

EFICÁCIA, SEGURANÇA E ADESÃO DO NUSINERSEN NO TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

EFFICACY, SAFETY AND ADHERENCE OF NUSINERSEN IN THE TREATMENT OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

EFICACIA, SEGURIDAD Y ADHERENCIA DE NUSINERSEN EN EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Giovanna Gomes Vieira¹
Thomas Erik Pissinati Camponêz²
Isabella Melo Fernandes³
Anna Gabriella Azevedo Sagário de Souza⁴
Carlos Alberto Bhering⁵

RESUMO: A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa hereditária de caráter autossômico recessivo, que pode ser subdividida em cinco tipos. Ela causa uma fraqueza muscular grave e atrofia dos músculos esqueléticos, tendo um impacto muito negativo para os seus portadores. O objetivo desta revisão foi analisar o uso do medicamento nusinersen para o tratamento da AME, através da sua eficácia, efeitos adversos e adesão entre os pacientes. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios na plataforma PubMed e BVS, e um total de 26 artigos científicos foram incluídos após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados foi observado que o nusinersen tem um impacto muito positivo na evolução da doença, causando uma melhora clínica na função motora e respiratória, ou então, uma estabilização da evolução. Os efeitos adversos foram mínimos, em sua maioria brandos e relacionados à punção lombar. A adesão do medicamento foi baixa, devido à complexidade do tratamento. Em conclusão, é importante a estimulação do uso do medicamento, visto que ele modifica a história natural da doença, impactando positivamente a vida destes pacientes, reduzindo complicações e evolução desfavorável da doença.

1749

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal. Nusinersen. Tratamento.

¹Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV).

²Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV).

³ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV).

⁴Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV).

⁵ Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV).

ABSTRACT: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an autosomal recessive hereditary neurodegenerative disease, which can be subdivided into five types. It causes severe muscle weakness and atrophy of skeletal muscles, having a very negative impact on its sufferers. The objective of this review was to analyze the use of the drug nusinersen for the treatment of SMA, through its effectiveness, adverse effects and adherence among patients. A search for previous works was carried out on the PubMed and VHL platforms, and a total of 26 scientific articles were included after using the inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, it was observed that nusinersen has a very positive impact on the evolution of the disease, causing a clinical improvement in motor and respiratory function, or a stabilization of the evolution. Adverse effects were minimal, mostly mild and related to the lumbar puncture. Adherence to the medication was low due to the complexity of the treatment. In conclusion, it is important to encourage the use of medication, as it modifies the natural history of the disease, positively impacting the lives of these patients, reducing complications and unfavorable progression of the disease.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy. Nusinersen. Treatment.

RESUMEN: La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria autosómica recesiva, que se puede subdividir en cinco tipos. Provoca debilidad muscular severa y atrofia de los músculos esqueléticos, lo que tiene un impacto muy negativo en quienes lo padecen. El objetivo de esta revisión fue analizar el uso del fármaco nusinersen para el tratamiento de la AME, a través de su efectividad, efectos adversos y adherencia entre los pacientes. Se realizó una búsqueda de trabajos previos en las plataformas PubMed y BVS, y se incluyeron un total de 26 artículos científicos luego de utilizar los criterios de inclusión y exclusión. A través de los estudios analizados se ha observado que nusinersen tiene un impacto muy positivo en la evolución de la enfermedad, provocando una mejoría clínica de la función motora y respiratoria, o una estabilización de la evolución. Los efectos adversos fueron mínimos, en su mayoría leves y relacionados con la punción lumbar. La adherencia a la medicación fue baja debido a la complejidad del tratamiento. En conclusión, es importante incentivar el uso de medicamentos, ya que modifican la historia natural de la enfermedad, impactando positivamente la vida de estos pacientes, reduciendo las complicaciones y la progresión desfavorable de la enfermedad.

1750

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal. Nusinersen. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa hereditária de caráter autossômico recessivo que atinge os neurônios motores inferiores da medula espinhal e do tronco encefálico. Com a degeneração progressiva, tem-se a fraqueza muscular grave e atrofia dos músculos esqueléticos, sendo o agrupamento proximal o mais acometido, mas também os distais e tronco. (Finkel et al., 2023; Günther et al., 2024). Sua incidência em recém

nascidos é cerca de 1:6.000 a 1:10.000 (Huang et al., 2023). Em sua maioria, uma deleção homocigótica do gene *Survival of Motor Neuron 1* (SMN₁) em 5q13 leva à produção insuficiente da proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN). O SMN₁ é responsável pela produção da maior parte de SMN, enquanto o *Survival of Motor Neuron 2* (SMN₂), corresponde à menor parte. Uma mutação pontual na posição 6 do exon 7 leva a um splicing alterado de pré-RNA em SMN₂. A falta do exon 7 resulta em uma proteína SMN₂ truncada que é rapidamente degradada pelo sistema ubiquitina-proteassoma, o que leva à quantidades insuficientes de SMN necessárias para o funcionamento normal do neurônio motor. (Badina et al., 2023; Günther et al., 2024).

A AME pode ser subdividida em cinco tipos considerando a idade de início da doença e gravidade, começando do tipo 0 até o tipo 4. Considerando a AME tipo 0, os sintomas têm início no período pré-natal, sendo manifestada com diminuição dos movimentos fetais, contraturas articulares e defeitos cardíacos, sendo necessário suporte ventilatório ao nascer e tendo expectativa de vida até os 6 meses de idade. Na AME tipo 1, também conhecida como -Doença de Werding-Hoffmann- os pacientes se tornam sintomáticos antes dos 6 meses de idade e não conseguem sentar-se sozinhos, sem suporte. Além disso, se não tiverem ventilação assistida, é esperado que não sobrevivam até os 24 meses. (Badina et al., 2023; Vidovic et al., 2023).

A AME tipo 2, é conhecida como a forma intermediária da doença, os sintomas geralmente aparecem antes dos 18 meses de idade e o paciente apresenta fraqueza progressiva nas pernas proximais, mas podem se sentar sem suporte e sobreviver até a idade adulta. Na AME tipo 3, também conhecida como -Doença de Kugelberg-Welander- o diagnóstico acontece depois dos 18 meses de idade, eles alcançam a capacidade de andar independentemente, porém, a fraqueza muscular acarreta em distúrbios da marcha e, possivelmente, perda da deambulação. Quanto a AME tipo 4, a apresentação dos sintomas ocorre após os 30 anos de idade e raramente há perda da deambulação, mas caso isso aconteça, é esperado após a quinta década de vida. (Badina et al., 2023; Vidovic et al., 2023).

Em 2016, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA o primeiro medicamento para a AME, o Nusinersen. Ele é um oligonucleotídeo antisense administrado intratecalmente que altera o splicing do pré-mRNA do SMN₂, fazendo com que ele seja expressado de maneira completa, e conseqüentemente, leva a produção de quantidades suficientes da proteína SMN necessárias para a sobrevivência dos neurônios motores. (Badina et al., 2023; Finkel et al., 2023). O esquema adotado para sua administração é baseado em quatro doses de carga de 12 mg, ou seja, -3 doses separadas por 2 semanas, e por conseguinte, -uma quarta dose espaçada de 1 mês- seguidas por doses de manutenção a cada 4 meses. Ensaios

clínicos e outros estudos comparados com a história natural da doença apontam uma eficácia significativa, na função motora e qualidade de vida da população com AME, desde recém-nascidos pré sintomáticos até adultos de início tardio. Além disso, o medicamento demonstrou-se extremamente seguro, sem efeitos adversos significativos, mas em sua maioria relacionados com a punção lombar, tais como infecções, vômitos, pneumonia e gastroenterite. (Yang et al., 2023; Finkel et al., 2023).

A avaliação das habilidades motoras é realizada por meio de escalas funcionais adaptadas para as idades dos pacientes portadores de AME. Dentre elas, a escala *Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2* (HINE-2), voltada para pacientes até 39 meses de idade, contendo oito parâmetros de avaliação. Para AME tipo 1, a escala *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) é utilizada entre 3 meses e 21 anos de idade, contendo 16 itens avaliativos e pontuação máxima de 64. Além disso, tem-se a *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE), que foi desenvolvida particularmente para a AME, abrangendo pacientes dos 2 anos de idade até 45 anos, que conta com 66 pontos totais. Além destas, tem-se o *Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy* (RULM), que é voltada para avaliação do membro superior em pacientes com AME ambulatorios e não ambulatorios acima de 2 anos de idade até 52 anos, que soma a pontuação máxima de 37 pontos. (Badina et al., 2023).

1752

No entanto, as escalas motoras que utilizamos são unidimensionais e voltadas para o membro superior (RULM), habilidade motora bruta (HFMSE), e ambulatorial, relacionadas, principalmente, com os agrupamentos musculares proximais, fazendo com que pacientes adultos com fenótipos amplamente variados da AME, haja uma falha na avaliação da função motora. (Günther et al., 2024). Portanto, o objetivo dessa revisão de literatura foi analisar as principais características que determinam a eficácia do tratamento, a incidência de efeitos adversos e estimar a adesão entre os pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. Os dados foram coletados em Base de dados Virtuais. Para tal, utilizou-se o *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia utilizada para a busca de artigos foi realizada considerando "*Spinal Muscular Atrophy*" e "*Nusinersen*", utilizando o operador booleano "AND". E as seguintes fases foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição

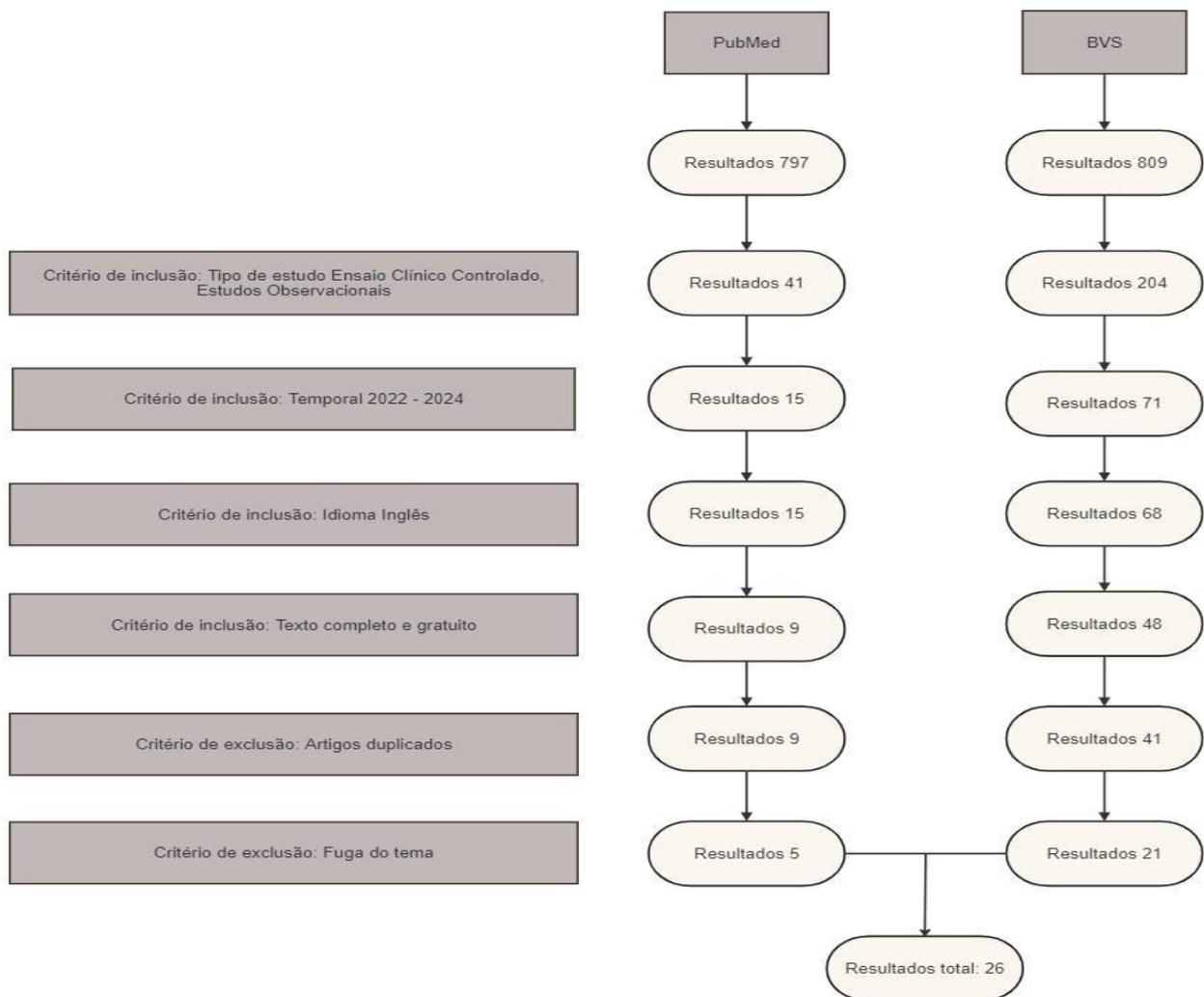
dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.

Foram selecionados para o estudo os artigos cujo os estudos eram do tipo ensaio clínico controlado ou estudos observacionais; artigos publicados nos últimos dois anos (2022-2024); no idioma inglês; e de acesso livre. Foram excluídos artigos que se distanciaram do tema proposto, que relataram o tratamento da atrofia muscular espinhal com outras medicações.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores nas bases selecionadas foram encontrados 1.605 artigos. Sendo 797 do PubMed e 809 do BVS. Foram analisados os resultados e aplicados critérios de inclusão e exclusão, sendo selecionados 5 artigos do Pubmed, e 21 artigos do BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2024).

Foram selecionados 26 artigos, dentre eles 25 estudos observacionais e 1 ensaio clínico controlado (Tabela 1). Dos artigos selecionados, dezenove estudos observaram que o Nusinersen é um medicamento extremamente eficaz e seguro. Destes estudos, foi possível observar que a melhora clínica, motora e estabilização da doença estavam presentes em quase todos os pacientes, tornando o nusinersen um verdadeiro modificador da história natural da doença. Outros dois estudos foram relacionados à melhor forma de realizar a injeção intratecal em pacientes com escoliose grave secundária à AME, utilizando ferramentas como ultrassom e tomografia computadorizada, que garantem maior precisão durante a punção lombar. Além disso, três estudos voltaram-se para os efeitos adversos relacionados ao medicamento, dentre eles, destacam-se os sintomas de infecção, dor de cabeça leve, dor nas costas e náusea, que apesar de aparecerem na maioria dos pacientes, não se mostraram graves, e sim relacionados ao procedimento da punção lombar, não sendo necessário a descontinuação do tratamento. Dois estudos avaliaram a adesão do tratamento pelos pacientes, demonstrando que há uma alta taxa de descontinuação, que pode ser evidenciada pela exigência de injeções intratecais repetidas dentro de um intervalo de tempo específico, alto custo, problemas logísticos relacionados a ida aos locais de aplicação, e por fim, os possíveis efeitos adversos

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
IP et al.	2024	estudo observacional	Pacientes com AME tipo 1 e tipo 2 sintomáticas possuem a maior taxa de evolução da escoliose com o tratamento com nusinersen entre 5 e 11 anos.
Günther et al.	2024	estudo observacional	Adultos com AME tratados com nusinersen tiveram uma estabilização ou melhora da função motora.
Li et al.	2024	estudo observacional	No oeste da China, a pontuação no CHOP INTEND, HFMSE e RULM foram significativamente maiores nos pacientes tratados em comparação com a história natural da doença.
Huang et al.	2024	estudo observacional	Uma abordagem assistida por ultrassom para punção lombar em pacientes com escoliose secundária à AME é tão eficaz quanto a TC.
Finkel et al.	2023	ensaio clínico	A dose dobrada de nusinersen mostrou-se segura e bem tolerada, com efeitos adversos relacionados ao procedimento da punção lombar.
Badina et al.	2023	estudo observacional	Pacientes graves tratados precocemente e com altos níveis de pNFH no LCR demonstraram elevado índice de êxito.
Huang et al.	2023	estudo observacional	Crianças portadoras de AME com escoliose grave, torna-se viável a realização de injeção intratecal de nusinersen sob ultrassom combinado com TC 3D.
Vidovic et al.	2023	estudo observacional	As funções executivas e motoras não se relacionam, portanto, o tratamento com nusinersen não tem ação negativa sobre a cognição.
Pane et al.	2023	estudo observacional	O medicamento mostrou-se seguro e eficaz durante 4 anos, sem deterioração nesse período.
Nuzzo et al.	2023	estudo observacional	Marcadores inflamatórios estão relacionados principalmente à AME grave e sua supressão parcial depois do tratamento com nusinersen.

Yang et al.	2023	estudo observacional	Foi relatado que distúrbios nutricionais são prevalentes nas crianças com AME e os efeitos adversos após tratamento com nusinersen foram relacionados à punção.
Pechmann et al.	2023	estudo observacional	Observou-se estabilização da doença ou ausência de deterioração, juntamente com aumento significativo na distância percorrida pelos pacientes.
Shimizu-Motohashi et al.	2023	estudo observacional	Foi demonstrado que a intensidade de infiltração gordurosa juntamente à gravidade da atrofia do músculo se relacionou com a resposta ao tratamento.
Fox et al.	2023	estudo observacional	O estudo revelou que existe uma baixa adesão ao tratamento, seja devido a necessidade de injeções intratecais repetidas, custo ou a complexidade de viajar para outros locais para receber o medicamento.
Bjelica et al.	2023	estudo observacional	Pacientes ambulatoriais e com fadiga apresentaram melhora surpreendente na função pulmonar durante o tratamento, enquanto pacientes não ambulatoriais e sem fadiga demonstraram requerer maiores avaliações.
Scheijmans et al.	2022	estudo observacional	O tratamento com nusinersen mostrou-se seguro, com efeitos adversos toleráveis e que resultaram em efeitos significativos na vida desses pacientes.
Yae et al.	2022	estudo observacional	A fixação ocular mostrou-se uma forma de avaliação dos movimentos finos de forma eficaz.
Axente et al.	2022	estudo observacional	O PAMC como marcador eletrofisiológico mostrou-se uma ótima forma de avaliar possíveis prognósticos relacionados ao tratamento.
Elman et al.	2022	estudo observacional	Adultos tratados com nusinersen apresentaram baixas taxas de descontinuação.

De Wel et al.	2022	estudo observacional	Houve uma diminuição de YKL-40 no LCR que se relacionou com melhoras clínicas, enquanto o pNfH e CHIT ₁ não tiveram resultados significativos.
Pane et al.	2022	estudo observacional	Melhorias significativas puderam ser observadas com 24 meses de tratamento em pacientes AME tipo 2 e 3 em comparação à 12 meses.
Westrate et al.	2022	estudo observacional	Em pacientes AME tipo 1 tratados com nusinersen foi possível observar uma piora ou falta de melhora na função bulbar.
Vázquez-Costa et al.	2022	estudo observacional	Em adultos, a resposta do tratamento pode ser variável, maiores pontuações basais em escalas motoras foram relacionados com maior resposta.
Tscherter et al.	2022	estudo observacional	O tratamento precoce na AME tipo 1 gera impactos promissores na vida dos pacientes. Na AME tipo 2 e 3 houve uma estabilização ou ganhos de função motora.
Chacko et al.	2022	estudo observacional	O tratamento com o Nusinersen associou-se a um declínio significativo da função pulmonar desses pacientes.
Pechmann et al.	2022	estudo observacional	A introdução do medicamento em pacientes AME tipo 2 ou 3 demonstrou grande melhora ou estabilização da doença, principalmente nos membros superiores.

Fonte: Autores (2024).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que dezenove artigos dentre os selecionados avaliaram a resposta clínica do nusinersen, sendo possível observar, em todos, uma melhora clínica ou estabilização da doença. A avaliação da resposta ao tratamento, pela ausência de biomarcadores de resposta terapêutica na AME, é avaliada por escalas clínicas. (Günther et al., 2024). As melhorias de ≥ 4 pontos no CHOP-INTEND ou ≥ 3 pontos no HMFSE caracterizam

uma resposta positiva ao tratamento. (Scheijmans et al., 2022). Foi possível observar que, pacientes com AME mais branda (AME tipo 3 ambulatorial) apresentaram uma melhora sustentada e clinicamente relevante na função motora, enquanto naqueles mais graves (AME tipo 2 não ambulatoriais), a proporção de melhora clínica relevante é menor, porém, a estabilização dos sintomas é sustentada. (Günther et al., 2024).

As melhorias da função motora são significativas, fazendo com que os pacientes alcancem marcos motores que, quando comparados à história natural da doença, dificilmente são atingidos. Para a avaliação dos marcos motores da Organização Mundial da Saúde (OMS) em crianças com AME após o tratamento com o nusinersen, notou-se uma carência de estudos, o que dificultou a interpretação. (Yang et al., 2023).

Foi possível observar que, o tratamento com o nusinersen não é linear, que apesar de não ter sido descrito nenhum declínio motor, é evidente a melhora mais pronunciada nos primeiros 12 meses de tratamento, seguido por uma estabilização relativa do avanço motor após 30 meses. (Scheijmans et al., 2022). O aumento foi mais pronunciado no HFMSE em pacientes tipo 2, alcançando uma boa resposta após os 12 meses. Em pacientes tipo 3, com a mesma escala avaliativa, as mudanças não foram significativas aos 12 meses, e sim, aos 24 meses. Em pacientes tipo 2 e 3 graves, as mudanças foram menores. No RULM, as melhorias foram menos óbvias, apesar de terem atingido a significância em pacientes tipo 2. (Pane et al., 2022).

Posteriormente, devido a essa estabilização da resposta terapêutica, foi questionado se seria devido a um efeito placebo. Contudo, embora algumas melhorias possam ser explicadas pelo efeito placebo, a literatura evidencia resultados positivos fisiológicos devido ao nusinersen. Isso pode ser salientado por relatórios que demonstram resultados positivos consistentes, seguido da maioria dos pacientes apresentarem melhoras clínicas leves ou notáveis, e por último, uma duração maior do tratamento foi associada a uma maior resposta, dificilmente sendo explicada pelo placebo. (Elman et al., 2022).

O nusinersen demonstrou retardar o declínio respiratório e a redução da necessidade de ventilação assistida permanente, porém, os efeitos respiratórios são menos pronunciados do que os efeitos da função motora. Os pais notaram alterações como voz ou choro mais alto, diminuição do horário das refeições ou melhora da ingestão e menos infecções respiratórias graves. (Scheijmans et al., 2022; Tschertter et al., 2022). No entanto, não obteve melhoras na função bulbar, indicando a persistência de problemas na mastigação, engasgo e falta de inteligibilidade. (Tschertter et al., 2022; Weststrate et al., 2022). Atualmente, há uma falta de medidas de resultados acordadas coletadas sistematicamente da deglutição e função bulbar, o que dificultou a análise. (Badina et al., 2023).

Contudo, a resposta ao nusinersen depende de uma série de fatores, fazendo com que ela varie entre os pacientes. Se encontra fortemente relacionada à idade de início do tratamento, estado nutricional, estado respiratório e pontuações da linha de base, fazendo com que o medicamento seja heterogêneo nas formas de respostas terapêuticas. (Scheijmans et al., 2022).

Quanto aos efeitos adversos, foi demonstrado que sua maioria foi devido ao procedimento da punção lombar, sendo a maior parte leve e transitória, dificilmente permanente, e a minoria necessitando interromper o tratamento. Além disso, foi notório que a incidência de efeitos adversos foi maior e mais grave em pacientes com espinhas complexas. (Vázquez-Costa et al., 2022). Nesses pacientes, a assistência por ultrassom combinado com imagens de tomografia computadorizada (TC) 3D e a sedação apropriada, pode ajudar a reduzir o tempo de punção e melhorar a taxa de sucesso, diminuindo a ocorrência de complicações. (Huang et al., 2023).

Dentre os efeitos colaterais, destacam-se a sua ocorrência após a primeira injeção, sendo os sintomas mais comuns dor de cabeça leve, dor nas costas, náuseas, que caracterizam a síndrome da punção lombar, e sintomas de infecção de vias aéreas superiores. (Huang et al., 2023; Yang et al., 2023). Ademais, os sintomas de hipotensão craniana foram aliviados após gotejamento intravenoso da solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% e foram significativamente menos comuns nas injeções consecutivas, salientando o perfil de segurança favorável do medicamento. (Huang et al., 2023).

Neste estudo constatou-se uma baixa adesão do medicamento pelos pacientes. É necessário a aplicação de seis doses do nusinersen no primeiro ano, e em seguida, três doses todos os anos para o resto da vida. Independentemente do tipo de AME, observou-se que a aderência caiu de 67% em 6 meses para 55% em 2 anos. Essa persistência observada entre 6 meses a 2 anos deveu-se aos intervalos mais longos de administração, fazendo com que não fossem necessárias visitas clínicas frequentes para aplicação. Foi demonstrado que pacientes ≥ 18 anos de idade tiveram maior adesão no primeiro ano de tratamento em relação aos < 18 anos. Contudo, no segundo ano de tratamento, houve uma inversão, de modo que os pacientes < 18 anos de idade tivessem maior aderência do que os ≥ 18 anos. (Fox et al., 2023).

Portanto, essa obrigatoriedade de repetidas idas aos locais de aplicação, seguida de repetidas injeções intratecais em um intervalo de tempo específico, somado aos problemas logísticos, alto custo do medicamento e receio dos eventos adversos, fazem com que muitos pacientes descontinuem o tratamento. (Fox et al., 2023). Em sua maioria, a descontinuação do tratamento ocorreu por conta da preferência do paciente, podendo ser, inclusive, por uma falta de eficácia percebida. No entanto, apesar disso, com a avaliação dos relatórios médicos desses

pacientes, percebeu-se que não havia registro de hospitalizações ou visitas ao pronto socorro durante o tratamento, sugerindo que o motivo principal não tenha sido devido aos efeitos colaterais. (Elman et al., 2022).

Torna-se evidente a importância dos profissionais de saúde em estimular a adesão ao tratamento com o nusinersen. Apesar da sua complexidade, têm uma importância médica e econômica, de modo que, a não adesão ao tratamento esteja relacionado à um aumento da frequência de comorbidades relacionadas à AME, aliada à uma maior utilização de recursos de cuidados de saúde e custos adicionais. (Fox et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do nusinersen para o tratamento da AME mostrou-se como um grande modificador da história natural da doença, fazendo com que pacientes com AME de diferentes tipos tenham uma melhora clínica ou estabilização da doença. Os avanços foram observados principalmente na função motora, sendo menos percebida na função respiratória, e não havendo melhora na função bulbar. Quanto aos efeitos adversos, foram em sua maioria relacionados à punção lombar, sendo em sua maioria toleráveis e mais frequentes em pacientes com espinhas complexas, se mostrando como um medicamento seguro. Devido à uma multiplicidade de fatores, a adesão do nusinersen foi baixa, salientando a importância do profissional de saúde em conscientizar os pacientes sobre as consequências da não adesão ao tratamento.

1760

REFERÊNCIAS

AXENTE, M. et al. Clinical and electrophysiological changes in pediatric spinal muscular atrophy after 2 years of nusinersen treatment. *Pharmaceutics*, 2022; 14(10): 2074.

BADINA, M. et al. Changes in pNFH levels in cerebrospinal fluid and motor evolution after the loading dose with nusinersen in different types of spinal muscular atrophy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2023; 59(7):1244.

BJELICA, B. et al. An observational cohort study on pulmonary function in adult patients with 5q-spinal muscular atrophy under nusinersen therapy. *Journal of neurology*, 2023; 270(7): 3616-3622.

CHACKO, A. et al. Effect of nusinersen on respiratory function in paediatric spinal muscular atrophy types 1-3. *Thorax*, 2022; 77(1): 40-46.

DE WEL, B. et al. Biochemical and clinical biomarkers in adult SMA 3-4 patients treated with nusinersen for 22 months. *Annals of clinical and translational neurology*, 2022; 9(8): 1241-1251.

ELMAN, L. et al. Real-world adherence to nusinersen in adults with spinal muscular atrophy in the US: A multi-site chart review study. *Journal of neuromuscular diseases*, 2022; 9(5): 655-660.

FINKEL, R. S. et al. DEVOTE study exploring higher dose of nusinersen in spinal muscular atrophy: Study design and part A results. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2023; 10(5): 813.

FOX, D. et al. Adherence and persistence to nusinersen for spinal muscular atrophy: A US claims-based analysis. *Advances in therapy*, 2023; 40(3): 903-919.

GÜNTHER, R. et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *The Lancet regional health. Europe*, 2024; 39: 100862.

HUANG, C. et al. A horizontal and perpendicular interlaminar approach for intrathecal nusinersen injection in patients with spinal muscular atrophy and scoliosis: an observational study. *Orphanet journal of rare diseases*, 2024; 19(1): 268.

HUANG, J. et al. Feasibility analysis of intrathecal administration strategy of nusinersen based on Cobb angle in children with spinal muscular atrophy. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2023; 46: 55-60.

IP, H. N. H. et al. Treatment of symptomatic spinal muscular atrophy with nusinersen: A prospective longitudinal study on scoliosis progression. *Journal of neuromuscular diseases*, 2024; 11(2): 349-359.

LI, D. et al. Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children with spinal muscular atrophy in China. *Brain and behavior*, 2024; 14(7): 3630.

NUZZO, T. et al. Nusinersen mitigates neuroinflammation in severe spinal muscular atrophy patients. *Communications medicine*, 2023; 3(1): 28.

PANE, M. et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Annals of clinical and translational neurology*, 2022; 9(3): 404-409.

PANE, M. et al. Type I spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: 4-year follow-up of motor, respiratory and bulbar function. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 2023; 30(6): 1755-1763.

PECHMANN, A. et al. 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 journal of rare diseases*, 2022; 17(1): 384.

PECHMANN, A. et al. Improvements in walking distance during nusinersen treatment – A prospective 3-year SMARtCARE registry study. *Journal of neuromuscular diseases*, 2023; 10(1): 29-40.

SCHEIJMANS, F. E. V. et al. Population-based assessment of nusinersen efficacy in children with spinal muscular atrophy: a 3-year follow-up study. *Brain communications*, 2022; 4(6): fcac269.

SHIMIZU-MOTOHASHI, Y. et al. Muscle impairment in MRI affect variability in treatment response to nusinersen in patients with spinal muscular atrophy type 2 and 3: A retrospective cohort study. *Brain & development*, 2023; 45(3): 161-170.

TSCHERTER, A. et al. Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland. *Neuromuscular disorders: NMD*, 2022; 32(5): 399-409.

VÁZQUEZ-COSTA, J. F. et al. Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. *Eur J Neurol*, 2022; 29(11): 3337-3346.

VIDOVIC, M. et al. Cognitive performance of adult patients with SMA before and after treatment initiation with nusinersen. *BMC neurology*, 2023; 23(1): 216.

WESTSTRATE, H. et al. Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Developmental medicine and child neurology*, 2022; 64(7): 907-914.

YAE, Y. et al. Exploratory evaluation of an eye-tracking system in patients with advanced spinal muscular atrophy type I receiving nusinersen. *Frontiers in neurology*, 2022; 13: 918255.

YANG, H. et al. Assessment of motor function and nutritional status in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen after loading period in Western China: a retrospective study. *BMC neurology*, 2023; 23(1): 35.