	Não
17	F	1 / 25	2	6 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	2/11	9	00 / 00	Não
18	M	1 / 6	2	6 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	13/7	-6	00 / 00	Não
19	F	5 / 4	2	6 m	12 h / 8 h	VNI	Oral / oral	33/45	23	04 / 13	Sentou
20	M	3 / 105	2	6 m	24 h / 24 h	VMI	GTT / GTT	3/3	0	00 / 00	Não
21	M	2 / 3	2	6 m	8 h / 9 h	VNI	GTT / GTT	19/38	19	01 / 03	Controle de cabeça

Pt: paciente, F: feminino, M: masculino, m: meses, VNI: ventilação não invasiva, VMI: ventilação mecânica invasiva, GTT: gastrostomia, d: dias de vida.
*Paciente 12 faleceu com 6 meses de follow-up. Note que somene sete pacientes tinham menos de 12 meses ao início do tratamento (pt 1, 8, 12, 15, 18, 19, 21)

Tabela 3 - Características gerais de pacientes com AME tipo 1 em terapia com Nusinersena e de acordo com o suporte ventilatório na avaliação inicial

Variável	Geral (n = 21)	Suporte ventilatório basal		Valor *p*
		VMI (14)	VNI (7)	
Idade de início de sintomas (meses)				
Média (±DP)	2.7 ±1.5	2.6 ±1.5	3.0 ±1.6	0.556
≥ 3 meses	10 (47.6)	7 (50.0)	3 (42.9)	1.000
Sexo Masculino	11 (52.4)	9 (64.3)	2 (28.6)	0.183
Número de cópias *SMN2*				0.247
2	18 (85.7)	13 (92.9)	5 (71.4)	
3	3 (14.3)	1 (7.1)	2 (28.6)	
Idade ao diagnóstico (média ± DP) em meses	7.5 ±3.6	7.5 ±3.9	7.4 ±3.2	0.967
Duração Doença na 1ª dose (meses)				
Média (± DP)	34.1 ±36.0	45.7 ±38.8	10.9 ±10.7	0.006
< 12 months	8 (38.1)	3 (21.4)	5 (71.4)	
12 - 23 months	4 (19.0)	3 (21.4)	1 (14.3)	0.029
≥ 24 months	9 (42.9)	8 (57.1)	1 (14.3)	

VMI: ventilação mecânica invasiva, VNI: ventilação não invasiva, DP: desvio padrão. Dados representados como n (%), exceções estarão especificadas

4.1.1 CHOP INTEND e evolução de marcos motores/HINE-2

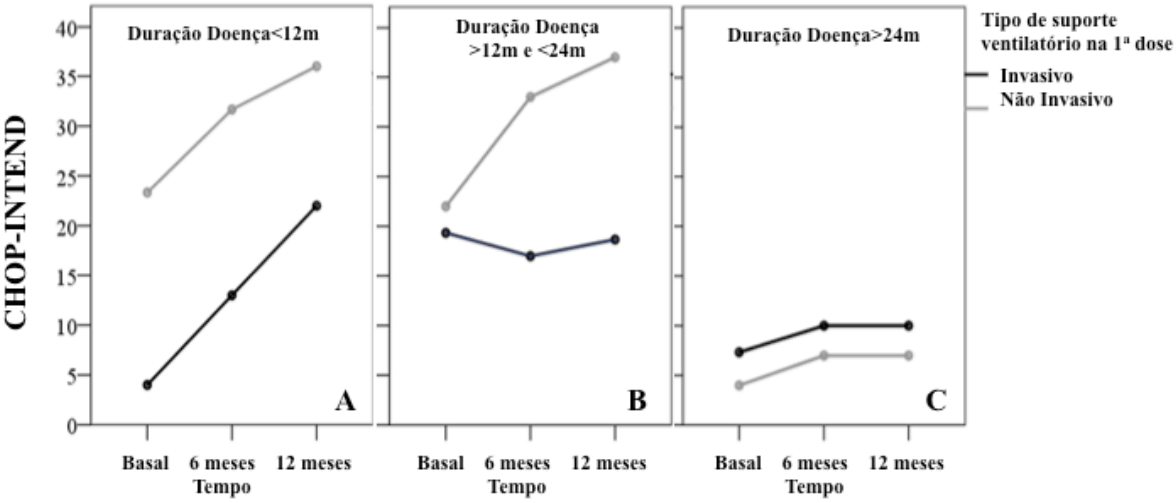
No início do estudo, a pontuação do CHOP INTEND variou de 2 a 33 (média de 13,4 ± 9,8). A mudança média na pontuação CHOP INTEND foi de 4,9 pontos após 6 meses, 5,9 pontos após 12 meses, 6,6 pontos após 18 meses e 9,8 pontos após 24 meses de tratamento. Quatorze pacientes (66,6%) atingiram quatro ou mais pontos na CHOP INTEND ao final do seguimento inicial.

Para análise estatística, foram incluídos apenas os pacientes que realizaram avaliações aos 6 e 12 meses após o tratamento, devido ao pequeno número de pacientes com avaliações aos 18 e 24 meses. A análise univariada não mostrou associação entre a resposta de CHOP INTEND e as seguintes variáveis: pontuação CHOP INTEND no início do estudo, idade de início dos sintomas, cópias de *SMN2* e sexo. O modelo linear geral (GLM) demonstrou que a mudança nos escores do CHOP INTEND desde o início até 6 e 12

meses após o tratamento foi influenciada pela duração da doença (p=0,006) e pelo suporte ventilatório inicial (p=0,018), bem como uma interação entre estes variáveis (Gráfico 4). Independentemente do suporte ventilatório basal, os pacientes tratados antes de 12 meses de duração da doença apresentaram resposta satisfatória, enquanto aqueles tratados após 24 meses melhoraram menos de 4 pontos no CHOP INTEND.

Pacientes tratados entre 12 e 23 meses de duração da doença tiveram um desfecho que foi amplamente impactado pelo tipo de ventilação basal (Gráfico 4). Entre os 21 pacientes, seis (28,6%) adquiriram algum marco motor ou ganharam pelo menos três pontos no HINE-2 (Tabela 1); duas crianças conseguiram sentar-se independentemente, uma sentou-se com apoio e três alcançaram o controle da cabeça. A análise univariada não mostrou associação entre a resposta de HINE-2 e as variáveis: idade de início dos sintomas, cópias de SMN2 e pontuação CHOP INTEND no início do estudo. A análise multivariada para os preditores de resposta HINE-2 em três modelos diferentes mostrou que sexo (feminino), duração da doença e suporte ventilatório basal foram preditores de resposta (Tabela 4). Houve correlação moderada entre o suporte ventilatório basal e a duração da doença (coeficiente de correlação 0,543, p = 0,011) e apenas dois pacientes não estavam em VMI após 12 meses.

Gráfico 4 - Mudança no CHOP INTEND ao longo do tempo estimada por meio de medidas repetidas, de acordo com o suporte ventilatório inicial em diferentes grupos de pacientes com AME tipo 1



Legenda: m - meses; VNI - ventilação não invasiva; VMI - ventilação mecânica invasiva

Em A) Pacientes com duração da doença inferior a 12 meses: os pacientes com VNI apresentaram uma mudança média no CHOP INTEND de +8,4 e +12,7 após 6 e 12 meses, respectivamente, enquanto os pacientes com VMI apresentaram uma mudança média de +9,0 e +18,0 em no mesmo período. B) Pacientes com duração da doença entre 12 e 24 meses: os pacientes com VNI apresentaram variação média de +11,0 e +15,0 após 6 e 12 meses, respectivamente, e os pacientes com MIV apresentaram variação média de -2,3 e -0,6 no mesmo período . C) Pacientes com duração da doença superior a 24 meses: os pacientes com NIV apresentaram uma mudança média de CHOP INTEND de +3,0 após 6 e 12 meses, enquanto os pacientes com MIV apresentaram uma mudança de +2,7 após o mesmo período de observação. Observe que após 24 meses de duração da doença, não houve diferença entre os pacientes submetidos à VMI e VNI. Este grupo de pacientes teve um ganho insignificante em CHOP INTEND quando comparado aos outros dois grupos, tratados com doença de curta duração.

Tabela 4 - Análise multivariada para os preditores de resposta na HINE-2 (n = 21) em pacientes com AME do tipo 1 tratados com nusinersena.

Modelo	Variáveis	Coef.	95% IC	EP	Chi ²	OR	Valor *p*
I	Sexo Feminino	9.35	0.56-48.34	6.03	5.29	11x10³	0.021
	Duração Doença (cada mês adicional)	-1.09	-5.34-0.03	0.73	7.43	0.34	0.006
II	Sexo Feminino	2.89	0.14-8.03	1.72	4.30	17.99	0.038
	Duração Doença (Ref.: < 12 meses)						
	12-23 meses	-2.61	-7.56-0.30	1.85	3.01	0.07	0.083
	≥ 24 meses	-4.01	-9.80-0.95	2.07	7.53	0.02	0.006
III	Sexo Feminino	-2.19	-9.81-1.25	1.96	1.28	0.11	0.258
	Duração Doença (cada mês adicional)	-0.06	-0.28-0.07	0.07	0.30	0.94	0.583
	Ventilação Não Invasiva ao início (vs. Invasiva)	3.50	0.88-8.57	1.66	6.28	33.1	0.012

Ref.: categoria referência, Coef.: Coeficiente, IC: Intervalo de Confiança, EP: erro padrão, OR: Odds ratio

Sexo feminino, duração da doença e tipo de suporte ventilatório no início do estudo foram preditores de resposta.

4.1.2 Suporte respiratório e nutricional

As características gerais no início do estudo foram semelhantes entre os pacientes que iniciaram o tratamento com uso de VMI e aqueles que iniciaram com VNI (Tabela 3). Apenas a duração da doença na primeira dose diferiu significativamente entre esses dois grupos; curta duração da doença correlacionada com VNI.

Entre os 21 pacientes, sete (33,3%) estavam em uso de VNI no início do estudo. Na última avaliação, cinco dessas crianças tiveram o tempo de suporte ventilatório diário reduzido, enquanto uma criança não apresentou alteração e

outra teve leve aumento no tempo de uso diário da ventilação. Quatorze pacientes (66,6%) estavam em uso de VMI permanente (24 horas por dia) no início do estudo; em apenas um, o tempo diário de ventilação foi reduzido em 4 horas após o tratamento (Tabela 2).

Entre os pacientes, 20 (95,2%) usaram gastrostomia (GTT) na linha de base ou começaram a usá-la durante os primeiros 2 meses de tratamento (doses de ataque). As crianças que estavam se alimentando por via oral na primeira dose, associada ou não a GTT, continuaram a utilizá-la (Tabela 2). Apenas quatro pacientes (19%) adquiriram fala, e todos estavam em VNI.

4.1.3 Efeitos colaterais e entrevistas com familiares e cuidadores

Entre os familiares dos pacientes, nenhum considerou interromper o tratamento em qualquer momento até a última avaliação, mesmo entre aqueles que não observaram respostas motoras evidentes durante o tratamento. Para 60% dos pais de pacientes em VMI, houve uma redução percebida nas infecções pulmonares recorrentes e diminuição da necessidade de aspiração de secreção ao longo do dia.

A sedação foi utilizada durante a infusão da droga em quatro pacientes (18,2%) e, em um deles, o uso do anestésico ocasionou intubação temporária inesperada. Uma pequena incidência de eventos adversos foi relatada; cefaleia pós-punção foi relatada por diferentes pacientes em três de 140 procedimentos (2,4%).

4.1.4 Seguimento de longo prazo

Dentre os 21 pacientes tratados inicialmente, dezenove foram foram incluídos na análise de longo prazo, sendo oito seguidos por 3 anos e 11 com seguimento de 4 anos. Dois pacientes evoluíram a óbito, um devido a complicações da insuficiência ventilatória crônica e outro por sepse de foco abdominal, o que levou a uma sobrevida de 90,5% no seguimento de longo prazo. Dos 19 pacientes restantes, dois pacientes receberam terapia gênica após tratamento com nusinersena, e continuam a receber o nusinersena

mesmo após infusão da terapia gênica. A manutenção do nusinersena ocorreu devido a uma expectativa da família em adquirir pontuação adicional nas escalas motoras após o uso da terapia gênica. Em relação ao ganho de pontuação na CHOP INTEND, nenhum ganho significativo adicional foi observado no terceiro e quarto anos de seguimento (Tabela 5).

Somente sete pacientes (36,8%) adquiriam algum marco motor pela HINE-2: três pacientes adquiriram controle cervical e quatro sentaram, e estes pacientes iniciaram o tratamento com menos de 12 meses de duração de doença. Os ganhos de marcos motores foram obtidos dentro dos primeiros dois anos de tratamento, e nenhum ganho adicional aconteceu no terceiro ou quarto ano de seguimento. Nenhum paciente com mais de 12 meses de duração de doença ao início do tratamento ou em ventilação mecânica invasiva obteve ganho de marco motor no seguimento de longo prazo.

O tempo de uso de ventilação não se alterou após 3 ou 4 anos de seguimento, permanecendo os benefícios adquiridos nos primeiros dois anos de tratamento. Aqueles pacientes em ventilação mecânica invasiva ao início do seguimento (n=14), assim permaneceram ao final, em uso de traqueostomia e em uso de ventilação por 20 ou mais horas ao dia. Os dois óbitos ocorreram nesse grupo de pacientes. Em relação a função bulbar, somente cinco pacientes adquiriram fala (26,3%) e somente um paciente alimentava-se por via oral exclusiva. Dois pacientes chegaram a fazer uso de alimentação via oral e GTT. No entanto, devido a presença de sinais de aspiração, esses pacientes evoluíram para uso exclusivo da GTT para alimentação. Os demais pacientes em uso de GTT assim permanecem durante o seguimento de longo prazo.

Em relação as internações hospitalares devido intercorrências ou complicações relacionada a AME, durante o seguimento de longo prazo, no terceiro e quarto anos, registrou-se uma redução no número total de intenações. Somente três pacientes apresentaram intercorrência nesse período, com uma internação por paciente: uma devido a bronquiolite por vírus Sincicial Respiratório (VSR), uma broncopneumonia no segundo caso, e em outro caso devido a diarréia com desidratação.

Tabela 5 - Ganho de função motora medido pela CHOP INTEND no seguimento de longo prazo.

Tempo de seguimento	CHOP INTEND	Ganho em relação ao baseline	Valor *p*
24 meses	23,5 (±17,5)	+9,8 (±10,9)	0,058
36 meses	24,0 (±18,0)	+10,4 (±11,5)	0,795
48 meses	24,8 (±18,1)	+11,1 (±11,5)	0,690

Valores representados em média (±DP); CHOP INTEND: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

4.2 Pacientes com AME dos tipos 2 e 3

Foram avaliados 78 pacientes com diagnóstico de AME dos tipos 2 e 3; 41 pacientes tiveram acesso ao tratamento Nusinersena por meio de convênios de saúde (n = 18) ou do Sistema Único de Saúde (SUS) (n = 23). Entre esses pacientes, 30 foram avaliados através da HFMSE pelo menos no início do estudo e aos 12 e 24 meses de acompanhamento. Os outros 11 pacientes em tratamento foram avaliados através da escala adaptada de CHOP INTEND (Grupo 2). Vinte e dois pacientes (53,6%) em tratamento com Nusinersena usaram ventilação não invasiva noturna. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações anuais da função pulmonar como parte do tratamento padrão no centro. Os demais 37 pacientes que não tiveram acesso ao tratamento, obtiveram pelo menos três medidas de HFMSE (basal, 12 e 24 meses) e foram usados como grupo controle para pacientes tratados avaliados por meio do HFMSE. A Tabela 6 mostra as características basais dos pacientes tratados com Nusinersena e avaliados pelo HFMSE (Grupo 1) em comparação com o grupo controle. Embora a presença de escoliose ao início do seguimento seja significativamente maior no grupo controle e represente uma diferença entre os grupos, não houve seleção específica de pacientes para tratamento com base no quadro clínico ou de acordo com a presença de escoliose. Em relação ao Grupo 2, nenhum grupo controle com pareamento adequado de acordo com a idade, sexo e tipo de AME foi identificado.

Tabela 6 - Características basais dos grupos de pacientes tratados (Grupo 1) e controle avaliados usando a HFMSE[a]

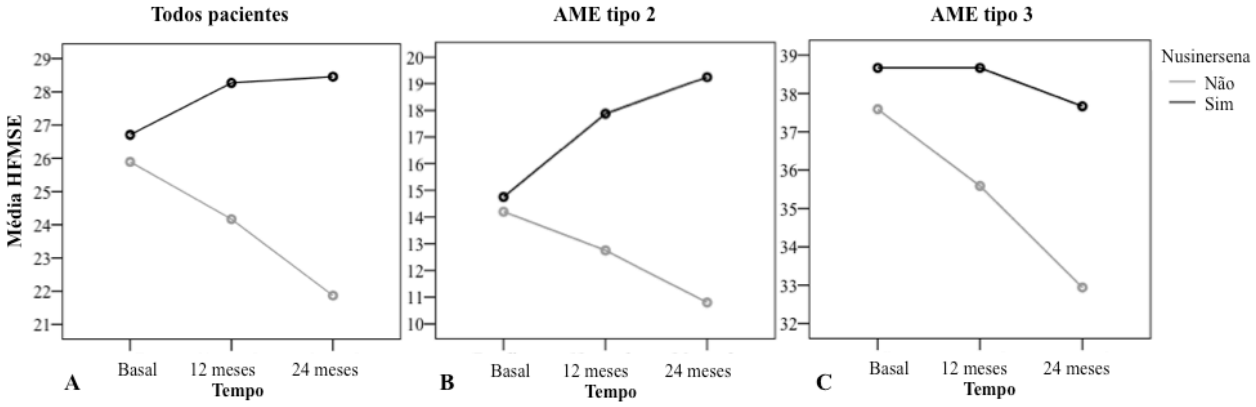
Variável	Grupo 1 (n = 30)	Controle (n = 37)	Valor p
Idade, a	10.6 (±10.3)	10.2 (±5.6)	0.255
Idade de início de sintomas, a	1.7 (±2.5)	1.3 (±0.6)	0.500
Duração Doença, a	8.9 (±10.0)	8.9 (±5.4)	0.112
Homens n (%)	15 (50.0)	19 (51.4)	0.912
AME tipo 2 n (%)	14 (46.7)	20 (54.1)	0.548
Número de cópias *SMN2* n (%)			0.080
2	3 (10)	0	
3	25 (83.3)	32 (86.5)	
4	2 (6.7)	5 (13.5)	
Deambulantes n (%)	7 (23.3)	6 (16.2)	0.464
Escoliose severa ou artrodese basal n (%)	3 (10)	18 (48.6)	0.001
HFMSE basal	25.4 (±17.2)	24.9 (±18.0)	0.900

Legendas: a = anos, HFMSE = Expanded Hammersmith Functional Motor Scale, AME = atrofia muscular espinhal, p = valor de significância para testes de qui-quadrado de Pearson. [a] Valores expressos como média e DP, salvo indicação em contrário

4.2.1 Mensuração da HFMSE

Para o Grupo 1, a mudança média estimada na HFMSE ao longo do tempo usando uma análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo foi +1,47 pontos (±0,4) e +1,60 pontos (±0,6) após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. Em contrapartida, o grupo controle apresentou perda média de -1,71 pontos (±0,02) e -3,93 (±0,55) após 12 e 24 meses de seguimento, respectivamente (Gráfico 5). Os pacientes tratados com AME tipo 2 evoluíram de maneira diferente ao longo do tempo em comparação com os pacientes tratados com AME tipo 3, mas ambos se beneficiaram da terapia com nusinersena (p <0,001, Figura 1), em comparação aos pacientes do grupo de história natural.

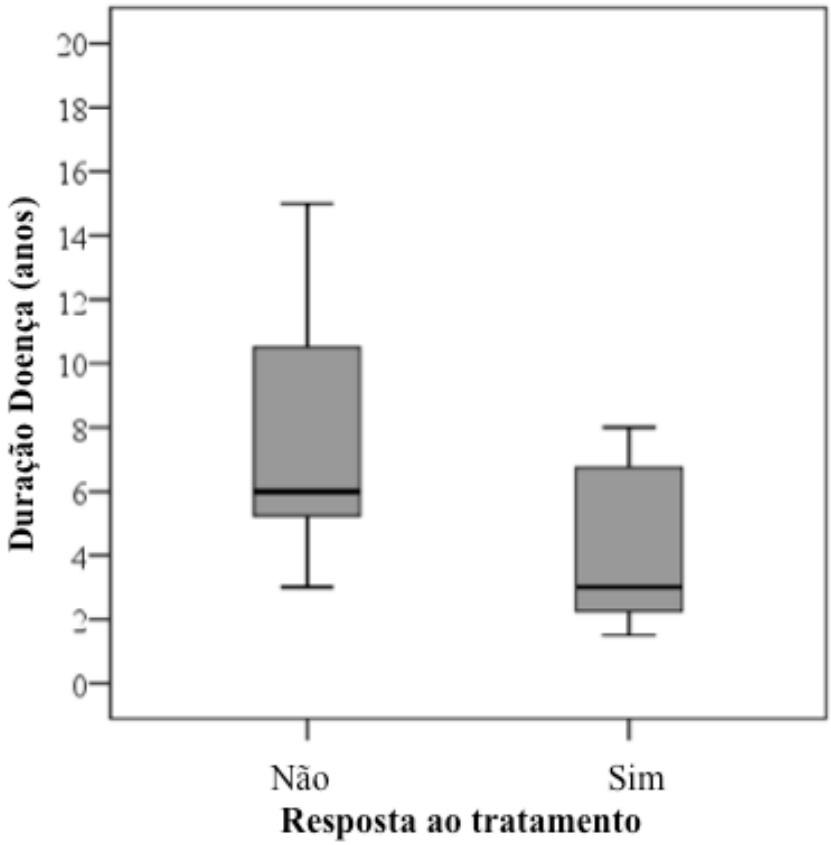
Gráfico 5 - Progressão na pontuação estimada da HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses) usando análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo



N=67 (grupo 1 + controle)
Em A) grupo geral de pacientes (AME dos tipos 2 e 3), de acordo com o tratamento; efeito do tratamento: p <0,001, eta-quadrado = 0,195. B) Progressão da HFMSE ao longo do tempo em AME tipo 2, de acordo com o tratamento. C) Pontuações na HFMSE ao longo do tempo em AME tipo 3, de acordo com o tratamento. A alteração média nos pacientes tratados com AME tipo 2 foi +3,12 (±1,26) e +4,5 (±1,91) após 12 e 24 meses, respectivamente. No grupo de controle, a mudança média na SMA tipo 2 foi -1,45 (±0,9) e -3,4 (±0,24) após 12 e 24 meses, respectivamente. Em pacientes com AME tipo 3, não houve alteração média (±0,74) na HFMSE após 12 meses de tratamento, e uma perda média de -1,0 ponto (±0,58) após 24 meses de tratamento foi observada; os resultados não foram significativos ao longo do tempo (p = 0,282), mas foram significativos em comparação com o grupo controle que apresentou uma mudança de -2,00 (±0,12) e -4,65 (±0,19) após 12 e 24 meses de seguimento, respectivamente.

Em uma análise exploratória, na tentativa de encontrar preditores de ganho de função motora após 12 meses de tratamento (definido como um aumento de dois ou mais pontos no HFMSE), as variáveis analisadas (sexo, idade de início dos sintomas, número de cópias do *SMN2*, ausência de contraturas de quadril e fusão espinhal anterior ou escoliose grave no início do estudo) não tiveram diferenças significativas. Apenas a duração da doença mostrou uma diferença significativa como um preditor de pontuações HFMSE aumentadas após 12 meses de tratamento, conforme mostrado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Duração da doença como um preditor de ganho na função motora (mudança de 2 ou mais pontos no HFMSE) após 12 meses de tratamento



No grupo que apresentou respostas motoras, a duração mediana da doença foi de 3,1 anos, em comparação com a duração mediana da doença de 6 anos no grupo de pacientes que permaneceram estáveis ou pioraram (p = 0,032).

4.2.2 Mensuração na CHOP INTEND

A Tabela 7 mostra as características basais e os resultados das medições de CHOP INTEND ao longo do tratamento do Grupo 2. O acompanhamento médio foi de 16,9 meses (intervalo: 12 a 24), com uma mudança média na escala de +2,37 pontos (intervalo: -5 a 10) em 12 meses de acompanhamento entre os pacientes em geral. No grupo de pacientes acompanhados por dois anos (n = 7), a mudança média foi +1,0 ponto (variação: -5 a 8) e +3,42 (variação: 0 a 14) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente.

Pacientes mais jovens (ou seja, aqueles entre 1,5 e 4 anos) obtiveram ganhos maiores na escala, embora o número reduzido de pacientes nesse grupo tenha tornado uma análise estatística confirmatória inviável.

Tabela 7 - Características basais e resultados da medição de CHOP INTEND ao longo do tratamento (Grupo 2) [a]

Variável	Grupo 2 (n = 11)
Idade, a	9 (4, 23)
Idade início sintomas, a	0.66 (0.5, 1.0)
Duração Doença, a	8.0 (6, 12)
Homens n (%)	8 (72.7)
AME tipo 2 n (%)	10 (90.9)
Número cópias *SMN2* n (%)	
3	11 (100)
Escoliose severa ou artrodese de coluna prévia n (%)	5 (45.5)
CHOP-INTEND basal/	32.27 (5.78)
12 meses média (DP)	34.64 (6.91)

a = anos, AME = atrofia muscular espinhal, CHOP INTEND = Teste infantil de doenças neuromusculares do Children's Hospital of Philadelphia, DP =desvio padrão. [a] Valores expressos em mediana e (intervalo interquartil), a menos que indicado de outra forma

4.2.3 Progressão da escoliose

A análise de um subgrupo de 12 pacientes não deambulantes tratados com Nusinersena (oito AME tipo 2 e quatro AME tipo 3) que tiveram 24 meses de acompanhamento e cujo ângulo de Cobb foi medido no início e na última avaliação, mostrou piora progressiva da escoliose. Nesses pacientes, o ângulo de Cobb na linha de base era de 18,4° (variação: 0° a 40°) e progrediu para 37,1° (variação: 10° a 80°) na última avaliação. Este grupo de pacientes tinha uma idade média inicial de 7 anos (variação: 3 a 10 anos) e uma duração média da doença de 5,8 anos (variação: 2 a 9 anos). Destes pacientes, três

foram submetidos à artrodese da coluna vertebral por extensa escoliose (ângulo de Cobb> 45°) durante o período inicial de 2 anos de acompanhamento.

4.2.4 Pacientes adultos e escala funcional EK

Entre os 41 pacientes em tratamento com Nusinersena, nove eram adultos. Nesse grupo de adultos, seis eram do sexo feminino (66,6%), cinco apresentavam AME tipo 3 (55,5%) e todos possuíam três cópias de *SMN2*. A Tabela 8 mostra as características clínicas desses pacientes na linha de base e na última avaliação do tratamento, bem como seus escores na escala de função motora (HFMSE ou CHOP INTEND) e escala EK. Cinco pacientes experimentaram uma mudança de pelo menos dois pontos na escala EK desde o início, apresentando melhora no controle de cabeça e tronco, qualidade de voz e força de tosse e fadiga. A maioria dos pacientes (7 de 9) apresentavam artrodese de coluna prévia, o que acrescentou dificuldade técnica à administração intratecal.

Tabela 8 - Características clínicas, medidas da função motora e escores EK de pacientes adultos no início do tratamento e na última avaliação

Pt	Idade (a), sexo	Tipo AME	Idade início doença (a)/ Duração doença (a)	Artrodese prévia de coluna	Seguimento (m)	HFMSE basal/ na última avaliação	CHOP-INTEND basal/ na última avaliação	Escala EK basal/ na última avaliação
1	42, F	3	1.5/40	Não	18	3/4	NP	10/10
2	38, F	3	2/36	Sim	12	8/8	NP	17/14
3	36, F	3	1.5/34	Sim	18	NR	40/42	15/12
4	35, F	2	1/34	Sim	18	NR	23/25	23/23
5	29, F	3	2/27	Sim	12	12/21	NP	10/8
6	26, M	3	2/24	Não	24	44/42	NP	NP
7	23, F	2	1/22	Sim	24	NR	25/31	22/18
8	22, M	2	0.5/21	Sim	18	NR	39/37	22/19
9	19, M	2	0.8/18	Sim	24	NR	31/32	16/16

Pt = paciente, F = feminino, M = masculino, a = anos, m = meses, HFMSE = Expanded Hammersmith Functional Motor Scale, AME = atrofia muscular espinhal, CHOP INTEND = Teste infantil de doenças neuromusculares do Children's Hospital of Philadelphia, EK = Escala funcional de Egen Klassification, NR = não realizada

4.2.5 Taxa de hospitalização e efeitos colaterais

O grupo 1 teve uma taxa de hospitalização (por outras casuas que não administração intratecal) de 0,1 hospitalizações por paciente (±0,4) durante 24 meses de acompanhamento, enquanto no grupo controle a taxa foi de 0,49 hospitalizações por paciente (±0,98). Embora a redução no número de internações tenha favorecido o tratamento com nusinersena, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos. Entre os pacientes tratados, um total de 306 punções lombares foram realizadas.

A sedação foi realizada sistematicamente em 25 pacientes (61%), seja por meio de anestesia venosa (propofol ou midazolam) ou por inalação de agente anestésico (sevoflurano). A taxa de complicações no total de procedimentos (n=306) foi baixa, em torno de 4,2%, e incluiu principalmente cefaleia pós-punção e lombalgia. Porém, no grupo em que foi utilizada a sedação, outras complicações ocorreram: dois episódios de depressão respiratória e dois episódios de taquicardia extrema (>180 bpm).

4.2.6 Técnicas de imagem utilizadas e complicações nos pacientes com artrodese de coluna prévia

Nove pacientes com AME (seis mulheres; três homens) foram submetidos a 57 punções lombares para injeção de Nusinersena (Tabela 9). A idade dos pacientes variou de 14 a 50 anos (média de 30,2 anos) na primeira injeção. Seis pacientes foram diagnosticados como tendo AME tipo 2 e três como tendo AME tipo 3 (Tabela 9), sendo todos cadeirantes. Após a realização de tomografia computadorizada, seis pacientes apresentaram tomografia computadorizada de coluna evidenciando enxerto ósseo ou espaço interlaminar disponível, sendo que em cinco deles a punção lombar foi realizada por via transforaminal. Um paciente adicional (paciente 1) foi submetido a uma cirurgia para abrir uma janela óssea posterior antes da infusão; o procedimento causou maior tempo de internação, dor pós-operatória, necessidade de opioides e leve piora funcional. Neste último caso, as seguintes infusões foram feitas por via posterior guiada por fluoroscopia.

A punção transforaminal foi realizada por meio de tomografia computadorizada em três casos e a fluoroscopia nos dois pacientes restantes, com 100% de sucesso em ambas as abordagens. Conforme demonstrado na Tabela 8, em três casos a injeção foi realizada por punção interlaminar posterior, após a TC da coluna ter demonstrado que o espaço interlaminar estava preservado. Nestes casos, a fluoroscopia foi a técnica mais utilizada para guiar os punções.

Fluoroscopia e tomografia computadorizada mostraram taxas de sucesso de 100%. A taxa de eventos adversos nos 57 procedimentos foi de 5,2%, sendo 6,6% no grupo abordagem transforaminal (n = 30) e 3,7% no grupo punção interlaminar posterior (n = 27). No grupo de punção guiada por TC (n = 24), apenas um evento adverso ocorreu (4,1%), enquanto no grupo de punção guiada por fluoroscopia (n = 33), dois eventos adversos (6%) foram relatados. No grupo de punção transforaminal, foi relatado um episódio de radiculopatia, com dor radicular e posicional, mas que reverteu em 3 dias após o uso de analgésicos. Dois pacientes necessitaram de sedação leve com midazolam devido à fobia de agulha, sem maiores complicações.

Tabela 9 - Pacientes com AME com cirurgia de coluna anterior submetidos a tratamento com Nusinersena

Pt	Tipo AME	Idade/ Sexo	Idade cirurgia de coluna	Espaço interlaminar presente	Imagem para PL	Via de acesso/ nível da PL	Total PL	Sedação	EA
1	2	23a, F	8a	Não	FL	PILP */ L4-L5	8	Sim, MDZ	Cefaleia pos-punção
2	2	50a, M	20a	Sim	TC	PILP/ L3-L4	7	Não	Não
3	2	19a, M	12a	Não	FL	TFLP/L3-L4	7	Sim, MDZ	Não
4	3	29a, F	13a	Sim	FL	PILP/L3-L4	6	Não	Não
5	2	14a, F	10a	Sim	FL	PILP/L3-L4	6	Não	Não
6	2	36a, F	23a	Não	TC	TFLP/L4-L5	6	Não	Reação vagal
7	2	26a, M	13a	Não	TC	TFLP/ L4-L5	6	Não	Não
8	3	37a, F	18a	Não	FL	TFLP/L3-L4	6	Não	Radiculopatia
9	3	38a, F	17a	Não	TC	TFLP/L3-L4	5	Não	Não

Idade: idade da primeira infusão; a = anos; F = feminino; M = masculino; FL = fluoroscopia; TC = tomografia computadorizada; PL= punção lombar; TFLP = punção lombar transforaminal; PILP = punção interlaminar posterior lombar; MDZ = Midazolam; EA = eventos adversos. * O paciente 1 foi submetido inicialmente à abertura cirúrgica da coluna vertebral de janela óssea para acesso posterior interlaminar

4.2.7 Seguimento de longo prazo

Dentre os pacientes com AME de início tardio tratados desde o início do estudo, dois pacientes no grupo 2 perderam seguimento. Naqueles 37 pacientes do grupo controle, 15 (40,4%) passaram a receber tratamento com nusinersena após dois anos de seguimento, e portanto a partir desse ponto não tem-se mais o mesmo grupo de história natural para controle comparativo ao grupo 1. Dentre os 30 pacientes do grupo 1, todos foram seguidos por 4 anos, e cinco pacientes (16,6%) foram seguidos por 5 anos. Nestes pacientes, cinco desenvolveram escoliose grave, definida por um ângulo de Cobb maior de 45º, e seis foram submetidos a artrodese de coluna, totalizando onze pacientes (36,6%) com deformidade clinicamente significativa da coluna. Esses pacientes passaram a demandar maior complexidade na aplicação intratecal, com necessidade de uso de imagem (Fluoroscopia ou tomografia computadorizada) nas aplicações subsequentes.

Do ponto de vista motor, a avaliação pela HFMSE mostrou ganho médio de +2,1 (±6,9) e +1,3 (±7,1) pontos em 36 e 48 meses de seguimento, respectivamente. A Tabela 10 mostra o ganho de pontos no grupo 1 ao longo do seguimento de 48 meses e de acordo com os tipos de AME. Não há diferença de ganho significativo na HFMSE entre os tipos de AME. Em 48 meses de tratamento, 21 pacientes (70%) permaneceram estáveis ou continuaram a ganhar pontos no seguimento de longo prazo, e nove pacientes (30%) perderam 2 ou mais pontos na escala, estes desenvolveram escoliose grave ou foram submetidos a artrodese de coluna.

O Gráfico 7 ilustra a progressão da HFMSE no seguimento de longo prazo, de acordo com os tipos de AME e com a presença de deformidade de coluna. A partir de 36 meses de seguimento, a progressão da HFMSE difere significativamente entre os grupos de acordo com o desenvolvimento de deformidade de coluna (p=0.007) (Tabela 11), ou seja, ocorreu uma perda média de -2.2 (±7.7) e -4.3 (±6.9) pontos no grupo com deformidade de coluna, em 36 e 48 meses de seguimento, respectivamente, enquanto que o grupo que não desenvolveu escoliose apresentou ganho de 4.6 (±5.1) e 4.6 (±4.9) no mesmo período.

Tabela 10 - Ganho na HFMSE durante o seguimento de longo prazo, de acordo com tipo de AME

Tempo	Geral, N = 30[1]	AME tipo 2, N = 14[1]	AME tipo 3, N = 16[1]	Valor-p[2]	Valor-p ajustado[3]
HFMSE basal	25.5 (17.2)	13.5 (7.8)	36.0 (16.3)	<0.001	<0.001
12 meses	2.6 (4.0)	3.7 (4.0)	1.6 (3.8)	0.152	>0.999
24 meses	2.8 (5.7)	4.5 (5.1)	1.3 (5.9)	0.122	0.854
36 meses	2.1 (6.9)	3.4 (6.0)	1.0 (7.7)	0.361	>0.999
48 meses	1.3 (7.1)	1.6 (6.0)	1.1 (8.1)	0.828	>0.999

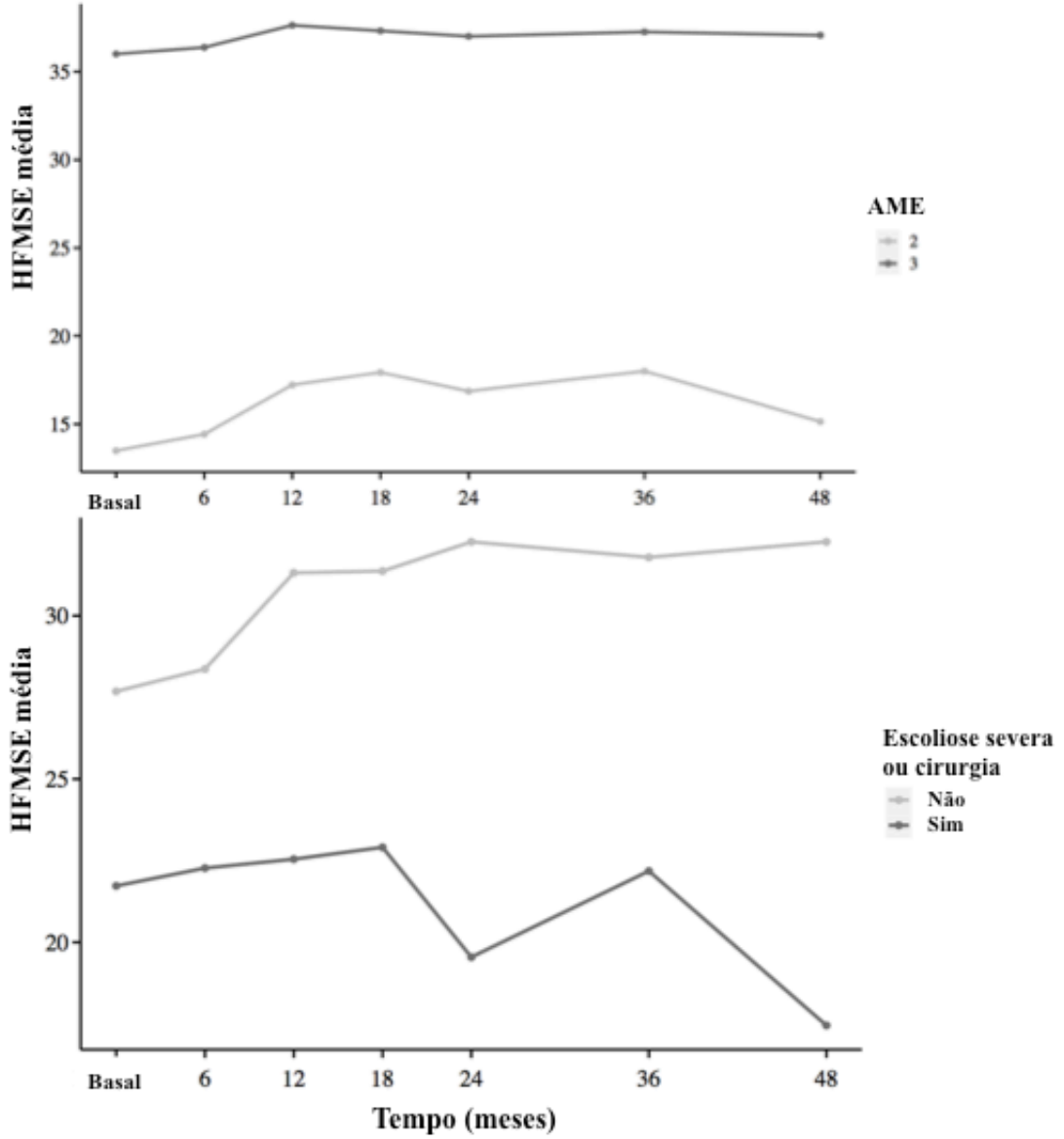
[1]Valores expressos em média (DP); [2]Teste-t duas amostras Sample; [3]Correção de Bonferroni múltiplos testes.

Tabela 11 - Ganho na HFMSE durante o seguimento de longo prazo, de acordo com desenvolvimento de escoliose ou cirurgia de coluna

Tempo	Não, N = 19[1]	Escoliose ou cirurgia, N = 11[1]	Valor-p[2]	Valor-p ajustado[3]
HFMSE basal	27.7 (19.4)	21.7 (12.3)	0.370	>0.999
12 meses	3.6 (4.1)	0.8 (3.2)	0.059	0.412
24 meses	4.1 (4.9)	0.5 (6.5)	0.092	0.645
36 meses	4.6 (5.1)	-2.2 (7.7)	0.007	0.052
48 meses	4.6 (4.9)	-4.3 (6.9)	<0.001	0.002

[1]Valores expressos em média (DP); [2]Teste-t duas amostras Sample; [3]Correção de Bonferroni múltiplos testes

Gráfico 7 - Progressão na pontuação da HFMSE ao longo do tempo (0, 6, 12, 24, 36 e 48 meses) usando análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo no grupo 1 (N=30)



Em A) Progressão da HFMSE ao longo do tempo de acordo com o tipo de AME. Após 48 meses de seguimento, a média de ganho na HFMSE foi de +1.6 (±6.0) nos pacientes com AME 2 e +1.1 (±8.1) nos pacientes com AME 3. B) Pontuações na HFMSE ao longo do tempo, de acordo com desenvolvimento de escoliose severa ou artrodese de coluna. Ao final de 48 meses, ocorreu ganho médio de +4.6 (±4.9) naqueles pacientes sem deformidade de coluna enquanto que pacientes com escoliose ou cirurgia de coluna perdem em média -4.3 (±6.9) pontos (p=0.002).

5. Discussão

Para facilitar a compreensão do texto, a discussão será dividida nos seguintes tópicos: 5.1) tratamento da AME tipo 1 com Nusinersena; 5.2) tratamento da AME tipos 2 e 3 com Nusinersena; 5.3) Técnicas de administração intratecal do Nusinersena; e 5.4) Seguimento de longo prazo.

5.1 Pacientes com AME do tipo 1 e tratamento com Nusinersena

Este trabalho é a primeira causuística brasileira publicada acerca do tratamento da AME com nusinersena. Este estudo reforça os resultados de publicações anteriores que demonstraram os efeitos benéficos do nusinersena sobre a função motora e respiratória em pacientes com AME tipo 1, mesmo quando o tratamento foi iniciado após os 7 meses de idade. Ele também confirma informações bem estabelecidas de que quanto mais cedo o tratamento começar, melhor será a resposta das funções motoras e respiratórias. Porém, observamos um efeito pobre do medicamento nos casos que iniciaram o tratamento com mais de 2 anos de doença e que já estavam em VMI. Tais informações são relevantes no sentido de planejar tanto a indicação do uso do medicamento quanto a suspensão da terapia. A tabela 12 ao final desse item resume os resultados dos principais estudos com nusinersena para o tratamento da AME.

Em nosso estudo, foi possível observar um ganho nas funções motoras em diferentes momentos após o início da terapia com nusinersena, conforme indicado por estudos anteriores. [31, 40-45] Curiosamente, a média do escore CHOP INTEND aumentou progressivamente em pacientes com até 24 meses de tratamento e, apesar do número reduzido de pacientes nas avaliações com mais de 12 meses de tratamento, percebeu-se na maioria dos casos que o ganho funcional obtido no primeiro ano de tratamento se manteve ou aumentou após 18 e 24 meses. Por questões éticas, nosso estudo não teve grupo controle; entretanto, com base na história natural da AME do tipo 1, tal ganho

nas funções motoras não é observado em pacientes sem tratamento, que apresentam perda progressiva no escore CHOP INTEND.[23-25, 68].

Nossos dados mostraram que iniciar o tratamento em pacientes com menos de 12 meses de doença está significativamente associada a maior ganho motor. Estudos anteriores já haviam demonstrado que o início precoce da terapia é o principal determinante da resposta terapêutica [31, 42-45]. Observamos que entre os pacientes com AME do tipo 1, 28,6% adquiriram algum marco motor ou tiveram ganho acima de 3 pontos na escala HINE-2 após o tratamento em até 24 meses de seguimento. Esse ganho em marcos motores durante a terapia de nusinersen também foi bem demonstrado por outros. [31, 42-45, 69]. No grupo de pacientes avaliados após 12 meses ou mais de tratamento, um adquiriu a capacidade de sentar sem ajuda e outro com apoio, e dois adquiriram a capacidade de erguer a cabeça. Em todos esses casos, o início da terapia ocorreu com duração da doença inferior a 12 meses, e nenhum deles estava em VMI.

A análise estatística confirmou que a menor duração da doença e a ausência de VMI no início do tratamento foram significativamente correlacionadas com um maior ganho de pontuação no HINE-2. Além dessas variáveis, o ganho precoce no escore HINE-2 parece se correlacionar com a aquisição da posição sentada aos 14 meses de tratamento [70]. Outro fator que parece estar associado à aquisição da capacidade de sentar é a presença de três cópias do gene S*MN2* porque em nosso estudo, dois dos três pacientes com três cópias do *SMN2*, adquiriram a capacidade de sentar com ou sem apoio após o tratamento. Outros estudos também indicaram melhor resposta motora em pacientes com três cópias de *SMN2* em comparação com aqueles com duas cópias [42, 44]. Observamos em nosso estudo que o sexo feminino também foi um preditor de ganho no escore HINE-2. Estudos anteriores mostraram que as mulheres apresentam um curso menos grave da doença [71, 72] e, portanto, podem iniciar o tratamento em melhor estado funcional.

Entre todos os pacientes, 66,6% iniciaram a terapia com Nusinersena já em VMI. Esses pacientes permaneceram em VMI ao final do estudo. Apenas um paciente apresentou redução do horário diurno de ventilação. Esse achado

é semelhante ao do estudo de Sansone et al. (2020), [46] que demonstraram que 100% dos pacientes submetidos à VMI no início do tratamento permaneceram estáveis, sem melhora para VNI. Por outro lado, no grupo de pacientes submetidos à VNI, a maioria evoluiu com redução do número de horas diárias de ventilação após o tratamento, indicando benefício da medicação na função respiratória. Esse benefício observado mesmo em pacientes que iniciaram a terapia após 7 meses de idade foi relatado anteriormente em outros estudos [42, 46]. Em nossa coorte, menor duração da doença no início do tratamento foi correlacionada com o uso de VNI após 12 meses de tratamento . Tal informação está de acordo com os achados de Sansone et al (2020) de que pacientes que iniciaram o tratamento antes dos 2 anos de idade tiveram uma melhor resposta em relação à função ventilatória [46].

Apesar da falta de eficácia evidente da droga na função pulmonar em pacientes em ventilação invasiva, familiares relataram melhora na redução do número de infecções e na necessidade de aspiração de secreção. O acompanhamento mais longo desses pacientes pode mostrar se esses efeitos benéficos subjetivos teriam um efeito prático na função ventilatória. Métodos mais sensíveis, como pletismografia e ultrassom dos músculos respiratórios, podem ser úteis no monitoramento desses pacientes em VMI para avaliar os efeitos de novas terapias na função pulmonar para pacientes com AME do tipo 1 [73].

Entre os nossos pacientes já com gastrostomia no início do tratamento, todos continuaram em uso na última avaliação. Da mesma forma, Sansone et al. (2020) mostraram uso continuado de gastrostomia na maioria dos casos ao final do tratamento [46]. Por outro lado, crianças recebendo alimentação oral isoladamente ou associada à gastrostomia no início do estudo continuaram a ser alimentadas por via oral na última avaliação, indicando pelo menos uma estabilização da função bulbar. Dentre os nossos pacientes, quatro adquiriram a fala, indicando um efeito benéfico do medicamento na função bulbar. A aplicação de métodos mais sensíveis, como o exame de videodeglutograma, além do uso de escalas mais específicas para avaliar a deglutição e a função

da fala, seria importante na decisão sobre a implementação da alimentação oral durante o período de tratamento.

A principal limitação do nosso estudo é o pequeno número de pacientes, o que se justifica pelo fato das avaliações terem sido realizadas no mesmo centro. Por outro lado, a avaliação dos pacientes no mesmo centro deu a vantagem de uma avaliação médica e funcional mais homogênea em comparação aos estudos multicêntricos.

Tabela 12 - Resumo dos principais estudos clínicos com uso do nusinersena na AME 5q *(continua)*

Estudo/ autor/ Date publicação	Tipo de estudo	População estudada/ Critério de Inclusão	N participantes	Desfecho primário/ Desfecho secundário
CS2-CS12/ Darras et al./ 2019	Ensaio clínico Aberto com escanolamento de dose, Fase 1b/2a	AME tipo 2 e 3 (2-15 anos)	N= 28 (11 AME 2 e 17 AME 3)	HFMSE=+10,8 pontos AME 2 e +1,8 AME 3/ RULM=+4,0/ 6MWT=+92mt (3 anos)
ENDEAR/ Finkel et al./ 2017	Ensaio clínico randomizado por placebo, fase 3	AME tipo 1 até 7 meses de idade com 2 cópias *SMN2*	N=121 (80 Nusinersen/ 41 placebo)	51% ganho HINE-2 e 61% vivos ou livre de VC/ 71% ganho CHOP INTEND (15m)
CHERISH/ Mercuri et al./ 2018	Ensaio clínico randomizado por placebo, fase 3	AME tipo 2 ou não deambulante (2-12 anos)	N= 126 (84 nusinersen/ 42 placebo)	+3.9 na escala HFMSE/ +4.2 na RULM (15m)
NURTURE/ De Vivo et al./ 2019	Ensaio clínico aberto, fase 2 de braço único	Pré-sintomáticos, 2 ou 3 cópias *SMN2*	N= 25 (2 cópias *SMN2*=15, 3 cópias *SMN2*=10)	100% vivos e livres de VC/ 100% sentando, 92% andando c/assistência, 88% andam sozinho
Pechmann et al./ 2018	Estudo observacional prospectivo	AME tipo 1, 2 ou 3 cópias *SMN2* (1-93 m)	N=61	CHOP INTEND= +9 pontos (6m)/ HINE-2= +2,5 pontos (6m)
Aragon-Gawinska et al./ 2018	Estudo observacional prospectivo	AME tipo 1 (8-113m)	N=33	CHOP INTEND= +4 pontos/ HINE-2= 1,5 pontos (6m)
Pane et al./ 2019	Estudo observacional prospectivo	AME tipo 1 (2m-15 anos)	N=85	CHOP INTEND= +5.4 pontos/ HINE-2= +1.3 pontos (12m)
Mendonça et al/ 2020	Estudo observacional retrospectivo	AME tipo 1 (5m-6 anos)	N=21	CHOP INTEND=+5,9 pontos /HINE-2=+1,4 pontos (12m)/ 28,6% adquiriram marco motor
Hagenacker et al./ 2020	Estudo observacional Prospectivo	AME tipos 2, 3 e 4 (16-65 anos)	N= 139	HFMSE= +3.14 pontos (14m)
Pera et al./ 2021	Estudo observacional retrospectivo	AME tipo 3 pediátricos e adultos (2-68 anos)	N= 144	HFMSE (12m)= +1.18 RULM = +0.58 6MWT = NS
Maggi et al. /2020	Estudo observacional retrospectivo	AME tipos 2 e 3 (18-72 anos)	N= 116	HFMSE= +1.0 ponto (6m) +3.0 pontos (14m)/ RULM=+0,5 pontos (14m)
Mendonça et al./ 2020	Estudo observacional retrospectivo (grupo controle)	AME tipo 2 e 3 (2-42 anos)	N= 41 (37 pcts grupo controle)	HFMSE= +1,47 (12m) +1,60 (24m)
Moshe-Lilie et al./ 2020	Estudo observacional retrospectivo	AME tipo 2 e 3 (20-71 anos)	N= 22	MRC= +2,5% (12m) e +3,9% (24m)
Osmanovic et al./ 2020	Estudo observacional prospectivo	AME tipo 2 e 3 adultos (19-64)	N= 24	HFMSE=+1,3 pontos/ RULM=+0,7 pontos (18m)
Szabó et al./ 2020	Estudo observacional retrospectivo	AME tipos 1, 2 e 3 (0,4-17,9 anos)	N= 54	CHOP INTEND= +14,9 pontos/ HFMSE=+7,2 pontos/RULM= +4,3 pontos/6MWT=+33,9 mt (12m)

Tabela 12 - Resumo dos principais estudos clínicos com uso do nusinersena na AME 5q *(final)*

Estudo/ autor/ Date publicação	Tipo de estudo	População estudada/ Critério de Inclusão	N participantes	Desfecho primário/ Desfecho secundário
Walter et al. /2019	Estudo observacional prospectivo	AME 3 adultos (18-59 anos)	N= 19	HFMSE= NS / RULM= +2 pontos /6MWT= +8,5 metros (12m)
Veerapandiyan et al. /2020	Estudo observacional retrospectivo	AME 2 e 3 (12-52 anos)	N= 12	RULM= +2,9 pontos/ 6MWT= +57 mt (24m)

Legendas: AME= Atrofia Muscular Espinhal; CHOP INTEND= The Childre's Hospital of Philadelfia Infant Neuromuscular test; HFMSE= Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; MRC=Medical Research Council; mt=metros; m=meses; N=número; NS=não significativo; pct=pacientes; RULM=Revised Upper Limb Module; SMN2=survival motor neuron gne 2; 6MWT= Teste de Caminhada dos 6 minutos

5.2 Pacientes com AME dos tipos 2 e 3

Na avaliação de pacientes com AME de início mais tardio, mostramos que o tratamento com Nusinersena é seguro e eficaz, pois foi observado ganho motor estatisticamente significativo após 12 e 24 meses de tratamento. A eficácia foi confirmada comparando o aumento médio nas pontuações HFMSE dos pacientes tratados com os de um grupo de pacientes não tratados. A duração da doença foi o principal preditor de melhora motora funcional.

No geral, nossos pacientes experimentaram um ganho médio em suas pontuações no HFMSE durante o tratamento, que foi semelhante aos resultados do estudo CHERISH [32]. Esse ganho nas funções motoras não é esperado na história natural de pacientes com AME de início tardio [30, 74]. No entanto, quando analisados separadamente, os pacientes com AME do tipo 2 tiveram uma melhora maior do que aqueles com tipo 3. Os pacientes com AME tipo 3 tiveram um ligeiro declínio na pontuação média de 12 a 24 meses de tratamento, mas este resultado pode ser considerado favorável com base sobre os declínios nas pontuações do grupo de controle. Outros estudos, no entanto, mostraram ganhos funcionais em pacientes com AME tipo 3 durante o tratamento com Nusinersena [53, 75].

Nosso estudo descobriu que a duração da doença no início do tratamento é o principal preditor de ganho no HFMSE, reforçando achados de estudos anteriores que mostraram as maiores melhorias nos escores do HFMSE observados em crianças que receberam tratamento logo após o início dos sintomas [32] . Além disso, os resultados dos 24 meses de acompanhamento

em nossos pacientes confirmam os achados de Darras et al (2019), que forneceram evidências de eficácia e segurança em longo prazo do tratamento com Nusinersena em pacientes com AME de início tardio [75]. Curiosamente, apesar da resposta motora favorável ao tratamento, observamos piora da escoliose nos pacientes durante o acompanhamento, o que indica a necessidade de cuidados preventivos intensivos para deformidade da coluna vertebral neste grupo de pacientes.

Os estudos da vida real comparando os tipos 2 e 3 de AME tratados com não tratados são escassos porque o tratamento geralmente tem sido indicado para todos os pacientes com AME [54]. Porém, no Brasil, o acesso ao medicamento continua restrito, pois o SUS ainda não possui uma diretriz oficial de atendimento para pacientes com AME tipos 2 e 3 e a minoria dos pacientes possui plano de saúde privado. Em nosso centro, pacientes tratados e não tratados foram avaliados de forma semelhante por pelo menos dois anos pela mesma equipe. No entanto, embora nosso grupo de controle fosse pareado de acordo com a idade, sexo, tempo da doença e número de cópias do *SMN2*, ele não pode ser considerado ideal porque não foi um grupo randomizado duplo-cego selecionado por meio de critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Embora o grupo controle tenha tido acesso a cuidados de suporte padrão durante o acompanhamento, houve uma mudança média de -1,71 e -3,93 pontos no HMFSE em 12 e 24 meses, respectivamente. Essa perda foi maior do que a descrita em estudos sobre a história natural da doença [30]. Por outro lado, Mercuri et al (2016) mostraram que pacientes com AME de início tardio entre 5 e 15 anos de idade, uma faixa na qual a maioria de nossos pacientes de controle se enquadra, podem ter um resultado pior do que pacientes acima ou abaixo dessa faixa etária [75]

Embora o grupo controle apresente mais escoliose e esse dado deva ser reconhecido como um viés de seleção, nossos pacientes não foram selecionados para receber tratamento com base na condição clínica ou na presença de deformidades da coluna vertebral. Entretanto, as diferenças na mudança média nos escores HMFSE ao longo do tempo observadas em pacientes tratados ou naqueles de acordo com a história natural em nosso

estudo podem ter sido devido a diferenças no cuidado multidisciplinar, considerando que parte do grupo tratado tinha acesso ao medicamento por meio de plano de saúde e, portanto, também pode ter tido condições socioeconômicas favoráveis. Além disso, a maior prevalência de pacientes com escoliose grave ou artrodese no grupo não tratado também pode justificar um fenótipo mais progressivo do nosso grupo controle em comparação com o grupo tratado [76, 77].

Pacientes muito fracos que não conseguiam sentar foram avaliados usando a escala CHOP INTEND adaptada em vez do HFMSE. Neste grupo, as pontuações médias de CHOP INTEND melhoraram +2,37 pontos após o acompanhamento de 12 meses, indicando um efeito favorável do Nusinersena mesmo em pacientes com AME muito fracos e de início tardio. No entanto, não tínhamos um grupo de controle para esses pacientes, e não há dados de história natural disponíveis para AME dos tipos 2 e 3 que usam a escala CHOP INTEND para comparação.

Os nove pacientes adultos evoluíram principalmente com estabilização ou melhora da função motora. Apesar do pequeno número, os achados foram semelhantes aos descritos em outros estudos, que também relataram melhora ou estabilização motora após o tratamento com Nusinersena [47, 52]. Um estudo recente de uma grande coorte de pacientes adultos com SMA tipos 1 a 4 relatou um ganho significativo no escore médio do HFMSE após 6, 10 e 14 meses de tratamento, além de uma melhora ≥ 3 pontos nos escores do HFMSE em 28% dos pacientes em 6 meses de tratamento, 35% em 10 meses e 40% em 14 meses [52]. Neste estudo, melhor quadro funcional basal se correlacionou com maior ganho de pontos nas escalas motoras. Tal achado não foi evidenciado na causuística brasileira talvez pelo grupo de pacientes ser em sua maioria pediátrico, e neste caso a idade exerce um papel mais determinante na melhora motora. Outro estudo controlado e retrospectivo recente não mostrou alterações objetivas significativas em pacientes adultos tratados com nusinersena [54]. Embora esses estudos tenham mostrado grande variabilidade nas respostas ao nusinersena, foi possível confirmar a eficácia da droga pelo menos para estabilizar a progressão da doença,

principalmente quando comparada com dados de história natural de pacientes adultos [74, 78]. Além disso, a escala EK usada em nossos pacientes adultos revelou um ganho geral em vários aspectos, como controle cervical e de tronco e melhora na qualidade da voz. Outro fator que favoreceu o tratamento com nusinersena foi o menor número de hospitalizações em relação ao grupo controle, apesar da falta de significância estatística.

Não observamos efeitos colaterais relevantes relacionados causalmente ao medicamento. Um grande número de procedimentos intratecais foi realizado em nossos pacientes com um baixo índice de complicações ou eventos adversos (4,2%). Em particular, depressão respiratória e taquicardia grave ocorreram durante o procedimento anestésico. Por esse motivo, a sedação deve ser feita com cautela nesses pacientes, uma vez que o uso repetitivo de procedimentos anestésicos pode levar a complicações ao longo do tempo, o que agrega risco ao tratamento [78].

Este estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, foi um estudo observacional não cego de um único centro com um pequeno número de pacientes. Em segundo lugar, não podemos excluir a influência dos aspectos socioeconômicos para a progressão da doença entre os grupos tratados e não tratados. Terceiro, não incluímos o teste de caminhada de seis minutos (TC6) para ambulantes e escalas para avaliar a função dos membros superiores para complementar a pontuação do HFMSE nos tipos 2 e 3 de AME [79-81]. Além disso, não pudemos avaliar a deglutição e a capacidade vital forçada pulmonar em todos os pacientes devido às características do centro. No entanto, todos os pacientes foram avaliados pela mesma equipe, permitindo uma avaliação médica e funcional homogênea em comparação com estudos multicêntricos.

5.3 Procedimentos de administração intratecal

Apresentamos nove pacientes com AME que apresentavam cirurgia de coluna prévia e que foram submetidos a punções lombares repetidas para tratamento de nusinersen. Cinquenta e sete procedimentos foram realizados com uma taxa muito baixa de eventos adversos. Em seis pacientes, a TC da coluna vertebral evidenciou enxerto ósseo ou ausência de espaço interlaminar

disponível e em cinco deles a punção lombar foi realizada por via transforaminal. Cinco de nove pacientes tiveram procedimentos fluoroscópicos, e taxas semelhantes de sucesso e eventos adversos foram observados em comparação com punções guiadas por TC.

Conforme sugerido anteriormente, a punção interlaminar posterior é possível quando a tomografia computadorizada detecta espaço interlaminar disponível, caso contrário, a abordagem transforaminal é indicada [60,61,63,65,66]. Alguns estudos já demonstraram sucesso com a punção transforaminal em pacientes com AME [60-66]. Usando orientação de TC de feixe cônico com sobreposição de navegação fluoroscópica de dois eixos, Weaver et al (2018) mostraram a segurança e eficácia da administração intratecal transforaminal de nusinersen em quatro crianças com AME [60]. Geraci et al (2018) descreveram o transforaminal abordagem para entrega intratecal de nusinersen em cinco pacientes adultos com AME, para um total de 17 doses, e não relataram complicações maiores [61]. Nascene et al (2018) não relataram eventos adversos em uma coorte de sete pacientes adultos com SMA submetidos a uma abordagem transforaminal usando TC ou orientação de fluoroscopia [62]. Bortoloni et al (2019) trataram doze pacientes adolescentes e adultos com AME que haviam feito cirurgia prévia na coluna ou deformidade espinhal grave com Nusinersena [64]. Nesse estudo foi realizada abordagem transforaminal (sete pacientes) ou a abordagem interlaminar (cinco pacientes) sob orientação de TC. Em 47 injeções, o procedimento teve uma taxa de sucesso de 97,8%, com 5% do grupo de abordagem interlaminar experimentando eventos adversos e 15% no grupo transforaminal. Neste último grupo, um paciente sofreu um evento adverso grave, que foi uma hemorragia subaracnóidea que exigiu hospitalização. Os autores consideraram a abordagem transforaminal uma opção eficaz para administração de nusinersen em pacientes altamente selecionados, mas potenciais complicações graves devem ser consideradas [64]. Mais recentemente, Cordts et al (2020) relataram 53 punções lombares guiadas por TC de 11 adultos não deambuladores AME dos tipos 2 e 3 pacientes com 100% de sucesso com síndrome pós-punção lombar ocorrendo em 9,4% das punções [66]. Em oito punções lombares de quatro pacientes com fusão óssea completa, os autores procederam com vias

alternativas de injeções de nusinersen incluindo punções transforaminais e perfuração translaminar [66]. Além disso, em pacientes submetidos à abordagem transforaminal, os autores relataram alto índice de complicações; uma síndrome de irritação radicular em dois pacientes (um tinha sinais de hemorragia subaracnoide no LCR) e uma forte cefaleia e dor lombar em outro [66]. Em nosso estudo, a radiculopatia também foi relatada no grupo transforaminal. Notamos uma taxa ligeiramente maior de eventos adversos na abordagem transforaminal em comparação com o grupo interlaminar, mas nenhum evento adverso sério foi relatado.

Labianca & Weinstein (2019) realizaram uma laminotomia no nível L3-L4 para a injeção intratecal de Nusinersen em cinco pacientes com AME [82]. O procedimento foi realizado durante a cirurgia de escoliose, ou para aqueles que foram submetidos a fusão espinhal posterior anteriormente, um segundo procedimento foi necessária a realização da laminotomia. Abordagem semelhante foi utilizada em um de nossos pacientes, no qual o espaço interlaminar não estava disponível para a punção. Porém, esse procedimento é muito mais complicado e, em nosso caso, notamos maior tempo de internação, dor pós-operatória, necessidade de opioides e discreta piora funcional. Assim, aconselhamos que se tente primeiro a utilização de uma abordagem transforaminal guiada por imagem, antes da indicação da laminotomia.

Nosso estudo mostrou que a punção transforaminal ou interlaminar posterior guiada por fluoroscopia ou tomografia computadorizada é factível, com taxas semelhantes de complicações e sucesso, independentemente do método de imagem utilizado. As principais vantagens da punção espinhal transforaminal guiada por fluoroscopia são a disponibilidade do equipamento (braços em C fluoroscópicos estão mais disponíveis do que as tomografias computadorizadas) e o menor custo, e a principal desvantagem é a imagem de baixa resolução, principalmente para tecidos moles [83]. As punções intratecais guiadas por TC são uma opção segura e eficaz, principalmente em pacientes com artrodese e escoliose, com ou sem enxerto ósseo posterior. Suas principais vantagens são a punção única a partir de um único contato com a dura-máter, o que favorece menor incidência de cefaleia pós-punção, menor

dor durante o procedimento, maior conforto e menor necessidade de sedação ou anestesia geral. Essa opção também permite a visualização do aro da agulha no interior do saco dural, aspecto que garante o correto posicionamento da agulha mesmo nos casos em que não há retorno do LCR, bem como melhor visualização dos tecidos moles [62]. Porém, nenhuma das técnicas de imagem citadas visualiza com precisão as estruturas vasculares, como artérias radiculares, que podem causar sangramento e até eventos adversos graves, como hemorragia subaracnóidea após punção transforaminal [64].

A exposição média à radiação com orientação de TC é comparável a um exame tomográfico abdominal / pélvico padrão (9,95 mSv) [84, 85]. O uso do estudo de programação de TC direcionada contribui para baixas doses de radiação absorvida; como nas punções intratecais, são realizados alguns cortes tomográficos (cerca de 30 cortes) em vez de um estudo espinhal completo (cerca de 500 cortes) [86]. Nosso estudo tem algumas limitações, como o pequeno número de sujeitos incluídos. Além disso, trata-se de um estudo retrospectivo realizado em diferentes instituições, onde não houve planejamento prévio e padronização das técnicas aplicadas, impossibilitando a comparação exata entre elas.

5.4 Seguimento de Longo prazo

Seguimento de longo prazo nos pacientes com AME do tipo 1 mostrou que os benefícios adquiridos com o tratamento foram mantidos ao longo de 4 anos de tratamento. Poucos estudos além dos ensaios clínicos pivotais possuem tão longo tempo de seguimento como nessa causuística. Os pacientes adquiriram marcos motores medidos pela HINE-2 até mesmo entre 12 e 24 meses de tratamento, de maneira similar ao reportado por Pane et al. (2021). Nesse estudo [87], somente pacientes que iniciaram tratamento com menos de 210 dias (cerca de 7 meses) de idade adquiriam a capacidade de sentar. De maneira similar, os pacientes do nosso trabalho que adquiriam algum marco motor iniciaram tratamento antes de 12 meses de idade. Essa mesma coorte reportou uma média de ganho de +8,66 (±9,35) pontos na CHOP INTEND em 24 meses de seguimento, ganho similar ao de nosso estudo que foi de +9,8

(±10,9), embora uma comparação direta seja difícil devido as diferenças nas características de base dos pacientes.

Nossos achados vão de encontro aos dados publicados pelo grupo de estudos SMArtCARE [88], que avaliou os efeitos do nusinersena em pacientes com AME do tipo 1 com até 38 meses de seguimento. Nesse estudo de vida real, os maiores ganhos motores foram observados dentro de 14 meses de tratamento. Em nosso estudo, não observamos ganhos de marcos motores nem ganhos significativos de CHOP-INTEND além de 2 anos de tratamento. Em relação a função bulbar, dois pacientes de nossa coorte que ainda apresentavam alguma ingesta oral no primeiro ano de seguimento, perderam essa capacidade no seguimento de longo prazo. Esse dado também sugere o que outros trabalhos tem proposto, de que a função bulbar aparentemente não apresenta resposta equivalente a função motora com o tratamento com nusinersena [88, 89].

Naqueles pacientes com AME de início tardio foi interessante constatar um ganho maior de pontuação na HFMSE nos primeiros dois anos de tratamento, que não se manteve no terceiro e quarto anos de seguimento. Esse dado muito em parte se deve ao grupo de pacientes com deformidade clinicamente significativa de coluna, que apresenta piora motora importante medida pela HFMSE. O outro grupo de pacientes, apresenta ganhos adicionais de pontos na escala ou estabilidade motora. Estabilidade motora após os primeiros anos de tratamento, sem ganhos adicionais é sugerido por outros estudos [90]. Por outro lado, os pacientes podem apresentar melhoras motoras contínuas em outros aspectos, não avaliados pela HFMSE, como é o caso da funcionalidade de MMSS, que pode ser avaliada pela Revised Upper Limb Module (RULM), que não foi utilizada em nosso estudo. Estudo recente de Pechmann et al. (2022), mostrou que pacientes com AME dos tipos 2 e 3 tratados com nusinersena apresentaram ganhos na RULM em até 38 meses de seguimento [91].

Entretando, o achado mais significativo no seguimento de longo prazo foi demonstrar que a escoliose piora num subgrupo de pacientes (em sua maioria AME do tipo 2), e esta piora, além da abordagem cirúrgica, está associada a

uma piora funcional. Como sugerido por Baranello et al. (2021) a escoliose influencia negativamente o desfecho motor e afeta a resposta terapêutica (ou a avaliação da resposta) as novas terapias modificadoras de doença [92]. Portanto a indicação da fusão espinhal deve ser individualizada e levar em conta os riscos e benefícios que trará para o paciente, tendo em vista que recentes revisões mostram que não há evidência de que a correção da escoliose venha trazer melhora da função pulmonar [93], podendo levar ainda a piora funcional motora [94].

6. Conclusões

- O nusinersena se mostrou eficaz em modificar a história natural da AME, e naqueles pacientes não tratados, ocorreu piora clínica e funcional medida pelas escalas motoras em 24 meses de seguimento.
- Nos pacientes com AME do tipo 1, a duração da doença é um preditor chave dos ganhos motores, e uma duração mais longa da doença associada a VMI no início do tratamento leva a um menor efeito de resposta terapêutica.
- Naqueles pacientes com AME dos tipos 2 e 3, o nusinersena demonstrou ser eficaz em 24 meses de acompanhamento e pacientes com menor duração da doença apresentaram melhor resposta ao tratamento. Apesar da melhora funcional, o tratamento com nusinersena não impediu a progressão da escoliose.
- Naqueles pacientes com cirurgia de coluna prévia, o uso de intervenção guiada por imagem foi necessário para administração intratecal. Ambas as intervenções guiadas por imagem (TC e fluoroscopia) pareceram igualmente eficazes.
- O seguimento de pelo menos 4 anos nos pacientes com AME do tipo 1 mostrou estabilidade motora, sem ganhos adicionais após 2 anos de seguimento, e nos pacientes com AME de início tardio ocorreu piora funcional naqueles com deformidade de coluna.

7. Anexos

Anexo A – ESCALA DE CHOP INTEND

The **C**hildren's **H**ospital *of* **P**hiladelphia **In**fant **T**est of **N**euromuscular **D**isorders

CHOP INTEND

Name: _____ Diagnosis:_____ Gestational age: _____weeks

Medical Record Number: _____ Date of Birth: _____ Age_____

Date of Evaluation: ___/___/____ Time of evaluation: _____ Time since last feeding:

Current health: Good health ☐ URI☐ Other illness ☐:_____ Recent surgery ☐:_____

Feeding support: None ☐ Nasogastric Tube ☐ Gastrostomy Tube ☐

Respiratory support: None ☐ BiPAP☐ for ____ hours/day____Time off BiPAP at testing___

	Position	Test Procedure	Graded Response		Score	
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface) Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface) Wrist movement Finger movement No movement of limbs	4 3 2 1 0	L R	Best side: Brazelton State:
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface) Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface) Active gravity eliminated knee movement Ankle movement No movement of limbs	4 3 2 1 0	L R	Best side: Brazelton State:
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant looses grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface) Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface) Maintains grip only with no traction No attempt to maintain grasp	4 3 2 1 0	L R	Best side: Brazelton State:
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine head midline	Visual stimulation is given with toy. ***If head is maintained in midline for 5 seconds:*** Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline Turns head part way back to midline Maintains midline for 5 or more seconds Maintains midline, less than 5 seconds Head falls to side, no attempts to regain midline	4 3 2 1 0	L>R R>L	Best side: Brazelton State:
5 Hipadductors	Supine, no diaper	Hips flexed and adducted Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface Keeps knees off surface of bed 1-5 sec No attempt to maintain knees off surface	4 2 0	L R	Best side: Brazelton State:

Anexo A

6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	**1.** Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and ***pause in this position***. **2.** If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk Pelvis lifted passively off support surface.	4 3 2 1 0	To R To L	Best side: Brazelton State:
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	**1.** Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and ***pause with the shoulders vertical*** allow infant to derotate **2.**if the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll Rolls onto side, leg comes thru and adducts, bringing the pelvis vertical Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	4 3 2 1 0	To R To L	Best side: Brazelton State:
8 Shoulder and elbow flexion And horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arms length at shoulder level (may provide stimulation and ***observe spontaneous movement***)	Clears hand from surface with antigravity arm movement Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement Flexes elbow after arm comes off body Able to get arm off body No attempt	4 3 2 1 0	L R	Best side: Brazelton State:
9 Shoulder flexion & Elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arms length (may provide stimulation and ***observe spontaneous movement***)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees Abducts or flexes shoulder to 30 degrees Any shoulder flexion or abduction Flexes elbow only No attempt to lift arm	4 3 2 1 0	L R	Best side: Brazelton State:
10	Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground	Tickle plantar surface of foot Or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees Extends knee 15 to 45 degrees Any visible knee extension No visible knee extension	4 2 1 0	L R	Best side: Brazelton State:

Anexo A

11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30^0	4		Best side: Brazelton State:
			Any hip flexion or knee flexion	3		
			Ankle dorsiflexion only	2	L	
			No active hip, knee or ankle motion	0	R	
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back). (***may delay scoring a grade of 1 and 4 until end of test***)	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4		Score: Brazelton State:
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3		
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head tipped in up to 30^0 of forward flexion or extension	2		
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1		
			No response, head hangs	0		
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	**Traction response:** pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4		Best side: Brazelton State:
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2		
			No visible contraction	0	L R	
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	**Traction response:** hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45^0, ***to point of nearly lifting head off surface***	Lifts head off bed	4		Score: Brazelton State:
			Visible muscle contraction of SCM	2		
			No muscle contraction	0		
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke along the spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head ***to*** horizontal plane or above	4		Score: Brazelton State:
			Extends head partially, but not to horizontal	2		
			No head extension	0		
16 Spinal Incurvation (Galant)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left throacolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L	Best side: Brazelton State:
			Visible paraspinal muscle contraction	2		
			No response	0	R	
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points):						

Anexo B – ESCALA DE FUNÇÃO MOTORA HFMSE

Revised Hammersmith Scale for SMA (RHS) 17.03.2015

Name **SMA Type** **DOB** **Assessor**

Date of assessment **Albuterol/Salbutamol Y / N** **Date of spinal surgery**

Please circle highest current level of independent mobility:

None **Rolls** **Bottom shuffles** **Crawls** **Walks with KAFO's / AFO's** **Walks with crutches / frame** **Independent walking**

Comment.....

LBC = Limited by contracture *WHO separate scoring at end of RHS

	Test	Instruction	2	1	0	LBC	Comments	RHS Score	HFMSE Score
SITTING	1* **Sitting** Using plinth / floor. *(Back / feet unsupported)*	*Can you sit on the plinth/chair without using your hands for support for a count of 3?*	Sitting unsupported: Ring or 90/90	Maintains seated position via propping with hand/s: Ring or 90/90	Unable to sit		WHO 1* ☐ Long sitting	1*.	
	HFMSE 1 **Plinth/ chair sitting** Can be over the edge of plinth or on plinth / floor. Record the best you see	*Can you sit on the plinth / chair without using your hands for support for a count of 3? (Back unsupported / feet +/- support)*	Able to sit using no hand support for a count of 3 or more	Needs one hand support to maintain balance for a count of 3	Needs two hand support to maintain balance Unable to sit				1.
	HFMSE 2 **Long Sitting** Legs straight = knees maybe flexed, knee caps pointing upwards, ankles <10cm apart	*Can you sit on the floor / plinth without using your hands for support and with your legs straight for a count of 3*	Able to sit on floor / plinth with legs straight without hand support for a count of 3	Able to sit on floor / plinth with legs straight propping with one hand support for a count of 3	Able to long sit using two hands for a count of 3 Or unable to sit with straight legs				2.
	2 **Hands to head in sitting**	*Can you show me how you get your hand/hands to your head?* *(hands touch head above level of ears/eyebrows)*	Able to bring both hands to head at same time – arms free from side without flexing head or trunk	Able to bring one hand to head – arms free from side without flexing head or trunk ☐ R ☐ L	☐ Using compensations – flexing head & trunk or "crawling" hand/s ☐ Unable to bring hand to head		Sitting position described: ☐ 90/90 ☐ Ring ☐ Long	2.	
	HFMSE 3 **One hand to head in sitting** Hand touch head above level of ears	*Can you get one hand to your head without bending your neck*	Able to bring one hand to head. Head and trunk remain stable	Can only bring hand to head by flexing head	Unable to bring hand to head even using head and trunk movement				3.
	HFMSE 4 **Two hands to head in sitting** Hands touch level above ear	*Can you lift both hands up at the same time, to your head, without bending your neck?*	Able to place both hands on head arms free from side. Head and trunk remain stable	Able to place hands on head but only using head flexion or side tilt or crawling hands up or one at a time	Unable to place both hands on head				4.
	3 **Sitting to lying**	*Can you lie down in a controlled/safe way from sitting?*	Able to lie down through side lying or using clothes in a controlled/safe way	Able to lie down by going forwards and rolling sideways, or through prone in a controlled/safe way	Unable or completes in uncontrolled/unsafe way			3.	
	HFMSE 10 **Sitting to Lying**	*Can you lie down in a controlled way from sitting?*	Able to lie down in a controlled fashion through side lying or using clothes	Able to lie down by flopping forwards and rolling sideways	Unable or falls over				10.
SUPINE	4 **Adduction from crook (hook) lying –** supine hips @ 45°, knees @ 90°, feet hip width apart. Passively abduct leg	*Can you bring your leg back to the middle and hold this position for a count of 3?*	Able to adduct to bring 1 leg back to neutral	Holds crook lying position for a count of 3	Unable to maintain/ achieve starting position.		☐ R ☐ L	4.	
	5 **Right hip flexion in supine**	*Can you bring your right knee to your chest? Try to go as far as you can*	Full hip flexion achieved	Initiates right hip and knee flexion (>10% of available range of motion)	Unable		Flexion contracture > 15 ° present? Hip Y☐ N☐ Knee Y☐ N☐	5.	
	HFMSE 21 **Right hip flexion in supine**	*SAME AS ABOVE*	SAME AS ABOVE						21.
	6 **Left hip flexion in supine**	*Can you bring your left knee to your chest? Try to go as far as you can*	Full hip flexion achieved	Initiates left hip and knee flexion (>10% of available range of motion)	Unable		Flexion contracture > 15 ° present? Hip Y☐ N☐ Knee Y☐ N☐	6.	
	HFMSE 22 **Left hip flexion in supine**	*SAME AS ABOVE*	SAME AS ABOVE						22.
	7 **Lifts head from supine**	*Can you lift your head to look at your toes keeping your arms folded for a count of 3?*	Can lift head up through neck flexion and holds for a count of 3	☐ Can lift head with compensatory movements for a count of 3 ☐ Can lift head up momentarily through neck flexion (< a count of 3)	Unable			7.	

Anexo B

	Test	Instruction	2	1	0	L B C	Comments	RHS Score	HFMSE Score
SUPINE	HFMSE 17 Lifts head from supine	SAME AS ABOVE	Head lifted off the surface in mid-line towards chest	Head is lifted but through side flexion or with no neck flexion	Unable				17.
ROLLING	8 Supine to side-lying (end position leading leg ends up on top of other)	Can you roll onto your side? Note: Onto side = shoulders perpendicular to floor, trunk and hips in line with body		Able to roll onto side	Unable to roll onto side in any direction		☐ R ☐ L	8.	
	HFMSE 5 Supine to side-lying	SAME AS ABOVE	Able to ½ roll from supine both ways	Can ½ roll only one way ☐ R ☐ L	Unable to half roll either way				5.
	9 Rolls supine to prone	Can you roll from your back to your tummy? Try not to use your arms	Rolls fully into prone without pulling/ pushing on arms	Rolls fully into prone by pulling/pushing on arms	Unable to roll into prone in any direction. Does not initiate or complete		☐ R ☐ L	9.	
	HFMSE 8 Rolls supine to prone over R	Can you roll from your back to your front in both directions?	Turns to prone with free arms to the right	Turns to prone by pulling/pushing on arms	Unable to turn into prone				8.
	HFMSE 9 Rolls supine to prone over L		Turns to prone with free arms to the left	Turns to prone by pulling/pushing on arms	Unable to turn into prone				9.
PRONE	10 Lifting head from prone	Can you lift your head up keeping your arms by your side for a count of 3	Lifts straight up, arms down by sides for a count of 3	Lifts straight up arms forward for a count of 3	Unable or lifts less than a count of 3			10.	
	HFMSE 12 Lifts head from prone	SAME AS ABOVE	SAME AS ABOVE						12.
	11 Prone; prop on forearms	Can you prop yourself on your forearms with your head up (not holding your head) For a count of 3	Achieves position and holds head up independently for a count of 3	Maintains position with head supported on hands for a count of 3	Unable or holds for less than a count of 3			11.	
	HFMSE 11 Props on forearms	Can you prop yourself on your forearms and hold for a count of 3?	Able to achieve prop on forearms with head up for a count of 3	Holds position for a count of 3 when placed	Unable				11.
	HFMSE 13 Prop on extended arms	Can you prop yourself up with straight arms for a count of 3?	Able to prop on extended arms, head up for a count of 3	Holds position when placed for a count of 3	Unable				13.
	12* Four-point kneeling/ crawling	Can you get onto your hands and knees and then crawl?	Crawls moving all 4 limbs at least 2 times in a row	Achieves four-point kneeling	Unable		WHO 2*	12.	
	HFMSE 15 Four-point kneeling	Can you get onto your hands and knees with your head up and hold for a count of 3?	Achieves four-point kneeling. Head up for a count of 3	Holds position when placed for a count of 3	Unable				15.
	HFMSE 16 Crawling	Can you crawl forwards?	Able to crawl forwards Moves all four points twice or more	Moves all four points only once	Unable				16.
ROLLING	13 Rolls prone to supine	Can you roll from your tummy to your back? Try not to use your arms	Rolls fully into supine without pulling/ pushing on arms	Rolls fully into supine by pulling/pushing on arms	Unable to roll into supine in any direction. Does not initiate or complete		☐ R ☐ L	13.	
	HFMSE 6 Rolls prone to supine over R	Can you roll from your tummy to your back in both directions?	Turns to supine with free arms to the right	Turns to supine using arms to push / pull with	Unable to turn to supine				6.
	HFMSE 7 Rolls prone to supine over L	Can you roll from your tummy to your back in both directions?	Turns to supine with free arms to the left	Turns to supine using arms to push / pull with	Unable to turn to supine				7.
SITTING	14 Lying to sitting	Can you get from lying (supine) to sitting?	Able via supine / side lying using: ☐ 1 hand ☐ 2 hands	Able by using strategies: ☐ Turns into prone or towards floor ☐ Utilises momentum/ pulls on both legs	Unable			14.	
	HFMSE 14 Lying to sitting	Can you get from lying to sitting without rolling to your tummy?	Able by using side lying	Turns into prone or towards floor	Unable				14.
	15 Sit to Stand (Starting in a 90/90 position using a Plinth / Bench / Chair)	Can you stand up from the chair / bench keeping your arms folded if you can?	Able to stand up without using arms (keeping arms folded, feet do not move)	Stands by using strategies: (circle relevant) Uses hands on legs/chair Turns Prone / Widens Base	Unable			15.	

RHS 17.03.2015 with HFMSE Scoring

Page 2 of 5

Anexo B

	Test	Instruction	2	1	0	LBC	Comments	RHS Score	HFMSE Score
STANDING	16* Cruising/ supported stand	*Can you walk holding on around furniture?*	Cruise at least 5 steps around furniture ☐ R ☐ L	Stands supported for a count of 3	Unable to stand supported		WHO 3 & 4*	16*.	
STANDING	HFMSE 18 Supported standing	*Can you stand using one hand for support for a count of 3?*	Can stand using one hand support for a count of 3.	Able to stand with minimal trunk support (not hip) for a count of 3.	Can stand with hand support but needs knee/hip support in addition for a count of 3. Or unable				18.
STANDING	17* Standing	*Can you stand without holding onto anything for the count of 3?*	Stands upright and symmetrically, without compensation for a count of 3	Stands but with some degree of compensation for a count of 3	Cannot stand independently, needs support		WHO 5*	17*.	
STANDING	HFMSE 19 Stand unsupported	*Can you stand without holding on to anything for a count of 3?*	Can stand independently for more than a count of 3	Stands independently for a count of 3	Stands only momentarily (less than a count of 3) Or unable				19.
WALK / RUN	18* Walking	*Can you walk without using any help or aids? Show me*	Takes at least 5 steps unaided	Able to take < 5 steps unaided	Unable		WHO 6*	18*.	
WALK / RUN	HFMSE 20 Stepping	*Can you walk without using any help or aids? Show me*	Able to take more than 4 steps unaided	Able to take 2 – 4 steps unaided	Unable				20.
WALK / RUN	19 Runs 10m	*Can you go as quickly and safely as you can to……(give 10 m marker) "Ready steady GO"*	Can run - both feet off the ground	Speeds up walk but always maintains one foot on the floor	☐ Walks with no extra speed ☐ Only with aids ☐ Unable		TIME:……seconds	19.	
STANDING	20 Squat down and up	*Can you squat down and stand up again? Pretend you are going to sit on a very low seat - only go as far down as you are able to get up from on your own*	Full squat down (without using hands) and up* (with/without using hands) At least 90° achieved at knees/ hips *must be able to get up from final range	Initiates squat in both knees (10° to <90°) with controlled movement +/- using hands on self ☐ Using hands	Unable			20.	
STANDING	HFMSE 28 Squat	*Can you squat? Pretend you are going to sit in a very low seat*	Squats with arms free	Initiates squat (more than 10%) , uses arm support	Unable to initiate				28.
STANDING	21 Stand to sit on floor	*Can you sit on the floor in a controlled/ safe way from standing? Try not to use your arms*	Able to sit down arms free in a controlled manner	Sits on floor using hands on floor/body	☐ Uses furniture ☐ Unable			21.	
STANDING	HFMSE 27 Stand to sit	*Can you sit on the floor in a controlled way? Try not to use your arms.*	Able to sit down with arms free and no collapse	Sits on floor but uses arms or crashes	Unable				27.
MAT/FLOOR	22 High kneeling	*Can you kneel like this (high kneeling) for a count of 10?*	Maintains high kneeling without holding on for a count of 10	Maintains high kneel with one arm support for a count of 10	Unable			22.	
MAT/FLOOR	23 High Kneeling to Right half kneel (Left foot forward) R L	*Can you bring your LEFT leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?*	Able to achieve and maintain position without arm support for a count of 10	Maintains half kneel with one arm support for a count of 10 With: ☐ support ☐ no support	Unable			23.	
MAT/FLOOR	HFMSE 23 High kneeling to Right half kneel	*Can you bring your left leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?*	Arms used for transition, maintains arms free in half kneel for a count of 10	Maintains half kneel with arm support for a count of 10	Unable				25.
MAT/FLOOR	24 High Kneeling to Left half kneel (Right foot forward) L R	*Can you bring your RIGHT leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?*	Able to achieve and maintain position without arm support for a count of 10	Maintains half kneel with one arm support for a count of 10 With: ☐ support ☐ no support	Unable			24.	
MAT/FLOOR	HFMSE 24 High kneeling to Left half kneel	*Can you bring your right leg up so that your foot is flat on the ground without using your arms and hold for a count of 10?*	Arms used for transition, maintains arms free in half kneel for a count of 10	Maintains half kneel with arm support for a count of 10	Unable				24.

RHS 17.03.2015 with HFMSE Scoring

Page 3 of 5

Anexo B

	Test	Instruction	2	1	0	LBC	Comments	RHS Score	HFMSE Score
MAT/FLOOR	25 Rise from floor	*Can you get up from the floor using as little support as possible and as fast as you can?* *Stand up as quickly as possible when the instruction "GO" is given*	Achieves rise from floor without hands (any unsupported method)	Able to get up from floor using hands on floor and/or body	☐ Able to get up from floor using furniture/ assistance ☐ Unable to get up from floor using any method		If uses ½ kneel: ☐ R (L foot forwards) ☐ L (R foot forwards) Further detail: TIME:.....seconds	25.	
	HFMSE 25 High kneeling to stand leading with Left leg (through right half kneel)	*Can you stand up from this position starting with your left leg without using your hands? May need demonstration*	Able with arms free	Able to shift weight off both knees (with or without arm support)	Unable				25.
	HFMSE 26 High kneeling to stand leading with Right leg (through left half kneel)	*Can you stand up from this position starting with your right leg without using your hands? May need demonstration*	Able with arms free	Able to shift weight off both knees (with or without arm support)	Unable				26.
SINGLE LEG STAND	26 Stand on one leg – Right	*Can you stand on your right leg for a count of 3?*	Able to stand in a relaxed manner (no fixation) for a count of 3	Stands but either momentarily or needs a lot of fixation e.g. by knees tightly adducted or other trick	Unable			26.	
	27 Stand on one leg – Left	*Can you stand on your left leg for a count of 3?*	Able to stand in a relaxed manner (no fixation) for a count of 3	Stands but either momentarily or needs a lot of fixation e.g. by knees tightly adducted or other trick	Unable			27.	
	28 Hops – Right	*Can you hop on your right leg?*		Distinct hop: clears forefoot and heel off floor	Unable			28.	
	29 Hops – Left	*Can you hop on your left leg?*		Distinct hop: clears forefoot and heel off floor	Unable			29.	
STAIRS	30 Ascend stairs 4 standard stairs	*Can you walk up the steps?* *If support is needed you may only use one rail (can use two hands to one rail)*	Independently (without support/rail) ascends using alternating pattern	☐ Alternating pattern with one support (one rail/hand on body) ☐ Marking time with/without support	Unable			30.	
	HFMSE 30 Ascends 4 stairs with rail	*Can you walk up the steps? You can use one railing*	Ascends 4 stairs with railing, alternating feet	Ascends 2-4 stairs, one rail, any pattern	Unable to ascend 2 stairs using one rail				30.
	HFMSE 32 Ascends 4 stairs without rail	*Can you walk up the steps? This time try not to use the railing*	Ascends 4 stairs, arms free, alternating feet	Ascends 2-4 stairs, arms free, any pattern	Unable to ascend 2 stairs arms free				32.
	31 Descend stairs 4 standard stairs	*Can you walk down the steps?* *If support is needed you may only use one rail (can use two hands to one rail)*	Independently (without support/rail) descends using alternating pattern	☐ Alternating pattern with one support (one rail/hand on body) ☐ Marking time with/without support	Unable			31.	
	HFMSE 31 Descends 4 stairs with rail	*Can you walk down the steps? You can use one railing*	Descends 4 stairs, with railing, alternating feet	Descends 2-4 stairs, one rail, any pattern	Unable to descend 2 stairs with one rail				31.
	HFMSE 33 Descends 4 stairs without rail	*Can you walk down the steps? This time try not to use the railing*	Descends 4 stairs, arms free, alternating feet	Descends 2-4 stairs, arms free, any pattern	Unable to descend 2 stairs arms free				33.
STEP	32 Climbs box step – Right	*Can you step onto the top of the box using your right leg first?*	Faces forwards, climbs up – no support needed	Goes up sideways or needs support	Unable			32.	
	33 Descends box step – Right	*Can you step down from the box using your right leg first?*	Faces forward, climbs down controlling weight bearing leg. No support needed	Goes down sideways or skips down or needs support	Unable			33.	
	34 Climbs box step – Left	*Can you step onto the top of the box using your left leg first?*	Faces forwards, climbs up – no support needed	Goes up sideways or needs support	Unable			34.	
	35 Descends box step - Left	*Can you step down from the box using your left leg first?*	Faces forward, climbs down controlling weight bearing leg. No support needed	Goes down sideways or skips down or needs support	Unable			35.	

Anexo B

	Test	Instruction	2	1	0	L B C	Comments	RHS Score	HFMSE Score
JUMP	36 Jump forwards 30cm (12")	*Can you jump as far as you can, with both feet, from this line all of the way to the other line?*	Jumps forward and lands with two feet simultaneously moving forward at least 30cm (12")	☐ Jumps with two feet simultaneously but lands one at a time moving forward/up travelling < 30cm (12") ☐ Jumps and lands with two feet simultaneously moving forward < 30cm (12")	Unable to initiate jump			36.	
	HFMSE 29 Jump 12" (30cm) forward	*Can you jump as far as you can, with both feet, from this line all of the way to the other line?*	Jumps at least 12", both feet simultaneously	Jumps between 2- 11", both feet simultaneously	Unable to initiate jump with both feet simultaneously				29.
							Total	/69	HFMS** /40 HFMSE /66

**HFMS score calculated with HFMSE items 1 to 20 only

Anexo C – TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO (PACIENTES ENTRE 08-18 ANOS)

Título da pesquisa: HISTÓRIA NATURAL DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL INFANTIL: ESTUDO CLÍNICO, FUNCIONAL E ELETROFISIOLÓGICO.

Pesquisador principal: Rodrigo de Holanda Mendonça, CRM 141992-SP

Pesquisador orientador: Edmar Zanoteli

Instituição: Divisão de Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

O exame de eletroneuromiografia serve para diferenciar doenças dos nervos, dos músculos e da junção entre eles, além disso, serve para avaliar a progressão de algumas doenças, como a Atrofia Muscular Espinhal (AME). É um exame simples, seguro e existe há mais de 30 anos. Ele possui duração média de 1 hora e meia ao todo e possui basicamente três etapas. A primeira etapa serve para avaliar o funcionamento dos nervos (eletroneuromiografia convencional). A segunda etapa (eletroneuromiografia por agulha) consiste na avaliação do músculo e da contração muscular, por meio da inserção de uma fina agulha em músculos da face, braço e perna, que devem ser contraídos voluntariamente por alguns segundos para que se possa fazer a avaliação eletrônica da sua funcionalidade. Por fim a terceira parte do exame será realizada uma técnica especial para avaliar a progressão da AME – ou seja, a velocidade com que se perde os neurônios motores e consiste basicamente em um conjunto de choques em músculos específicos nos braços e nas pernas, e necessitará de sua colaboração para realizar graus variados de contração muscular.

Apesar de não apresentar risco, existe um certo desconforto relacionado à estimulação nervosa devido à sensação de choque que ela produz. A pele não sofre nenhuma queimadura ou lesão por conta do exame. Quanto às etapas com uso de agulha, essa parte do exame pode causar um certo desconforto relacionado a inserção da agulha nos músculos avaliados, e em alguns pacientes, pode haver formação de pequenas manchas roxas na pele, que devem desaparecer em questão de dias. O examinador usa agulhas finas e avalia o menor numero de músculos possíveis para minimizar o desconforto dos pacientes.

Durante o exame, o paciente deve ficar confortável, em repouso, deitado na

maca, podendo ficar acompanhado de familiares durante todo o tempo. Em caso de necessidade de interrupção, o exame pode ser realizado após a parada sem problemas. Na maioria dos casos, pode ser concluído em uma única visita ao hospital, mas se for necessário pode ser dividido para maior tolerância dos pacientes.

Com essas todas etapas do estudo, conseguimos avaliar se há funcionamento normal ou não dos nervos, músculos e da junção dos nervos e músculos e a progressão de perda dos neurônios motores da medula espinhal que são afetados na AME. A nossa intenção com o trabalho é justamente utilizar os dados da eletroneuromiografia em pacientes com diagnósticos de AME e, através de um técnica nova, avaliar a progressão da doença mesmo antes que a fraqueza muscular se torne grave. Se você acompanha em nosso ambulatório de neurologia e possui o diagnóstico de AME e tem a capacidade de deambular preservada, você será convidado a participar do nosso trabalho. A realização do exame traz o benefício de refinar o diagnóstico da sua doença e ao permitir o uso dos seus dados, permite que possamos pensar em instituir terapias mesmo antes que a fraqueza muscular se instale e se torne grave.

Para avaliar a progressão da doença entretanto, o exame deve ser realizado de maneira seriada. Idealmente você realizará três exames com intervalo médio de 1 ano entre eles. Somente nos primeiro exame você realizará as três etapas, e nos 2 exames subsequentes será realizado somete a terceira etapa do exame, que visa justamente ver o grau de progressão da AME.

Em caso de você tiver menos de 18 anos (menor de idade), esse termo especial conhecido como termo de Assentimento deve ser assinado, o que significa que você concorda em fazer parte de um grupo de crianças e adolescentes para participar de uma pesquisa. Para isso precisamos da autorização e assinatura de seus pais ou de um responsável legal para incluir seu caso no estudo.

Se por algum motivo você ou seu responsável não autorizar o uso dos seus dados no trabalho, não haverá problemas, pois seu tratamento no ambulatório continuará normalmente, sem nenhum prejuízo no seu acompanhamento. Mas caso seja permitido usar os dados do exame no nosso trabalho, você estará ajudando outras pessoas com suspeita de todas essas doenças raras no futuro. Em qualquer etapa da pesquisa, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodrigo de Holanda Mendonça, que pode ser encontrado no telefone(s) (11) 981068588 e no e-mail

holandamendonca28@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "HISTÓRIA NATURAL DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL INFANTIL: ESTUDO CLÍNICO, FUNCIONAL E ELETROFISIOLÓGICO". Eu discuti as informações acima com o pesquisador responsável (Dr Rodrigo de Holanda Mendonça) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

_____

_____

Assinatura do participante
Data__/__/__

Assinatura do responsável legal
Data__/__/__

_____

Assinatura do responsável pelo estudo
Data__/__/__

NOME:.....
..... DOCUMENTO DE IDENTIDADE No : ..... SEXO : .M ( ) F ( )
DATA NASCIMENTO: ...../...../..... TELEFONE: DDD (.....).....

RESPONSÁVEL LEGAL
(menores):.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador
etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ( ) F ( )
DATA NASCIMENTO: ...../...../..... TELEFONE: DDD (.....)

Anexo D – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM AME

AMBULATÓRIO DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA INFANTIL (HC-FMUSP)
GRUPO DE AMIOTROFIA ESPINHAL PROGRESSIVA

1) IDENTIFICAÇÃO: Data:

Nome:
Prontuário: Data de Nascimento: Idade: Sexo: M □ F □
Procedência: Escolaridade: Raça:
Pais ou responsáveis:
Telefone:
E-mail:

2) AEP TIPO:
PRESENÇA DE DELEÇÃO NO SMN1:_____ data
NÚMERO DE CÓPIAS DO SMN2:
IDADE DE INÍCIO:
HIPOTONIA AO NASCIMENTO:
MARCOS MOTORES:
Sustento cefálico ___ meses
Sentou com apoio
Sentou sem apoio
Assumiu ortostase com apoio
Marcha

3)Evolução:

Infecções respiratórias último ano___
Internação recente/último ano____ motivo____
Tratamento com Nusinersena: Sim( ) Não( ) Início Dose
Efeitos colaterais da punção:
Melhora percebida pela família: Motora:_____
Ventilatória:_____ Disfagia:_____ Fala:_____

4)Seguimento multidisciplinar:
Reabilitação (Sim/Não/frequencia):
Órteses:
Ortopedia
Escoliose (Sim/Não/ângulo de Cobb):____
Cirurgia coluna___
Respiratório
Tipo de ventilação (não/não invasiva/invasiva):_____
Tempo do uso de ventilaçãoo (h/dia):_____
Medidas secativas:_____

No aspirações ao dia:_____
Nutrição:____

5)Exame neurológico:
FM:
Tônus:
Trofismo:
Fasciculações em língua:
Poliminimioclonias:
Funcionalidade/ capacidade motora máxima:
Deformidade de coluna:

Função motora	**Sim**	**Não**
1. Eleva a cabeça quando deitado (supino e pronado)	□	□
2. Sustenta a cabeça quando sentado	□	□
3. Rola de trás para frente	□	□
4. Rola de frente para trás	□	□
5. Senta com suporte	□	□
6. Senta quando posicionada, sem suporte	□	□
7. Assume a posição sentada sem ajuda	□	□
8. Tenta engatinhar, arrasta o bumbum	□	□
9. Posiciona-se para engatinhar	□	□
10. Engatinha	□	□
11. Tenta ficar de pé (pull to stand)	□	□
12. Fica de pé quando posicionado, com ajuda	□	□
13. Fica de pé com órteses	□	□
14. Fica em pé sem órteses	□	□
15. Anda com órteses	□	□
16. Anda com ajuda	□	□
17. Anda independentemente	□	□
18. Sobe escadas engatinhando	□	□
19. Sobe escadas apoiando-se no corrimão	□	□
20. Sobe escadas sem apoio ou ajuda	□	□
21. Desce escadas engatinhando	□	□
22. Desce escadas com ajuda do corrimão	□	□
23. Desce sem apoio	□	□
24. Eleva o braço/mão direito acima da cabeça	□	□
25. Eleva o braço/mão esquerdo acima da cabeça	□	□
26. Flete antebraço direito	□	□
27. Flete antebraço esquerdo	□	□
28. Faz extensão do punho esquerdo	□	□
29. Faz extensão do punho direito	□	□
30. Faz flexão do punho esquerdo	□	□
31. Faz flexão do punho direito	□	□

6)EXAMES SUBSIDIÁRIOS

1. CPK:

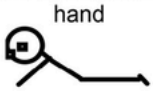
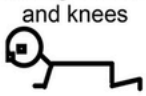
2. ENMG:

3.Biópsia muscular Número: Data:

4.Prova de Função Pulmonar:

5.Polissonografia:

Anexo E – AVALIAÇÃO DE MARCOS MOTORES PELA HINE-2

Head control	Unable to maintain head upright normal up to 3m	Wobbles normal up to 4m	Maintained upright all the time normal from 5m		
Sitting	Cannot sit	With support at hips normal at 4m	Props normal at 6m	Stable sit normal at 7-8m	Pivots (rotates) normal at 9m
Voluntary grasp – note side	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp	
Ability to kick in supine	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertically) normal at 3m	Touches leg normal at 4-5m	Touches toes normal at 5-6m
Rolling	No rolling	Rolling to side (normal at 4m)	Prone to supine (normal at 6 m)	Supine to prone (normal at 6 m)	
Crawling or bottom shuffling	Does not lift head	On elbow (normal at 3 m)	On outstretched hand  (normal at 4m)	Crawling flat on abdomen (normal at 8m)	Crawling on hands and knees  (normal at 10m)
Standing	Does not support weight	Supports weight (normal at 4m)	Stands with support (normal at 7m)	Stands unaided (normal at 12m)	
Walking		Bouncing (normal at 6m)	Cruising (walks holding on) (normal at 12m)	Walking independently (normal by 15m)	

Anexo F – ESCALA DE FUNCIONALIDADE EGEN KLASSIFIKATION (EK)

ANEXO – Escala EK

1. Habilidade para o uso da cadeira de rodas
0. Capaz de usar uma cadeira de rodas manual no plano, progredindo pelo menos 10 metros em menos de um minuto.
1. Capaz de usar uma cadeira de rodas manual no plano, progredindo 10 metros em mais de um minuto.
2. Incapaz de usar uma cadeira de rodas manual, necessitando de uma cadeira de rodas elétrica.
3. Faz uso de uma cadeira elétrica, mas ocasionalmente apresenta dificuldades para realizar curvas.

2. Habilidade de transferência de cadeira de rodas
0. Capaz de sair da cadeira de rodas sem ajuda.
1. Capaz de sair da cadeira de rodas de maneira independente, mas com necessidade de dispositivo auxiliar.
2. Necessita assistência para sair da cadeira de rodas, com ou sem uso de dispositivos auxiliares.
3. Necessita ser levantado com suporte da cabeça quando saindo da cadeira de rodas.

3. Habilidade de permanecer em pé
0. Capaz de manter-se em pé com os joelhos apoiados, assim como quando usando muletas.
1. Capaz de manter-se em pé com joelhos e quadris apoiados, assim como quando utilizando dispositivos auxiliares.
2. Capaz de manter-se em pé com apoio para todo o corpo.
3. Incapaz de ficar em pé; presença de contraturas acentuadas.

4. Habilidade de balançar-se na cadeira de rodas
0. Capaz de assumir sozinho uma posição vertical a partir de uma flexão ventral completa com a ajuda das mãos.
1. Capaz de mover a porção superior do corpo mais do que 30 graus a partir da posição sentada em todas as direções, mas incapaz de assumir sem ajuda a posição vertical a partir de uma flexão ventral completa.
2. Capaz de mover a porção superior do corpo menos de 30 graus de um lado a outro.
3. Incapaz de modificar a posição da parte superior do corpo; não consegue sentar sem o apoio total do tronco e cabeça.

5. Habilidade de movimentação dos braços.
0. Capaz de elevar os braços acima da cabeça com ou sem movimentos compensatórios.
1. Incapaz de levantar os braços acima da cabeça, mas capaz de elevar os antebraços contra a gravidade como, por exemplo, a mão até a boca, com ou sem apoio dos cotovelos.
2. Incapaz de elevar os antebraços contra a gravidade, mas capaz de usar as mãos contra a gravidade quando o antebraço está apoiado.
3. Incapaz de mover as mãos contra a gravidade, mas capaz de usar os dedos.

6. Habilidade de usar as mãos e braços para comer
0. Capaz de cortar a carne em pedaços e comer com colher e garfo. Pode elevar uma tigela cheia (aproximadamente 250 ml) até a boca sem o apoio do cotovelo.
1. Come e bebe com o cotovelo apoiado.
2. Come e bebe com o cotovelo apoiado e com a ajuda da mão oposta com ou sem a utilização de dispositivos auxiliares alimentares.
3. Necessita ser alimentado.

7. Habilidade de virar-se na cama
0. Capaz de virar-se na cama com as roupas de cama.
1. Capaz de virar-se em um divã, mas não na cama.
2. Incapaz de virar-se na cama. Tem que ser virado três vezes ou menos durante a noite.
3. Incapaz de virar-se na cama. Tem que ser virado quatro vezes ou mais durante a noite.

8. Habilidade para tossir
0. Capaz de tossir efetivamente.
1. Tem dificuldade para tossir e algumas vezes necessita de estímulo manual. Capaz de "limpar a garganta".
2. Sempre necessita de ajuda para tossir. Capaz de tossir somente em certas posições.
3. Incapaz de tossir. Necessita de técnicas de sucção e/ou hiperventilação ou ainda com pressão positiva intermitente para manter as vias aéreas limpas.

9. Habilidade para falar
0. Fala poderosa. Capaz de cantar e falar alto.
1. Fala normalmente, mas não consegue elevar a sua voz.
2. Fala com voz baixa e precisa respirar após três a cinco palavras.
3. Fala difícil de ser compreendida a não ser pelos parentes próximos.

10. Bem-estar geral
0. Sem queixas, sente-se bem.
1. Cansa facilmente. Apresenta dificuldades quando repousando em uma cadeira ou na cama.
2. Apresenta perda de peso, perda do apetite. Medo de dormir à noite, dorme mal.
3. Apresenta sintomas adicionais tais como: mudanças de humor, dor de estômago, palpitações, sudorese.

Total: 0-30

8. Referências

1. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995;80(1):155-65.

2. Souza PVS, Pinto WBVR, Ricarte A, Badia BML, Seneor DD, Teixeira DT, Caetano L, Gonçalves EA, Chieia MAT, Farias IB, Bertini E, Oliveira ASB. Perfil clínico e radiológico de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal tipo 4. Eur J Neurol. 14 de outubro de 2020. Doi: 10.1111 / ene.14587. Epub à frente da impressão.

3. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. J Neuromuscul Dis. 2016;3(4):487-95.

4. Mendonça RH, Rocha AJ, Lozano-Arango A, Diaz AB, Castiglioni C, Silva AMS, Reed UC, Kulikowski L, Paramonov I, Cuscó I, Tizzano EF, Zanoteli E. Severe brain involvement in 5q spinal muscular atrophy type 0. Ann Neurol. 2019 Sep;86(3):458-462.

5. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012;20(1):27-32.

6. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. J Neurol. 2017;264(7):1465-73.

7. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26–28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul Disord. 1992;2(5–6):423–8.

8. Parsons DW, McAndrew PE, Iannaccone ST, Mendell JR, Burghes AH, Prior TW. Intragenic telSMN mutations: frequency, distribution, evidence of a founder effect, and modification of the spinal muscular atrophy phenotype by cenSMN copy number. Am J Hum Genet. 1998;63(6):1712-23.

9. Mendonça RH, Matsui Jr C, Polido GJ, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. Neurol Genet 2020;6:e505. doi:10.1212/NXG.0000000000000505.

10. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 May 25;96(11):6307-11.

11. Lefebvre S, Burlet P, Lui Q, et al. Correlation between severity and SMN

protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet. 1997;16(3):265-9.

12. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. Gene Ther. 2017 Sep;24(9):520-526.

13. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. Am J Hum Genet. 1997;60(6):1411-22.

14. Wirth B, Herz M, Wetter A, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. Am J Hum Genet. 1999;64(5):1340-56.

15. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. Am J Med Genet A 2004;130A(3):307-10.

16. Vezain M, Saugier-Veber P, Goina E, et al. A rare SMN2 variant in previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. Hum Mutat. 2010;31(1):E1110-25.

17. Alías L, Bernal S, Barceló MJ, et al. Accuracy of marker analysis, quantitative real-time polymerase chain reaction, and multiple ligation-dependent probe amplification to determine SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy. Genet Test Mol Biomarkers. 2011;15(9):587-94.

18. Wu X, Wang SH, Sun J, Krainer AR, Hua Y, Prior TW. A-44G transition in SMN2 intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet. 2017;26(14):2768-80.

19. Gubitz AK, Feng W, Dreyfuss G. The SMN complex. Exp Cell Res. 2004;296(1):51-6.

20. Feng W, Gubitz AK, Wan L, et al. Gemins modulate the expression and activity of the SMN complex. Hum Mol Genet. 2005;14(12):1605-11.

21. Donlin-Asp PG, Bassell GJ, Rossoll W. A role for the survival of motor neuron protein in mRNP assembly and transport. Curr Opin Neurobiol. 2016;39:53-61.

22. Zerres K, et al. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. Archieves of Neurology. 1995; 52: 518-523.

23. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology 2014; 83:810-817.

24. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol 2017; 82(6):883-891.

25. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 2018; 28:24–28.

26. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscular Disorders. 2010;20(3):155–61.

27. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. J Neurol Sci. 1997 Feb 27;146(1):67-72.

28. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):512-518.

29. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, Riley S, Sanborn E, Irvine C, Martens WB, Annis C, Tawil R, Oskoui M, Darras BT, Finkel RS, De Vivo DC. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. Neuromuscul Disord. 2007 Oct;17(9-10):693-7.

30. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neurology. 2012;79(18):1889–97.

31. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377(18):1723–1732.

32. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2018; 378 (7):625–635.

33. Lee Y, Rio DC. Mechanisms and Regulation of Alternative Pre-mRNA Splicing. Annu Rev Biochem. 2015; 84:291–323.

34. Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, Singh RN. Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron. Mol Cell Biol. 2006; 26:1333–1346.

35. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. Genes Dev. 2010; 24:1634– 1644.

36. Zhou H, Janghra N, Mitrpant C, Dickinson RL, Anthony K, Price L, et al. A

Novel Morpholino Oligomer Targeting ISS-N1 Improves Rescue of Severe Spinal Muscular Atrophy Transgenic Mice. Hum Gene Ther. 2013; 24:331–342.

37. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. Neurology. 2016; 86:890–897.

38. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile- onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016; 388:3017–3026.

39. Reed UC, Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. Arq Neuropsiquiatr 2018; 76(4):265-272.

40. Messina S, Pane M, Sansone V, et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: strengths and pitfalls of a successful experience. Neuromuscul Disord 2017; 27 (12):1084–1086.

41. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89 (9):937–942.

42. Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. J Neuromusc Dis 2018; 5(2):135–143.

43. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. Neurology 2018;91(14):e1312-e1318

44. Pane M, Coratti G, Sansone VA, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. Ann Neurol 2019; 86(3):443–451.

45. Pane M, Palermo C, Messina S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. Neuromuscul Disord 2018; 28(7):582-585.

46. Sansone VA, Pirola A, Albamonte E, et al. Respiratory Needs in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen. J Pediatr 2020; 219:223-228.e4.

47. Montes J, Dunaway Young S, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2019;60(4):409-14. doi: 10.1002/mus.26633

48. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3—a prospective observational study. J Neuromuscul Dis. 2019;6:453–65. doi: 10.3233/JND-190416

49. Jochmann E, Steinbach R, Jochmann T, Chung HY, Rödiger A, Neumann R, et al. Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with Nusinersen. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420907803. doi: 10.1177/1756286420907803

50. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. Muscle Nerve. 2020;61(2):222-6. doi: 10.1002/mus.26769

51. Yeo CJJ, Simeonea SD, Townsenda EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. J Neuromuscul Dis. 2020;7(3):257-68. doi: 10.3233/JND-190453

52. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 2020;19(4):317-25. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5

53. Szabó L, Gergely A, Jakus R, 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;S1090-3798(20)30099-4.

54. Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center. Neurology. 2020;95(4):e413-e416.

55. Rodillo E, Marini ML, Heckmatt JZ, et al. Scoliosis in spinal muscular atrophy: review of 63 cases. J Child Neurol 1989; 4:118–123.

56. Fujak A, Raab W, Schuh A, et al. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. BMC Musculoskelet Disord 2013; 14:283.

57. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018; 28:103–115.

58. Roso V, Bitu Sde O, Zanoteli E, et al. Surgical treatment of scoliosis in spinal muscular atrophy. Arq Neuropsiquiatr 2003; 61(3A):631–638.

59. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11:1756286418803246.

60. Weaver JJ, Natarajan N, Shaw DWW, et al. Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen using cone-beam computed tomography for children with spinal muscular atrophy and extensive surgical instrumentation: early results of technical success and safety. Pediatr Radiol 2018; 48(3):392–397.

61. Geraci AP, Black K, Jin M, et al. Transforaminal lumbar puncture for intrathecal nusinersen administration. Muscle Nerve 2018; 10.1002/mus.26082.

62. Nascene DR, Ozutemiz XC, Estby XH, et al. Transforaminal Lumbar Puncture: An Alternative Technique in Patients with Challenging Access. AJNR Am J Neuroradiol 2018; 39(5):986-991.

63. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients J Neurol 2019; 266(1):183–194.

64. Bortolani S, Stura G, Ventilii G, et al. Intrathecal administration of nusinersen in adult and adolescent patients with spinal muscular atrophy and scoliosis: Transforaminal versus conventional approach Neuromuscul Disord 2019; 29(10):742-746.

65. Jacobson JP, Cristiano BC, Hoss DR, et al. Simple Fluoroscopy-Guided Transforaminal Lumbar Puncture: Safety and Effectiveness of a Coaxial Curved- Needle Technique in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Complex Spines. AJNR Am J Neuroradiol 2020; 41(1):183-188.

66. Cordts I, Lingor P, Friedrich B, et al. Intrathecal nusinersen administration in adult spinal muscular atrophy patients with complex spinal anatomy. Ther Adv Neurol Disord 2020; 13:1756286419887616.

67. Fagoaga J, Girabent-Farres M, Bagur-Calafat C, Steffensen BF. Evolution of functional capacity valued on the Egen Klassifikation scale in individuals affected by spinal muscular atrophy or Duchenne muscular dystrophy in Spanish: longitudinal study of three years. Rev Neurol. 2015;61(8):344-8.

68. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1):84.

69. Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, 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 Jun 12;15(1):148.

70. Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, et al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. Dev Med Child Neurol 2020; 62(3):310-314.

71. Hausmanowa-Petrusewicz I, Zaremba J, Borkowska J, Szirkowiec W. Chronic proximal spinal muscular atrophy of childhood and adolescence: sex influence. J Med Genet 1984; 21(6):447–450.

72. Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. Science 2018; 320 (5875):524–527.

73. Lo Mauro A, Mastella C, Alberti K, et al. Effect of Nusinersen on Respiratory Muscle Function in Different Subtypes of Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(12):1547-1550.

74. Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. Neuromuscul Disord. 2016;26:126-31.

75. 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(21):e2492-e2506.

76. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. PLoS One. 2018;13:e0201004.

77. Vaidya S, Boes S. Measuring quality of life in children with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. Qual Life Res. 2018;27:3087–94.

78. Bielsky AR, Fuhr PG, Parsons JA, Yaster M. A retrospective cohort study of children with spinal muscular atrophy type 2 receiving anesthesia for intrathecal administration of nusinersen. Paediatr Anaesth. 2018;28(12):1105-8.

79. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2016;54(5):836-42.

80. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. Neuromuscul Disord. 2011;21(6):406-12.

81. Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmüller H, et al. Measuring Outcomes in Adults with Spinal Muscular Atrophy - Challenges and Future Directions - Meeting Report. J Neuromuscul Dis. 2020 Jun 12.

82. Labianca L, Weinstein SL. Scoliosis and spinal muscular atrophy in the new world of medical therapy: providing lumbar access for intrathecal treatment in patients previously treated or undergoing spinal instrumentation and fusion. J Pediatr Orthop B 2019; 28(4):393–396.

83. Stolzenberg D, Ahn JJ, Kurd M. Fluoroscopically Guided Lumbar Transforaminal Epidural Steroid Injection: Procedural Technique. Clin Spine Surg 2018; 31(7):297-299.

84. Dietrich TJ, Peterson CK, Zeimpekis KG, et al. Fluoroscopy-guided versus CT-guided Lumbar Steroid Injections: Comparison of Radiation Exposure and Outcomes. Radiology 2019; 290(3):752-759.

85. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, et al. Clinical implication of dosimetry of computed tomography- and fluoroscopy-guided intrathecal therapy with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Front Neurol 2019; 10:1166.

86. Oldenburg D, Guberina N, Stolte B, et al. Radiation exposure of image-guided intrathecal administration of nusinersen to adult patients with spinal muscular atrophy. Neuroradiology 2019; 61(5):565-574.

87. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Catteruccia M, Bruno C, et al; Italian EAP Working Group. Type I SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients. Ann Clin Transl Neurol. 2021 Mar;8(3):548-557.

88. Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Stein S, Vogt S, et al; SMArtCARE study group. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. Brain. 2022 Jul 20:awac252.

89. Weststrate H, Stimpson G, Thomas L, Scoto M, Johnson E, Stewart A, et al; SMA p-FOIS Working Group*. Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. Dev Med Child Neurol. 2022 Jul;64(7):907-914.

90. Fainmesser Y, Drory VE, Ben-Shushan S, Lavon A, Spector L, Abramovich B, Abraham A. Longer-term follow-up of nusinersen efficacy and safety in adult patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neuromuscul Disord. 2022 Jun;32(6):451-459.

91. Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Wenzel F, Stein S, et al; SMArtCARE study group. Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: a prospective 3-years SMArtCARE registry study. Orphanet J Rare Dis. 2022 Oct 23;17(1):384.

92. Baranello G, Gorni K, Daigl M, Kotzeva A, Evans R, Hawkins N, et al. Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. Clin Pharmacol Ther. 2021 Dec;110(6):1435-1454.

93. Alhammoud A, Othman Y, El-Hawary R, Mackenzie WG, Howard JJ. The impact of scoliosis surgery on pulmonary function in spinal muscular atrophy: a systematic review. Spine Deform. 2021 Jul;9(4):913-921.

94. Dunaway Young S, Montes J, Salazar R, Glanzman AM, Pasternak A, Mirek E, Martens W, Finkel RS, Darras BT, De Vivo DC. Scoliosis Surgery Significantly Impacts Motor Abilities in Higher-functioning Individuals with Spinal Muscular Atrophy1. J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):183-192.

Apêndice

Journal of Neuromuscular Diseases 8 (2021) 101–108
DOI 10.3233/JND-200551
IOS Press

Research Report

Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience

Rodrigo H. Mendonça, Graziela J. Polido, Ciro Matsui Jr., André M.S. Silva, Davi J.F. Solla, Umbertina C. Reed and Edmar Zanoteli*
Department of Neurology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

AUTHOR COPY

Abstract.
Background: Spinal muscular atrophy (SMA) is a motor neuron disease associated with progressive muscle weakness and motor disability.
Objective: This study aims to report the evaluation of nusinersen, an antisense oligonucleotide, on motor function in patients with SMA types 2 and 3.
Methods: This single-center retrospective observational study assessed nusinersen therapy outcomes, measured by HSMFSE or CHOP-INTEND scales, in patients with SMA types 2 and 3, compared to untreated patients, for at least 24 months.
Results: A total of 41 patients with SMA types 2 and 3 under nusinersen treatment were included. In 30 treated patients (mean age: 10.6 years; 14 with SMA type 2), the mean change in HFMSE scores was +1.47 points (SD = 0.4) and +1.60 points (SD = 0.6) after 12 and 24 months of treatment, respectively. In contrast, the control group ($N = 37$) (mean age: 10.2 years; 20 with SMA type 2) presented a mean change of −1.71 points (SD = 0.02) and −3.93 points (SD = 0.55) after 12 and 24 months of follow-up, respectively. The most severe patients under nusinersen treatment ($N = 11$) showed a change of +2.37 (SD = 1.13) on the CHOP-INTEND scale after 12 months of follow-up. Disease duration at the beginning of treatment was the main predictor of functional improvement. Despite functional gain and motor stabilization, treatment with nusinersen did not prevent the progression of scoliosis.
Conclusions: Our data provide evidence for the long-term safety and efficacy of nusinersen use in the treatment of later-onset SMA, and patients with shorter disease duration showed better response to treatment.

Keywords: Spinal muscular atrophy, *SMN1*, nusinersen, antisense oligonucleotide, motor neuron disease

INTRODUCTION

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease of the lower motor neurons of the spinal cord and motor nuclei of the brainstem. It leads to axial and proximal limb weakness and is associated with progressive motor function disability, ventilatory insufficiency and spinal deformity. The most common form of SMA is caused by deletions or disease-causing variants in the survival motor neuron 1 (*SMN1*) gene, which segregates as an autosomal recessive trait [1]. Approximately 1 in 11,000 people are affected by the disorder [2].

SMA has been classified into at least four subtypes depending on the patient's age at the disease's onset

*Correspondence to: Edmar Zanoteli, Department of Neurology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5 andar, sala 5084, Cerqueira César, 05403-900, São Paulo, SP, Brazil. Tel.:/Fax: +55 11 26 61 7878; E-mail: Edmar.zanoteli@usp.br.

ISSN 2214-3599/21/$35.00 © 2021 – IOS Press. All rights reserved.

Journal of Neuromuscular Diseases xx (20xx) x–xx
DOI 10.3233/JND-200533
IOS Press

Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen

Rodrigo de Holanda Mendonça, Graziela Jorge Polido, Ciro Matsui Jr, Davi Jorge Fontoura Solla, Umbertina Conti Reed and Edmar Zanoteli*
Department of Neurology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Pre-press 11 January 2021

Corrected Proof

Abstract.
Background: Spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) is a motor neuron disease associated with progressive muscle weakness, ventilatory failure, and reduced survival.
Objective: To report the evaluation of the nusinersen, an antisense oligonucleotide, on the motor function of SMA1.
Methods: This was a longitudinal and observational study to assess the outcomes of nusinersen therapy in SMA1 patients using the HINE-2 and CHOP-INTEND scales.
Results: Twenty-one SMA1 patients (52.4% males) were included; the mean age at first symptoms was 2.7 months (SD = ±1.5), and the mean disease duration at first dose was 34.1 (SD = ± 36.0) months. During posttreatment, the mean gain on the CHOP-INTEND was 4.9, 5.9, 6.6, and 14 points after 6, 12, 18, and 24 months, respectively. Starting medication with a disease duration of less than 12 months and/or without invasive ventilation were predictors of response on CHOP-INTEND. Of the patients, 28.6% acquired a motor milestone or gained at least three points on the HINE-2. The daily time for ventilatory support was reduced after treatment in most of the patients with noninvasive ventilation at baseline. No change in the daytime use of ventilation was observed in most of the patients using invasive ventilation at baseline.
Conclusions: Nusinersen produces improvements in motor and respiratory functions, even in long-term SMA1 patients. However, patients under invasive ventilation at the beginning of the treatment experience little benefit.

Keywords: Spinal muscular atrophy, SMN1, nusinersen, antisense oligonucleotide, motor neuron disease

INTRODUCTION

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease of the lower motor neurons from the spinal cord and motor nuclei of the brainstem, leading to axial and proximal limb weakness associated with ventilatory insufficiency and spinal deformity. The most common form of SMA is caused by deletions or disease-causing variants in the survival motor neuron 1 (*SMN1*) gene, which segregates as an autosomal recessive trait [1]. Around 1 in 11,000 people is affected by the disorder [2]. SMA has been classified into at least three subtypes depending on age at disease onset and the achievement of motor milestones [3]. SMA type 1 (SMA1), or Werdnig-Hoffman disease, is the severe form of the disease, and is characterized by an age at onset of 0–6 months; children are unable to sit unaided and have a median life expectancy of less than 2 years without respiratory support [4, 5].

Several studies have demonstrated a strong inverse correlation between the number of *SMN2* copies and SMA severity [1, 6]. Nusinersen is an antisense oligonucleotide that targets the pre-mRNA of

*Correspondence to: Edmar Zanoteli, Department of Neurology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084, Cerqueira César, Postal code: 05403-900, São Paulo, SP, Brazil. Tel./Fax: +55 11 26 61 7878; E-mail: Edmar.zanoteli@usp.br.

ISSN 2214-3599/21/$35.00 © 2021 – IOS Press. All rights reserved.

Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery

Manejo da administração intratecal de nusinersena em adolescentes e adultos com atrofia muscular espinhal 5q e cirurgia prévia de coluna

Rodrigo de Holanda MENDONÇA[1], Hermann dos Santos FERNANDES[2], Rafael Barbéro Schimmelpfeng PINTO[3], Ciro MATSUI JÚNIOR[1], Graziela Jorge POLIDO[1], André Macedo Serafim da SILVA[1], Luis Fernando GROSSKLAUSS[4], Umbertina Conti REED[1], Edmar ZANOTELI[1]

ABSTRACT

Background: Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease of lower motor neurons associated with frequent occurrence of spinal deformity. Nusinersen is an antisense oligonucleotide that increases SMN protein level and is administrated by frequent intrathecal lumbar injections. Thus, spinal deformities and previous spinal surgery are important challenges for drug delivery in SMA. **Objective:** To report imaging methods used for Nusinersen injection in SMA patients. **Methods:** Nusinersen injection procedures in SMA types 2 and 3 patients who had previous spinal surgery were analyzed retrospectively to describe the imaging and puncture procedures, as well as the occurrence of complications. **Results:** Nine SMA patients (14 to 50 years old) underwent 57 lumbar punctures for nusinersen injection. Six patients had no interlaminar space available; in five of them, a transforaminal approach was used, and another one underwent a surgery to open a posterior bone window for the injections. Transforaminal puncture was performed using CT scan in three cases and fluoroscopy in the other two, with a similar success rate. One patient in the transforaminal group had post-procedure radiculitis, and another one had vagal reaction (hypotension). In three cases, with preserved interlaminar space, injections were performed by posterior interlaminar puncture, and only one adverse event was reported (post-puncture headache). **Conclusion:** In SMA patients with previous spinal surgery, the use of imaging-guided intervention is necessary for administering intrathecal nusinersen. Transforaminal technique is indicated in patients for whom the interlaminar space is not available, and injections should always be guided by either CT or fluoroscopy.

Keywords: Muscular Atrophy, Spinal; Antisense Oligonucleotide; Spinal Puncture; Survival of Motor Neuron 1 Protein; Motor Neuron Disease.

RESUMO

Introdução: A atrofia muscular espinal (AME) é uma desordem neurodegenerativa dos motoneurônios inferiores frequentemente associada à ocorrência de deformidade da coluna vertebral. Nusinersena é um oligonucleotídeo antisense que aumenta os níveis da proteína SMN, sendo administrado através de injeções lombares intratecais frequentes. Assim, deformidades da coluna vertebral e abordagem cirúrgica prévia são desafios importantes para a administração de medicamentos na AME. **Objetivo:** descrever os métodos de imagens utilizados para administração do Nusinersena nos pacientes com AME. **Métodos:** Os procedimentos de administração de nusinersena em pacientes com AME dos tipos 2 e 3 submetidos à cirurgia prévia da coluna foram analisados retrospectivamente para descrever os métodos de imagem e punção, e a ocorrência de complicações. **Resultados:** Nove pacientes com AME (14 a 50 anos) foram submetidos a 57 punções lombares para administração de nusinersena. Seis pacientes tinham enxerto ósseo ou nenhum espaço interlaminar disponível; em cinco deles foi utilizada uma abordagem transforaminal, e outra paciente foi submetida à abertura cirúrgica de janela óssea para as injeções. A punção transforaminal foi realizada usando tomografia computadorizada (TC) em três casos e fluoroscopia nos outros dois, com taxa de

[1]Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, São Paulo SP, Brazil.

[2]Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia, São Paulo SP, Brazil.

[3]Fleury Medicina Saúde, Radiologia Intervencionista, São Paulo SP, Brazil.

[4]Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Neurologia, Divisão Neuromusculares, São Paulo SP, Brazil.

Rodrigo de Holanda MENDONÇA https://orcid.org/0000-0001-7520-3353; Hermann dos Santos FERNANDES https://orcid.org/0000-0001-9298-6118; Rafael Barbéro Schimmelpfeng PINTO https://orcid.org/0000-0001-8203-5685; Ciro MATSUI JÚNIOR https://orcid.org/0000-0002-7304-0279; Graziela Jorge POLIDO https://orcid.org/0000-0002-8748-8509; André Macedo Serafim da SILVA https://orcid.org/0000-0002-5792-5878; Luis Fernando GROSSKLAUSS https://orcid.org/0000-0002-7531-6857; Umbertina Conti REED https://orcid.org/0000-0001-7014-0349; Edmar ZANOTELI https://orcid.org/0000-0002-4991-6760

Correspondence: Rodrigo de Holanda Mendonça; E-mail: rodrigo.holanda@hc.fm.usp.br.

Conflict of interest: RHM and EZ have received financial compensation from Biogen for congress participation and for talks.

Authors' contribution: RHM and HSF: conceptualized the paper, collected data, analyzed data and wrote the initial draft. RBSP, CMJ, GJP, AMSS, LFG and UCR: collected data and reviewed the manuscript for important intellectual content. EZ: conceptualized the paper, wrote and reviewed the manuscript for intellectual content, supervised the study.

Received on May 7, 2020; Received in its final form on June 10, 2020; Accepted on July 5, 2020.

(cc) BY