

História natural da atrofia muscular espinhal: padrão de sobrevivência

Natural history of spinal muscular atrophy: survival pattern

DOI:10.34117/bjdv8n7-089

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Tiago Vieira Fernandes

Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação
Instituição: Fundação Pio XII, Hospital de Amor, Araguaína - TO
Endereço: Av. Barcelona s/n, Setor Lago Azul 4, CEP: 77822-432
E-mail: tiago.vieirafernandes@hotmail.com

Rodrigo Parente Medeiros

Mestrado
Instituição: Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER)
Endereço: Av. Ver. José Monteiro, 1655, Setor Negrão de Lima, Goiânia – GO, CEP: 74653-230
E-mail: parente82@gmail.com

Leandro Monteiro Maemura

Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação
Instituição: Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER)
Endereço: Av. Ver. José Monteiro, 1655, Setor Negrão de Lima, Goiânia – GO, CEP: 74653-230
E-mail: leandro_maemura@hotmail.com

Marsani Rocha Batista

Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação
Instituição: Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER)
Endereço: Av. Ver. José Monteiro, 1655, Setor Negrão de Lima, Goiânia – GO, CEP: 74653-230
E-mail: sanibatista@hotmail.com

Joenice de Almeida Ferreira Matos

Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação
Instituição: Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER)
Endereço: Av. Ver. José Monteiro, 1655, Setor Negrão de Lima, Goiânia – GO, CEP: 74653-230
E-mail: joeniceaf1502@hotmail.com

Raissa Freitas de Paula Oliveira

Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação

Instituição: Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo
(CRER)Endereço: Av. Ver. José Monteiro, 1655, Setor Negrão de Lima, Goiânia – GO,
CEP: 74653-230

E-mail: raissaf.med@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar o padrão de sobrevivência de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME). *Método:* Estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo de pacientes acometidos por AME. Feita avaliação de evolução das funções motoras dos pacientes pela análise dos prontuários e questionário clínico aplicado. *Resultado:* Foram incluídos no estudo 58 casos. Estes foram classificados como AME tipo I, tipo II, tipo IIIa e tipo IIIb. Em nossa amostra, 16,7% dos pacientes com AME tipo I, 10% dos AME tipo II e 5,9% dos AME tipo IIIa morreram. A idade média das mortes ocorridas foi de 4,14 anos, sendo de 1,25 anos para o tipo I e 3,6 anos para o tipo II. O único óbito em paciente tipo IIIa ocorreu aos 11 anos de idade. Dos sobreviventes, 35,8% estavam fazendo tratamento com a medicação Nusinersen. Nenhum dos 5 pacientes que morreram haviam feito uso de qualquer terapia modificadora. *Conclusão:* É importante avaliar o padrão de sobrevivência dos nossos pacientes com AME a fim de otimizar a alocação de recursos e planejamento de serviços de reabilitação.

Palavras-chave: atrofia muscular espinhal, padrão de sobrevivência, terapia modificadora da doença, reabilitação.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the survival pattern of patients with spinal muscular atrophy (SMA). *Method:* Quantitative, descriptive and retrospective study of patients with SMA. The evolution of the motor functions of the patients was evaluated by analyzing the medical records and the clinical questionnaire applied. *Result:* Fifty-eight cases were included in the study. These were classified as SMA type I, type II, type IIIa and type IIIb. In our sample, 16.7% of patients with SMA type I, 10% of SMA type II and 5.9% of SMA type IIIa died. The mean age of the deaths was 4.14 years, being 1.25 years for type I and 3.6 years for type II. The only death in a type IIIa patient occurred at 11 years of age. Of the survivors, 35.8% were being treated with Nusinersen medication. None of the 5 patients who died had been on any modifying therapy. *Conclusion:* It is important to evaluate the survival pattern of our SMA patients in order to optimize resource allocation and rehabilitation service planning.

Keywords: spinal muscular atrophy, survival pattern, disease modifying therapy, rehabilitation.

1 INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular caracterizada por fraqueza e atrofia muscular progressiva, resultante do acometimento de células no corno anterior da medula espinhal e nos núcleos motores do tronco cerebral (PRIOR;

LEACH; FINANGER, 2020). É uma patologia autossômica recessiva do neurônio motor, provocada por uma deleção homozigótica do gene do neurônio motor de sobrevivência (SMN1) no cromossomo 5q13. (MERCURI et al., 2018)

O início dos sintomas pode ocorrer desde antes do nascimento até a vida adulta e inclui variados fenótipos (PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020). Em 1992, na Reunião Internacional do Consórcio de AME, além da publicação dos critérios diagnósticos, foi apresentada uma classificação que considerava a idade de início dos sintomas e o curso da doença, incluindo o desenvolvimento motor e a idade de morte para os tipos I, II e III (MUNSAT; DAVIES, 1992). Devido às limitações para definir precisamente as idades de início e morte em combinação com os marcos motores, um sistema de classificação modificado, baseado principalmente no melhor marco motor alcançado foi sugerido: tipo I) Incapazes de sentar; tipo II) Capazes de sentar, mas não andar; tipo III) Capaz de andar – subtipo a) Início antes de 3 anos e subtipo b) Início 3-30 anos; tipo IV) Início após 30 anos. (ZERRES et al., 1997; ZERRES; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 1995).

Apesar dos sistemas de classificação serem úteis para o prognóstico, sabe-se que, nas últimas décadas, com os avanços na assistência médica, com antibióticos eficazes para pneumonias recorrentes, suporte ventilatório, da alimentação enteral e com os novos tratamentos a sobrevida está melhorando e a história natural da doença está mudando (MERCURI et al., 2018; PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020). Por muito tempo, os estudos se concentraram na expectativa de vida. (PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020).

Nusinersen é um medicamento oligonucleotídeo antisense projetado para alterar o splicing do pré-mRNA SMN2 e, assim, aumentar a quantidade de proteína do neurônio motor de sobrevivência funcional (SMN).(DARRAS et al., 2019; MERCURI et al., 2018a).

De acordo com a proposta da Organização Mundial de Saúde da Classificação Internacional de Deficiências e Incapacidades, o tipo e a quantidade de assistência que uma criança com determinada deficiência necessita para realizar suas atividades de vida diária, deve ser medida para melhor alocação de recursos, planejamento de serviços de reabilitação e educação.(OMS, 1980). Desta maneira o objetivo deste estudo será avaliar a probabilidade de sobrevivência com, 1, 2, 4, 10, 20 e 40 anos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo da análise de prontuários de pacientes acometidos por AME. O projeto foi aprovado pelo Conselho de

Ética em Pesquisa do CRER e pela Plataforma Brasil, sob o parecer número 4.419.297 e CAAE 36813220.8.0000.0023.

Foram selecionados prontuários de pacientes do Centro Estadual de Reabilitação Dr. Henrique Santillo (CRER), em Goiânia-Goiás, através da pesquisa de atendimentos realizados desde 2003, com os seguintes CID-10: G12.0 (Atrofia muscular espinhal tipo 1); G12.1 (Outras atrofia muscular espinhal hereditária); G12.8 (Outras atrofia muscular espinhal e síndromes musculares); G12.9 (Atrofia muscular espinhal não especificada). Dos 416 atendimentos realizados no período com os códigos citados, foram retiradas as repetições e revisados todos os 118 prontuários selecionados. Dentre eles, 70 foram incluídos por apresentar em seus relatórios médicos a descrição do diagnóstico de AME, feito a partir da história clínica e eletromiografia e/ou estudos genéticos moleculares. Devido alguns prontuários não apresentarem todas as informações necessárias para a pesquisa, foram realizadas ligações telefônicas para aplicar um questionário clínico previamente estruturado, sendo que para isso foi solicitada a autorização do paciente ou seu responsável. Nenhum dos contatados se recusou a participar, porém 12 indivíduos, cujos prontuários estavam incompletos, não atenderam o contato telefônico, e foram, portanto, excluídos da pesquisa. A amostra final foi de 58 pacientes.

Os relatórios médicos e o questionário clínico aplicado forneceram informações detalhadas sobre cada paciente. Foram avaliados dados demográficos e clínicos, incluindo: idade; sexo; idade de início da doença; melhor função motora alcançada; status de deambulação e a idade de perda; uso de terapia modificadora de doença e idade de início; e, em caso de óbito, a idade em que ocorreu e a causa.

A evolução e as funções motoras foram definidas conforme a seguir: (1) A idade de início da doença foi definida como a idade em que as primeiras alterações eram óbvias nos prontuários médicos ou nos relatos dos pais e/ou pacientes, sendo descritas como os primeiros sinais de fraqueza, por exemplo, atraso no desenvolvimento motor ou perda de funções motoras. Como pode existir viés de memória por se tratar de um transtorno crônico, tentamos priorizar as informações dos prontuários médicos em detrimento das respostas dadas ao questionário. (2) A capacidade de sentar foi considerada quando um paciente conseguia manter na posição sentada sem apoio, com firmeza e com uma postura reta costas. (3) A capacidade de andar foi considerada quando um paciente conseguia andar com ou sem ajuda. (4) A idade de perda da deambulação foi definida como a

incapacidade de caminhar mesmo com meios auxiliares de marcha e/ou momento em que os pacientes começaram a usar uma cadeira de rodas para as atividades ao ar livre. (5)

Neste estudo, adotamos os critérios de Zerres e Rudnik-Schöneborn, 1995 e Zerres et al., 1997 para classificação dos pacientes, sendo: tipo I) Incapazes de sentar; tipo II) Capazes de sentar, mas não andar; tipo III) Capaz de andar – subtipo a) Início antes de 3 anos e subtipo b) Início 3-30 anos; tipo IV) Início após 30 anos.

Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS, (26,0). A normalidade dos dados foi testada por meio do Teste de Shapiro-Wilk. A caracterização do perfil da amostra foi feita por meio de frequência absoluta (n), frequência relativa (%) para as variáveis categóricas; média e desvio padrão para as variáveis contínuas. A comparação do perfil da amostra com a classificação, a deambulação e óbito foi testada aplicando-se os testes do Qui-Quadrado de Pearson/Posthoc, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis/Nemenyi. As curvas de sobrevida foram realizadas em função da idade de início dos sintomas, da classificação e realização do tratamento modificador por meio do teste de Log Rank (Mantel-Cox). Uma correlação de Spearman foi realizada entre a idade de início do sintomas e a idade de perda da deambulação. Em todas as análises o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

3 RESULTADOS

O sexo, a idade de início dos sintomas, a classificação e a condição atual dos 58 pacientes com AME estão resumidos na Tabela 1. Destes, 20,7%, 34,5%, 29,3% e 15,5% foram classificados como AME tipo I, tipo II, tipo IIIa e tipo IIIb, respectivamente.

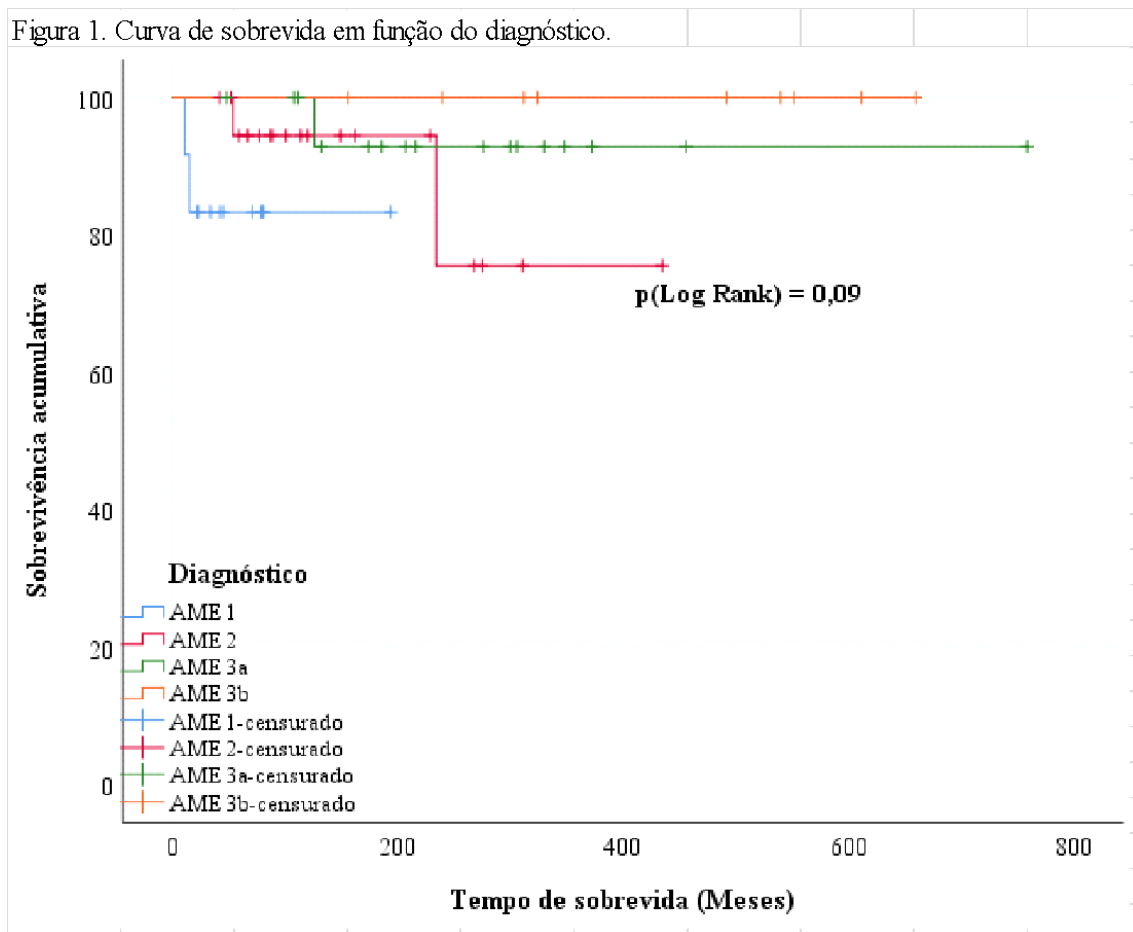
Tabela 1. Caracterização dos pacientes com AME

	Classificação AME			
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIa	Tipo IIIb
<i>n</i>	12	20	17	9
Sexo				
Feminino	4	13	12	2
Masculino	8	7	5	7
Óbito				
Não	10	18	16	9
Sim	2	2	1	0
Deambulação				
Nunca andou	12	20	0	0
Parou de andar	0	0	13	5
Ainda anda	0	0	4	4
Início dos sintomas (Meses) Média ± Desvio padrão	2,7 ± 1,7	7,5 ± 4,6	18,1 ± 6,4	101,3 ± 30,1

Em nossa amostra, 16,7% dos pacientes com AME tipo I, 10% dos AME tipo II e 5,9% dos AME tipo IIIa morreram. A causa de morte em todos foi insuficiência respiratória. Não houve nenhum óbito nos pacientes com AME tipo IIIb. A idade média das mortes ocorridas foi de 4,14 anos, sendo de 1,25 anos para o tipo I e 3,6 anos para o tipo II. O único óbito em paciente tipo IIIa ocorreu aos 11 anos de idade. As probabilidades de sobrevivência após o início dos sintomas de pacientes com os tipos I a III estão listadas na tabela 2 e expressas como uma curva de sobrevida na Figura 1.

Tipo	Idade em anos, %					
	1	2	4	10	20	40
AME I	91	83	83	-	-	-
AME II	100	100	95	75	75	-
AME IIIa	100	100	100	93	93	93
AME IIIb	100	100	100	100	100	100

Figura 1. Curva de sobrevida em função do diagnóstico.

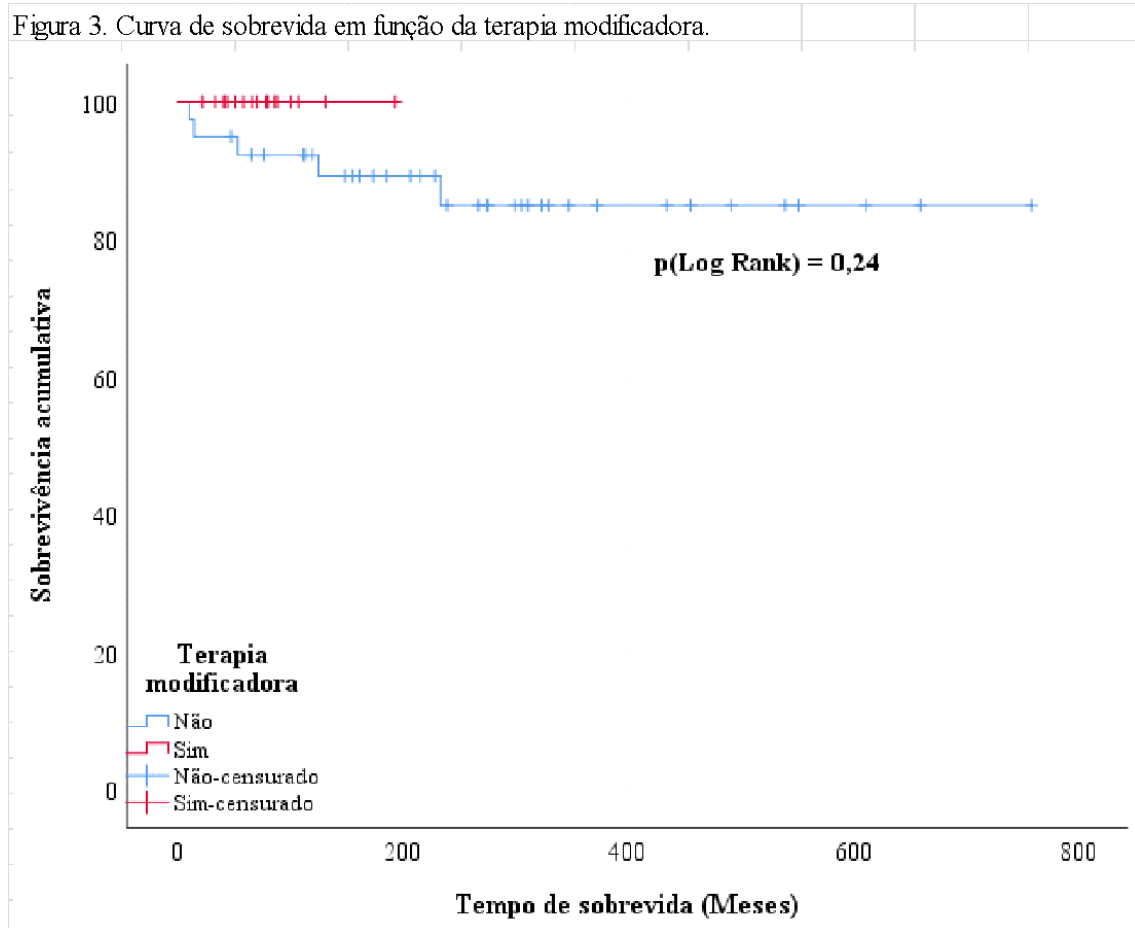


Dos sobreviventes, 35,8% estavam fazendo tratamento com a medicação Nusinersen. Nenhum dos 5 pacientes que morreram haviam feito uso de qualquer terapia modificadora. A tabela 3 detalha o perfil dos pacientes tratados e a figura 3 a curva de sobrevida em função do uso da medicação.

Tabela 3. Caracterização dos pacientes com AME em uso de terapia modificadora

n (%)	Classificação AME				p
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIa	Tipo IIIb	
Terapia modificadora					
Não	2 (16,7)	13 (65,0)	15 (88,2)	9 (100,0)	0,001*
Sim	10 (83,3)	7 (35,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	
<i>Média ± Desvio padrão</i>					
Idade que iniciou a terapia modificadora (meses)	40,1 ± 27,7	60,3 ± 19,3	120,0 ± 17,0	na	

*Qui-quadrado de *Pearson* ; n = frequência absoluta; % = frequência relativa; na = não se aplica



4 DISCUSSÃO

Na literatura encontramos 3 estudos que avaliaram a história natural de pacientes com AME. Zerres e colegas relataram 445 e 569 casos de AME nesses estudos publicados em 1995 e 1997, respectivamente e Chung relataram 83 casos de AME em seu estudo

publicado em 2004. (CHUNG; WONG; IP, 2004; ZERRES et al., 1997; ZERRES; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 1995).

Nossa amostra de 58 pacientes contempla o perfil de AME atendidos no CRER. Nos estudos o padrão de sobrevivência dos pacientes com AME tipo III não diverge significativamente da população normal. (CHUNG; WONG; IP, 2004; ZERRES; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 1995). De 26 pacientes, apenas 1 (3,8%) evoluiu para óbito aos 11 anos de idade tendo como causa relatada do óbito insuficiência respiratória em vigência de infecção pulmonar.. No estudo de Zerres e colegas, de 329 pacientes com essa classificação, 10 (3%) morreram (ZERRES et al., 1997) apresentando melhor sobrevida em nossos pacientes.

As probabilidades de sobrevivência em 1, 2, 4, 10, 20 e 40 anos foram de 91%, 83%, 83%, 0%, 0% e 0% respectivamente, em pacientes com AME tipo I, 100%, 100%, 95% e 75%, 75% e 0% respectivamente, para pacientes do tipo II, 100%, 100%, 100% e 93%, 93% e 93% respectivamente, para pacientes com tipo IIIa e 100%, 100%, 100% e 100%, 100% e 100% respectivamente, para pacientes com tipo IIIb.

Melhor sobrevida é observada em nossos pacientes com 1, 2 e 4 anos, com AME tipo I. Essa diferença não se manteve à medida que o tempo de sobrevida foi estendido. Para o tipo IIIa os resultados com 10, 20 e 40 anos mostraram 7% menos probabilidade de sobrevivência. Para o tipo II os resultados foram semelhantes. (CHUNG; WONG; IP, 2004; ZERRES; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 1995).

Em nosso estudo, 10 de 12 pacientes com AME tipo I, 7 de 20 com AME tipo II e 2 de 17 com AME IIIa estavam em uso de terapia modificadora, enquanto nenhuma informação foi fornecida pelos estudos de Zerres e Chung para comparação.

Existem semelhanças do presente estudo e a literatura porém há também limitações do trabalho. A amostra pequena comparado com outros estudos, por se tratar de um único hospital e a ausência de ensaios clínicos em uso de terapia modificadora da doença por um longo período e por pacientes adultos com AME, pelo fato da terapia ter sido aprovada em 2017. (HAGENACKER et al., 2020; WALTER et al., 2019).

5 CONCLUSÃO

À frente do que discutimos, exaltamos a importância do estudo para avaliar o padrão de sobrevivência dos nossos pacientes com AME a fim de otimizar a alocação de recursos, planejamento de serviços de reabilitação e educação e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

HAGENACKER, T. ET AL. NUSINERSEN IN ADULTS WITH 5Q SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A NON-INTERVENTIONAL, MULTICENTRE, OBSERVATIONAL COHORT STUDY. THE LANCET NEUROLOGY, v. 19, N. 4, P. 317–325, 2020.

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF IMPAIRMENTS, DISABILITIES, AND HANDICAPS: A MANUAL OF CLASSIFICATION RELATING TO THE CONSEQUENCES OF DISEASES. GENEVA, SWITZERLAND: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 1980

MERCURI, E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 2, p. 103–115, 2018.

MUNSAT, T. L.; DAVIES, K. E. International SMA Consortium Meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). **Neuromuscular Disorders**, v. 2, n. 5–6, p. 423–428, 1992.

PRIOR, T. W.; LEACH, M. E.; FINANGER, E. Spinal Muscular Atrophy. **GeneReviews**, p. 1–30, 2020.

ZERRES, K. et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 146, n. 1, p. 67–72, 1997.

ZERRES, K.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, S. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. **Neurology**, v. 52, p. 318–523, 1995.

WALTER, M. C. et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 6, n. 4, p. 453–465, 2019.