

PRÁTICAS EXITOSAS E INOVADORAS EM PESQUISA

TRABALHOS PREMIADOS NA XVII
SEMANA CIENTÍFICA UNIFSA

SEC 2018



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SANTO ACOSTINHO



CENTRO UNIVERSITÁRIO SANTO AGOSTINHO – UNIFSA
PRÓ-REITORIA DE ENSINO
NÚCLEO DE APOIO PEDAGÓGICO – NUAPE

Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA
Publicado por UNIFSA em associação com Lestu Publishing Company
Design Gráfico, Editoração e Organização: Ana Kelma Cunha Gallas
Preparação de originais: Edson Rodrigues Cavalcante
TI publicações OMP Books: Eliezyo Silva
Lestu Publishing Company: editora@lestu.org



Este título possui uma licença *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International* (CC BY-NC-ND 4.0).

A íntegra dessa licença pode ser acessada:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.pt>

© 2018 UNIFSA/LESTU

Todos os capítulos deste livro foram submetidos, aprovados e apresentados na XVI Semana Científica - 2018, sendo selecionados como os melhores trabalhos apresentados em Grupos Temáticos do evento.

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

U58 GALLAS, Ana Kelma Cunha.

Práticas exitosas e inovadoras em pesquisa: trabalhos premiados na XVI Semana Científica do UNIFSA – SEC 2018 | Centro Universitário Santo Agostinho / Ana Kelma Cunha Gallas (Org.). Teresina: UNIFSA, 2018/ São Paulo: Lestu, 2018.

312 p. *online*.

ISBN: 978-65-996314-0-5

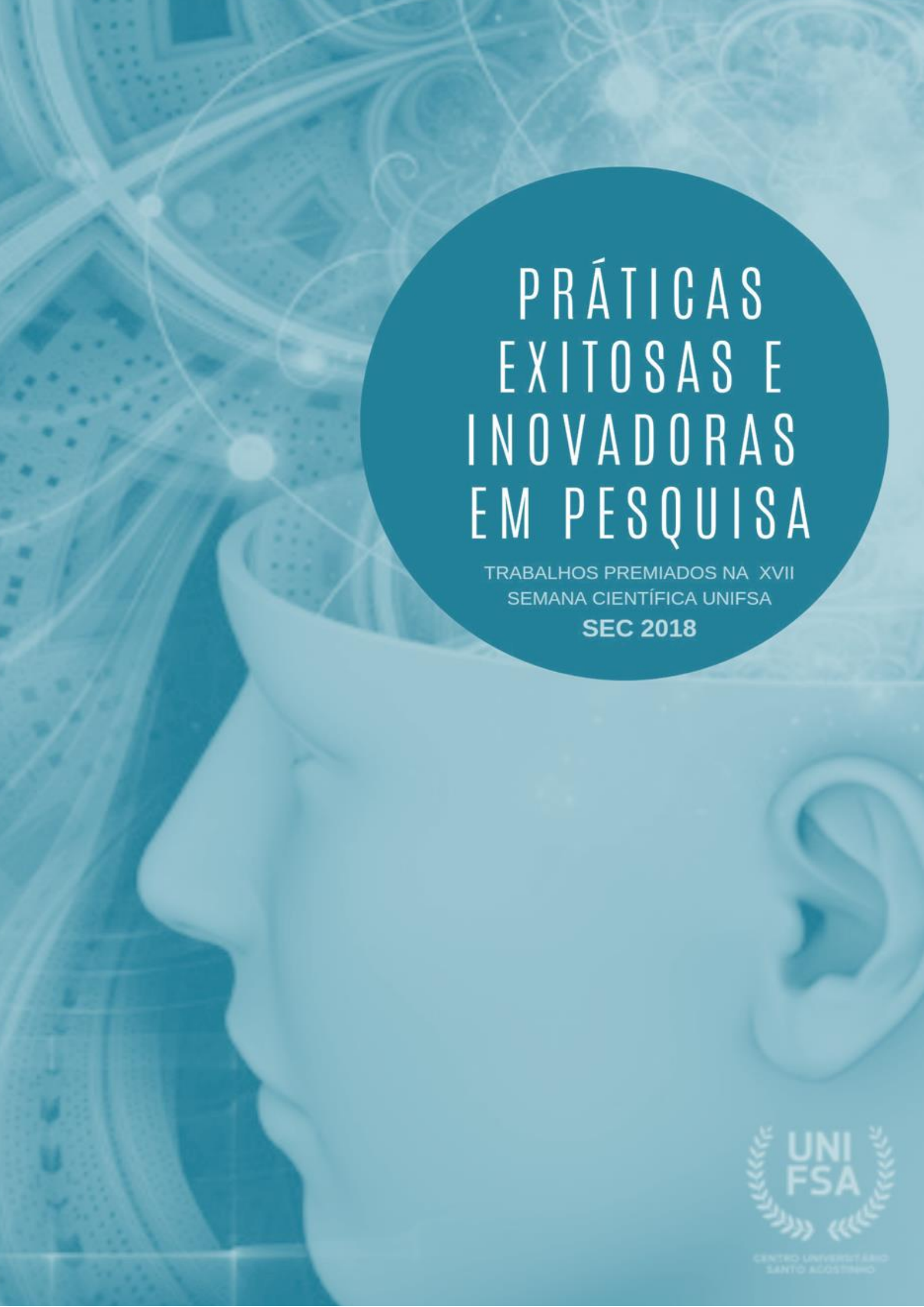
DOI: 10.51205/lestu.978-65-996314-0-5

Disponível em: <https://lestu.org/books/>

1. Semana Científica. 2. Pesquisa. 3. Inovação. 4. Sustentabilidade. 5. Ciência.

I. GALLAS, A. K. C. (Org.). II. Título. III. UNIFSA. IV. SEC 2018

CDD: 904.



PRÁTICAS EXITOSAS E INOVADORAS EM PESQUISA

TRABALHOS PREMIADOS NA XVII
SEMANA CIENTÍFICA UNIFSA
SEC 2018



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SANTO AGOSTINHO

23

ESPERANÇA PARA PORTADORES DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: EVIDÊNCIAS DA EFICÁCIA DO NUSINERSEN¹

Débora Cosse Silva²
Carla Kellen Lima Sousa³
Carmem Leide Viana da Silva⁴
Daniely Sousa de Oliveira⁵
Jadna Silva Franco⁶
Walicy Cosse Silva⁷
Karine de Magalhães Nogueira Ataíde⁸



RESUMO

A Atrofia Muscular Espinal (AME) é tida como uma grave doença de origem genética responsável por causar mais mortes infantis principalmente por insuficiência respiratória. Desta forma, este estudo teve como objetivo identificar por meio de análise das publicações científicas as evidências da eficácia do nusinersen para o tratamento da AME. Realizou-se um estudo de revisão sistemática da literatura por meio dos sites de busca *online* BVS e PUBMED, com os descritores: Atrofia muscular espinal, nusinersen e Tratamento. Adotou-se a Estratégia PICO para a busca dos artigos, incluindo apenas ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos, com texto completo, em português ou inglês. A partir da análise dos resultados foram selecionados 4 estudos para compor os resultados. Observou-se nos estudos que a administração do nusinersen por meio de punção lombar apresentou resultados positivos em crianças diagnosticadas com AME. Os pacientes apresentaram melhora da função motora, da sobrevida, e poucos eventos adversos. A maioria dos eventos adversos como vômitos, cefaleia e dor lombar foram atribuídas à punção e não à droga. Conclui-se que o nusinersen é eficaz no tratamento de crianças com AME.

Palavras-Chave: Nusinersen, Atrofia Muscular Espinal e Tratamento.

¹Trabalho apresentado na XVI Semana Científica do Centro Universitário Santo Agostinho – SEC 2018, evento realizado em Teresina, de 29 de setembro a 5 de outubro de 2018.

²Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina – PI. E-mail: deboracosse996@gmail.com

³ Discente do Curso de Bacharelado em Enfermagem no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina – PI. E-mail: carlakellenEnfermagem@gmail.com

⁴ Enfermeira obstétrica da Maternidade Dona Evangelina Rosa – MDER. E-mail: carmenleide@hotmail.com

⁵Discente do Curso de Bacharelado em Enfermagem no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina – PI. E-mail: danielysaude10@gmail.com

⁶Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina – PI. E-mail: jadasfranco@outlook.com

⁷Discente do Curso de Bacharelado em Enfermagem no Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, Teresina – PI. E-mail: cosse.wallyce174.wc@gmail.com

⁸Doutoranda em Biologia Molecular e Celular aplicada à Saúde pela ULBRA. E-mail: karine_nogueira@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinal (AME) é tida como a doença de origem genética responsável por causar mais mortes infantis por insuficiência respiratória. Sua frequência é estimada em 1 caso em cada 40 a 67. A apresentação mais comumente vista dessa patologia é resultante de mutação no gene de sobrevivência do neurônio motor I (SMN1), responsável pela funcionalidade dos neurônios motores. Essa mutação resulta em deficiência da proteína SMN. Já o gene de sobrevivência do neurônio motor II (SMN2) é responsável por produzir uma pequena quantidade de proteína SMN funcional, sendo reconhecido o principal modulador do fenótipo SMA (FARRAR *et al.*, 2016).

A ausência homocigótica do gene SMN1 é responsável por levar a um processo de degeneração dos neurônios motores da coluna vertebral, com repercussões negativas na transmissão de sinais do sistema nervoso aos músculos. A atrofia muscular é a principal manifestação patológica dessa doença, com presença de fraqueza muscular (SEFARIAN *et al.*, 2015).

Sendo quase idêntico ao SMN1, O SMN2 é capaz de produzir uma pequena quantidade de proteína SMN, que está associada a uma menor gravidade da doença. Portanto, a partir dessa observação, estratégias farmacológicas têm sido propostas para tratamento da AME a partir do processo de estimulação da transcrição de SMN2 (KISSEL *et al.*, 2014). Assim, esse estudo tem como objetivo identificar por meio de análise das publicações científicas as evidências da eficácia do nusinersen para o tratamento da AME.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo configura-se em uma revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa, tendo como problema de pesquisa: Quais as evidências científicas da eficácia do nusinersen no tratamento da Atrofia Muscular Espinal?

A busca de dados foi realizada no banco de dados *online* da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Publisher Medline* (PubMed), usando os descritores/Palavras-chave Atrofia Muscular Espinal, Nusinersen e Tratamento e seus correspondentes em inglês *Muscular Spinal Atrophy, Nusinersen e Treatment*.

Para a busca dos dados adotou-se a Estratégia PICO (P = população ou problema, I = intervenção, C = comparação, e O = resultados), por meio da qual foram construídas as equações de busca, como é possível observar no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Estratégia PICO para busca de dados nas bases de dados. Teresina, 2018.

Acrônimo	Descritor/Palavras-chave	Equação de busca
P	Atrofia Muscular Espinal / <i>Muscular SpinalAtrophy</i>	(tw:(Atrofia Muscular Espinal)) / <i>Muscular SpinalAtrophy</i>
I	Nusinersen / <i>Nusinersen</i>	(tw:(Nusinersen)) / <i>Nusinersen</i>
C	-	-
O	Tratamento / <i>Treatment</i>	(tw:(Tratamento)) / <i>Treatment</i>
Equação geral de busca	<i>BVS</i> = (tw:(Atrofia Muscular Espinal)) AND (tw:(Nusinersen)) AND (tw:(Tratamento))	
	<i>PUBMED</i> = ((Spinal Muscular Atrophy) AND Nusinersen) AND Treatment	

Fonte: Pesquisa direta. 2018.

Após a busca inicial por meio das equações de pesquisa formuladas, foram encontrados 13 resultados na BVS, e 80 resultados na PubMed. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão da pesquisa, a saber, artigos completos, publicados nos últimos 5 anos, do tipo estudo de ensaios clínicos, que propuseram a analisar a eficácia do medicamento para tratamento da AME. Apareceram então 10 artigos na BVS e 6 na PubMed. Após a análise dos resultados, foram excluídos os textos incompletos, artigos que não abordaram o problema da pesquisa e resultados duplicados. Assim, apenas 4 artigos se apresentaram em conformidade ao problema e objetivo deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos com alguma referência ao uso do nusinersen para o tratamento da AME, observou-se a presença de apenas 4 ensaios clínicos para o estudo da eficácia do medicamento, todos publicados em revistas internacionais. Desta forma, os 4

artigos selecionados estão dispostos no Quadro 2 abaixo, seguindo a linha de raciocínio dos autores Chiriboga *et al.* (2016), Finkel *et al.* (2016), Finkel *et al.* (2017) e Mercuri *et al.* (2018), respectivamente.

Quadro 2 – Caracterização dos ensaios clínicos selecionados para a pesquisa. Teresina, Piauí, 2018.

Título do estudo	População/Problema	Tratamento	Resultados
<i>Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy.</i>	Pacientes entre 2 e 14 anos com AME grau 2 ou 3.	Administração de quatro níveis ascendentes de dose única (1, 3, 6 e 9 mg) em coortes de 6 a 10 participantes.	Administração intratecal bem tolerado, farmacocinética prolongada, e melhoria da função motora dos pacientes.
<i>Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study.</i>	Pacientes de ambos os sexos entre 3 semanas e 7 meses de idade com sinais e sintomas da AME.	Administração intratecal feita através de punção lombar em concentração de 1-2 mg / mL (6mg) ou 2,4 mg / mL (12mg)	Segurança e tolerabilidade aceitáveis, e melhorias nos escores da função motor.
<i>Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.</i>	Bebês de 7 meses de idade ou menos com manifestação de sinais e sintomas da AME até os 6 meses.	Administração de nusinersen em doses ajustadas para o líquido cefalorraquidiano para a idade (12mg). Grupo controle recebeu apenas simulação da administração, sem o medicamento.	Melhor taxa de sobrevivência e melhoria da função motora nos bebês que receberam a aplicação do medicamento.
<i>Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy.</i>	Pacientes entre 2 e 12 anos de idade com manifestação dos sinais e sintomas da AME a partir dos 6 meses de idade.	Administração intratecal de nusinersen a uma dose de 12mg (grupo nusinersen) ou um procedimento simulado (grupo controle).	As crianças que receberam administração de nusinersen apresentaram melhora da função motora em comparação às crianças do grupo controle.

Fonte: Pesquisa dos autores.

A partir da análise dos 4 estudos incluídos na pesquisa, observou-se que os resultados se apresentaram como satisfatórios quanto à eficácia do nusinersen para tratamento da AME. Em todos os estudos o procedimento de administração do

medicamento foi o mesmo, através de punção lombar. Nos estudos de Finkel *et al.* (2016), Finkel *et al.* (2017) e Mercuri *et al.* (2018) foram trabalhadas dosagens de 12mg para as administrações, e no estudo de Chiriboga *et al.* (2016) dosagens de 1, 3, 6 e 9mg, mostrando pouca variação na concentração da droga. Quando à idade das crianças em cada ensaio, os estudos de Finkel *et al.* (2016), Finkel *et al.* (2017) trabalharam com crianças de até 7 meses de idade, enquanto os estudos de Chiriboga *et al.* (2016) e Mercuri *et al.* (2018) trabalharam com crianças entre 2 e 14 anos, e 2 e 12 anos respectivamente. Dessa forma, observou-se que os estudos trabalharam com crianças com perfis semelhantes, que fortalecem os resultados demonstrados.

Em todos os estudos foi observado melhoria da função motora das crianças que receberam a administração do nusinersen, com melhoria também da sobrevida. Os resultados dos estudos também foram semelhantes ao mostrarem que a droga apresentou boa tolerância e segurança nas concentrações administradas. Eventos adversos como cefaleia, dor lombar e vômitos foram atribuídos ao procedimento de punção lombar (CHIRIBOGA *et al.*, 2016; FINKEL *et al.*, 2016).

A AME evolui com diferentes graus de comprometimento, dependendo do nível de deficiência do SMN. Dessa forma sua classificação leva em consideração o tempo em que se manifesta a doença, o estado clínico e o possível prognóstico. A AME1 é a forma mais grave, manifesta-se entre os 2 a 6 meses principalmente, com a criança em estado de hipotonia grave, podendo ir a óbito ou permanecer vivo por cerca de 2 anos na ventilação mecânica. Na AME2 o tempo de surgimento é dos 6 a 18 meses, com fraqueza e incapacidade de andar sozinho, podendo viver até a idade adulta. Na AME3 as manifestações são menores, podendo o indivíduo viver normalmente, embora possa perder com o tempo a capacidade de andar. Já a AME4 é a que ocorre com menor grau de comprometimento, podendo o indivíduo viver normalmente (FARRAR *et al.*, 2016).

Dessa forma, o mecanismo proposto para a ação do nusinersen se dá através de ação sobre a proteína SMN, elevando suas concentrações, o que favorece o desenvolvimento neuronal mais adequadamente. Sua administração ocorre por via intratecal diretamente no líquido cefalorraquidiano (LCR), de onde se distribui pela medula

e cérebro, estimulando a produção de SMN funcional, de modo a contrabalancear o defeito genético do SMN1 (HACHE *et al.*, 2016; MESSINA *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se a partir do estudo, que a AME é uma doença genética grave que pode alterar severamente a vida do indivíduo acometido, podendo levar até mesmo ao óbito pela falta de funcionamento muscular e motor adequado.

Assim, em concordância com o objetivo estabelecido, evidenciou-se a partir da análise dos ensaios clínicos que o nusinersen, embora ainda muito novo no mercado, já apresenta estudos com alto nível de evidências, que descrevem seus efeitos positivos sobre a doença, a partir de conclusões em testes e pesquisas realizadas, como melhoria da força muscular e função motora, boa tolerabilidade e poucos eventos adversos.

REFERÊNCIAS

CHIRIBOGA, C. A. *et al.* Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. **Neurology**, v. 86, n. 10, p. 890-97, 2016.

FARRAR, M. A. F.; *et al.* Emerging Therapies and Challenges in Spinal Muscular Atrophy. **ANNALS of Neurology**, v. 81, n. 2, p. 355-68, 2016.

FINKEL, R. S.; *et al.* Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 18, p. 1723-32, 2017.

FINKEL, R. S.; *et al.* Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. **The Lancet**, v. 388, n. 10063, p. 1-10, 2016.

HACHE, M.; *et al.* Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. **Journal of Child Neurology**, v. 31, n. 7, p. 899-906, 2016.

KISSEL, J. T.; *et al.* Sma valiant trial: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. **Muscle Nerve**, v. 49, n. 2, p. 187-92, 2014.

MERCURI, E.; *et al.* Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 7, p. 625-635, 2018.

MESSINA, N.; *et al.* Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: strengths and pitfalls of a successful experience. **Neuromuscular Disorders**, v. S0960-8966, n. 17, p. 31211-7, 2017.

SEFARIAN, A. M.; *et al.* Upper Limb Evaluation and One-Year Follow Up of Non-Ambulant Patients with Spinal Muscular Atrophy: An Observational Multicenter Trial. **PLOS ONE**, v. 10, n. 14, p. 1-16, 2015.

