



## AVANÇOS MÉDICOS NA DOENÇA DE POMPE

Em 1932, J. C. Pompe, um patologista neerlandês, descreveu um lactente de 7 meses de idade com um coração muito aumentado, que tinha morrido pouco depois de ser internado no hospital. Esta foi a primeira menção à doença, que mais tarde se tornou conhecida como doença de Pompe (para mais informações sobre a história do Dr. Pompe, consulte o Anexo 1). Trinta anos mais tarde, um cientista na Bélgica descobriu que as pessoas com doença de Pompe não tinham uma enzima chamada **alfa-glucosidase ácida** ou **maltase ácida**. Esta enzima encontra-se normalmente dentro de um compartimento da célula chamado **lisossoma**. Tal como todas as enzimas, a alfa-glucosidase ácida tem um trabalho específico a fazer. Ajuda a decompor o glicogénio, uma forma de açúcar que é armazenada nas células musculares e é libertada quando o corpo precisa de energia. Sem a enzima, o glicogénio acumula-se nas células e enfraquece os músculos, em todo o corpo. Desde que a ligação entre a alfa-glucosidase ácida e a doença de Pompe foi descoberta, investigadores em todo o mundo têm procurado formas de substituir a enzima em falta. Embora ainda não tenhamos uma cura para a doença de Pompe, a terapêutica de substituição enzimática (TSE) fornece aos doentes a enzima (alfa-glucosidase) que têm em falta. A enzima de substituição ajuda a decompor o glicogénio e impede a sua acumulação anormal nas células.



A TSE é um tratamento destinado a substituir uma enzima em falta, ou marcadamente deficiente, em pessoas diagnosticadas com a doença de Pompe. O tratamento com TSE não é uma cura para a doença de Pompe, ou seja, não corrige o defeito genético subjacente.

**P: O que é a terapêutica de substituição enzimática? Como pode ajudar pessoas com a doença de Pompe?**

**R:** As pessoas que têm a doença de Pompe têm pouca ou nenhuma enzima lisossomal conhecida como alfa-glucosidase ácida (GAA). A terapêutica de substituição enzimática (TSE) funciona substituindo a enzima GAA em falta ou deficiente. A substituição enzimática tem sido uma abordagem de tratamento utilizada com outras distúrbios de armazenamento lisossomal, como, por exemplo, a doença de Gaucher Tipo 1 e a doença de Fabry.

## AVANÇOS MÉDICOS NA DOENÇA DE POMPE

A TSE é realizada usando tecnologia genética recombinante, um processo que permite aos cientistas alterar a composição genética de um organismo para produzir proteínas humanas, incluindo enzimas. Este processo ocorre em três etapas:

### **Etapa 1 – Cultivar células para produzir enzimas humanas:**

A TSE começa por inserir o gene humano da enzima alfa-glucosidase ácida (GAA) (a enzima que está em falta nas pessoas com doença de Pompe) na linha celular.

Assim que as células têm o gene, começam a fabricar a enzima GAA humana. Para que isto aconteça, as células são mantidas em condições especiais, em grandes tanques chamados biorreatores. Diariamente, o líquido é removido do biorreator e a enzima que essas células produziram é recolhida para purificação.

### **Etapa 2 – Purificação de enzimas:**

A TSE tem de cumprir padrões muito elevados de pureza e segurança. A enzima é purificada usando um processo chamado cromatografia em coluna. A cromatografia é um método de separar e isolar as partes de uma mistura para remover as substâncias indesejadas. À medida que a enzima se move através de várias colunas de cromatografia, torna-se mais purificada.

### **Etapa 3 – Enchimento e acabamento:**

Após a purificação, a enzima é colocada em ampolas de vidro esterilizadas. Após o enchimento das ampolas, estas são colocadas num liofilizador durante cerca de 48 horas. No liofilizador, a água evapora-se da enzima e deixa uma substância seca, semelhante a um bolo. Nesta forma, a enzima é mais estável. São realizados vários testes, ao longo do processo de fabrico, para ajudar a garantir que o tratamento cumpre os mais elevados padrões. Cada ampola é inspecionada antes de ser libertada e disponibilizada aos doentes.

Produzir a TSE é um processo complexo que demora vários meses e só pôde ser realizado após muitos anos de desenvolvimento e testes.

A TSE é administrada **por via intravenosa** (injetada diretamente na corrente sanguínea), para que consiga chegar aos músculos e decompor o glicogénio, que provoca danos quando se acumula nas células. Embora a TSE não seja uma cura para a doença de Pompe, pode abrandar a progressão da fraqueza muscular e pode ajudar a melhorar a função muscular. A TSE é um tratamento a longo prazo, que é administrado a intervalos regulares. A dose baseia-se no peso ou na idade do doente.

## AVANÇOS MÉDICOS NA DOENÇA DE POMPE

Existem vários tratamentos de próxima geração disponíveis e em investigação. Para mais informações, consulte, por favor, a secção de informações da Pompe Connections, o website da IPA, ou contacte as suas organizações nacionais de doentes.

### **P: Qual é o processo para desenvolver novos tratamentos?**

**R:** O processo de desenvolvimento, teste e obtenção de aprovação para novos tratamentos envolve muitos passos críticos e pode demorar aproximadamente dez anos, desde o desenvolvimento pré-clínico até à aprovação do medicamento. Segue-se uma descrição geral das fases de desenvolvimento de medicamentos, nos Estados Unidos.

#### **Testes pré-clínicos:**

Os testes pré-clínicos são realizados para avaliar a segurança de um tratamento experimental, antes da administração a humanos, e para avaliar o potencial do tratamento para ter impacto numa doença. Nesta fase, os cientistas testam o tratamento em laboratório e através de experiências em animais, para recolher dados de segurança e avaliar a atividade biológica contra a doença visada.

#### **Ensaio clínico:**

Os ensaios clínicos são estudos de investigação, que testam até que ponto as novas abordagens médicas resultam bem nas pessoas. Cada estudo responde a perguntas científicas e tenta encontrar melhores formas de prevenir, avaliar, diagnosticar ou tratar uma doença. Os ensaios clínicos também podem comparar um tratamento novo com um tratamento que já existe.

Todos os ensaios clínicos têm um protocolo, ou plano de ação, para a sua realização. O plano descreve o que será feito no estudo, como será realizado e por que motivo cada parte do estudo é necessária. Cada estudo tem as suas próprias regras, sobre quem pode participar. Alguns estudos precisam de voluntários, com uma determinada doença. Alguns precisam de pessoas saudáveis. Outros querem apenas homens ou mulheres.

Nos Estados Unidos, uma comissão independente de médicos, estatísticos e membros da comunidade tem de aprovar e monitorizar o protocolo. Certificam-se de que os riscos são pequenos e de que vale a pena corrê-los pelos potenciais benefícios.

Os ensaios clínicos têm 4 fases:

## AVANÇOS MÉDICOS NA DOENÇA DE POMPE

### Ensaio Clínico de Fase I

Os ensaios clínicos de Fase I são realizados para testar uma nova intervenção biomédica pela primeira vez, num pequeno grupo de pessoas (por exemplo, 20 a 80), para avaliar a segurança (por exemplo, para determinar um intervalo de dosagem seguro e identificar efeitos secundários).<sup>2</sup>

### Ensaio Clínico de Fase II

Os ensaios clínicos de Fase II são realizados para estudar uma intervenção, num grupo maior de pessoas (várias centenas), para determinar a eficácia (ou seja, se resulta como pretendido) e para avaliar melhor a sua segurança.<sup>2</sup>

### Ensaio Clínico de Fase III

Os estudos de Fase III são realizados para estudar a eficácia de uma intervenção em grandes grupos de participantes no ensaio (de várias centenas a vários milhares), comparando a intervenção com outras intervenções padrão ou experimentais (ou com cuidados padrão sem intervenção). Os estudos de Fase III também são utilizados para monitorizar efeitos adversos e recolher informações que permitam que a intervenção seja utilizada em segurança.<sup>2</sup>

### Ensaio Clínico de Fase IV

Os estudos de Fase IV são realizados após uma intervenção ter sido comercializada. Estes estudos foram concebidos para monitorizar a eficácia da intervenção aprovada na população em geral e para recolher informações sobre quaisquer efeitos adversos associados à utilização generalizada durante períodos de tempo mais longos.<sup>2</sup>

Depois de o tratamento ser introduzido no mercado, podem ser realizados estudos adicionais para avaliar a eficácia e segurança do tratamento, durante o uso de rotina ou para avaliar o tratamento em novos segmentos da população de doentes.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Compreender os ensaios clínicos: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

<sup>2</sup> <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

## AVANÇOS MÉDICOS NA DOENÇA DE POMPE

### **P: Quais são os benefícios e riscos de participar num ensaio clínico?**

**R:** Para doenças raras como a doença de Pompe, a participação num estudo de investigação pode dar aos doentes acesso a tratamentos experimentais, que podem melhorar, salvar ou prolongar as suas vidas. Os programas de acesso alargado podem fornecer tratamento a doentes com maior gravidade da doença que, de outra forma, poderiam não se qualificar para um ensaio clínico. Estudos aleatorizados, que incluem um número maior de doentes (mas os atribuem a diferentes grupos para comparar tratamentos), podem dar às pessoas com menor gravidade da doença a oportunidade de iniciar o tratamento antes de a fraqueza muscular ter progredido para além da incapacidade ligeira. Uma vez que a sua saúde é monitorizada atentamente, a inclusão num ensaio clínico também lhe dá acesso a cuidados médicos de especialistas na doença de Pompe.

Antes de decidir participar num ensaio clínico, é importante ponderar os possíveis riscos, bem como os benefícios. Leia o protocolo e fale com o seu profissional de saúde (ou o do seu filho) para ter uma ideia melhor das suas hipóteses de ser aceite no ensaio clínico e de quanto tempo poderá demorar até começar o tratamento. Pense em como a participação no ensaio pode afetar a sua saúde, a sua família, o seu trabalho e qualquer outra situação que possa ser importante para si. Certifique-se de que pergunta que tipo de apoio terá à sua disposição se decidir inscrever-se. Certifique-se também de que pergunta se alguma das suas despesas será coberta, se tiver de deslocar-se até ao centro do estudo.

**P: Como posso saber mais sobre ensaios clínicos que estejam a decorrer na minha área? Consulte, por favor, a secção “Mais informações” e a brochura Pompe Connections sobre “Terapia genética”.**

*Esta publicação foi concebida para fornecer informações gerais sobre o assunto em questão. É distribuído como serviço público pela International Pompe Association, com o entendimento de que a mesma não está envolvida na prestação de serviços médicos ou outros serviços profissionais. A medicina é uma ciência em constante mudança. O erro humano e as alterações na prática impossibilitam a certificação da precisão de tais materiais complexos. É necessária a confirmação destas informações noutras fontes, especialmente junto de um médico.*