

Manejo anestésico na administração de nusinersena em um paciente com Doença de Dubowitz (Atrofia Muscular Espinhal tipo II): Um estudo de caso

Anesthetic management in the administration of nusinersene in a patient with Dubowitz Disease (Spinal Muscular Atrophy type II): A case study

Ribeiro AS¹, Silva CR²

Ribeiro AS, Silva CR. Manejo anestésico na administração de nusinersena em um paciente com Doença de Dubowitz (Atrofia Muscular Espinhal tipo II): Um estudo de caso. *Anesthetic management in the administration of nusinersene in a patient with Dubowitz Disease (Spinal Muscular Atrophy type II): A case study*. Rev HUGV (Manaus). 2023 dez-jan; v22. 12819. DOI:10.60104/revhugv12819

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma condição autossômica recessiva causada pela deficiência na produção da proteína *survival of motor neuron* (SMN), responsável pela inibição de processos apoptóticos nos neurônios motores da medula espinhal. A deficiência gera paralisia e fraqueza muscular de forma progressiva, proximal e simétrica, levando a complicações principalmente respiratórias e motoras. A anestesia em pacientes com AME pode ser uma tarefa desafiadora devido ao acometimento de múltiplos sistemas orgânicos que podem trazer repercussões significativas para a realização do procedimento. A nusinersena é uma medicação desenvolvida recentemente para aumentar a produção da proteína SMN, sendo indicado o suporte hospitalar para a aplicação intratecal. O estudo de caso, consubstanciado a partir da indicação terapêutica de nusinersena em um paciente com diagnóstico de AME tipo III, descreve os principais tópicos relevantes à anestesia do portador da doença. O manejo anestésico dos pacientes com AME é seguro, desde que se tenha um conhecimento significativo das formas da doença e respectivas repercussões clínicas. Por este motivo, torna-se necessário um acompanhamento multidisciplinar, com a presença de um médico anestesiológico na equipe de cuidados, juntamente aos demais especialistas.

Palavras-chave: atrofia muscular espinhal; anestesia; relato de caso; punção lombar.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an autosomal recessive condition caused by a deficiency in the production of the survival of motor neuron (SMN) protein, responsible for inhibiting apoptotic processes in spinal cord motor neurons. The deficiency generates paralysis and muscle weakness in a progressive, proximal, and symmetrical manner, leading to mainly respiratory and motor complications. Anesthesia in patients with SMA can be a challenging task due to the involvement of multiple organ systems that can have significant repercussions for the procedure. Nusinersen is a medication recently developed to increase the production of the SMN protein, and hospital support is recommended for intrathecal application. The case study, based on the therapeutic indication of nusinersen in a patient diagnosed with SMA type III, describes the main topics relevant to anesthesia for patients with the disease. The anesthetic management of patients with SMA is safe if there is significant knowledge of the forms of the disease and its clinical repercussions. For this reason, multidisciplinary monitoring is necessary, with the presence of an anesthesiologist in the care team, along with other specialists.

Keywords: muscular spinal atrophy; anesthesia; case report; subdural puncture.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma condição autossômica recessiva causada pela deficiência da proteína *survival of motor neuron* (SMN), codificada por dois genes que expressam a mesma proteína em quantidades diferentes (gene SMN1 e SMN2). A proteína SMN inibe processos de apoptose dos neurônios motores da medula espinhal (neurônios do corno anterior da medula), e sua deficiência, causada por alterações principalmente na estrutura do gene SMN1, gera paralisia e fraqueza muscular de forma progressiva, proximal e simétrica¹.

Com uma incidência de aproximadamente 1 a cada 10.000 nascimentos, a doença apresenta classificação em 5 tipos clínicos (0, I, II, III, IV), sendo o tipo 0 com maior acometimento, ocorrendo na forma intrauterina, normalmente levando a óbito no período fetal ou neonatal. O tipo IV, ainda que possa incidir em qualquer idade, é denominado de forma adulta por ocorrer mais tardiamente e cursa com um quadro de menor gravidade. Os tipos I, II e III também são conhecidos como síndrome de Werdnig-Hoffmann, doença de Dubowitz (que não apresenta relação com a Síndrome de Dubowitz) e síndrome de Kugelberg-Werlander, respectivamente².

Devido a degeneração neuronal motora que afeta diversos sistemas, disfunções como atrofia muscular, paraplegia, alterações de motilidade gastrointestinal e insuficiência respiratória, dentre outras, podem acometer os pacientes portadores de AME¹. A redução da sobrevida está relacionada à precocidade dos sintomas, gravidade da doença e ausência de suporte adequado. O diagnóstico das alterações ocorre através de avaliação genética e análise molecular associada a estudos eletromiográficos, fazendo diagnóstico diferencial com as distrofias musculares da infância.

Atualmente, existem três medicamentos aprovadas no *Federal Drug Administration* (FDA), agência norte-americana que regula as medicações para o tratamento da AME: nusinersena (SPINRAZA®), de aplicação intratecal; onasemnogene abeparvovec (ZOLGESMA®), de aplicação

¹ Médico Anestesiológico, Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM)

² Médica Anestesiológica. Mestre em Cirurgia, Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM)

intravenosa; e ridisplan (EVRISDY®) administrado como solução oral³.

A portaria de incorporação da nusinersena no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil é recente, assinada em abril de 2019 (Portaria 1.297 do Ministério da Saúde), com a incorporação de tecnologias em saúde de elevado valor de mercado, a fim de oferecer acesso ao medicamento Spinraza (Nusinersena) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME 5q) tipos II e III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A nusinersena atua como uma enzima que aumenta a produção da proteína SMN, através da correção do *splicing* (processo que ocorre durante a transformação da informação contida no DNA em proteína) do gene SMN2, inibindo a apoptose e, conseqüentemente, reduzindo a perda das células nervosas motoras do corno anterior da medula, melhorando a força e o tônus muscular. O gene SMN2 também tem a capacidade de sintetizar a proteína SMN, mas em quantidades menores, responsável pela existência de quadros mais brandos da doença, comumente os tipos clínicos III e IV. A ausência de expressão total do gene SMN 1 e SMN 2 gera o fenótipo 0, de alta letalidade⁴.

Devido o fato de a medicação ser administrada por via intratecal, é indicado o suporte hospitalar para a prevenção de complicações clínicas durante o procedimento, pois os pacientes apresentam uma diversidade significativa de alterações fisiológicas. Por este motivo, torna-se necessário um acompanhamento multidisciplinar, com a presença de um médico anesthesiologista na equipe de cuidados, juntamente aos demais especialistas.

METODOS

Trata-se de um relato de caso realizado no Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), que foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Getúlio Vargas (CEP/HUGV/UFAM), CAAE: 70417023.2.0000.9167, com aprovação em 14 de julho de 2023. O estudo do caso foi baseado no protocolo de administração do medicamento em paciente com diagnóstico de AME, seguindo o tratamento previamente estabelecido pelo serviço de neurologia do HUGV/UFAM.

Relato de caso

O paciente descrito no caso é um jovem de 23 anos, estudante universitário, com diagnóstico de AME tipo II, em acompanhamento multidisciplinar coordenado pelo serviço de neurologia do HUGV/UFAM, e indicação de administração intratecal de nusinersena. Não faz uso de suporte ventilatório domiciliar, apesar de apresentar uma espirometria prévia com distúrbio restritivo grave, referindo prática regular de atividades como fisioterapia e natação. Foi submetido a uma abordagem cirúrgica prévia para artrodese de coluna toracolombar T2-L3 sem intercorrências.

Na avaliação pré-anestésica, o paciente se apresentava orientado, cooperativo, eupneico, com deformidade importante em coluna toracolombar, redução da força muscular em membros superiores, paraplegia, emagrecimento acentuado, com IMC=18 (peso=45kg). Ao

exame de vias aéreas superiores foi constatado Mallampati II com abertura bucal satisfatória, entretanto apresentava uma limitação moderada de extensão cervical, caracterizando uma via aérea difícil.

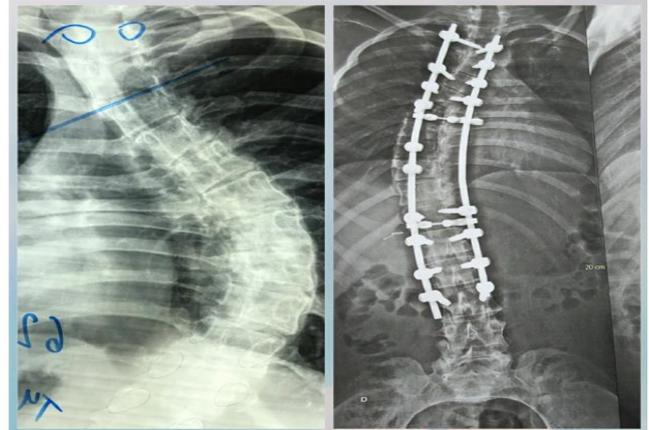


Figura 1. Exames de Raio-x (antes da fixação por artrodese toracolombar) e Tomografia Computadorizada (após a artrodese toracolombar).

A radiografia panorâmica de coluna toracolombar apontavam escoliose severa, com importante desvio de traqueia à direita, comprovada pela tomografia computadorizada de controle após a fixação por artrodese toracolombar em T2-L3 (Figura 1). A presença do material de órtese utilizado na fixação da artrodese torna-se fator de dificuldade na abordagem anestésica para o acesso do espaço subaracnóideo, causando redução no espaço intervertebral, com risco de a agulha ficar presa ou quebrar durante a técnica de punção lombar.

O paciente foi orientado em relação ao jejum, com tempo mínimo de 8 horas, a fim de evitar o risco de broncoaspiração. Foram solicitados os exames de rotina, como hemograma completo, avaliação da coagulação com dosagem de TP (tempo de protrombina), TTPA (tempo de tromboplastina ativada) e função renal (ureia e creatinina), os quais se encontravam dentro da normalidade.

Todas as sessões de aplicação da medicação foram realizadas no centro cirúrgico, com técnica de punção lombar sob leve sedação, com o intuito de evitar depressão respiratória, sendo utilizado midazolam (1mg) e fentanil (50 ucg) endovenoso, em doses incrementais. Apesar do distúrbio respiratório restritivo grave, não foi necessário suporte ventilatório avançado, com manutenção do fluxo de oxigênio 2L/min em cateter nasal.

Os procedimentos foram realizados por punção no espaço intervertebral L4-L5 baseado nos exames de imagem. O paciente permaneceu posicionado em decúbito lateral direito em todas as sessões, utilizando a cicatriz cirúrgica da artrodese como marco anatômico adicional para guiar a punção. A sedação foi importante devido o conforto e boa aceitação do paciente à técnica proposta. Utilizou-se lidocaína para anestesia local, sendo necessário geralmente mais de uma tentativa de punção para abordagem do espaço subaracnóideo. Inicialmente foi utilizada a agulha de Quincke 27 G para a realização dos procedimentos, substituída por uma agulha de maior calibre (26 G) por dificuldades técnicas.

O protocolo da medicação prevê a lenta aspiração de 5,0 ml de líquido cefalorraquidiano (LCR), seguida pela administração de nusinersena em um intervalo de 5 minutos (1,0 ml/min), com a aplicação da dose preconizada de 12mg (5ml). O paciente permanecia em decúbito dorsal horizontal e era mantido em observação na sala de recuperação pós-anestésica por um período de aproximadamente 02 horas após a punção.

Durante as duas primeiras sessões a aspiração de LCR foi realizada de forma rápida, o que pode ter ocasionado cefaleia com características pós-punção, cursando com dor frontal, fotofobia e piora na posição sentada. O quadro iniciou uma hora após a realização do procedimento, de intensidade moderada, com duração de aproximadamente 24 horas, cedendo com o repouso e administração de analgésicos. Não foi necessária a indicação de *blood patch* ou bloqueio esfenopalatino para reduzir os sintomas, e a resolução do quadro foi espontânea. A queixa não foi referida nas sessões seguintes, onde a aspiração do LCR foi realizada em um intervalo de 1ml/minuto.

O paciente foi liberado da sala de recuperação pós-anestésica com a orientação de manter o repouso relativo nas 24 horas seguintes. Em nenhum momento da realização da terapêutica o paciente apresentou descompensação clínica, como hipoxemia, alterações de pressão sistêmica ou de eletrocardiografia.

DISCUSSÃO

A avaliação pré-anestésica deve levar em consideração o tipo clínico da AME, uma vez que a evolução do paciente altera o quadro e o prognóstico da doença. Em pacientes com início precoce da patologia, como AME tipos I e II, é comum haver desvio de traqueia gerado pela escoliose acentuada. Na AME tipo III e IV, devido à incidência tardia das manifestações clínicas que incidem após o estabelecimento da mecânica respiratória, tal fato não é observado, apesar da possibilidade de complicações devido a cronicidade da doença ⁵.

As alterações nas vias respiratórias podem se manifestar na forma de uma via aérea difícil (VAD), portanto a presença do instrumental adequado, familiaridade em algoritmos de VAD e habilidade na obtenção de via aérea cirúrgica devem ser considerados ^{6,7}, sendo desejável uma equipe com experiência na abordagem de vias aéreas ⁸. A radiografia e a tomografia de tórax podem evidenciar o desvio de traqueia e possíveis estenoses causadas por intervenções prévias nas vias aéreas, como intubação prolongada ⁹.

A presença de distúrbios respiratórios é um fator de complicação para o procedimento anestésico, e os pacientes portadores de AME são mais propensos a evoluir para falência respiratória, assim como infecções pulmonares de repetição, que causam complicações como atelectasias e bronquiectasias ⁵. É de se esperar que pacientes submetidos a fisioterapia respiratória e motora prévia apresentem melhor preparo para qualquer tipo de procedimento que envolva sedação ou anestesia geral ¹.

O trato gastrointestinal pode ser afetado de diversas maneiras, visto que a AME está relacionada à redução da velocidade do trânsito intestinal, sendo comum

queixas de constipação, refluxo gastroesofágico e vômitos, o que ocasiona um risco maior de broncoaspiração durante uma abordagem das vias aéreas ^{2,10}. O tempo de jejum recomendado antes de procedimentos anestésicos já demonstrou não ser completamente confiável, principalmente em pacientes com trânsito intestinal lento ¹¹. Pacientes com déficit nutricional avançado podem apresentar carência de vitaminas e de ferro, portanto, a presença de plaquetopenia sempre deve ser investigada, enfatizando a importância da avaliação pré-anestésica para a realização do procedimento da punção lombar ².

A orientação por imagem facilita o sucesso da punção lombar em pacientes com anatomia alterada, desde que a equipe tenha experiência prévia com a realização de imagiologia para guiar as punções. A radiografia simples é um exame importante, uma vez que pode ser realizada *in loco* e de maneira rápida, o que facilita a cooperação dos pacientes. A utilização da tomografia, previamente ao procedimento, é bastante útil para a avaliação de alterações anatômicas, assim como a utilização da ultrassonografia para guiar o agulhamento nos procedimentos de punção lombar. É importante lembrar que pacientes com escoliose severa muitas vezes são portadores de artrodese que podem dificultar o posicionamento ideal da agulha da punção, e a tomografia pode ser realizada *in loco*, através de um trabalho em equipe com a radiologia intervencionista (Figura 2) ¹².

Um estudo realizado na Turquia (2020) elaborou um *guideline* para a avaliação de exames de imagem, baseado no tratamento de pacientes submetidos a aplicação da nusinersena. O estudo concluiu que nos procedimentos guiados por imagem houve maior taxa de sucesso na realização da punção lombar, sendo indicado o uso do cateter de Ommaya como uma possível via para a administração da nusinersena, porém com pequena casuística ¹³.

Cabe salientar que, mesmo com o auxílio da imagiologia, existem pacientes que são considerados impossíveis de serem abordados com a punção lombar mediana. Em situações como essa, a via paramediana é uma opção viável, quando a via mediana impõe dificuldades na realização ¹⁴.

A utilização da via transforaminal faz parte da realidade de alguns centros mais desenvolvidos no Brasil, sendo realizada pela equipe de neurocirurgia, em conjunto com a radiologia intervencionista. Por fim, existe a opção da realização de um orifício para a aplicação da medicação, procedimento também realizado pela neurocirurgia, caso a equipe não tenha sucesso utilizando métodos menos invasivos ¹⁵.

Em relação ao tipo de anestesia indicada para a administração da nusinersena, não há uma modalidade preponderante a ser utilizada. Já foram realizados procedimentos com sedação leve, moderada, profunda e até anestesia geral, mesmo para a realização de uma punção lombar, o que depende das características do paciente e da experiência da equipe que está conduzindo o caso ¹⁶.

Os pacientes acamados têm restrições com o uso de medicamentos como a succinilcolina (bloqueador neuromuscular despolarizante) durante o procedimento da intubação, devido ao risco de hipercalemia transitória. Em pacientes com fraqueza ligamentar e muscular, a realização de movimentos bruscos para posicionamento da cabeça

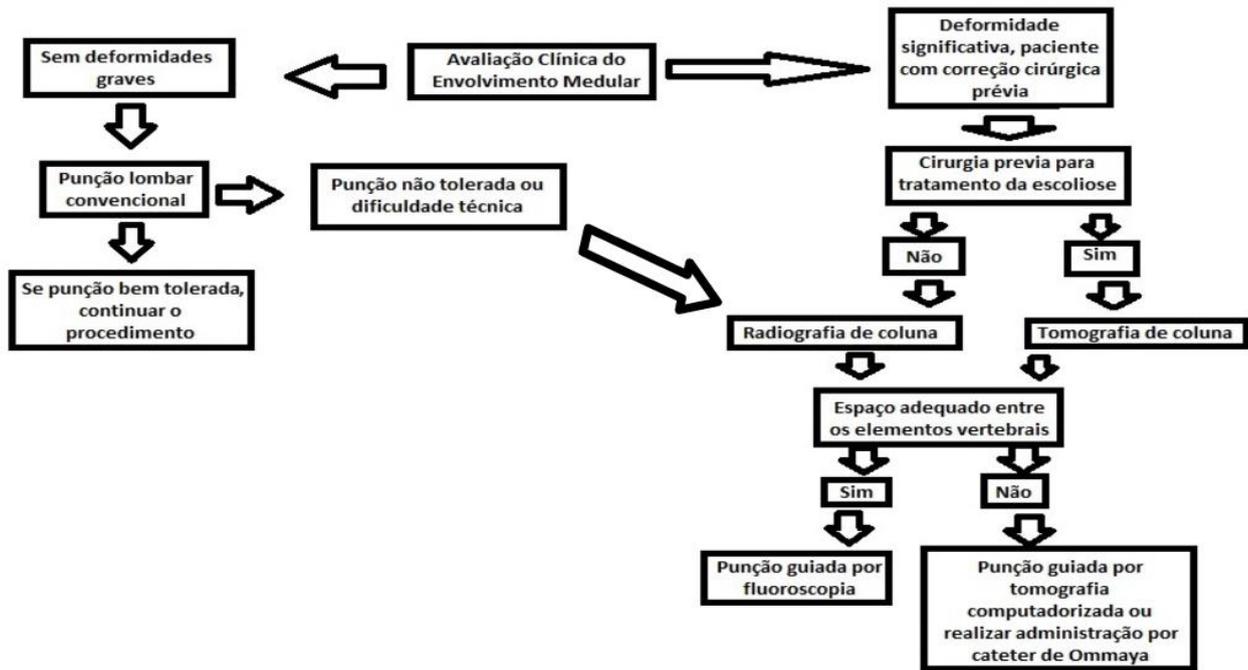


Figura 2. Fluxograma de abordagem do paciente com AME para realização de punção lombar, Özütemiz et al. (2020) ¹²

durante o procedimento de intubação pode gerar risco adicional de fraturas, principalmente naqueles com sarcopenia e déficit de vitamina D, como nas formas graves de AME ². A fisioterapia direcionada pode reduzir as contraturas durante o posicionamento do paciente na mesa cirúrgica ¹.

As três medicações atualmente aprovadas pelo FDA para o tratamento dos pacientes com AME ainda são de uso recente para que se tenha resultado quanto à sobrevida dos portadores. O que se concluiu, a partir de avaliações dos pacientes em sistemas de pontuação baseados em marcos neuromotores, foi uma melhoria da mecânica respiratória, o que é um benefício importante, pois as complicações respiratórias são as principais causas de mortalidade nos pacientes com AME.

A nusinersena apresenta administração bem tolerada, desde que se entenda que a avaliação pré-anestésica bem realizada e direcionada para um paciente portador de AME é o divisor de águas para o sucesso do procedimento cirúrgico. Como efeitos colaterais mais notáveis, o medicamento pode ocasionar plaquetopenia e alterações leves de escórias nitrogenadas, reforçando a necessidade de avaliação prévia da coagulação e da função renal antes da realização da administração.

Com o desenvolvimento de medicações específicas para o tratamento da AME, especialistas de outras áreas, incluindo a anestesiologia, passaram a ter maior contato com os portadores da patologia. Além das terapias medicamentosas, é importante salientar que o portador de AME se beneficia de acompanhamento multidisciplinar, envolvendo terapias nutricional, pulmonar e ortopédica,

dentre outras, otimizando o paciente para qualquer tipo de procedimento cirúrgico.

Com a melhoria do tratamento clínico, é esperado que condições cirúrgicas vistas mais frequentemente em pacientes em idade adulta passem a incidir também em pacientes pediátricos, uma vez que se espera o aumento da expectativa de vida nos portadores da patologia. É de extrema importância que o médico anestesiologista tome conhecimento de todas as peculiaridades que a doença pode trazer para realizar com segurança o ato anestésico.

CONCLUSÃO

A realização de procedimentos anestésicos em pacientes com atrofia muscular espinhal requer uma compreensão significativa das alterações fisiológicas decorrentes da patologia. O estudo do caso destacou a importância da avaliação pré-anestésica e preparo do instrumental adequado para lidar com as intercorrências.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor, responsável pela submissão do manuscrito, juntamente com o coautor declaram não possuir conflito de interesses de ordem pessoal, comercial, acadêmica, política ou financeiro no manuscrito.

AGRADECIMENTOS

A equipe da pesquisa agradece o apoio do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), principalmente aos funcionários do Setor de Farmácia e Centro Cirúrgico da instituição. E, especialmente, o consentimento do paciente e

familiares que permitiram a divulgação do relato de caso a fim de beneficiar os demais pacientes com diagnóstico de AME que necessitem de acompanhamento por especialistas na rede de saúde pública e privada.

REFERÊNCIAS

1. 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; Feb;28(2):103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
2. Deguise MO, Chehade L, Kothary R. Metabolic dysfunction in spinal muscular atrophy. *Int J Mol Sci.* 2021 May 31;22(11):5913. <https://doi.org/10.3390/ijms22115913>.
3. Day JW, Howell K, Place A, et al. Advances, and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022. Nov 3;22(1):632. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>
4. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand?. *International Journal of Molecular Science.* 2020;21(9):3297. <https://doi.org/10.3390/ijms21093297>.
5. LoMauro A, Aliverti A, Mastella C, Arnoldi MT, Banfi P, Baranello G. Spontaneous breathing pattern as respiratory functional outcome in children with spinal muscular atrophy (SMA). *PLoS One.* 2016 Nov 7;11(11):e0165818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165818>
6. American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology.* 2022; 136; 31-81. Disponível em: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/136/1/31/117915/2022-American-Society-of-Anesthesiologists>.
7. Koers L, Janjatovic D, Stevens MF et al. The emergency pediatric surgical airway: a systematic review. *Eur J Anaesthesiol;* 2018 Aug;35(8):558-565. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000813>
8. Klučka J, Štourač P, Štoudek R et al. Controversies in pediatric perioperative airways. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:368761. <https://doi.org/10.1155/2015/368761>
9. Carsetti A, Sorbello M, Adrario E, et al. Airway ultrasound as predictor of difficult direct laryngoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2022; Apr 1;134(4). 740-750. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005839>
10. Van der Heul AMB, Wijngaarde CA, Wadman RI, Asselman F, Van den Aardweg MTA, Bartels B, et al. Bulbar problems self-reported by children and adults with spinal muscular atrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019; 6; 361–368. <https://doi.org/10.3233/JND-190379>
11. Bertoli S, De Amicis R, Mastella C, et al. Spinal muscular atrophy types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clin. Nutr.* 2017; 36; 1674–1680. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.020>
12. Özütemiz C, Karachunski P, Nascene DR. Nusinersen injections in adults and children with spinal muscular atrophy: a single-center experience. *Diagn Interv Radiol.* 2020; Nov; 26(6); 596-602. <https://doi.org/10.5152/dir.2020.19607>
13. Papaliagkas V, Foroglou N, Toullos P, Moschou M, Gavriilaki M, Notas K, et al. Intrathecal administration of nusinersen using the Ommaya reservoir in an adult with 5q-related spinal muscular atrophy type 1 and severe spinal deformity. *Case Rep Neurol.* 2021; Oct 26; 13(3);710-715. <https://doi.org/10.1159/000519831>
14. Iwayama H, Wakao N, Kurahashi H, et al. Administration of nusinersen via paramedian approach for spinal muscular atrophy. *Brain Dev.* 2021 Jan; 43(1); 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.07.014>
15. Mendonça RH, Fernandes HDS, Pinto RBS, et al. Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Feb. 79(2); 127-132. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0200>
16. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, Bishop KM. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience. *J Child Neurol.* 2016; jun.31(7); 899-906. <https://doi.org/10.1177/0883073815627882>

Submetido em: 21.07.2023

Aceito em: 28.12.2023