

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Uma análise sobre o uso da terapia gênica na**  
**Atrofia Muscular Espinhal.**

**Amaury Kakazu de Brito Campos**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):  
Prof.(a). Dr(a) Cristina Northfleet de  
Albuquerque

São Paulo  
2021



## SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas.....	1
RESUMO.....	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS	5
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSSÃO	18
6. CONCLUSÃO	20
7. BIBLIOGRAFIA	22

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
AME	Atrofia Muscular Espinhal
SMN	<i>Survival Motor Neuron</i>
SMA	<i>Spinal Muscular Athroph</i>
SMARD	<i>SMA with respiratory distress</i>
ASO	Oligonucleotídeo anti-senso/anti-sentido
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
rAAV	<i>Recombinant adeno-associated virus</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
CHOP-INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>

## RESUMO

CAMPOS, A K B. **Uma análise sobre o uso da terapia gênica na Atrofia Muscular Espinhal**. 2020. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal, Terapia Gênica, AME.

**INTRODUÇÃO:** A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença rara e genética com graus de severidade e complexidade variáveis. Assim como sua complexidade e variedade, muito vem se falando nos possíveis tratamentos e terapias disponíveis, com isso temos o advento da terapia gênica. Essa surge como uma alternativa viável para uma doença tão devastadora, porém apresenta inúmeros desafios técnicos e sociais. **OBJETIVO:** Este trabalho tem por objetivo discutir através da revisão da literatura os desafios, benefícios e impactos da terapia gênica no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A metodologia adotada consiste na revisão da literatura através da busca de artigos recentes com temas na terapia gênica e na atrofia muscular espinhal como principais palavras chaves, onde a busca se baseia nos artigos publicados nos últimos 20 anos (2000 até 2020). **RESULTADOS:** Como resultados podemos notar a importância de novos tratamentos, como a terapia gênica e tratamentos de RNA, para doenças raras. Assim como notamos a dificuldade de acesso e implementação técnica de tais terapias (foram encontradas por volta de 32 artigos relevantes, porém o número de artigos sobre o tema para outras doenças fora a AME é bem maior). **CONCLUSÃO:** A Atrofia Muscular Espinhal é uma doença rara que impacta muitos pacientes e tira a vida de muitas crianças, porém com a chegada da Terapia Gênica esse cenário tende a mudar, com a recente aprovação dessa terapia no Sistema Único de Saúde. As Terapias Gênicas são muito promissoras, porém ainda apresentam diversas dificuldades técnicas e tecnológicas para seu sucesso em países como o Brasil.

## 1. INTRODUÇÃO

Recentemente muito se tem discutido a respeito da Atrofia Muscular Espinha (AME) e seus novos possíveis tratamentos, devido a recém aprovação de uma terapia gênica revolucionária para seu tratamento e outras possíveis abordagens finalizando os estudos clínicos. O que se discute, além da revolução tecnológica dos tratamentos, no qual o abordado neste trabalho se baseia em uma dose utilizando um vetor viral transportando o gene faltante é o preço, questões de acesso ao medicamento, produção e distribuição dele, e claro, a gravidade da doença. <sup>2, 4, 9, 18</sup>

A AME é uma doença neurodegenerativa de caráter autossômico recessivo, em outras palavras, é uma patologia que atinge os neurônios motores e não tem relação com os genes sexuais, podendo então atingir tanto homens quanto mulheres. Se baseia na deleção, ou mutação, do gene SMN1, responsável pela produção da proteína que cuida da sobrevivência do neurônio motor. Atinge em média 1 dos 11.000 nascimentos, porém é a mais comum causa de morte por doença genética na infância. <sup>2, 4, 9, 18</sup>

A baixa incidência faz com que não existam muitos profissionais preparados disponíveis nos sistemas de saúde pelo mundo para realizar o diagnóstico da doença, que dependendo do tipo pode ser significativo para retardar o avanço da doença. Por exemplo, a expectativa de vida para uma criança que apresenta AME tipo I é de até 2 anos, fora isso durante o período de diagnóstico o paciente deve passar por procedimentos invasivos e ocorre perda considerável da qualidade de vida. Isso dificulta o acesso aos possíveis tratamentos e na melhoria da qualidade de vida, quando possível. <sup>2, 4, 9, 18</sup>

Os tratamentos existentes para AME, tem como objetivo iniciar a terapêutica na fase pré-sintomática ou quando temos os primeiros sintomas, pois isso mostrou muitos benefícios, nos recentes estudos clínicos. Aqui teremos o início da corrida contra o

tempo da doença, uma vez que a neuro degeneração é irreversível e a melhor metodologia é impedir o progresso dessa.

Muitas moléculas foram testadas para tratar, ou auxiliar no combate da AME tipo II e III, como ácido valpróico, creatina, albuterol, porém poucos trouxeram benefícios quando comparados ao placebo. Mais recentemente, iniciaram-se pesquisas utilizando novas abordagens terapêuticas como o uso de pequenas moléculas (terapia de oligonucleotídeos) e terapia gênica (“gene replacement therapy”).<sup>8, 10, 14, 19, 23</sup>

As pesquisas e dados com relação a Terapia Gênica e AME, nos últimos 20 anos (tempo o qual foi pesquisado artigos relevantes para este trabalho) tem crescido de maneira notável, mostrando a relevância da temática atualmente, tanto para AME quanto para outras doenças, como por exemplo Amaurose Congênita de Leber, câncer, doenças cardíacas entre outras.<sup>11, 12, 13, 14, 15</sup>

## **2. OBJETIVO(S)**

Discutir a relevância da terapia gênica no tratamento da AME, assim como abordar as dificuldades e os aspectos fisiopatológicos da doença que fazem com que seu diagnóstico e tratamento sejam ainda mais difíceis a ponto de que a terapia gênica seja uma nova abordagem extremamente relevante para essa doença, assim como muitas outras. Discutir os aspectos técnicos da terapia gênica desenvolvida para a AME tipo I, sua metodologia, vetor e a ciência envolvida, assim como uma comparação contra os principais tratamentos disponíveis hoje para AME. Abordar aspectos sociais, econômicos e principais desafios que estão envolvidos na incorporação das Terapias Gênicas, pois além dos desafios técnicos temos grandes desafios na área de acesso, implementação e impactos no sistema de saúde.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

A metodologia deste trabalho consiste na revisão da literatura, através da busca de artigos científicos dos últimos anos nas bases de dados PubMed, SciFinder, Web of Science e outras que venham a apresentar dados relevantes. Para isso serão utilizadas as seguintes palavras-chave e suas associações: terapia gênica, atrofia muscular espinhal, gene therapy, spinal muscular atrophy, adeno-associated vírus vector, gene therapy deliver, AAV, pharmaceutical industry, Novartis, Biogen, Zolgensma®, Spinraza®.

Outras fontes confiáveis também serão consultadas, incluindo-se os websites de sociedades médicas, associações de pacientes, sites dos órgãos reguladores e dos governos.

A literatura selecionada obedecerá aos seguintes critérios:

- Publicações em português, inglês ou espanhol;
- Publicações cujo conteúdo esteja em conformidade aos objetivos deste trabalho;

#### **3.1. Incidência e prevalência**

Os artigos variam com relação a incidência e prevalência da Atrofia Muscular Espinhal (AME), muito se deve a problemas em diagnosticar a doença nos primeiros momentos de vida da criança, pois a doença apresenta uma grande heterogeneidade dos sintomas que dependem da idade, grupo muscular envolvido e no padrão da herança genético, portanto os dados de prevalência e incidência acabam sofrendo variações consideráveis. De uma forma geral, toma-se como base uma incidência de 1 em 11.000/10.000 nascimentos vivos, assim como a prevalência gira em torno de um a dois casos para cada 100.000 pessoas – alguns estudos conduzidos antes de 1995 relatam números que variam de 2,78 até 6,56 casos em 100.000 pessoas, dependendo do tipo de AME e da idade, mas isso também mostra que existe um certo aspecto regional na doença. Infelizmente, até

o momento da criação desse Trabalho, não existem estudos epidemiológicos no Brasil.<sup>1, 2</sup>

### 3.2. Genética da AME

A forma mais comum de SMA é causada pela perturbação do gene SMN1 no cromossomo 5q13 e isso resulta em falha na produção da proteína SMN (proteína responsável pela sobrevivência do neurônio motor). Nos humanos podemos encontrar dois alelos do gene SMN, um de forma telomérica (SMN1) e outro de centromérica (SMN2). A diferença entre os dois genes está na troca de uma timina (SMN2) por uma citosina (SMN1), com isso o gene SMN2 produz proteínas instáveis e que são degradadas rapidamente. Existe uma exceção a esse caso na SMN2, onde temos uma alteração em um éxon específico do gene SMN2, no qual uma porcentagem baixa de proteínas SMN se torna viável.<sup>4, 6</sup>

Nos casos citados acima temos uma relação direta com o gene SMN1, porém existem casos chamados de “SMN1-não relacionados”, os quais estão relacionados a menos do que 5% dos casos infantis de AME. Dentro dessas, podemos citar a AME com dificuldades respiratórias (do inglês, SMARD) que deriva da mutação do gene IGHMBP2 (gene que codifica uma proteína responsável pela ligação da imunoglobulina helicase e fator de transcrição cardíaca, o que pode causar falência respiratória devido a fraqueza e paralisia do diafragma).<sup>1, 3, 4, 6</sup>

Para os principais tipos de AME (tipos I ao IV) temos a presença de uma herança autossômica recessiva, onde a deleção/mutação do gene SMN1 indicará a gravidade da doença, pois esse gene é o principal produtor da SMN (do inglês, *Survival Motor Neuron*). É importante mencionar que além do gene SMN1, os humanos possuem, em número variável, cópias do gene SMN2. O problema é uma pequena diferença nos nucleotídeos desses genes, faz com que a proteína expressa pelas cópias de SMN2 sejam instáveis e não-funcionais, assim sendo, o indivíduo mesmo que tenha cópias de SMN2 apresentará AME.<sup>4, 5, 6, 7</sup>

O número de cópias do gene SMN2 pode auxiliar no diagnóstico do tipo de AME, onde, por exemplo, pacientes tipo I costumam apresentar 1 ou 2 cópias e pacientes tipo II podem apresentar 3 cópias. Porém, a ausência de genes SMN2 costuma ser letal ao embrião e é associada com a AME tipo 0.<sup>4,5,7</sup>

Assim sendo, para apresentar AME o indivíduo deve apresentar deleção/mutação dos dois genes recebidos, um do pai e outra da mãe (esses podem ser portadores de um gene SMN defeituoso, porém não apresentar nenhum sintoma). Portanto, a cada gestação existe uma probabilidade de 25% dos pais portadores terem uma menina ou um menino com AME. Estudos mostram que 1 em 50 pessoas podem apresentar o gene SMN1 alterado, no Brasil, a estimativa é de 1 em 37 pessoas.<sup>3,4,5</sup>

### **3.3. Diagnóstico e sintomatologia**

Anteriormente os tipos de AME eram divididos em três subgrupos (tipos I, II e III) os quais a variação os sintomas e manifestações clínicas variavam entre os indivíduos. Conforme os estudos das manifestações clínicas e genéticas, foram adicionados mais dois subgrupos (tipo 0 e tipo IV). De uma maneira geral os sintomas apresentados são uma fraqueza “normalmente simétrica” dos músculos, que é maior nos músculos proximais de maneira mais exacerbada do que nos músculos mais afastados da coluna. Os três principais tipos são divididos pela idade do início dos sintomas, já o tipo IV é usado para pessoas que apresentam os sintomas quando adultos e o tipo 0 quando temos sintomas pré-natais e óbito em poucas semanas.<sup>2,7</sup>

#### *AME tipo 0*

Abrange os pacientes que apresentam sintomas neonatais e óbito em poucas semanas após o nascimento. Esses mostram fraqueza severa, arreflexia (ausência de reflexos), diplegia facial (paralisia simétrica do rosto) e septo atrial defeituoso. Nessas crianças a falência respiratória costuma ser o motivo de óbito, por ser muito agravada. Normalmente esses pacientes apresentam uma cópia do gene SMN 2.<sup>6</sup>

### *AME tipo 1*

Também conhecida como Doença de Werdnig-Hoffman, apresenta como sintomas hipotonia (diminuição do tônus muscular e da força), ausência dos reflexos dos tendões antes dos 6 primeiros meses de vida e pouquíssimo controle do pescoço/cabeça. Esse tipo de AME costuma ser o mais comum e atinge mais de 50% dos casos de AME. A manifestação clínica mais comum é ausência total da capacidade de sentar-se sem auxílio. Outra manifestação clínica comum e importante é o peito e tórax com um formato de sino, isso se deve a fraqueza e pouco desenvolvimento dos músculos intercostais e do diafragma. Conforme o passar do tempo, a criança desenvolverá fraqueza na língua e ao deglutir, necessitando de dieta específica. Os pacientes costumam desenvolver insuficiência respiratória antes dos 2 anos de idade, necessitando de cuidados especiais para respirar e se alimentar. A maioria vem a óbito entre o segundo ano de vida e o primeiro. O número de genes SMN2 variam entre 2 e 3, essa variação pode alterar os aspectos clínicos devido a produção ineficiente da proteína SMN.<sup>1, 4, 6, 20, 21</sup>

### *AME tipo 2*

Nesse tipo de AME as crianças conseguem sentar-se de forma independente, porém não são capazes de andar sozinhas. Durante os exames são apresentadas hipotonia e arreflexia, sendo mais severas nas pernas do que nos braços. Assim como a manifestações de diversas comorbidades como por exemplo problemas no desenvolvimento dos ossos e articulações (devido a fraqueza muscular), escoliose e problemas respiratórios (devido a escoliose e a fraqueza muscular).<sup>4, 6, 7, 20, 21</sup>

### *AME tipo 3*

Também conhecida como Doença de Kugelberg-Welander, pode se manifestar em adultos e crianças, os quais conseguem andar sem auxílio até certa parte de suas vidas. Com o passar do tempo a fraqueza nas pernas se agrava, havendo a necessidade de cadeira de rodas, porém vale ressaltar que não há presença de escoliose e outras comorbidades. Com isso, nesse tipo de AME a cognição e a expectativa de vida ficam inalteradas.<sup>4, 6, 7, 20, 21</sup>

#### *AME tipo 4*

São 5% dos casos de AME e normalmente a sintomatologia começa a ser apresentada na fase adulta e em poucos casos na juventude. São semelhantes ao tipo 3, porém com menores sintomas e comorbidades.<sup>4, 6, 20, 21</sup>

Em se tratando do diagnóstico, hoje a metodologia mais aceita é através do teste genético-molecular, por ser mais preciso e menos invasivo quando comparado com o diagnóstico via biópsia, ou a eletroneuromiografia. Fora isso, devemos levar em consideração exames dos progenitores, histórico familiar e exames neurológicos, pois o teste genético-molecular não está difundido de forma ampla no Brasil. Fora esses testes específicos se faz muito uso dos testes físicos, buscando sinais claros dos tipos de AME e sendo essenciais para o diagnóstico em locais com pouca distribuição dos exames citados acima – maior parte do Brasil.<sup>4, 7</sup>

Vale lembrar que mesmo com os testes clínicos, físicos, biópsia e eletroneuromiografia, os resultados podem ser confundidos com outras patologias, o que dificulta a “corrida contra o tempo” da AME. Com isso, estudos mostram que para termos um diagnóstico mais efetivo devemos considerar todas as opções ao alcance e principalmente quando tivermos um quadro clínico de fraqueza muscular com simetria, fasciculações e como fator mais determinante quantidades baixíssimas de creatinofosfoquinase (enzima muito presente nos grupos musculares e responsável pelo armazenamento de fostocreatina, que por sua vez age como um importante depósito de energia muscular), isso tudo mesmo com resultados negativos da biópsia e de exames eletroneurológicos.<sup>4, 7</sup>

Lunn e Wang descreveram um “algoritmo” para o diagnóstico da AME, no qual o primeiro passo após detecção de alguma manifestação clínica é um teste para averiguar a deleção do gene SMN1. Caso o resultado da deleção seja negativo, deve-se seguir com testes clínicos buscando sinais/sintomas atípicos, junto a isso um teste laboratorial de dosagem da creatinofosfoquinase e estudos eletroneurofisiológicos.<sup>4</sup>

É importante destacarmos a urgência do rápido diagnóstico para a AME, uma vez que muitos tratamentos dependem de início assim que possível, além disso o diagnóstico precoce faz com que medidas paliativas e de suporte sejam tomadas o quanto antes, o que pode prolongar a expectativa de vida e a prevenção de comorbidades.<sup>18</sup>

### 3.4. Tratamentos disponíveis

Os tratamentos e a abordagem terapêutica dependem do diagnóstico precoce e até da quantidade de genes SMN2 presentes no paciente. Um dos primeiros candidatos a terapia foi o aclarubicin (inibidor da topoisomerase II e utilizado em pacientes com leucemia e tumores sólidos), porém devido a sua alta toxicidade os estudos não seguiram.<sup>2,4,8</sup>

Outra abordagem foi baseada na acetilação de histonas – essa acetilação gera um relaxamento do DNA e acesso a transcrição – que na AME mostrou um aumento na expressão de SMN2, gerando um aumento no número de proteínas SMN viáveis. Porém, além de aumentar a expressão de SMN2 esse tratamento também aumenta a expressão de outros genes e seu tempo de meia-vida muito curto (por volta de 6 minutos) fez com que os testes clínicos para AME também fossem cancelados. Existem ainda alguns estudos e tentativas de buscar compostos que tenham essa função e sejam viáveis.<sup>4</sup>

Hoje temos alguns estudos clínicos em andamento principalmente com hidroxiureia (tipos I-III), fenilbutirato, riluzol e ácido valpróico. A hidroxiuréia é um inibidor da ribonucleotideo redutase que aumenta a ativação da SMN2, assim como nos testes *in vitro* houve um aumento de proteínas SMN. Essa ainda apresenta um bom perfil de segurança, administração oral e alta biodisponibilidade. O fenilbutirato, semelhante ao butirato de sódio, age como um acetilador de histonas, então como falado acima, ocorre um aumento da expressão de SMN2. O fenilbutirato é usado

para tratar defeitos no ciclo da ureia e apresenta um tempo de meia vida maior que o butirato de sódio (primeiro acetilador de histonas a ser utilizado). O riluzol é um agente neuroprotetor que promove a sobrevivência dos neurônios através do antagonismo na liberação do glutamato, essa molécula aumentou a sobrevivência dos neurônios, porém não preveniu a perda dos nervos proximais. O ácido valpróico por sua vez aumentou a expressão de genes SMN, porém até agora não houve melhora na manifestação clínica.<sup>2,4,8</sup>

Fora o tratamento utilizando pequenas moléculas, uma outra abordagem promissora é o tratamento baseado em RNA (*RNA-based therapy*), esse modelo terapêutico consiste em favorecer a inclusão do éxon 7 no final da transcrição de RNAm e com isso aumentar a expressão de proteínas SMN completas (nota-se que o gene SMN2 apresenta uma exclusão no éxon 7 durante o processamento do RNAm e isso é uma das causas de suas proteínas não serem viáveis e nem duradouras). Um medicamento disponível hoje que utiliza essa abordagem é o nusinersena (*Spinraza*, *Biogen*).<sup>2,8,12</sup>

O nusinersena é um oligonucleotídeo anti-senso (ASO) que atua na inclusão do éxon 7. Ele atua se ligando de maneira “*anti-sense*” (anti-sentido) ao RNAm, impedindo fatores de silenciamento e remoção desse éxon específico, fazendo com que haja a leitura e tradução correta dessa molécula de RNAm, fazendo com que haja produção de proteínas viáveis de SMN. O medicamento é administrado via intratecal no líquido cefalorraquidiano, permitindo uma distribuição nos tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC). Esse medicamento necessita de 3 doses de indução (dias 0, 14 e 28) e depois uma quarta dose após 30 dias, depois é necessário um tratamento recorrente a cada 4 meses. O medicamento hoje está incorporado no SUS.<sup>8,12,13,14</sup>

### 3.5. Terapias gênicas

Desde o início dos estudos sobre genes “sonhou-se” com a possibilidade curar doenças direto em sua “fonte”. Com o avanço de tecnologia e da medicina esse “sonho” foi se tornando viável, por mais que continuem existindo inúmeras barreiras sociais, econômicas e biológicas. Dentro das questões biológica, a transferência genética deve atravessar as barreiras físicas (tecidos) e estruturais existentes dentro do corpo para chegar na célula alvo, isso tudo sem se danificar para que possa entregar a informação corretamente. Além disso, o vetor (quando utilizado) necessita escapar de detecção imunológica e sobreviver por tempo suficiente para chegar a célula-alvo, isso em quantidades suficientes para o sucesso.<sup>14,15,25</sup>

Dentro das terapias gênicas pode-se notar duas vertentes, uma que baseia os estudos clínicos em Transferência Gênica não-viral, e outra que utiliza as características virais para transportar os genes para as células-alvo. Sobre as Terapias Gênicas que não utilizam vírus como vetores, podemos destacar o uso de DNA, RNA e oligonucleotídeos modificados – ou não, sendo intocados, ou “pelados” – sendo muito importante o uso de complexos de DNA-plasmídico (pDNA) e RNAs sintéticos. Com relação as Terapias Gênicas que utilizam vetores são as que mais tem evoluído em questão de pesquisas e estudos clínicos. Essas últimas podem se basear em uma gama de tipos virais, dos quais os mais importantes foram os retrovírus, os adenovírus e os lentivírus. Dentro dos adenovírus, daremos destaque às Terapias Gênicas que utilizam vetores recombinantes de adenovírus associados (recombinant adeno-associated vírus, rAAV), aqui podemos citar alguns estudos sobre o tratamento eficaz para hemofilia B, AME tipo I e amaurose congênita de Leber. Um ponto importante a se levantar dentre um dos desafios para Terapias Gênicas dependentes de vetores virais, é a resposta imune do hospedeiro e mais ainda quando estamos falando de rAAV, pois esse tipo viral está bem espalhado e desde cedo nós temos contato com eles e desenvolvemos anticorpos específicos, o que dificulta muito o tratamento utilizando esses vetores.<sup>14, 15, 16, 25</sup>

### 3.5.1 Terapia Gênica para AME

Para a AME daremos destaque à Terapia Gênica utilizando AAV9, tratamento aprovado com o nome comercial de Zolgensma® (Onasemnogene abeparvovec-xioi). O tratamento de dose única se baseia na administração do vetor AAV9 carregando um DNA modificado e funcional no organismo humano, fornecendo uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN1.<sup>29</sup>

Com essa cópia normal de DNA os estudos clínicos mostraram que dos pacientes que finalizaram o estudo clínico (inicialmente havia 22 pacientes AME tipo I e no final 14) conseguiram sentar-se sem suporte por 30 segundos com 12 meses, assim como um paciente foi capaz de caminhar com assistência com 12,9 meses. Com base no que se observa naturalmente na doença, os pacientes não desenvolveriam essas capacidades, assim como a evolução da doença faria com que apresentassem inúmeras dificuldades. Com isso, o tratamento torna-se extremamente promissor, embora muitas questões começam a ser levantadas, como por quanto tempo o tratamento é eficaz, possíveis consequências da aplicação, entre outras.<sup>26, 27, 28</sup>

Segundo o guia de instruções americano para uso do tratamento, é necessário que a criança confirme o diagnóstico de AME através de um teste genético que confirmará a ausência do gene SMN I, também são necessários testes para avaliar o funcionamento do fígado (isso ocorre pois foi notado possíveis lesões hepáticas agudas com a administração do medicamento, assim sendo pacientes devem realizar um exame para mostrar o funcionamento hepático) e da presença de anticorpos para AAV9 (esse é o vetor específico utilizado no medicamento, a presença de anticorpos pode comprometer o número de vetores que chegarão na célula-alvo, assim como desencadear uma resposta imune mais agressiva, com isso é um teste essencial para a avaliação de elegibilidade do tratamento).<sup>26, 27, 28, 29</sup>

#### 4. RESULTADOS

Antes de falarmos dos resultados clínicos dos medicamentos em questão, vale comentarmos da classificação dos tipos de AME, assim como características gerais de cada tipo (Tabela 1). Com essas características podemos tomar como relevantes a escolha de possíveis tratamentos dentro das opções disponíveis, assim como alguns dos medicamentos apresentam, por hora, estudos para tipos e casos específicos. Os estudos focam, em grande parte nos pacientes com tipo I, um dos motivos pode ser a maior parcela dos pacientes estar nesse grupo, além de ser a forma mais severa.<sup>2, 4, 6</sup>

<b>Tabela 1. Classificação da Atrofia Muscular Espinhal (AME)</b>				
<i>Tipo</i>	<i>Idade de aparecimento dos sintomas</i>	<i>Característica principal</i>	<i>Idade natural de falecimento</i>	<i>Número de cópias SMN2</i>
0	Pré-natal	Déficit respiratório	<1 mês	1
1	0 – 6 meses	Não se sentam sozinhos	<2 anos	2
2	<18 meses	Não ficam de pé sozinhos	>2 anos	3, 4
3	>18 meses	Ficam de pé sozinhos	Jovens ou adultos	--
3 <sup>a</sup>	18 meses – 3 anos	Ficam de pé sozinhos	Jovens ou adultos	3, 4
3b	>3 anos	Ficam de pé sozinhos	Jovens ou adultos	4
4	>21 anos	Ficam de pé sozinhos	Adultos	4 - 8

Com relação ao nusinersena a eficácia foi demonstrada em 5 estudos clínicos, com populações que variavam na idade, tipo de AME e momento da aplicação da primeira dose. Para AME tipo I, o estudo clínico ENDEAR (CS3B) com 121 pacientes sintomáticos e menores que 7 meses de idade, mostrou que os pacientes

tratados com o medicamento apresentaram resultados estatisticamente significativos com relação a sobrevida livre de eventos e com relação a sobrevida global, isso dentro dos pacientes respondedores de marcos motores. Podemos observar essas informações na Tabela 2.<sup>22</sup>

Tabela 2 – Resultados dos objetivos primários e secundários do Estudo Clínico citado (ENDEAR (CS3B))

Parâmetro de Eficácia	Pacientes tratados com (nusinersena)	Pacientes grupo controle simulado
<b>Sobrevida<sup>1</sup></b>		
<b>Sobrevida Livre de Eventos<sup>1</sup></b> Número de pacientes que morreram ou necessitaram de ventilação permanente	31 (39%)	28 (68%)
Proporção de risco (95% CI – Intervalo de Confiança)  p-valor <sup>2</sup>	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
<b>Sobrevida Global</b> Número de pacientes que morreram	13 (16%)	16 (39%)
<b>CHOP INTEND<sup>2</sup></b>		
Proporção atingida de melhoria de 4 pontos	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Proporção atingida com piora de 4 pontos	2 (3%)	17 (46%)
Proporção com qualquer melhora	53 (73%)	1 (3%)
Proporção com qualquer piora	5 (7%)	18 (49%)

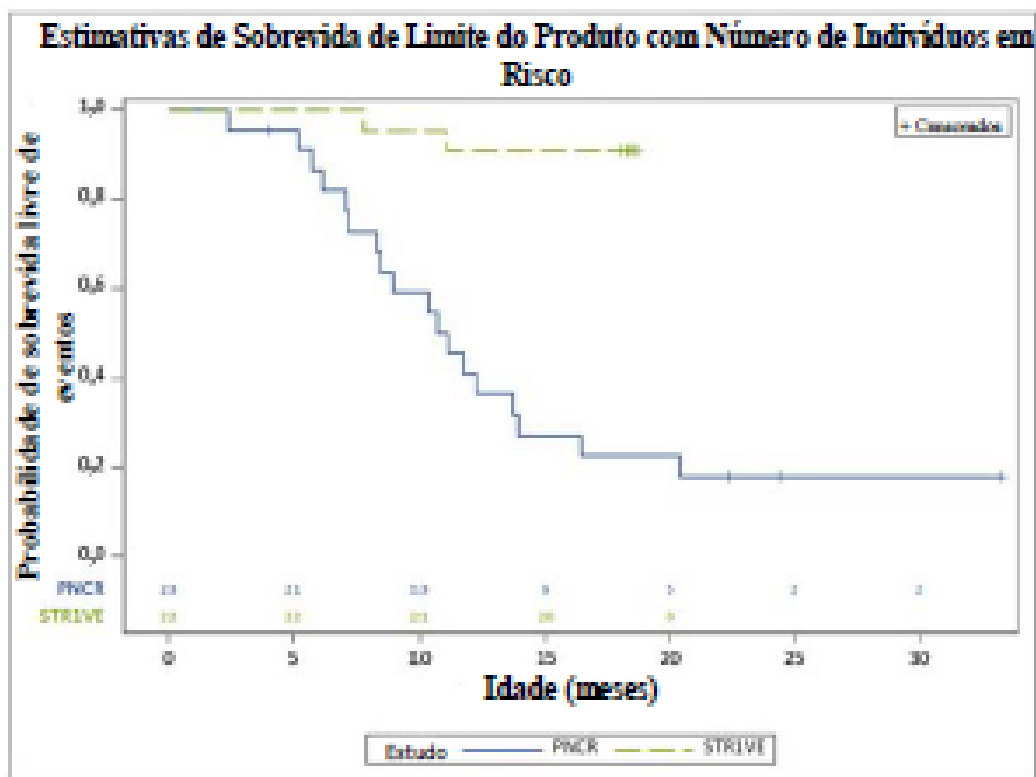
<sup>1</sup>Segundo o estudo, a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global foram avaliadas segundo Intenção de Tratamento.

<sup>2</sup>Nas análises da CHOP-INTEND e marcos motores foram conduzidas utilizando o conjunto de eficácia (grupo tratado n=73; grupo controle n=37)

Os resultados clínicos do uso de Onasemnogene abeparvovec-xioi quando comparados com outros tratamentos são interessantes, mesmo que seu espaço

amostral seja pequeno. O estudo com pacientes do tipo I mostrou melhora consistente na aplicação do medicamento e a sobrevida das crianças como mostra a Figura 1.<sup>28</sup>

Figura 1 – Tempo (meses) até a morte ou ventilação permanente no Estudo referência.



PNCR = coorte de história natural, segundo a Pediatric Neuromuscular Clinical Research. STRIVE = Estudo referência do medicamento.

Fora isso podemos colocar a melhora no comparativo clínico, onde as crianças do estudo foram capazes de realizar ações antes não possíveis segundo a história natural da doença, como mostra a Tabela 3.<sup>28</sup>

Tabela 3 – tempo mediano até o alcance do documento por vídeo de marcos motores no estudo referência do medicamento.

Marco documentado por vídeo	Número de pacientes que alcançaram o marco n/N (%)	Idade mediana até o alcance do marco (Meses)	Intervalo de confiança de 95%
Controle da cabeça	17/20* (85)	6,8	(4,77, 7,17)
Rolar deitado para os lados	13/22 (59)	11,5	(7,77, 14,53)
Sentar-se sem suporte por 30 segundos	14/22 (64)	12,5	(10,17, 15,20)
Sentar-se sem suporte por pelo menos 10 segundos (OMS)	14/22 (64)	13,9	(11,00, 16,17)

\*Foi relatado que 2 pacientes apresentaram Controle da Cabeça pela avaliação clínica na visita basal.

Além disso, o Estudo também mostrou que os pacientes tiveram uma melhora significativa no Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia (CHOP-INTEND), onde normalmente crianças com AME tipo I não alcançam resultados CHOP-INTEND  $\geq 40$ , 14 pacientes do estudo tiveram resultados  $\geq 50$  e 5 pacientes apresentaram  $\geq 60$ .<sup>28</sup>

A comparação entre ambos os medicamentos está em pauta na sociedade brasileira, uma vez que o nusinersena está coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e o Onasemnogene abeparvovec-xioi não, além disso, o primeiro deve ser utilizado continuamente, enquanto o segundo é dose única. Ambos os medicamentos são bem caros e ficariam inviáveis de serem comprados pela maioria das Pessoas Físicas, o nusinersena custaria por ano R\$1,3 milhões, enquanto o Onasemnogene abeparvovec não tem um preço aprovado no Brasil, mas nos EUA custa por volta de US\$ 2,1 milhões. Além dos trâmites econômicos é importante pensar nos custos salvos da utilização desses dois tratamentos, uma vez que o custo de manutenção e outros possíveis gastos (acompanhamentos, internações, medicamentos) também devem ser levados em conta<sup>30, 31</sup>

## 5. DISCUSSÃO

Ao observar os resultados dos principais medicamentos contra AME disponíveis hoje entendemos sua importância para o paciente de uma doença neurodegenerativa agressiva, porém também devemos discutir os impactos dessas terapias na economia e nos sistemas de saúde.

Um artigo publicado em novembro de 2017, *Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system* (Grace Hampson e outros), mostrou cinco principais categorias de desafios para a implementação e sucesso da terapia gênica: geração de evidência, acesso, avaliar o valor da terapia, produção e distribuição, além dos dilemas éticos.<sup>17</sup>

### *Geração de evidências clínicas*

Gerar um estudo clínico randomizado e controlado é um grande problema, pois a maioria das terapias gênicas abordam doenças muito raras, com um marcador biológico específico, além da agressividade de algumas doenças e método invasivo de aplicação (dificultaria a aplicação de placebo), fazem com que a busca por pacientes para gerar um estudo dessa magnitude fique comprometida. Outra questão a ser levantada é a durabilidade do tratamento, após a aplicação por quanto tempo a terapia terá o efeito desejado.<sup>17</sup>

### *Dados de segurança*

O método de administração das terapias trará consigo diferentes receios, como a indução do sistema imune, fatores oncogênicos e afins. Além disso, o uso de alguns vetores específicos deixam as terapias mais inclusivas a locais específicos (aplicação na retina, por exemplo, por não haver um acesso direto do sistema imune, o que também o torna perigoso caso haja essa exposição ao próprio sistema imune) e da pré-existência de imunidade específica aos vetores candidatos.<sup>17, 33</sup>

### *Ganhos extras*

Essas terapias devem ser comparadas com outras terapias avaliando os “ganhos/benefícios extras” e o preço a longo prazo. Por exemplo, uma terapia gênica apresenta um preço muito maior que os tratamentos tradicionais, porém a longo prazo o preço dos tratamentos convencionais pode se tornar superior, pois além desses temos que contar o suporte necessário e outras especialidades que irão atender o paciente em sua jornada. Além disso, a aplicação durante a infância pode trazer benefícios como ganho na produtividade, ou o paciente conseguir chegar a sua fase produtiva, o que trará alívio econômico e retorno.<sup>17</sup>

### *Acessibilidade*

Os dados da população norte-americana apresentados no estudo citado anteriormente, consideram que os Estados Unidos (EUA) apresentarão por volta de 10% de sua população com alguma condição genética, e caso o preço médio de cada terapia seja por volta de US\$1-2 milhões, o custo seria por volta de US\$3 trilhões, valor que cobre o gasto anual de todo o sistema de saúde americano. Isso está gerando discussões entre as indústrias, as agências de saúde e os políticos, em busca de uma forma de encontrar uma maneira sustentável e saudável de incluir essas terapias. No Brasil, com o registro do nusinersena no Brasil, em 16 meses o Governo Federal gastou algo por volta de R\$143 milhões, comprando 614 frascos e tratando inicialmente 102 pacientes, mostrando que os gastos com essas novas terapias devem ser discutidos.<sup>17,30</sup>

No Brasil em outubro de 2019 foi publicado o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para AME 5q Tipo I pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, órgão do Ministério da Saúde que auxilia na incorporação, exclusão ou alteração do uso das tecnologias em saúde e constitui os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT), no qual após consulta pública incorporou o uso de nusinersena no Brasil. Após essa incorporação, muito começou a se discutir internamente no país a respeito dos gastos, método de partilha de riscos e a aprovação de novas terapias (o onasemnogeno

abeparvoveque foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – em 17 de Agosto de 2020). Além disso, organizações de pacientes vêm trabalhando para a incorporação de novas terapias no SUS, aumentando as possibilidades terapêuticas para os pacientes, o que aumentaria também os gastos do Ministério da Saúde que deve buscar por novas formas de pagamento com o apoio das indústrias e associações de pacientes. <sup>17, 24, 30, 32, 33</sup>

## **6. CONCLUSÃO(ÕES)**

A AME é uma doença severa que atinge muitos pacientes pelo mundo, sendo o tipo I como sendo a maioria dos casos (60%) um dos mais severos levando ao óbito em até dois anos. Por ser uma doença rara com difícil diagnóstico, os profissionais de saúde não estão acostumados a se deparar com uma doença tão complexa e acabam por ignorar os principais sintomas iniciais, fazendo com que a degeneração avance e o paciente acabe ficando comprometido.

Além disso, o diagnóstico preciso não é simples, nem acessível, o que acaba atrapalhando essa batalha contra o tempo. Sem contar que existem pouquíssimos tratamentos disponíveis para a doença que tragam reais benefícios e sejam acessíveis para toda a população.

Novas terapias e alternativas estão em fase de pesquisa, porém essas novas terapias, das quais destacamos as Terapias Gênicas, trazem consigo novos desafios em todos os aspectos para esses pacientes, para o sistema de saúde e para as indústrias. Uma vez que o custo de produção é elevadíssimo, a distribuição e o acesso são restritos, além de muitas vezes serem restritas a grupos específicos de pacientes e contarem com uma preparação exaustiva, essas novas terapias vem sendo foco de todos os olhares, pois trazem consigo também a esperança de uma nova vida para esses pacientes. Além dos custos relacionados a própria terapia, também devemos considerar os custos de apoio que a doença exige, e as novas terapias também precisarão desse suporte, como acompanhamento constante de

uma cadeia de profissionais especializados, equipamentos de suporte e apoios psicológico para os envolvidos.

Embora tenha muito ainda a se fazer e discutir sobre a eficácia e garantias desses tratamentos, assim como a resolução de questões como o melhor método para garantir o acesso a esses tratamentos e ao mesmo tempo garantir a sustentabilidade do Sistema de Saúde, o primeiro passo foi dado e deve ser comemorado. As indústrias, governos, associações de pacientes do mundo vem se juntando e discutindo a melhor forma de responder a esses desafios, porém, com a AME sempre temos que lembrar que estamos travando uma batalha contra o tempo e mesmo que a Terapia consiga impedir o avanço da doença, não temos como garantir por quanto tempo isso permanecerá e nem recuperar aquilo que foi perdido.

Essa nova realidade das possíveis terapias individuais vem se tornando uma realidade e não mais um sonho, onde teremos daqui a alguns anos que pensar além dos aspectos gerais de cada doença, mas sim no aspecto individual do paciente, como seu histórico, sua genética, fatores ambientais, étnicos e sociais de cada indivíduo, mas apesar de todas as dificuldades estaremos no final trazendo a melhor terapia possível. Além disso, podemos colocar em pauta a massificação de testes genéticos, ou o aumento das doenças abordadas hoje nos testes disponíveis (por exemplo, o “teste do pezinho”) isso poderia adiantar inúmeras questões, trazer dados de mundo real sobre a população brasileira e melhorar as análises econômicas a cerca desses novos tratamentos.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. VERHAART, Ingrid; ROBERTSON, Agata; WILSON, Ian J; AARTSMARUS, Annemieke; CAMERON, Shona; JONES, Cynthia C; COOK, Suzanne F; LOCHMULLER, Hanns. Orphanet J Rare Dis. *Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review*. 2017;12(1):124.
2. KOLB, Stephen J; KISSEL, John T. *Spinal Muscular Atrophy*. Neurologic clinics. v. 33, n 4. p. 831-46. 2015.
3. BUENO, KC; GOUVEA, SP; GENARI, AB; FUNAYAMA, CA; ZANETTE, DL; SILVA, WA. Neuroepidemiology. *Detection of spinal muscular atrophy carriers in a sample of the Brazilian population*. v36, pg105–8. 2011.
4. LUNN, Mitchell R; WANG, Ching H. *Spinal muscular atrophy*. The Lancet. v.371, pg 2120-33. 2008.
5. FARRAR, Michelle A; KIERNAN, Matthew C. *The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges*. Neurotherapeutics. v.12, p. 290-302. Abril 2015.
6. DUBOWITZ, Victor. *Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype*. European Journal of Paediatric Neurology. v 3. pg 49-51. 1999
7. ARAUJO, Alexandra Pruber de Q-C.; RAMOS, Vivianne Galante; CABELLO, Pedro Hernán. *Spinal muscular atrophy diagnostic difficulties*. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 63, n. 1, p. 145-149, Mar. 2005.
8. BOWERMAN, Melissa; BECKER, Catherina G; YÁÑEZ-MUÑOZ, Rafael J; NING, Ke; WOOD, Matthew J A; GILLINGWATTER, Thomas H; TALBOT, Kevin. *Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond*. Disease models & mechanisms. v.10, p. 943-954. Agosto 2017.
9. SWOBODA, KJ; PRIOR, TW; SCOTT, CB. et al. *Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function*. Ann Neurol; 2005. 57(5):704-12.

10. BHARUCHA-GOEBEL, D; KAUFMANN, P. *Treatment advances in spinal muscular atrophy: current neurology and neuroscience reports*. 2017. 17(11).
  
11. NASO, Michael F; TOMKOWICZ, Brian; PERRY 3rd, William L; STROHL, William R. *Adeno-Associated Virus (AAV) as a vector for gene therapy*. *Biodrugs*. v. 31 p. 317-334. Agosto 2017.
  
12. WANG, Dan; TAI, Phillip W L; GAO, Guangping. *Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery*. *Nature reviews drug discovery*. v. 18. p. 358-378. Maio 2019.
  
13. HUDRY, Eloise; VANDENBERGHE, Luk H. *Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: A Clinical Reality*. *Neuronv*. 101. p. 839-862. Março 2019.
  
14. YLÄ-HERTTUALA, Seppo. *The pharmacology of gene therapy*. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. v. 25. p. 1731-1732. 2 de agosto 2017.
  
15. NALDINI, Luigi. *Gene therapy returns to centre stage*. *Nature*. v. 526. p. 351-360. Outubro 2015.
  
16. KEELER, Allison M; ELMALLAH, Mai K; FLOTTE, Terence R. *Gene Therapy 2017: Progress and future directions*. *Clinical and translational science*. v. 10. p. 242-248. Julho 2017.
  
17. HAMPSON, Grace; TOWSE, Adrian; PEARSON, Steven D; DREITLEIN, William B; HENSHALL, Chris. *Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system*. *Journal of comparative effectiveness research*. v. 7. p. 15-28. Janeiro 2018
  
18. PIRES, Mafalda; MARREIROS, Humberto; FRANCISCO, Rita Cardoso; SOUDO, Ana; VIEIRA, José Pedro. *Spinal muscular atrophy: descriptive analysis of a case series*. *Acta Med Port*. v. 2, p. 95-102. Dezembro 2011
  
19. RAO, Vamshi K; KAPP, Daniel; SCHROTH, Mary. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. *Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: an*

- emerging treatment option for a devastating disease.* v 24. n 12-a. Dezembro 2018.
20. Site: <https://iname.org.br/a-atrofia-muscular-espinhal/> acessado em 21/02/2020.
21. Site: <https://iname.org.br/tipos-de-ame/> acessado em 21/02/2020.
22. SPINRAZA®: nusinersena. São Paulo: Biogen, 2020. Bula de remédio.
23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria N° 492, de outubro de 2019. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo1.*
24. Ministério da Saúde. Portaria nº15, de outubro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I.
25. GONCALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. *Gene therapy: advances, challenges and perspectives.* Einstein (São Paulo). São Paulo. v.15, n. 3, p. 369-375. Setembro 2017
26. Avexis. *Preparing for SMA after treatment.* [www.zolgensma.com](http://www.zolgensma.com) 11/2020.
27. Avexis. *Steps to treatment.* [www.zolgensma.com](http://www.zolgensma.com) 11/2020
28. ZOLGENSMA®: onasemnogene abeparvovec-xioi. São Paulo: Novartis, 2020. Bula de remédio.
29. Site: <http://www.zolgensma.com> acessado em 14/03/2021
30. CAETANO, Rosângela; HAUEGEN, Renata Curi; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. *A incorporação do nusinersena no Sistema único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil.* Cadernos Saúde Pública vol. 35 nº 8 29 de Agosto de 2019

31. Site: <https://fortune.com/2020/02/07/zolgensma-high-drug-prices/>  
acessado em 14/03/2021
32. Site: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-registro-de-produto-de-terapia-genica/> acessado em 21/03/2021
33. ZICCARDI, Lucia; CORDEDDU, Viviana; GADDINI, Lucia; MATTEUCCI, Andrea; PARRAVANO, Mariacristina; MALCHIODI-ALBEDI, Fiorella; VARANO, Monica. *Gen Therapy in Retinal Dystrophies*. International Journal of Molecular Sciences. Novembro 2019



---

27 de março de 2021



---

24 de março de 2021