


O impacto da terapia gênica no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME): Uma análise de custo-benefício da terapia com o Zolgensma®

The impact of gene therapy on the treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA): A cost-benefit analysis of Zolgensma® therapy

 <https://doi.org/10.52755/sas.v6i1.215>

Submetido em: 15/05/2026 e Publicado em: 26/05/2026

Angélica Pereira Martins

Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNIOPET
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9906-1561>

Emily Szezerbatz Zanato Pimenta

Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNIOPET
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6046-7698>

Luiza Prestes Lazzarotto

Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNIOPET
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0936-2390>

Patrícia Aricele Biló

Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNIOPET
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3926-695X>

Priscila da Silva de Souza Bertotti

Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário - UNIOPET
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6722-1158>

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal é uma doença rara de alteração genética, autossômica recessiva, ligada a mutação de um gene localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q13), envolvida na deleção do gene neuromotor de sobrevivência (SMN1) causando a perda progressiva de células nervosas especializadas, afetando os movimentos musculares e, em casos graves levando a morte precoce. Até 2019, era administrado aos pacientes com AME tratamentos paliativos e de administração contínua, como Nusinersena (Spinraza®) e Risdiplam (Evrysdi®). No entanto, a introdução do Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), uma técnica inovadora que consiste em substituir o gene defeituoso SMN1 por genes saudáveis, através da terapia gênica de dose única, mudou este cenário trazendo potencial de cura para a doença. O estudo avalia o custo benefícios do Zolgensma® que, mesmo sendo eficaz para substituição dos genes alterados, traz riscos de efeitos colaterais como a hepatotoxicidade, precisando de monitoramento e controle profilático. Em relação ao seu custo comparado aos demais tratamentos disponíveis, Zolgensma® é considerado um dos tratamentos mais caros do mundo até o momento, ainda



assim, por se tratar de medicação de dose única traz uma vantagem econômica, tendo uma redução no custo do tratamento em longo prazo, enquanto Spinraza® e Evrysdi® possui administração contínua acumulando gastos significativamente mais altos até o final do tratamento. Conclui-se que os avanços tecnológicos com a terapia gênica abrem novos caminhos para tratamento de doenças raras e, apesar dos obstáculos financeiros e discussão na implementação do Zolgensma® no sistema de saúde público, a medicação é uma esperança de vida aos pacientes com AME e seus familiares.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal; Terapia Gênica; Gene SMN1; Zolgensma®.

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy is a rare autosomal recessive genetic disease linked to a mutation in a gene located on the long arm of chromosome 5 (5q13), involved in the deletion of the survival neuromotor gene (SMN1), causing the progressive loss of specialized nerve cells, affecting muscle movements and, in severe cases, leading to early death. Until 2019, patients with SMA were given palliative and continuous treatments, such as Nusinersena (Spinraza®) and Risdiplam (Evrysdi®). However, the introduction of Zolgensma®, an innovative technique that consists of replacing the defective SMN1 gene with healthy genes, through single-dose gene therapy, has changed this scenario, bringing the potential for a cure for the disease. The study evaluates the cost-benefit of Zolgensma®, which, although effective in replacing the altered genes, carries risks of side effects such as hepatotoxicity, requiring monitoring and prophylactic control. Regarding its cost compared to other available treatments, Zolgensma® is considered one of the most expensive treatments in the world to date. However, as it is a single-dose medication, it has an economic advantage, reducing the cost of treatment in the long term, while Spinraza® and Evrysdi® have continuous administration and accumulate significantly higher costs until the end of treatment. It is concluded that technological advances with gene therapy open new paths for the treatment of rare diseases and, despite the financial obstacles and discussion in the implementation of Zolgensma® in the public health system, the medication is a hope of life for patients with SMA and their families.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy; Gene Therapy; SMN1 Gene; Zolgensma®.

1 INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética autossômica recessiva rara, em que o indivíduo tem deficiência na produção da proteína SMN1 causando perda de células nervosas especializadas afetando o movimento muscular de forma progressiva e, em casos graves levando o paciente a óbito¹.



Até 2019, a AME era considerada uma doença sem cura e sem perspectiva de intervenções para alterar o estado evolutivo da doença, tendo apenas tratamento para o controle dos sintomas da doença. Contudo os avanços tecnológicos na área de pesquisa possibilitaram a implementação de uma nova medicação à base de terapia gênica, trazendo para os pacientes e seus familiares um novo e promissor cenário na cura da doença^{2,3}.

O Zolgensma[®], aprovado pelo FDA em 2019, surgiu como uma opção de tratamento para a Atrofia Muscular Espinhal (AME), sendo administrado de forma intravenosa em aplicação única, com objetivo de substituição do gene SMN1 defeituoso fundamental para a sobrevivência dos neurônios motores^{4,5}.

As pesquisas têm demonstrado que o medicamento não só melhora a vida útil do paciente como auxilia no desenvolvimento motor das crianças portadoras de AME⁶. Embora o Zolgensma[®] seja uma medicação extremamente eficaz, geram-se questões cruciais sobre sua sustentabilidade financeira, por ser um dos medicamentos mais custosos do mercado e sobre a sua segurança, por terem sido relatados eventos adversos de hepatotoxicidade^{7,8}.

O presente estudo busca analisar as perspectivas da terapia gênica no tratamento da AME, com foco nos custos e benefícios do Zolgensma[®] em comparação aos outros produtos terapêuticos disponíveis no mercado, sendo considerados o impacto econômico no sistema de saúde pública e a acessibilidade ao tratamento.

2 METODOLOGIA

Para este estudo foi conduzida uma revisão bibliográfica com o objetivo de comparar o custo-benefício e a expectativa de resultados satisfatórios do Zolgensma[®] e os demais medicamentos no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), visando a tecnologia com a terapia gênica, utilização dos métodos e técnicas de aplicação.

A pesquisa abrangeu estudos publicados nos últimos dez anos, acessados em artigos científicos, revistas especializadas e sites governamentais. As bases de dados utilizadas foram PubMed, SciELO e Lilacs. Para essa busca de artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Terapia gênica”, “Atrofia Muscular Espinhal”, “Gene SMN1”, “Zolgensma[®]”.

Os critérios de inclusão consideraram publicações nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem terapia gênica como medida de tratamento para atrofia muscular espinhal (AME). No total, foram identificados 143 artigos nas bases de dados, dos quais 26 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados neste estudo.



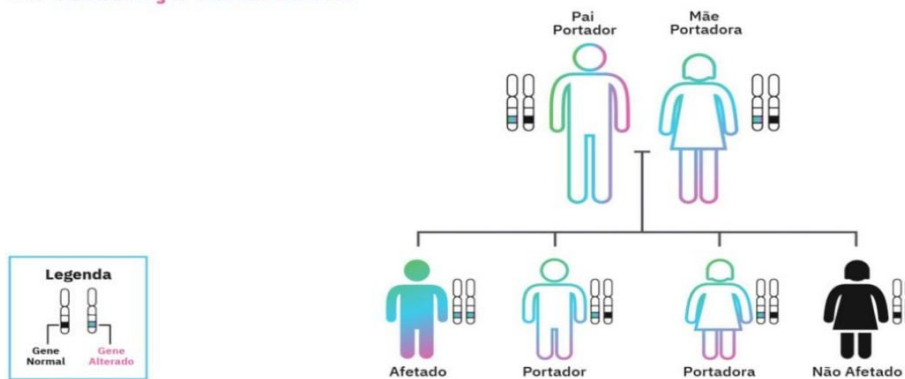
	Lilacs	PubMed	SciELO	Site governamental	Total de artigos
Artigos encontrados	78	39	22	4	143
					Artigos utilizados : 26

3 RESULTADOS

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa hereditária autossômica recessiva (Figura 1), frequentemente fatal, que causa a deficiência na síntese da proteína SMN (proteína de sobrevivência do motoneurônio). Possui uma incidência estimada entre 1 em cada 6.000 a 10.000 nascimentos. Além disso, estima-se que 1 em cada 40 a 60 indivíduos seja portador heterozigoto do gene alterado¹. Para que a doença se manifeste, o indivíduo deve herdar duas cópias alteradas do gene SMN1 – uma de cada progenitor, ambos os portadores assintomáticos. De acordo com o padrão de herança recessiva, os pais têm uma chance de 25% de transmitir essa alteração genética a seus filhos⁹.

Figura 1: Padrão de herança AME 5q. Na maioria dos casos a alteração é herdada dos pais portadores assintomáticos da doença, repassando o gene alterado para o filho, conforme ilustração.

Doença com Padrão de Herança Recessiva



Fonte: TANIGUTI (2020).

Essa alteração atinge os neurônios motores SMN1, causando perda progressiva de células nervosas especializadas resultando em comprometimento da motricidade, enquanto os neurônios sensoriais permanecem intactos, levando à fraqueza e atrofia simétrica e progressiva dos músculos voluntários, principalmente nos músculos proximais das pernas, braços e, eventualmente, do tronco. À medida que a doença avança, há o comprometimento de funções básicas do corpo como respiração, deglutição e locomoção. Desse modo, o paciente dependerá de suporte ventilatório mecânico e nutricional. Sua



gravidade se determina já na primeira infância, antes dos seis meses de idade, onde o indivíduo pode evoluir ao óbito não sobrevivendo além dos dois anos de idade^{2, 10}.

A proteína SMN é encontrada em todas as células do corpo, desempenhando diversas funções. Está presente tanto no citoplasma quanto no núcleo das células, influenciando no processo de cópia de informações do DNA para RNA e as expressões de genes. No núcleo, a SMN se liga a estruturas responsáveis pela remoção de partes não-codificantes (íntrons) do pré-RNAm, que é o precursor do RNA mensageiro (RNAm) responsável por carregar as instruções genéticas corretas e ajudar na produção de proteínas¹¹.

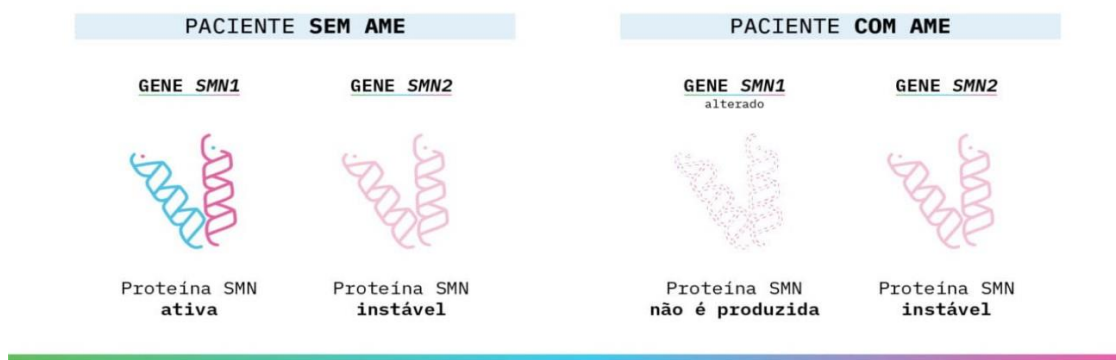
A AME é uma alteração genética ligada a uma mutação de um gene localizado no braço longo (q) do cromossomo 5 (5q13), envolvida na deleção homozigótica do gene neuromotor de sobrevivência (SMN1), o qual é responsável pela sintetização da proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN). A proteína SMN tem como função ser um complexo multiprotéico para os neurônios, sendo importante na montagem dos spliceossomos e biogênese de ribonucleoproteínas, e está correlacionada a processos celulares como tradução, tráfego de RNAm, endocitose, autofagia e dinâmica citoesquelética¹².

O gene SMN1 foi identificado em 1995 e contém nove éxons que codificam a proteína SMN, essencial para o funcionamento das células. No genoma humano, existem duas formas desse gene: SMN1 (localizado na região telomérica) e SMN2 (localizado na parte centromérica do mesmo cromossomo). Em pacientes com atrofia muscular espinhal, a ausência do gene SMN1 ocorre por deleção ou conversão gênica, onde o SMN1 é transformado em SMN2¹³. Embora ambos os genes possam produzir a proteína SMN, o SMN2 tem uma pequena diferença: uma substituição de nucleotídeo (c.840), onde a citosina é trocada por timina durante o processo de *splicing*¹⁴. Essa mudança resulta na exclusão parcial do éxon 7, fazendo com que o SMN2 produza a proteína SMN em quantidade reduzida, apenas 10 a 20% da proteína funcional. No restante da produção gera uma versão truncada e instável da proteína (SMN Δ 7), que é rapidamente degradada¹⁵. Apesar disso, todos os pacientes retêm ao menos uma cópia do gene SMN2 e, quanto maior o número de cópias intactas, menor é a severidade da doença, pois ela ajuda a suprir parcialmente a falta de proteína SMN¹³ (Figura 2).



Figura 3: Imagem ilustrativa representando os genes relacionados a alteração SMN.

**ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL (AME)**



Fonte: TANIGUTI (2020).

A doença pode ser subdividida em cinco graus, sendo AME 0, AME I, AME II, AME III e AME IV, se diferenciando pela gravidade dos sintomas e a idade que se iniciam¹⁵. Com o tipo 0 e o tipo I apresentando os sintomas mais graves na infância, enquanto os tipos II e III têm início mais tardio e evolução gradual¹⁶(tabela 1).



Tabela 1: diferença entre todos os tipos de AME.

TIPOS DE AME	IDADE ACOMETIDA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EXPECTATIVA DE VIDA	QUANTIDADE CÓPIAS SMN2
0	Pré-natal	Dispneia, hipotonia, choro fraco e dificuldade na alimentação, arreflexia, deficiência no septo atrial.	Algumas semanas após o nascimento.	1
I (Werdnig-Hoffmann)	0-6 meses	Comprometimento do controle da cabeça, hipotonia, enfraquecimento da língua, face e dos músculos da faringe, arreflexia.	Menos de 2 anos	2
II (Doença de Dubowitz)	7-18 meses	Fraqueza nas pernas afetando a locomoção pode ocorrer problemas respiratórios, hiporreflexia, tremor postural e atraso no desenvolvimento.	Mais de 2 anos	2-3
III (Doença de Kugelberg Weller)	Após os 18 meses	Fadiga, perda de habilidades motoras, fraqueza, tremor postural, perda de reflexos patelares, podem desenvolver escoliose.	Até a vida adulta.	3-4
IV	Após os 18 anos	Fraqueza muscular e fadiga. Tipo mais raro e tardio e possui a progressão mais lenta.	Até a vida adulta.	≥ 4

Fonte: As Autoras (2024).



Os sintomas do tipo 0 já são observados no útero onde o feto tem pouca movimentação e ao nascer já apresenta fraqueza muscular, não tendo expectativas de vida muito longa, levando a morte prematura¹⁷. O tipo I, um dos mais graves, frequentemente leva à paralisia muscular quase completa e a uma expectativa de vida muito curta, correspondendo a cerca de 58% dos casos e costuma aparecer antes dos 6 meses de idade. Já o tipo II e III aparecem ainda na infância, entretanto, o indivíduo consegue sobreviver até a idade adulta com a perspectiva de uma boa qualidade de vida. O tipo IV é a forma mais leve, aparecendo no começo da idade adulta¹⁷. Crianças com AME tipo I enfrentam desafios significativos na função motora, impactando negativamente sua qualidade de vida. Além disso, pesquisas indicam que o desempenho cognitivo das crianças diagnosticadas com a doença também pode ser afetado, com déficits de atenção e na função executiva. Dessa maneira, o tratamento e abordagem que incluam os aspectos motores e cognitivos são essenciais para a melhora da independência e qualidade da vida¹⁸.

4 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de AME, primeiro inicia-se o exame físico do paciente, analisando os sintomas que são característicos para a doença como fraqueza muscular, hipotonia e reflexos reduzidos, o histórico familiar também é estudado¹⁹.

A eletromiografia (EMG) identifica sinais de perda de neurônios motores e axônios motores, como desnervação ativa e alterações crônicas compensatórias de reinervação e aumento do potencial de ação da unidade motora. Potenciais de fibrilação são sinais elétricos anormais gerados por fibras musculares que perderam a conexão com seus neurônios motores (desnervação). Quando um músculo não recebe mais sinais adequados do nervo, as fibras musculares começam a se contrair de maneira espontânea e desordenada, gerando esses potenciais claramente evidentes na realização do exame¹⁹. Medição dos níveis de CPK (creatinofosfoquinase) no sangue pode ajudar a distinguir entre doenças neurogênicas, como a AME e doenças miopáticas, como as distrofias. Em doenças miopáticas, as lesões musculares causam um aumento nos níveis de CPK, enquanto nas doenças neurogênicas, como a AME, esse aumento não é tão pronunciado¹.

Outro exame utilizado para o diagnóstico da AME é a biópsia muscular, na qual é retirada uma pequena amostra de músculo para analisar suas características microscópicas. No caso da Atrofia Muscular Espinhal (AME), esse exame pode mostrar várias alterações características da doença, mas não é suficiente para confirmar o diagnóstico sozinho. Pois, muitas mudanças vistas nos músculos de quem tem AME também podem aparecer em outras doenças que afetam os nervos e os músculos. Assim, a biópsia é apenas mais um complemento nos exames que ajudam a fechar o diagnóstico¹.

O diagnóstico mais preciso para a confirmação da doença é feito por análise genético-molecular, que detecta a deleção homozigótica do éxon 7 do gene SMN1 em 95% dos casos. O número de cópias do



gene SMN2 também é medido para realizar a classificação da doença, pois é um modificador importante da gravidade da doença.¹⁹

O rastreamento neonatal é indispensável pois detecta a doença precocemente, podendo iniciar o tratamento antes do início dos sintomas. Os exames qPCR (PCR quantitativo) e MLPA (amplificação por sondas dependente de ligação múltipla) são utilizados para quantificar o número de cópias dos genes SMN1 e SMN2. O sequenciamento genômico também pode ser utilizado para informações adicionais sobre mutações e variantes estruturais, auxiliando no diagnóstico e na definição de opções terapêuticas¹⁹.

5 TRATAMENTO PARA AME

A terapia gênica teve uma grande evolução nos últimos 50 anos, uma técnica inovadora, capaz de substituir os genes mutados por meio de correções e modificações específicas direcionadas para fins terapêuticos resultando em sucessos significativos no tratamento de várias doenças sendo elas doenças raras (RDs) e doenças genéticas¹⁵.

Além da AME, a terapia gênica é promissora no tratamento de doenças raras causadas por mutações em genes únicos, como hemofilia, distrofia muscular e fibrose cística, onde normalmente carecem de tratamentos eficazes, tornando esta terapia uma opção vital³. Assim como a AME, a doença de Huntington também poderia ser tratada devido à capacidade da terapia gênica entregar genes terapêuticos diretamente ao sistema nervoso central (SNC), auxiliando na restauração da função ou no retardo da progressão da doença¹⁵.

A terapia gênica também pode ser aplicada de forma eficaz corrigindo defeitos genéticos subjacentes, restaurando função metabólica normal em doenças cardiovasculares, alguns cânceres, doenças autoimunes, doenças infecciosas causadas por predisposições genéticas, distúrbios metabólicos genéticos como a fenilcetonúria (PKU) e doenças de armazenamento lisossomal¹⁵.

Essa abordagem vem sendo desenvolvida desde meados do século XX e consiste no uso de vetores, que podem ser plasmídeos ou vírus, que atuam como transportadores. Isso porque os vírus são favorecidos por conseguirem invadir as células com eficiência e entregar o material genético³. Até os dias de hoje, foram identificados mais de 3000 genes associados a doenças genéticas e mais de 500 genes associados à suscetibilidade de doenças genéticas ou infecções complexas e, atualmente, apenas algumas possuem tratamento¹⁹.

Em longo prazo, o uso da terapia gênica pode reduzir potencialmente a necessidade de tratamentos ou medicamentos contínuos para condições crônicas. A sua expansão para tratar a vasta gama de doenças, depende da evolução das técnicas como CRISPR-Cas9 e terapia celular CAR-T bem como são desenvolvidas e ampliadas³. Aplicações clínicas foram realizadas e destacaram resultados bem-sucedidos com o uso da tecnologia de vetores virais no tratamento de distrofias retinianas hereditárias causadas por



mutações RPE65¹⁵.

As terapias direcionadas para a Atrofia Muscular Espinhal (AME) têm como objetivo aumentar a presença da proteína SMN no organismo por regulação positiva da produção da proteína por meio do gene SMN2, sendo uma cópia quase idêntica ao SMN1, ou por expressão exógena do SMN1. Por sua vez, o Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal orienta que para AME tipo I e II seja feito tratamento com Spinraza® (Nusinersena), mesmo sendo efetivo para todos os tipos. O medicamento foi produzido pelo laboratório Americano Biogen em 2016, sendo um oligonucleotídeo antisense (ASO), que atua na produção completa da proteína SMN a partir do gene SMN2^{20,21}.

Este medicamento é administrado em ambiente hospitalar pois é injetado diretamente no líquido cefalorraquidiano (intratecal). As doses são realizadas em duas etapas: a primeira fase, administrada como dose de ataque, sendo essencial para alcançar os níveis terapêuticos necessários diretamente no sistema nervoso central. Nesta etapa, o paciente recebe quatro injeções ao longo dos dois primeiros meses de tratamento, sendo as três primeiras doses com intervalo de 14 dias, e a última dose após 30 dias deste período. Após este período o tratamento entra na fase de manutenção (segunda fase), onde o paciente recebe uma injeção a cada quatro meses, garantindo assim que os níveis de medicação continuem eficazes ao longo da vida, a fim de controlar a progressão da atrofia muscular espinhal².

Na administração intratecal, podem ocorrer complicações após a aplicação, sendo estas dores de cabeça pós-punção lombar, vômitos, dor nas costas, sangramento e infecção. Eventos adversos comuns associados ao Nusinersena foram pirexia, infecções do trato respiratório superior e constipação².

O Evrysdi® (Risdiplam) produzido pela empresa Roche, também atua no tratamento de todos os tipos de AME. Este é um medicamento diário administrado via oral e que deve ser tomado durante toda a vida do indivíduo. O mecanismo de ação é semelhante ao Spinraza®, agindo através da modificação seletiva do *splicing* pré-mRNA do SMN2 e promover a inclusão do éxon 7 para aumentar os níveis de proteína SMN funcional de um transcrito completo de mRNA^{21,2}.

Não houve relatos de reações adversas graves na administração com o Evrysdi®. Há o acompanhamento de toxicidade oftalmológica e insuficiência hepática leve ou moderada na farmacocinética plasmática, mas não houve necessidade de interrupção ou alteração da dosagem do tratamento, devido aos resultados não demonstraram riscos significativos²¹.

A Novartis, um laboratório Suíço, em maio de 2019 elaborou o primeiro medicamento a base de terapia genética aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), o Zolgensma®, usado para AME tipo 1. É uma terapia baseada no adenovírus geneticamente modificado (AAV9) que, quando injetado de forma intravenosa, o medicamento alcança a medula espinhal, onde é incorporado pelos neurônios motores. Ele promove a síntese da proteína SMN funcional ao inserir o gene corrigido no código genético².



6 ZOLGENSMA®

O Zolgensma® (Onasemnogene Aeparvovec) é a primeira terapia genética utilizando um vetor viral adenoassociado 9 (AAV9) não replicante com potencial de cura da Atrofia Muscular Espinhal tipo 1. A medicação atua fornecendo o gene SMN humano modificado às células do paciente, ou seja, um gene funcional do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1). Assim, o gene “doente” passa a produzir a proteína citada de forma efetiva e prevenindo a morte celular neuronal, sendo assim, considerado o primeiro produto curativo para AME^{4,7}.

Isso ocorre porque o Zolgensma® possui uma substância ativa na cópia funcional do gene SMN1 que está sob o controle de promotores híbridos, estes combinam elementos do promotor de β -actina de frango, que são amplamente expressados em muitas células, é capaz de regular quando e onde um gene será ativado, e um potencializador do citomegalovírus que é uma sequência de DNA que funciona aumentando a atividade do promotor. Em resumo, foi alterado no vetor, uma das extremidades de seu DNA para facilitar a formação da dupla fita de DNA a partir do transgene (gene terapêutico inserido). Essa dupla fita é necessária para que o gene seja transcrito e, assim, produza a proteína SMN. Sendo assim, a produção dessa proteína é crucial para a regulação das funções celulares e manutenção da saúde dos neurônios motores²³.

Os vetores virais adenoassociados são os mais indicados na terapia por não causarem doenças em humanos. Diferentemente de outros vetores virais, nele não há doenças associadas. Além disso, quando há infecções virais no organismo, a imunidade inata é a primeira a ser ativada contra os invasores. No caso dos AAV, a resposta imunológica é mais branda, tendo menos chance de o organismo reagir contra o vetor reduzindo as chances de efeitos adversos²³.

Outra vantagem conhecida, é a capacidade do AAV de manter o transgene em estado de episomo, ou seja, ele é mantido fora do DNA genômico principal da célula, diminuindo as chances de interagir com o genoma da célula hospedeira, que poderia causar mutações ou outros problemas. Mesmo assim, isso ainda pode ocorrer mesmo que a chance seja rara, causando a ativação de um oncogene próximo e desenvolver câncer²³.

O mecanismo da medicação é por meio do vetor viral que atravessa a barreira hematoencefálica e atinge os neurônios no SNC¹⁹, sendo aplicado em uma única dose por infusão estéril intravenosa por 60 minutos. A recomendação é de $1,1 \times 10^{14}$ genomas de vetores (componentes da terapia) por quilograma (vg/kg) do peso corporal⁵. Apesar de ter a eficácia comprovada, o Zolgensma® apresenta reações adversas como na função hepática, em pouco mais de 10% dos casos. Embora sejam raras, foram notificadas reações adversas graves como microangiopatia trombótica, insuficiência hepática aguda, síndrome hemofagocítica e enterocolite necrosante²¹. Doenças pré-existentes na criança também devem ser consideradas, visto que há casos conhecidos de tratamentos com AAV8 (subtipo do AAV), em que o paciente sofreu disfunção hepática grave, por já possuir doenças subjacentes²³.



Os estudos clínicos mostraram que crianças menores de 2 anos possuem maior chance de atingir marcos motores importantes com a administração da medicação do que em crianças mais velhas. Nos casos em que a doença está mais avançada, onde a perda dos neurônios motores é significativa, precisando de suporte ventilatório, já não é possível observar efeitos notáveis, pois a recuperação dos neurônios motores pode ser irreversível. Por isso, logo após o diagnóstico, é importante a rápida decisão entre a equipe médica para iniciar o tratamento²³.

7 O CUSTO DO TRATAMENTO PARA AME NO BRASIL

De acordo com The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o Zolgensma® foi considerado o medicamento mais caro de todos os tempos, custando aproximadamente 1,9 milhões de euros por dose aplicada²⁴.

Conforme com o *Relatório para a Sociedade* (2022) disponibilizado pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) sobre os valores do tratamento no Brasil com Spinraza® (Nusinersena) e Evrysdi® (Risdiplam) respectivamente:

“O preço proposto para a incorporação de Nusinersena é de R\$159.000,00 por frasco-ampola, que representa um custo no 1º ano de tratamento de R\$954.000,00 por paciente e de R\$477.000,00 nos anos subsequentes. Além disso, a exemplo do contrato para AME 5q tipo I, o demandante propôs um acordo em que frascos adicionais serão fornecidos, caso um quantitativo de aquisição seja atingido pelo Ministério da Saúde, podendo o preço médio chegar a R\$ 140.480,11 por frasco, representando uma redução máxima de 11,64%, neste cenário de demanda. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o mesmo preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$159.000,00 por frasco-ampola.”²⁵.

“O preço proposto para incorporação é de R\$25.370,00 por frasco (sem impostos e contribuições). O preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% de ICMS aprovado para EVRYSDI® é de R\$44.173,00”¹⁶.

O Zolgensma® foi oferecido ao SUS por R\$6,4 milhões por tratamento, mas após negociações entre a Novartis e o Ministério da Saúde, o preço foi reduzido para R\$5,7 milhões por tratamento. Além disso, a empresa ofereceu desconto de 3% no valor de cada dose, que corresponde a aproximadamente R\$170 mil, para financiar a triagem de crianças com a AME, destinados a cobrir custos na identificação de quais crianças têm a doença e podem se beneficiar do tratamento. O pagamento seria feito em cinco anos, com parcelas anuais de 20% do valor total. Comparado o custo dos medicamentos, o Zolgensma® é mais econômico em relação às outras medicações⁷(tabela 2).

Porém, mesmo que tenha sido aprovado pela Anvisa, ainda não houve negociações de incorporação ao SUS. Para obter acesso a ele, é necessário recorrer à justiça e comprovar três requisitos estabelecidos pelo STJ no Recurso Especial nº 1.657.156/RJ: laudo médico que comprove a necessidade do tratamento e a ineficácia dos medicamentos disponíveis do SUS; incapacidade financeira para pagar o tratamento e registro do medicamento na Anvisa²⁶.



Tabela 2: comparação sobre os custos e eficácia dos tratamentos para a Atrofia Muscular Espinhal (AME), incluindo Zolgensma®, Evrysdi® (risdiplam) e Spinraza® (nusinersena).

Aspectos	Zolgensma® (Onasemnogene Abeparvovec)	Evrysdi® (Risdiplam)	Spinraza® (Nusinersena)
Tipo de Tratamento	Terapia gênica (dose única)	Medicamento (uso oral contínuo)	Medicamento intratecal (uso contínuo)
Custo por Dose	R\$ 5,7 milhões	R\$ 25.370,00	R\$ 140.480,11
Frequência de Aplicação	Dose única.	Diária.	A cada 4 meses após as doses iniciais
Eficácia	Substituição do gene SMN1 defeituoso, por genes funcionais, tornando produção eficaz de SMN.	Aumento dos níveis de SMN funcional.	Aumento dos níveis de SMN funcional.
Idade Recomendada para Tratamento	Menos de 2 anos	Todas as idades	Todas as idades
Eventos Adversos Comuns	Reações adversas como hepatotoxicidade	Não houve relatos de reações graves, apenas, acompanhamento de toxicidade.	Complicações da injeção, e risco de hemorragia.
Necessidade de Monitoramento	Monitoramento dos níveis de enzimas hepáticas; anticorpos anti-AAV9	Monitoramento de toxicidade oftalmológica e hepática	Monitoramento regular dos sintomas.
Potencial de Cura	Sim, considerado curativo	Não, apenas melhora os sintomas	Não, apenas melhora os sintomas
Impacto a Longo Prazo	Menor custo total ao longo do tempo	Alto custo cumulativo.	Alto custo cumulativo.

Fonte: As Autoras (2024).



8 DISCUSSÃO

Os sistemas de saúde públicos e universais sofrem uma crescente pressão para incorporar novos medicamentos em sua lista de produtos oferecidos à população, em decorrência dos preços cada vez mais altos impostos pelas grandes indústrias farmacêuticas. Isso se dá pela tecnologia ser protegida por patentes e exercerem poder político, influenciando parlamentos, governos, judiciários e a mídia por meio de *lobbies*, escreve Guimarães⁷.

O autor Guimarães⁷ ainda ressalta que a elevação dos preços resulta da complexidade dos processos associados aos métodos de desenvolvimento de fármacos de uma transição química para uma abordagem mais biológica. Dessa maneira, esses processos possuem um número maior de tentativas que não dão certo, resultando em medicamentos que falham nas fases de teste e não chegam ao mercado. Para compensar os “prejuízos”, a definição do preço de um novo medicamento acaba sendo mais alta para cobrir esses custos, visto que é levado em conta não apenas os custos diretos de produção e pesquisa, mas também nas tentativas falhas de produtos que não puderam ser considerados comercializáveis.

Conforme entrevista realizada pela aluna Angélica Martins com Salmo Raskin médico geneticista, Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, o alto custo do medicamento para AME se deve à tecnologia avançada usada em sua produção, que envolve terapia gênica. Esse é um processo complexo, que exige altos níveis de segurança. Além disso, como se trata de uma doença rara, o público-alvo é pequeno, o que faz com que a indústria farmacêutica precise de um retorno financeiro maior por paciente para cobrir os custos de desenvolvimento.

As grandes farmacêuticas investem em empresas e potenciais tecnologias que estão desenvolvendo novos “protótipos” promissores de novos medicamentos, especialmente os biológicos. O exemplo dado é o próprio Zolgensma[®], um medicamento inovador para uma doença genética rara. Foram US\$8,7 bilhões da Novartis para adquirir e incorporar a empresa que o desenvolveu (AveXis)⁷.

O lançamento do Zolgensma[®] altera fundamentalmente a maneira como a Atrofia Muscular Espinhal (AME) é tratada. Antes do surgimento da medicação, os tratamentos eram limitados e focaram principalmente em aliviar os sintomas. O Zolgensma[®] trouxe uma possibilidade de cura, mudando radicalmente a expectativa dos pacientes e de suas famílias. Embora considerado o medicamento mais caro do mundo, a análise de custo-efetividade indica que, em longo prazo, o tratamento pode ter uma redução do custo financeiro por diminuir a necessidade de cuidados médicos e hospitalizações frequentes já que sua administração é em dose única. Apesar de o investimento inicial ser alto, a economia gerada faz com que o medicamento se torne uma opção mais atraente para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal, especialmente se administrado precocemente. Além do Zolgensma[®] (Onasemnogene Apeparvovec), existem outros tratamentos disponíveis como o Evrysdi[®] (Risdiplam) e Spinraza[®] (Nusinersena), que possuem características específicas em termos de eficácias, administração, mecanismo de ação, frequência



de uso e o custo entre eles²⁻³.

Ao comparar os medicamentos disponíveis, o Zolgensma®, como terapia gênica, oferece uma abordagem inovadora ao substituir o gene defeituoso SMN1, permitindo a produção eficiente da proteína SMN em uma única dose. Apesar de seu custo elevado de R\$ 5,7 milhões por tratamento, essa abordagem pode resultar em menor custo total em comparação aos tratamentos contínuos, como o Evrysdi® (Risdiplam) e o Spinraza® (Nusinersena), que exigem administração regular durante toda a vida do paciente e atuam na melhoria da produção da proteína SMN, mas não corrigem a causa principal da doença⁷.

De acordo com a diretriz da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), no SUS, o medicamento Spinraza® e Evrysdi® são utilizados para tratamento de AME tipo I e II, embora estudos clínicos indicam serem eficazes para todos os tipos da doença²⁵.

O Evrysdi®, oferece uma conveniência aos pacientes e familiares por ser administrado via oral, enquanto o Spinraza® requer injeções na medula espinal a cada 4 meses, sendo assim, mais invasivo e desconfortável. Ambos os tratamentos, embora eficazes na redução dos sintomas, resultaram em custos cumulativos elevados ao longo do tempo. O Spinraza®, o custo seria de aproximadamente R\$2,5 milhões e o Evrysdi®, para um paciente acima de 20kg, seria de R\$3,8 milhões. Ambos os valores são o custo de tratamento em 5 anos de vida do paciente, devendo considerar que o uso das medicações é para toda a vida do indivíduo^{16,25}.

De 2020 até 2022, 75 pacientes tiveram acesso ao tratamento com Zolgensma®. A disponibilidade ao SUS ainda não foi resolvida, tendo o acesso somente por meio de ações judiciais²⁶.

Ressalta-se ainda que apenas 10% das doenças genéticas conhecidas possuem tratamento atualmente, enfatizando a importância no investimento na ciência para o estudo de novos tratamentos para doenças raras, promovendo a saúde e uma melhor qualidade de vida aos indivíduos. Também cita que o direito à saúde é um direito fundamental que assiste a todas as pessoas, implicando que o acesso à saúde vai além de políticas públicas, sendo uma garantia constitucional que deve ser respeitada²⁶

9 CONCLUSÃO

O presente trabalho destacou o impacto que o tratamento com Zolgensma®, produto de terapia genética, obteve na vida dos pacientes que possuem Atrofia Muscular Espinhal (AME), ao utilizarem essa tecnologia.

Embora o Zolgensma® seja um dos medicamentos mais caros do mundo atualmente, sua eficácia e forma de administração, sendo dose única de forma endovenosa, se mostrou mais confortável e conveniente aos pacientes, ainda mais pensando nos custos reduzidos com as hospitalizações frequentes e tratamentos contínuos.

No Brasil, ainda existe dificuldade de acesso a terapia. A viabilidade financeira dificulta a



incorporação ao Sistema Único de Saúde, permanecendo um desafio significativo.

De forma geral, a terapia gênica representa um futuro promissor no tratamento de doenças não apenas raras, como a AME, mas abre oportunidades de tratamento para doenças subjacentes de células somáticas, contribuindo para a evolução das terapias médicas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Embora haja debate ético jurídico para sua regulamentação, seu desenvolvimento e novas abordagens são fundamentais para compreensão exata do tratamento, melhorando a segurança no uso da técnica e garantindo tratamentos de alta complexidade.

REFERÊNCIAS

1. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J Pediatra (Rio J)* [Internet]. 2010;86(4):261–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572010000400004>. Acesso 17 Jul 2024.
2. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, Hutchinson S, Lewis M, Ojilere S, *et al.* Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma). *Cureus* [Internet]. 2023; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.36197>. Acesso em 13 Ago 2024.
3. Gonçalves GAR, Paiva R de MA. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2017;15(3):369–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4024>. Acesso em: 20 Jul 2024.
4. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From clinical trials to clinical practice: Practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2019;100:3–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007>.
5. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, *et al.* Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021;20(4):284–93. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6). Acesso em: 10 ago. 2024.
6. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, *et al.* Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. 2019;7(1):1601484. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2019.1601484>. Acesso em 11 agosto, 2024.
7. Guimarães R. Novos desafios na avaliação de tecnologias em saúde (ATS): o caso Zolgensma. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2023;28(7):1881–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232023287.18122022>. Acesso em: 02 Ago.2024.
8. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, *et al.* Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS- 101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* [Internet]. 2021;74(3):560–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.001>.



Acesso em: 11 Ago 2024.

- 9 Taniguti N. Atrofia Muscular Espinhal: conheça a doença [Internet]. Teste da Bochechinha. 2020 [cited 2024 Oct 26]. Disponível em: <https://testedabochechinha.com.br/atrofia-muscular-espinhal-ame>. Acesso em: 07 Set. 2024.
- 10 Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neoreviews* [Internet]. 2019;20(8):e437–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>. Acesso em: 23 Jul. 2024.
- 11 Burghes AHM, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2009;10(8):597–609. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2670>. Acesso em 03 Ago. 2024.
- 12 Chaytow H, Huang Y-T, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018;75(21):3877–94 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1>. Acesso em: 03 Ago. 2024.
- 13 Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell’Elice A, et al. Spinal muscular atrophy: An evolving scenario through new perspectives in diagnosis and advances in therapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(19):14873. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241914873>. Acesso em: 11 Ago. 2024.
- 14 Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* [Internet]. 2015;33(4):831–46. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>. Acesso em: 13 Ago. 2024.
- 15 Papaioannou I, Owen JS, Yáñez-Muñoz RJ. Clinical applications of gene therapy for rare diseases: A review. *Int J Exp Pathol* [Internet]. 2023;104(4):154–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/iep.12478>. Acesso em: 05 Ago. 2024.
- 16 Gov.br. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211119_Relatorio_risdiplam_AM E_tipo_I_CP97.pdf. Acesso em: 04 Set.2024.
- 17 Polido GJ, Miranda MMV de, Carvas Junior N, Mendonça R de H, Caromano FA, Reed UC, et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2019;13(4):436-43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-040011>. Acesso em: 20 Out. 2024.
- 18 Aasdev A, R S S, Iyer VR, Moharir SC. Spinal muscular atrophy: Molecular mechanism of pathogenesis, diagnosis, therapeutics, and clinical trials in the Indian context. *J Biosci* [Internet]. 2024;49(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12038-023-00412-9>. Acesso em: 21 Out. 2024.
- 19 Zhang S, Shen J, Li D, Cheng Y. Strategies in the delivery of Cas9 ribonucleoprotein for CRISPR/Cas9 genome editing. *Theranostics* [Internet]. 2021;11(2):614–48. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.47007>. Acesso em 30 Set. 2024.
- 20 Gov.br. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de recomendação: Zolgensma® para tratamento da atrofia muscular espinhal



(AME) tipo I. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_Zolgensma®_ame_tipo_i_793_2022.pdf. Acesso em: 10 Ago. 2024.

21 Zanuteli E, Araujo AP de QC, Becker MM, Fortes CPDD, França MC Jr, Machado-Costa MC, et al. Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2024;82(1):1–18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0044-1779503>. Acesso em: 02 Out. 2024.

22 Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era: Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015;51(2):157–67. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>. Acesso em: 10 Out. 2024.

23 Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2021;64(4):413-27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27363>. Acesso em: 23 Set. 2024.

24 Nuijten M. Pricing Zolgensma – the world’s most expensive drug. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. 2022;10(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2021.2022353>. Acesso em: 21 Set. 2024.

25 Gov.br.. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). NUSINERSENA PARA TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q TIPO II E III (INÍCIO TARDIO), 2021. Acesso em: Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_595_nusinersena_ame5q_2e3_p_26.pdf. Acesso em: 23 Set. 2024.

26 Pereira, VL. DISPONIBILIDADE PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DA TERAPIA GÊNICA ZOLGENSMA® PARA PORTADORES DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL. EM ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA [Internet]. Edu.br. Disponível em: https://repositorio.idp.edu.br/bitstream/123456789/4275/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O_VALTENIR%20LUIZ%20PEREIRA.pdf. Acesso em: 23 Set.2024.