

O USO DE NUSINERSENA NO TRATAMENTO DA AMIOTROFIA ESPINHAL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Paula Matzenbacher Ville

oiie-tdbm@hotmail.com

Ana Clara Kunz

anaaclarakunz@gmail.com

Leticia Staszczak

lee.staszczak@hotmail.com

Renata Dal-Prá Ducci

re_ducci@yahoo.com.br

PALAVRAS-CHAVE: Atrofia Muscular Espinhal, Amiotrofia Espinhal, Nusinersena.

INTRODUÇÃO AO TEMA: A Amiotrofia espinhal (AME) é um grupo de doenças neuromusculares degenerativas autossômicas recessivas resultante de uma mutação em homozigose do gene do neurônio motor (SMN1), que codifica a proteína de sobrevivência neuronal (SMN). A alteração genética resulta na redução da SMN, levando a degeneração dos motoneurônios o que origina fraqueza muscular. A AME é considerada a causa genética mais comum de mortalidade infantil (CONITEC, 2018). O número de cópias do SMN2 pode variar de zero a oito e é considerado o principal determinante da gravidade da doença (RUSSMAN, 2007). A incidência da AME é de aproximadamente 10 em 100,000 nascidos vivos, e ela é diagnosticada por meio de testes genéticos. É classificada em tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV. O tipo I é fatal na infância e o tipo II tem sobrevida baixa. O tipo III apresenta sintomas após os 18 meses de idade, podendo ser variável e iniciar até os 3 anos. Por fim, o tipo IV é a forma que afeta adultos. Em 2019, a medicação Nusinersena foi aprovada no Brasil para o tratamento da AME 5q tipo I e um projeto piloto de compartilhamento de risco para a AME tipo II e III está sendo formulado. O objetivo principal deste trabalho é revisar a eficácia d Nusinersena para o tratamento de AME.

PERCURSO TEÓRICO REALIZADO: O estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada por meio de pesquisas em bases científicas do PubMed, em que foram selecionados artigos que abordavam a efetividade do medicamento Nusinersena.. AME representa a principal desordem genética fatal e está relacionada a uma deleção ou mutação homozigótica do gene SMN1, localizado na região telomérica do cromossomo 5q13. A diminuição da produção da proteína SMN resulta na degeneração progressiva dos neurônios motores do corno anterior da medula e dos núcleos motores dos nervos cranianos, resultando em fraqueza muscular de predomínio proximal, hipotonia e arreflexia. Por se tratar de uma doença clínica neurodegenerativa, os tratamentos disponíveis são paliativos, com suporte nutricional, ortopédicos e respiratórios, auxiliando no aumento da expectativa de vida e contribuindo na manutenção da qualidade de vida do paciente. Diversos estudos com novas possibilidades terapêuticas têm sido feitos para esta condição. Entre esses novos recursos, o Nusinersena é um medicamento que age impedindo a exclusão do exon 7 no RNAm do gene SMN2, assim, promove a produção de uma proteína SMN funcional. Estudos mostram melhora na função motora em todos os tipos de AME com uso de Nusinersena. Em uma pesquisa, Finkel RS et al. avaliaram o uso intratecal de Nusinersena em pacientes pediátricos com AME tipo I com menos de 2 anos de idade, administrando ao todo 6 doses da medicação e comparou com um grupo controle, o qual não usaram a medicação. Os resultados apontaram redução no risco de morte ou no uso de suporte ventilatório permanente no grupo em uso de Nusinersena. Em outro estudo, Mercuri, E. et al. avaliaram o uso de Nusinersena em pacientes com AME tipo II e mostraram melhora da função motora no grupo tratado desde o início do tratamento. Esses estudos mostram que a melhor resposta motora foi observada naqueles que iniciaram a medicação com menos de 12 semanas de vida e/ou no período pré-sintomático. O tratamento pré-sintomático preveniu as manifestações clínicas, alterando a história natural da doença. Os eventos adversos mais comuns relatados foram cefaleia, vômitos e dor lombar. Registrado no Brasil em agosto de 2017, este é o primeiro fármaco para o tratamento da AME disponível no país, e em 2019, o SUS incorporou este medicamento para o tratamento de AME tipo I, desde que na ausência de necessidade de suporte ventilatório invasivo permanente. O tratamento aprovado no Brasil para AME tipo I consiste em dose de 12 mg administrada via intratecal em intervalos periódicos, em pacientes com menos de 7 meses de vida e com início de tratamento em até 13 semanas após o diagnóstico genético

confirmatório. Além disso, um projeto piloto de compartilhamento de risco para o uso do Nusinersena para AME tipo II e III está sendo formulado. Atualmente, o elevado custo da medicação e a ausência de estudos a longo prazo e de custo-efetividade são grandes limitadores da disponibilidade do Nusinersena em nosso meio. Muitos questionamentos ainda existem, principalmente quanto a indicação e tempo de tratamento do Nusinersena, além de saber se os benefícios obtidos nessa fase de desenvolvimento dessas crianças se manterão na vida adulta. Independente destes questionamentos, faz-se necessário o diagnóstico precoce e o apoio multidisciplinar adequado para que a melhor terapêutica seja instituída precocemente e em pacientes com melhor performance funcional.

CONCLUSÃO: Nusinersena demonstrou segurança, poucas reações adversas, eficácia e tolerabilidade, em crianças com AME, portanto sendo considerado um tratamento de primeira linha. Hoje é o único tratamento aprovado para AME 5q tipo I no Brasil e existe um projeto piloto de compartilhamento de risco que está sendo desenvolvido para que essa medicação também seja disponibilizada para pacientes com AME tipo II e III. Novos estudos são necessários para avaliação de eficácia a longo prazo e de custo-efetividade, no entanto, é necessário desde já o diagnóstico precoce e tratamento multidisciplinar destas crianças, já que o tempo para o início da medicação e o status funcional são os maiores preditores de resposta ao tratamento.

REFERÊNCIAS:

1. BAIONI, M. T. C.; AMBIEL, C. R.; **Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras**. *Jornal de Pediatria*, vol. 86, núm. 4, julho-agosto, 2010, pp. 261-270. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/3997/399738177004.pdf>>. Acesso em 1 ago 2019.
2. BIOGEN (DENMARK). **SPINRAZA™ nusinersena**, . Solução Injetável 12 mg de nusinersena / 5 mL (2,4 mg/mL). Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/refresh_PDFs/SPINRAZA_nusinersena_Bula_Profissional_de_Saude.pdf>. Acesso em 1 ago 2019.
3. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sus. **Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q**: Relatório de Recomendação. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2019. 71 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_A ME5q_CP_12_2019.pdf>. Acesso em 1 ago 2019.
4. CHIRIBOGA, Claudia A.. **Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy**. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, [s.l.], v. 17, n. 10, p.955-962, 8 set. 2017. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1364159>. Acesso em 1 ago 2019.
5. FINKEL R.S.; MERCURI E.; DARRAS B.T., et al. **Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy**. *New England Journal of Medicine*.2017;377:1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2019.SILVINATO, A.; BERNARDO, W. M.; **Spinal muscular atrophy 5Q – Treatment with nusinersen**. *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.64 no.6 São Paulo June 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018000600484&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 1 ago 2019.