
Farmacoterapia da atrofia muscular espinhal

Pharmacotherapy of spinal muscular atrophy

Cecília Maria Prates Sales¹, Flaviane Cristina Brito Guzzo Soliani¹, Ana Cláudia Soncini Sanches¹

¹Curso de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista, Araçatuba-SP, Brasil.

Resumo

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos específicos empregados no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), uma doença genética neurodegenerativa caracterizada por fraqueza nos membros e atrofia muscular. Revisão narrativa de literatura, realizada por meio de um estudo descritivo, com abordagem qualitativa, baseada em estudos por meio de uma seleção classificatória de pesquisas sobre a farmacoterapia da AME. Os fármacos aprovados para o tratamento da AME fazem parte do arsenal da terapia gênica: nusinersena, onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam. Com exceção do onasemnogeno abeparvoveque, utilizado em dose única, os demais devem ser utilizados pelo resto da vida. Todos eles, de maneiras distintas, elevam os níveis da proteína SMN (sobrevivência do neurônio motor), cuja deficiência leva à morte dos neurônios motores, causando aos sintomas progressivos da AME. Estes medicamentos apresentam custo elevado e são pouco acessíveis, sendo que apenas o nusinersena é disponibilizado pelo SUS. No momento as alternativas de tratamento farmacológico são escassas e de difícil acesso e a cura, apesar dos esforços da ciência, ainda está distante da realidade. No entanto, a terapia gênica se mostra como um diferencial para o tratamento e controle da AME, representando uma inovação e esperança para os pacientes com esta doença.

Descritores: Atrofia muscular espinhal; Terapia genética; Tratamento farmacológico; Farmacoterapia

Abstract

To perform a literature review on the specific drugs used in the treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA), a neurodegenerative genetic disease characterized by weakness in the limbs and muscular atrophy. Narrative literature review, carried out through a descriptive study, with a qualitative approach, based on studies through a classificatory selection of research on the pharmacotherapy of SMA. The drugs approved for the treatment of AME are part of the arsenal of gene therapy: nusinersen, onasemnogeno abeparvovec and risdiplam. Except for onasemnogeno abeparvovec, used in a single dose, the others should be used by the patients for the rest of their lives. All of them, in different ways, raise the levels of the SMN (motor neuron survival) protein, whose deficiency leads to the death of motor neurons, causing the progressive symptoms of SMA. These drugs have a high cost and are difficult to obtain, are barely accessible and only nusinersen is offered by SUS. Now, pharmacological treatment alternatives are scarce and difficult to access and the cure, despite the efforts of science, is still far from reality. However, gene therapies are a differential for the treatment and control of SMA, representing an innovation and hope for patients with this disease.

Descriptors: Spinal muscular atrophy; Gene therapy; Pharmacological treatment; Pharmacotherapy

Introdução

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética neurodegenerativa, caracterizada por fraqueza e atrofia dos músculos esqueléticos. É causada pela perda de neurônios motores, responsáveis pelo controle do movimento muscular. Existem vários tipos de AME (do tipo 0 ao tipo 4) e todos são causados por alterações nos mesmos genes. Os tipos diferem em idade de início dos sintomas e gravidade da fraqueza muscular, no entanto, pode haver sobreposição entre os tipos. De maneira geral, estima-se que a AME afete 1 em cada 8.000 a 10.000 pessoas no mundo¹.

Os neurônios motores são as células que controlam as atividades musculares essenciais como andar, falar, engolir e respirar. Eles ligam a medula espinhal aos músculos do corpo. Os indivíduos com AME apresentam ausência ou deficiência em uma proteína responsável pela manutenção destes neurônios, a SMN (proteína de sobrevivência do neurônio motor). Sem quantidade adequada desta proteína os neurônios motores morrem, levando à fraqueza muscular, à perda progressiva dos movimentos e até à paralisia².

Por se tratar de uma doença neurodegenerativa progressiva, a AME necessita de cuidados especiais que podem estacionar seu progresso e prolongar a vida do paciente. Os cuidados abrangem suporte tanto respiratório quanto nutricional, além de cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos, conforme o quadro clínico e necessidade específica de cada paciente³.

Por muito tempo não houve tratamento farmacológico disponível para a AME e os fármacos utilizados tinham cunho paliativo, ou seja, apenas aliviavam alguns sintomas da doença. Recentemente foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) três medicamentos para o tratamento da AME: nusinersena (Spinraza®), onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) e risdiplam (Evrysdi®). Todos são terapias gênicas que afetam os genes envolvidos nesta neuropatologia, podendo modificar sua evolução e mudar a história de vida do paciente^{2,4}.

Independentemente do tipo de tratamento escolhido, é importante que os pacientes com AME iniciem a farmacoterapia o mais rápido possível. Isso porque, quando os níveis da proteína SMN são deficientes, as células do neurônio motor diminuem e acabam morrendo².

O início precoce da terapia é a única maneira de evitar a degeneração dos neurônios, no entanto, o diagnóstico tardio e o alto custo dos medicamentos são entraves no tratamento desta patologia.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a AME e os medicamentos específicos empregados em seu tratamento.

Revisão da literatura

Revisão narrativa de literatura realizada por meio de um estudo descritivo, com abordagem qualitativa, baseada em estudos por meio de uma seleção de pesquisas consideradas relevantes sobre a AME e seu tratamento. Para isso, foram consultados artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Biblioteca da Bireme, Capes e Google Acadêmico, sendo considerados os artigos nos idiomas português e inglês. Também foram consultados sites oficiais e sites específicos sobre a doença. Foram analisados artigos e materiais publicados entre os anos de 2005 a 2021.

A busca foi realizada utilizando-se os seguintes descritores em português e em inglês: atrofia muscular espinhal (*spinal muscular atrophy*), AME (SMA), tratamento da atrofia muscular espinhal (*spinal muscular atrophy's treatment*), medicamentos para atrofia muscular espinhal (*medicines for spinal muscular atrophy*), nusinersena (*nusinersen*), onasemnogeno abeparvovec (*onasemnogene abeparvovec*), risdiplam, Spinraza, Zolgensma e Evrysdi.

O que é Atrofia Muscular Espinhal

A AME foi descrita pela primeira vez há quase 130 anos⁵. De lá para cá, diversos estudos foram desenvolvidos, aumentando consideravelmente o conhecimento sobre suas causas⁶.

A AME afeta os neurônios motores, que são as células que controlam as atividades musculares essenciais como andar, falar, engolir e respirar. Eles ligam a medula espinhal aos músculos do corpo. Uma pessoa nasce com todos os neurônios motores que terá durante toda a sua vida. Neurônios motores são células que não se regeneram, ou seja, quando eles morrem, não se desenvolvem novamente. Esses neurônios precisam de uma proteína chamada SMN (*Survival Motor Neuron - sobrevivência do neurônio motor*), que é o seu “alimento”. Sem quantidade adequada da proteína SMN, os neurônios motores morrem. Como são eles os responsáveis pelo controle da atividade muscular, a sua morte leva à fraqueza muscular e à perda progressiva dos movimentos, até à paralisia².

No organismo, o principal responsável por produzir a proteína SMN é um gene chamado SMN1, (*Survival Motor Neuron 1 - gene de sobrevivência do neurônio motor 1*), localizado no cromossomo 5q e, por isso, muitas vezes encontramos a denominação AME 5q⁷. Os indivíduos com AME apresentam mutações neste

gene, resultando em ausência ou deficiência e, por isso, não conseguem produzir a proteína SMN adequadamente, o que leva à lesão de neurônios motores alfa, localizados na coluna anterior da medula espinhal^{2,3}.

A proteína SMN também pode ser produzida a partir de um segundo gene muito parecido com o SMN1, conhecido como gene SMN2 (*Survival Motor Neuron 2 - gene de sobrevivência do neurônio motor 2*). Ao contrário da maioria dos genes, que geralmente estão presentes em duas cópias (uma vinda do pai e outra da mãe), o gene SMN2 pode ter número bastante variável de cópias. Assim, a quantidade de proteína SMN funcional produzida, a partir do gene SMN2, também será variável. Nos pacientes com AME, que não produzem proteína SMN funcional a partir do gene SMN1, o gene SMN2 substitui parcialmente essa produção. Ainda assim, a quantidade de proteína funcional produzida não é suficiente para manter a sobrevivência dos neurônios motores e evitar a AME⁸.

Embora haja alguma variação, a gravidade da doença está inversamente relacionada com o número de cópias do gene SMN2, ou seja, quanto mais cópias deste, menor o agravamento da patologia⁹.

Tipos de Atrofia Muscular Espinhal

Existem muitos tipos de atrofia muscular espinhal, todos causados por alterações nos mesmos genes. Os tipos diferem na idade de início dos sintomas e gravidade da fraqueza muscular; no entanto, há sobreposição entre os tipos. São 5 tipos: 0, 1, 2, 3 e 4, tendo as seguintes subdivisões: 1A, 2B, 2C, 3A e 3B. Os tipos mais graves são 0 e 1, e os mais comuns são os tipos 1, 2 e 3¹.

A AME tipo 0, também conhecida como tipo 1A, é perceptível antes do nascimento. É uma forma rara da doença, onde há movimentação diminuída ou nula do feto no útero. Com isso, o bebê pode nascer com deformidades como contraturas (músculo contraído de maneira incorreta), hipotonia (fraqueza muscular) e cardiopatias congênitas. A musculatura respiratória desses pacientes é extremamente debilitada e, em grande maioria, não sobrevivem à primeira infância devido à insuficiência respiratória. Necessitam de suporte ventilatório desde o nascimento¹.

A AME tipo 1, também chamada de doença de Werdnig-Hoffmann, é a forma mais comum da doença (em média 60% dos casos) e seus sinais são notáveis entre os primeiros dias de vida e os 6 meses de idade, apresentando fraqueza acentuada das musculaturas proximal e intercostal, não tendo controle da cabeça e membros superiores e inferiores. A postura é bem diferente daquela esperada para um neonato sadio: as pernas estão estendidas, em abdução e rotação externa, os membros superiores ficam largados (postura em batráquio, ou perna de “sapinho”)¹. O tórax é estreito e geralmente há pectum excavatum (peito escavado, peito em forma de sino ou peito de sapateiro). Há depressão no externo e nas cartilagens costal inferiores que impede que os pulmões se expandam por completo¹⁰.

O recém-nascido tem dificuldades de sucção, deglutição e respiratórias e com isso necessita de suporte ventilatório, também apresentando fasciculações na língua (tremores involuntários)¹¹. As infecções respiratórias são repetitivas sendo a causa do óbito na maioria dos casos¹². A prevalência da AME tipo 1 está estimada em cerca de 1 a cada 80.000 nascidos e a incidência anual está estimada em cerca de 1 a cada 10.000 nascidos¹³. Sem tratamento, possui elevada mortalidade até dois anos de idade¹⁴.

A AME tipo 2, também chamada de doença de Dubowitz¹, se desenvolve entre os 6 e 18 meses de idade, tendo como principal característica a hipotonia. Os bebês podem sentar-se sem apoio, embora necessitem de ajuda para chegar à posição. É comum apresentarem tremores involuntários nos dedos e terem a coluna com inclinação (escoliose). Com o tempo a dificuldade de respiração, deglutição e sucção também são afetadas¹. A prevalência está estimada em cerca de 1 a cada 70.000 nascidos. A patologia do tipo 2 é ligeiramente mais frequente nos indivíduos do sexo masculino do que no sexo feminino. Com medicação e terapia adequadas, principalmente voltadas à insuficiência respiratória, os pacientes chegam à vida adulta, embora com imobilidade para caminhar de forma independente¹³.

A AME tipo 3, também chamada de doença de Kugelberg-Welander, subdivide-se em A e B, sendo classificados com AME tipo 3A os pacientes que apresentam início dos sintomas antes dos 3 anos de idade e com AME tipo 3B quando os sintomas aparecem após os 3 anos de idade. É a forma juvenil da doença, onde o indivíduo tem a capacidade de andar e se sentar e só começa a apresentar sintomas com idade superior a 1 ano e 6 meses. A capacidade motora dos membros sofre perda gradativa ao longo da vida, porém, não há perda do controle do intestino e bexiga, mas há possibilidade de precisar de ajuda para realizar as tarefas¹². A prevalência da AME tipo 3 está estimada em cerca de 1 a cada 375.000 nascidos¹⁵.

AME tipo 4 é a forma mais rara e branda da doença e atinge indivíduos entre a segunda e terceira década de vida. Os sintomas são semelhantes aos da AME tipo 3. O indivíduo apresenta sintomas leves e moderados de fraqueza muscular nos membros inferiores e, em grande maioria, os pacientes conseguem andar sem ajuda até aproximadamente os 60 anos de idade, quando podem apresentar perda gradativa da função motora. Não apresentam dificuldades de deglutição ou respiratórias. Em um curso geral, os pacientes possuem expectativa de uma vida normal. A prevalência da doença está entre 1 a cada 300.000 nascidos⁷.

Diagnóstico

A AME é uma doença genética hereditária que é causada por mutações do gene SMN1 e cerca de 95% das pessoas afetadas apresentam deleção de ambas as cópias do gene, sendo uma cópia transmitida pela mãe e outra pelo pai. Indivíduos que possuem apenas uma

cópia mutada do gene não apresentarão sintomas da doença, mas serão portadoras, ou seja, se tiverem filhos com outra pessoa que também apresente uma única cópia mutada, terão 25% de chance de gerarem filhos afetados¹⁶. Estudos estimam que, em média, uma em cada 50 pessoas seja portadora do alelo SMN1 alterado, o que é uma frequência relativamente alta¹⁷.

Para a confirmação do diagnóstico clínico é necessário o exame genético. O exame é feito por meio de coleta de sangue, de saliva ou raspado de bochecha para a extração de DNA e análise quantitativa dos genes SMN1 e SMN2. Embora a doença seja causada por mutações do gene SMN1, o número de cópias do SMN2 pode modular o fenótipo clínico, determinando a severidade da doença e a idade do aparecimento dos sintomas. A ausência de 2 cópias do gene SMN1 confirma o diagnóstico da AME. Em indivíduos que apresentam deleção de apenas uma cópia do gene SMN1, é indicada a realização do sequenciamento do gene, para determinar se existe mutação na cópia que não está deletada. Havendo mutação, também se confirma o diagnóstico¹⁸.

Farmacoterapia

Atualmente, estudos para o tratamento da AME apresentam como alvo terapêutico principal as modificações genéticas apresentadas na doença. A possibilidade de alterar o código genético tem aberto portas para o desenvolvimento de fármacos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA¹². Os fármacos para tratamento de doenças raras, como a AME, são considerados “medicamentos órfãos”, não sendo considerada lucrativos pelo alto custo de sua produção e por serem pouco utilizados dada a baixa incidência das doenças a qual se destinam¹⁹. Felizmente, o âmbito de pesquisa dos mesmos tem se estendido, dando assim uma sobrevida maior a esses pacientes. No Brasil, os medicamentos aprovados pela ANVISA para o tratamento da AME são aqueles à base dos seguintes fármacos: nusinersena e onasemnogeno abeparvoeque, que são administrados por via parenteral e risdiplam, por via oral. Enquanto nusinersena e risdiplam aumentam os níveis da proteína SMN, onasemnogeno abeparvoeque introduz na célula do paciente de um novo gene SMN1^{2,4-5}.

1. Nusinersena (Spinraza®)

A princípio é preciso situar-se sobre três termos importantes: éxons, íntrons e splicing. Éxons são a sequência de bases genéticas transcritas e traduzidas, enquanto os íntrons são sequências transcritas, mas não traduzidas. As partes traduzidas dos genes correspondem à informação genética importante que codifica a sequência de aminoácidos da proteína. O resultado da transcrição é o RNAp (RNA precursor), após isso o RNAp perde íntrons, processo esse denominado splicing (maturação), onde os éxons se unem formando o RNAm (RNA mensageiro), que posteriormente será traduzido e codificado em aminoácidos, as unidades básicas das proteínas²⁰.

A classe dos oligonucleotídeos anti-sentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que tem o RNAm como alvo principal¹². O nusinersena permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do RNAm de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). Nusinersena se liga de maneira anti-sentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e remoção do íntron. Logo, ocorre uma ligação a região do íntron 7, impedindo os fatores de silenciamento e remoção do éxon 7 no RNAm de SMN2. A retenção do éxon 7 no RNAm de SMN2 permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando à produção da proteína funcional SMN²¹.

O nusinersena, comercializado sob o nome de Spinraza®, é um medicamento injetável intratecal, administrado por punção lombar²². De acordo com a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em fevereiro de 2021, o valor do nusinersena a preço de fábrica para laboratório e distribuidores é de no mínimo, R\$ 319.878,46 com Imposto sobre Comercialização de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 0% e o valor máximo de R\$ 412.448,41 com ICMS a 20%²³. O fármaco é produzido pelo laboratório alemão Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. KG, com registro na ANVISA desde agosto de 2017, sendo distribuído pelo laboratório BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA, vigente até 2027²².

Conforme descrito na Portaria nº 24/SCTIE/MS, de 24 de abril de 2019, o nusinersena fica de uso restrito para pacientes com AME tipo 1^{24,25}. O tratamento deve ser iniciado de imediato a partir do diagnóstico, começando com 4 doses de carga, sendo as 3 primeiras doses administradas com intervalo de 14 dias (dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, prosseguindo com uma dose de manutenção a cada 4 meses. Cada dose corresponde à uma ampola (12 mg/5 mL) e a posologia recomendada para qualquer idade, área ou peso corporal é a mesma. No primeiro ano do tratamento são 6 aplicações (4 doses de ataque e mais 2 de manutenção). A partir do segundo ano, são 3 aplicações anuais (doses de manutenção)²².

As doses de manutenção são de extrema importância para prosseguir com o tratamento e a melhora significativa na vida dos pacientes. A eficácia e segurança foram estabelecidas em pacientes pediátricos desde recém-nascidos até 17 anos de idade^{21,22}.

As reações adversas a este medicamento foram observadas em um período de 72 horas após o procedimento, sendo associadas à punção lombar utilizada para sua administração: distúrbios gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso central e distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (dor de cabeça, vômito e dores nas costas)²².

Toxicidade renal foi observada após administração de oligonucleotídeos anti-sentido por vias subcutânea e intravenosa podendo ocorrer também com o uso de nusinersena. Também foram observadas anomalias na via de coagulação incluindo trombocitopenia aguda grave após a administração do nusinersena, sendo

indicada a dosagem laboratorial de proteínas de coagulação antes da administração do mesmo. Embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer efeitos adversos imprevisíveis e desconhecidos²².

As contraindicações para este medicamento são para pacientes que possuem qualquer sensibilidade ao fármaco ou aos excipientes e gestantes ou mulheres que possam engravidar durante o tratamento com nusinersena. Está classificado como categoria C de risco a saúde²².

No Brasil, logo após aprovação pela ANVISA em 2017, o alto custo do nusinersena foi um fator limitante para o seu uso na prática clínica, mas devido à grande mobilização da sociedade civil e de associações de pacientes, o medicamento passou a estar disponível no SUS em 2019 por meio do PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) para AME Tipo 1. Embora existam evidências de que a medicação traga benefício para pacientes de todos os tipos e idades, o protocolo tornou o nusinersena disponível no SUS para pacientes pré-sintomáticos com até 3 cópias do SMN2 e para pacientes com AME do Tipo 1 com início dos sintomas antes de seis meses de idade e sem necessidade de ventilação mecânica permanente, como também para pacientes com diagnóstico molecular em fase pré-sintomática e até 3 cópias do gene SMN²⁷.

Para conseguir a medicação pelo SUS é necessário seguir alguns protocolos, cabendo à Farmácia de Alto Custo encaminhar o paciente para atendimento em um Serviço de Referência apto a realizar o procedimento de aplicação²⁵.

2. Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

Onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica recombinante baseada em um vetor viral adeno-associado (AAV9) desenvolvido para fornecer uma cópia do gene SMN1. Este vetor viral “infecta” as células com o novo DNA, melhorando os níveis funcionais de proteína SMN no organismo²⁶.

É administrado por via endovenosa e sua apresentação farmacêutica contém de 2 a 9 frascos com 5,5 mL ou 8,3 mL, com 2,0 x 10¹³ gv/mL (gv/mL = quantidade de genomas virais por mL), sendo a dose (única) recomendada de 1,1 x 10¹⁴ gv/Kg por paciente pediátrico²⁶.

O fármaco é produzido e distribuído pelo laboratório NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A sob o nome comercial Zolgensma®, com registro na ANVISA desde agosto de 2020, com vigência até 2025²⁶. Está indicado para crianças com AME, com até dois anos de idade, e com mutação dois alelos do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo 1 ou com mutação dois alelos do gene SMN1 e até três cópias do gene SMN²⁷.

É indispensável o uso de corticosteroides, como a prednisolona, pré e pós-infusão do onasemnogeno abeparvoveque, pois elevações oscilantes em transaminases hepáticas após o tratamento foram apresentadas por alguns pacientes. Lesão hepática aguda grave pode ocorrer.

Assim, para o controle de uma possível elevação das enzimas hepáticas, um dia antes da infusão do onasemnogeno abeparvoveque, realiza-se o pré-tratamento com a prednisolona oral, uma dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente), que é continuada por 30 dias ou mais, conforme o nível de alteração hepática²⁶. Ainda é necessária a avaliação hepática pelos próximos 3 meses, pois após a administração da medicação pode haver lesão hepática aguda grave e elevação das aminotransferases²².

Prosseguindo com reações adversas, pode ocorrer trombocitopenia, microangiopatia trombótica caracterizada como trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão renal aguda observada após uma semana de infusão. Níveis elevados de troponina-I encontrados em alguns pacientes podem indicar potencial lesão do tecido miocárdico. Devido às infecções respiratórias concomitantes, podem aumentar o risco de uma resposta imune sistêmica grave. Não há contraindicações para este medicamento²⁶.

Onasemnogeno abeparvoveque é considerado o medicamento mais caro do mundo, chegando a custar cerca de 11 milhões de reais na cotação atual e apresentando ICMS de 18% do valor real²⁸. A medicação ainda não está disponível para a comercialização no Brasil e, conseqüentemente, pelo SUS, devido a impasses entre o valor estabelecido pela Novartis e aquele estabelecido pela CMED. A empresa afirma que irá continuar com o programa de Uso Compassivo de Medicamentos trabalhando em colaboração dos profissionais ainda no Brasil²⁹. Segundo a ANVISA, o Uso Compassivo de Medicamentos é a autorização emitida pela mesma para que a indústria em questão execute determinado programa assistencial no Brasil²⁶.

Para fazer uso dessa medicação é necessária uma autorização particular para participar do programa do Uso Compassivo do Governo Federal. O procedimento a ser seguido para obtenção da medicação atualmente fora do sistema de uso compassivo é através de processo judicial ou arrecadação do valor através de doações, pois é exclusivamente via importação. Em sua grande maioria o responsável pelo paciente opta em apelar para o Estado por conta do alto custo da medicação, para isso é necessário que o responsável contate um advogado ou defensor público e dê entrada a um processo judicial de caráter emergencial, visto que este tratamento deve ter início imediato após o diagnóstico da patologia, em pacientes até dois anos de idade³⁰.

Considerando que a AME resulta em danos progressivos e irreversíveis aos neurônios motores, o benefício de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes sintomáticos depende da gravidade da doença no período do tratamento, com o tratamento precoce resultando em maior benefício potencial. Enquanto pacientes sintomáticos com AME avançada não alcançarão o mesmo desenvolvimento motor geral que os indivíduos saudáveis, eles podem se beneficiar clinicamente da terapia gênica, dependendo do avanço da doença no momento do tratamento. A perda progressiva de neurônios motores é irreversível. O médico responsável deve considerar que o benefício é seriamente reduzido em pa-

cientes com fraqueza muscular e insuficiência respiratória, pacientes em ventilação permanente e pacientes incapazes de deglutir²⁶.

3. Risdiplam (Evrysdi®)

A mais nova medicação no mercado com indicação clínica para AME tipos 1, 2 e 35 desenvolvida pela indústria farmacêutica Roche, o risdiplam (Evrysdi®) é encontrado no mercado em forma de solução, em 1 frasco de vidro âmbar contendo 2 g de pó para solução oral (correspondendo a 60 mg de risdiplam) com duas seringas de 6 mL e duas de 12 mL e um adaptador. É o primeiro medicamento para tratamento da AME administrado por via oral. O pó é reconstituído em água purificada ou água para injetáveis, formando uma solução de 0,75 mg de risdiplam por mL³¹.

O medicamento teve sua aprovação pela ANVISA no dia 13 de outubro de 2020³². Risdiplam é um modificador de splicing (maturação) do pré-RNA do SMN2. Ele corrige o splicing de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no RNA transcrito, promovendo um aumento na produção da proteína SMN funcional e estável. Assim, risdiplam trata a AME aumentando e mantendo os níveis funcionais da proteína SMN³¹.

Bem como os demais medicamentos, o tratamento deve ter início imediato após o diagnóstico da doença. A dose diária varia de acordo com a idade e peso corporal do paciente: para pacientes de 2 meses a 2 anos a dose é de 0,20 mg/kg, para maiores de 2 anos de idade com peso inferior a 20 kg a dose é de 0,25 mg/kg e em maiores de 2 anos de idade pesando igual ou mais do que 20 kg, a dose é de 5 mg³¹. Essa é uma medicação oral de uso diário. Também pode ser administrada através da gastrostomia e deve ser tomado durante toda a vida do indivíduo⁷.

Não há contraindicações para essa medicação e os efeitos adversos mais comumente observados em AME de início tardio (tipos 3 e 4) foram febre, diarreia e erupções na pele; já em pacientes com AME infantil (tipos 1 e 2), além dos efeitos descritos anteriormente, também ocorreram infecções do trato respiratório superior, pneumonia, constipação e vômitos³³. Não há relatos na literatura sobre alterações em exames clínicos e laboratoriais até o dado momento. Assim como outros medicamentos para AME, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos³¹.

A CMED autorizou, em dezembro de 2020, o valor máximo do Evrysdi® a R\$ 42.066,21 mais impostos para cada frasco de 60mg. Já pode ser comercializado no Brasil, sendo possível o pedido do dossiê da Roche para a CONITEC (Comissão Internacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) para a incorporação da medicação ao SUS. Em média, o custo para um paciente que faz o uso da dosagem máxima da medicação de 5 mg/dia, um total de 30 frascos ao ano, o valor é de R\$ 1.261.980,00 mais impostos³⁴.

Discussão

AME é uma doença neurodegenerativa progressiva autossômica recessiva que atinge os neurônios motores. Os medicamentos que de fato podem alterar o curso da doença, nusinersena, onasemnogeno abeparveveque e risdiplam são considerados “medicamentos órfãos” tendo alto custo e difícil acesso.

A diferença entre esses fármacos não está ligada somente à sua forma de administração ou classe terapêutica, e sim no mecanismo de ação da droga no organismo. Enquanto nusinersena e risdiplam modificam o gene atuando diretamente no éxon 7, logo aumentando os níveis da proteína SMN no organismo, o onasemnogeno abeparveveque introduz no gene SMN1 o vetor viral AAV9, aumentando a produção de SMN e retardando a progressão da doença. Outra diferença é que o nusinersena necessita de doses de manutenção a cada quatro meses e, assim como o risdiplam, são tratamentos para o resto da vida, enquanto o onasemnogeno abeparveveque é de dose única.

Até o momento, onasemnogeno abeparveveque e nusinersena são indicados exclusivamente para AME tipo 1 e risdiplam é indicado para o tratamento dos tipos 1, 2 e 3.

Na AME tipo 1, a forma mais severa da doença, o prognóstico é de morte nos primeiros dois anos de vida devido a complicações cardiorrespiratórias. Nos demais tipos, os pacientes chegam à vida adulta com debilidade motora e dificuldades respiratórias. Mesmo com a medicação, a sobrevivência de pacientes portadores de AME ainda é relativamente baixa, no entanto, os três novos medicamentos descritos no presente estudo podem fazer a diferença na vida do paciente com AME, especialmente o onasemnogeno abeparveveque, que repõe o gene SMN1.

Aumentar a quantidade de proteína SMN no corpo não é a única maneira de tratar a AME. A perda da proteína SMN também afeta outros sistemas, vias e processos, e outros tratamentos são direcionados a esses sistemas. Essas abordagens são frequentemente chamadas de abordagens “não SMN”. Muitas dessas abordagens não SMN visam os músculos ou nervos. Alguns pesquisadores acreditam que, no futuro, poderá ser possível uma combinação de tratamentos baseados em SMN e não SMN para fornecer maior benefício às pessoas afetadas pela AME. Isso pode significar que os pacientes terão benefício no tratamento com dois medicamentos com abordagens diferentes, em conjunto. Ou pode ser que eles usem um tipo de medicamento em um estágio da doença e outro medicamento em um estágio posterior⁷.

Felizmente os avanços nos estudos de tecnologia de medicamentos em desenvolvimento para AME estão crescendo e existem diversos alvos de tratamento possíveis, como substituição ou correção do gene SMN1 defeituoso, modulação do “gene de backup” SMN2 de baixo funcionamento, proteção muscular para prevenir ou restaurar a perda de função muscular na AME, neuroproteção dos neurônios motores afetados pela perda

da proteína SMN, abordagens mais recentes que identificam sistemas e caminhos adicionais afetados pela AME⁵.

Os cuidados multidisciplinares são de suma importância, atuando juntamente com o uso da farmacoterapia escolhida pelo médico. Pacientes com AME necessitam de fisioterapia respiratória e motora. Controle nutricional é essencial para o crescimento e desenvolvimento do paciente. Fonoterapia também, por conta da perda da função dos músculos menores da face responsáveis pela mímica facial e que são atuantes ativos em todas as funções neurodegenerativa, como por exemplo, sucção e deglutição. Cuidados odontológicos merecem uma atenção especial, pois, as bactérias presentes na boca podem causar uma infecção que se espalha para outras partes do corpo, como por exemplo, endocardite bacteriana e até mesmo septicemia, e mais comumente e não menos importante as pneumonias de repetição pela possível colonização de bactérias na VNI (ventilação não invasiva). Terapia ocupacional também tem grande impacto positivo na vida do paciente portador de AME⁷.

Conclusão

Atrofia Muscular Espinhal é uma doença rara de alta complexidade que requer monitoramento rigoroso desde o seu diagnóstico. Os cuidados com o paciente abrangem suporte tanto respiratório quanto nutricional, além de cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos conforme o quadro clínico e a necessidade do paciente. O tratamento deve ter início imediato logo após o diagnóstico. É indispensável que os pacientes com AME iniciem a terapia farmacológica o mais rápido possível; isso porque, quando os níveis da proteína SMN são insuficientes ocorre a perda significativa de neurônios motores. A perspectiva de futuro para esses pacientes é com o início precoce da terapia independente do fármaco escolhido, sendo a única maneira de evitar a degeneração dos neurônios, amenizando os sintomas ou até mesmo inibindo a progressão da doença. Logo, o diagnóstico tardio e o alto custo da medicação são empecilhos para o tratamento desta patologia.

Mesmo com o avanço da ciência em novas pesquisas de medicamentos, as alternativas de tratamento farmacológico de modo geral são escassas e de difícil acesso. Com a farmacoterapia adequada e o auxílio multiprofissional, o paciente tem uma perspectiva de vida melhor, onde os sintomas da patologia são atenuados e há uma melhora significativa, porém, ainda não é a cura. O âmbito de pesquisa clínica de medicamentos para AME está crescendo e existem diversos alvos de tratamento possíveis. Espera-se que um destes tratamentos resulte na resolução definitiva da AME.

Referências

1. U.S. National Library of Medicine. Spinal Muscular Atrophy. MedlinePlus. 2020. [acesso em 20 out. 2020]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/spinal-muscular-atrophy/>

2. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. Entenda a Atrofia Muscular Espinhal. c2019 [acesso 13 nov. 2020]. Disponível em: <https://iname.org.br/entenda-a-ame/a-atrofia-muscular-espinhal/>
3. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J Pediatr*. 2010 [acesso 10 out. 2020]; 86(4): 261-70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-7557201000040004&lng=en
4. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME. Tratamentos Aprovados. c2019 [acesso 13 nov. 2020]. Disponível em: <https://iname.org.br/tratamentos-da-ame/tratamentos-aprovados/>
5. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness. *Chest*. 2010 [acesso 20 abr. 2021]; 137(5): 1033-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20040608/>
6. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME. Entenda a AME. c2019 [acesso 10 jan. 2021]. Disponível em: <https://iname.org.br/a-atrofia-muscular-espinhal/>
7. Zanoteli E, Vital E, Holsapfel SA, Crippa PS, Polido GJ, Zuccon, et al. Atrofia Muscular Espinhal: entender, cuidar e viver. Um guia para família e profissionais. INAME. 2020 [acesso 20 jan. 2021]. Disponível em: https://iname.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Livro-AME_Miolo_Book_SITE.pdf
8. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 [acesso 20 de abr. 2021]; 28(3): 208-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433793/>
9. Orphanet. O portal de doenças raras e medicamentos órfãos. Atrofia Muscular Espinhal Proximal tipo 1. 2017 [atualizado 23 mar. 2021] [acesso 30 mar. 2021]. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=11563&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=atrofia-muscular-espinhal&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%20E7as%20relacionadas=Atrofia-muscular-espinhal-proximal-tipo-1&title=Atrofia%20muscular%20espinhal%20proximal%20tipo%201&search=Disease_Search_Simple
10. Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica. Pectus Excavatum. [acesso 26 mar. 2021]. Disponível em: https://www.sbct.org.br/wp-content/uploads/data/2015/04/pectum_excavatum.pdf
11. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME. Tipos de AME. c2019 [acesso 7 jan. 2021]. Disponível em: <https://iname.org.br/tipos-deame/#:~:text=Os%20tipos%20de%20AME%20mais,e%20irrevers%20C3%ADvel%20dos%20neur%20C3%B4nios%20motores>
12. Ministério da Saúde (BR). Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde - CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1. 2019 [acesso 10 jan. 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_AME.pdf
13. Orphanet. O portal de doenças raras e medicamentos órfãos. Atrofia Muscular Espinhal Proximal tipo 2. 2017 [atualizado em 23 mar. 2021] [acesso 30 mar. 2021]. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=11565&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=atrofia-muscular-espinhal-tipo-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%20E7as%20relacionadas=Atrofia-muscular-espinhal-proximal-tipo-2&title=Atrofia%20muscular%20espinhal%20proximal%20tipo%202&search=Disease_Search_Simple
14. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol*. 2018 [acesso 25 jan. 2021]; 148: 591-601. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478602/>
15. Orphanet. O portal de doenças raras e medicamentos órfãos. Atrofia Muscular Espinhal Proximal 3. 2017 [atualizado em 23 mar. 2021] [acesso 30 mar. 2021]. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=11566&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=atrofia-muscular-espinhal-tipo-3&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%20E7as%20relacionadas=Atrofia a-muscular-espinhal-proximal-tipo-3&title=Atrofia%20muscular%20espinhal%20proximal%20tipo%203&search=Disease_Search_Simple
16. Genotyping. Conheça a atrofia muscular espinhal, doença genética e hereditária. *Genotyping Diagnósticos Genéticos*. 2018 [acesso 26 mar. 2021]. Disponível em: <https://genotyping.com.br/conheca-a-atrofia-muscular-espinhal-doenca-genetica-e-hereditaria/>
17. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am*. 2015 [acesso 26 mar. 2021]; 62(3): 743-66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26022173/>
18. Araujo APQC, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 [acesso 10 abr. 2021]; 63(1): 145-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v63n1/23614.pdf>
19. Ferreira VEN, Neto HL, Teixeira EMSF. A judicialização pela dispensação de medicamentos e a jurisprudência do Supremo Tribunal Federal. *Rev Estud Inst*. 2020 [acesso 26 mar. 2021]; 6(3): 1332-61. Disponível em: <https://www.estudosinstitucionais.com/REI/article/view/502/601>
20. Boleli IC, Villela EFM, Guilherme PE, Moreno VS. Abecedário genético. *Unesp*. [acesso 10 abr. de 2021]. Disponível em: <https://www.unesp.br/prograd/PDFNE2004/artigos/eixo10/abecedario.pdf>
21. Gomes VS. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia - Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde; 2019 [acesso 10 abr. 2021]. Disponível em: <http://www.mestradoinc.com.br/wp-content/uploads/2020/06/PTC-Nusinersena-Vanessa-Gomes.pdf>
22. Nusinersena [bula Internet]. Biogen Produtos Farmacêuticos LTDA. 2016 [acesso 10 de jan 2021]. Disponível em: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA\(nusinersena\)_Bula_Profissionalde_saude.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf)
23. Ministério da Saúde (BR) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação - CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo, para Compras Públicas Preço de Fábrica (PF) e Preço Máximo de venda ao Governo (PMVG). Publicada em 01 fev. 2021 [acesso 05 de mai. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/4880json-file-1>.
24. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos (Spinraza) [acesso 23 fev. 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?nomeProduto=Spinraza>
25. Ministério da saúde (BR). Portaria N° 24, de 24 de abril de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. Seção 1:52 [acesso 20 de jan. 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n%C2%BA-24-de-24-de-abril-de-2019-85049724>
26. Onasemnogeno abeparvoveque [bula Internet]. Novartis Bio-ciências S.A. 2020 [acesso 23 fev. 2021]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/UPLoAD/lmgConteudos/4111.pdf>

27. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME. Pelo SUS, benefícios e outros. c2019 [acesso 23 fev. 2021]. Disponível em: <https://iname.org.br/vivendo-com-ame/beneficios/>
28. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo (BR). Pedido de isenção de ICMS para medicamento. 2020 [acesso 01 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.al.sp.gov.br/noticia/?31/07/2020/pedido-de-isencao-de-icms-para-medicamento>
29. Novartis Biociências L.A - Indústria Farmacêutica. Atualização sobre o preço do Zolgensma. 2021 [acesso 02 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.novartis.com.br/news/atualizacao-sobre-o-preco-de-zolgensma>.
30. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Obter Autorização para uso Compassivo, Acesso Expandido e Fornecimento de Medicamento pós-estudo - Obter autorização para programas assistenciais de medicamentos não disponíveis no mercado. [última modificação 31 jul. 2019]. [acesso 10 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/obter-autorizacao-para-uso-compassivo-acesso-expandido-e-fornecimento-de-medicamento-pos-estudo#:~:text=O%20Programa%20de%20Uso%20Compassivo,ainda%20sem%20registro%20na%20Ag%C3%Aancia>
31. Risdiplam [bula Internet]. Rio de Janeiro. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2020 [acesso 15 fev. 2021]. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/e/evrysdi/Evrysdi_Bula_Prof.pdf
32. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA registra novo medicamento para tratamento de AME - Registro seguiu regras de prioridade para fármacos destinados ao tratamento de doenças raras. 2020 [acesso em 15 fev. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/registrado-novo-medicamento-para-tratamento-de-ame>
33. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information. Evrysdi (risdiplam) for oral solution. 2020 [acesso 15 fev. 2021]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf
34. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME. CMED autoriza preço do Evrysdi. c2019 [acesso 12 mar. 2021]. Disponível em: <https://iname.org.br/cmmed-autoriza-preco-do-evrysdi-risdiplam/>
35. Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal. INAME. Tratamentos em desenvolvimento. c2019 [acesso 04 de mai. 2021]. Disponível em: <https://iname.org.br/tratamentos-da-ame/tratamentos-em-desenvolvimento/>

Endereço para correspondência:

Flaviane Cristina Brito Guzzo Soliani
Universidade Paulista (UNIP)
Avenida Bagaçu, 1939 – Jardim Alvorada
Araçatuba-SP, CEP 16018-555
Brasil

E-mail: flaviane.soliani@docente.unip.br

Recebido em 15 de setembro de 2021
Aceito em 11 de novembro de 2021