

ESTUDO DESCRITIVO DE UMA COORTE DE PACIENTES COM ACONDROPLASIA EM USO DA VOSORITIDA

AUTORES: Henrique Cordeiro de Melo Botti¹; Tatiana de Sá Pacheco Carneiro de Magalhães²; Ana Paula Neves Bordallo³; Paulo Ferrez Collett-Solberg³; Juan Llerena Jr².

Faculdade de Medicina de Petrópolis e Bolsista PIBIC IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil¹; Instituto Fernandes Figueiras – Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil²; Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ³.

INTRODUÇÃO

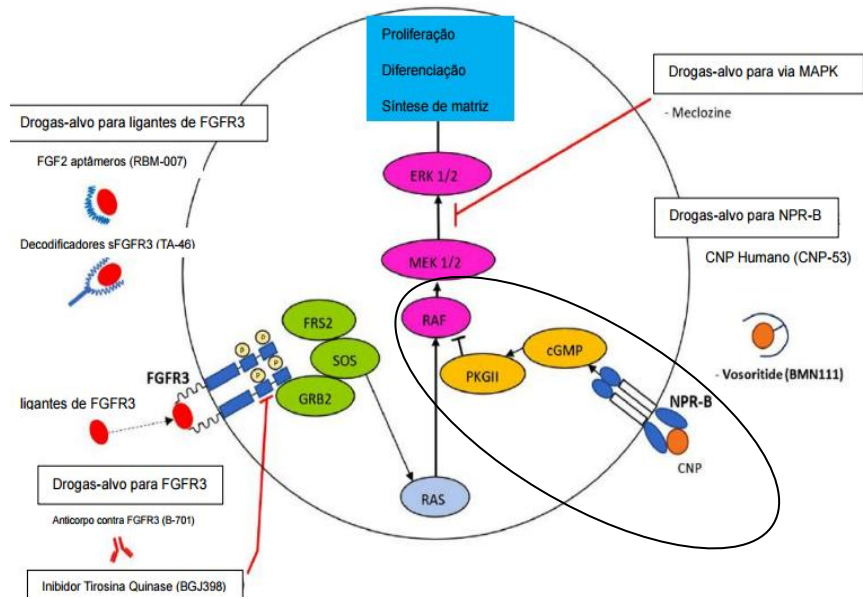
As displasias esqueléticas (DE) constituem um grupo de doenças do esqueleto clínica e geneticamente heterogêneas, multissistêmicas com diferentes complicações clínicas ao longo da sua história natural. Cerca de 30% delas são consideradas letais. A acondroplasia (AC) é considerada a DE não-letal de origem genética mais comum em recém-nascidos vivos com uma prevalência de 1:25.000 nascidos. Classificada dentro do grupo das doenças raras (DR), teve recentemente aprovada uma intervenção medicamentosa utilizando o peptídeo natriurético recombinante tipo C (Vosoritida) na modulação da via celular Ras/Mapk, ativada pelo ganho de função da variante patogênica do gene FGFR3.

OBJETIVO

Realizar uma análise do tipo observacional e retrospectiva para descrever as características clínicas e antropométricas em uma coorte de pacientes com AC tratados com o medicamento Vosoritida.

METODOLOGIA

Pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e genético de AC medicados com Vosoritida na dose de 15mcg/kg/dia por injeção subcutânea diária em rodízio com mais de 06 meses de tratamento foram recrutados a participar do estudo. Doze (12) pacientes foram selecionados para análise, compreendendo 06 meninos e 06 meninas com idades de 02-05 anos (#3) e 06-12 anos (#9). A velocidade de crescimento anual, o Z-score de velocidade de crescimento e o Z-score da estatura dos pacientes com AC foram avaliados comparados com a população pediátrica sem AC.



Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. Wien Med Wochenschr. 2020 Apr – Adaptado

Terapias farmacológicas em estudo para o tratamento da AC

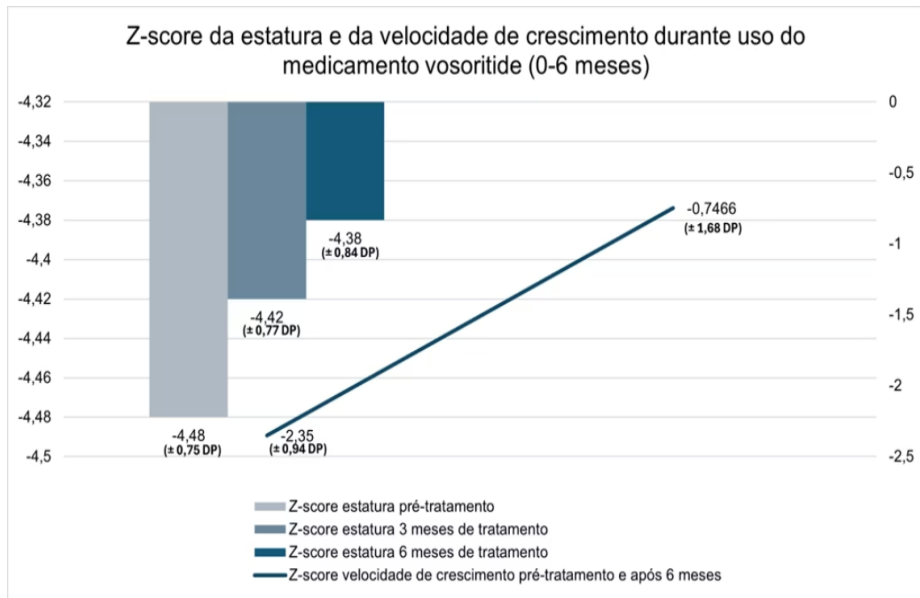
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média do Z-score de velocidade de crescimento aumentou de -2,35 (DP: ±0,94) para -0,74 (DP: ±1,68) com um aumento da média do Z-score da estatura pré-tratamento comparada a pós-tratamento de -4,48 (DP: ±0,75) para -4,42 (DP: ±0,77) em 12 semanas de uso e -4,38 (DP: ±0,84) em 24 semanas. Os efeitos adversos da medicação relatados pelas famílias incluíram reação no local da injeção (dor e eritema) e vômitos. Um achado secundário não mencionado nos estudos pivotais foi a presença de hipertricrose em 75% dos pacientes de nossa casuística (Clinton JL et al - Med Case Rep. 2025 Apr 22;19(1):185. doi: 10.1186/s13256-025-05231-0). Em nenhum paciente foi relatada hipotensão após a aplicação do medicamento.

Os dados antropométricos de 12 pacientes com AC em uso de Vosoritida por mais de 06 meses demonstrou aumento da velocidade de crescimento anual e ganho estatural nas curvas de Z-Score. Os achados são semelhantes ao encontrado nos estudos pivotais fase 3 demonstrando a efetividade do medicamento no incremento estatural com mudança dos segmentos corpóreos dos indivíduos com AC.

CONCLUSÃO

O presente trabalho de vida real de pacientes com AC em uso do medicamento Vosoritida confirmou os achados de estudos pivotais fase 3 mostrando tratar-se de um tratamento seguro. Os ganhos antropométricos foram registrados através dos Z-scores demonstrando a efetividade do tratamento. Estudos de qualidade de vida prospectivos serão essenciais para avaliar acessibilidade, independência, mobilidade e dor.



Z-score de estatura para as duas populações, de meninos e meninas, em uso diário do medicamento Vosoritide apresentou alteração em sua média de -4,48 (± 0,75 DP) antes de iniciar o tratamento, para -4,42 (± 0,77 DP) aos 3 meses, por fim, -4,38 (± 0,84 DP) ao final de 6 meses de tratamento.

REFERÊNCIAS

- Mehlman, C. T. & Ain, M. C. Evaluation of the Child with Short Stature. Orthop Clin North Am 46, 523–31 (2015).
- Grunauer, M. & Jorge, A. A. L. Genetic short stature. Growth Horm IGF Res 38, 29–33 (2018).
- Jain, M. & Saber, A. Y. Dwarfism. (2024).
- LITTLE PEOPLE OF AMERICA. About LPA. Disponível em: <https://www.lpaonline.org>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- Rani, D., Shrestha, R., Kanchan, T. & Krishan, K. Short Stature. (2024).
- Robert M. Kliegman & Joseph W. St. Geme III. Nelson Textbook of Pediatrics, International Edition, 21st Edition. vol. 21 (Elsevier, 2019).
- Savoldi, A. M., Villar, M. A. M., Machado, H. N. & Llerena Júnior, J. C. Fetal Skeletal Lethal Dysplasia: Case Report. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics 39, 576–582 (2017).
- Unger, S. et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. Am J Med Genet A 191, 1164–1209 (2023).
- Gomes, M. E. S. et al. Novel and Recurrent Mutations in the FGFR3 Gene and Double Heterozygosity Cases in a Cohort of Brazilian Patients with Skeletal Dysplasia. Mol Syndromol 9, 92–99 (2018).
- Gomes, M. E. et al. Identification of Novel and Recurrent RMRP Variants in a Series of Brazilian Patients with Cartilage-Hair Hypoplasia: McKusick Syndrome. Mol Syndromol 10, 255–263 (2019).
- Breeland, G., Sinkler, M. A. & Menezes, R. G. Embryology, Bone Ossification. (2024).
- Savarirayan, R. et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol 18, 173–189 (2022).
- Pauli, R. M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis 14, 1 (2019).
- Ornitz, D. M. & Legeai-Mallet, L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. Dev Dyn 246, 291–309 (2017).
- Murton, M. C. et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. Adv Ther 40, 3639–3680 (2023).
- Faflek, B., Bosakova, M. & Krejci, P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments. Osteoarthritis Cartilage 30, 535–544 (2022).
- Llerena, J. et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. Genetics in Medicine Open 100843 (2023) doi:10.1016/j.gimo.2023.100843.
- Llerena, J. et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. BMC Pediatr 22, 492 (2022).
- Legare, J. M. Achondroplasia. (1993).
- Fano, V. et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Orphanet J Rare Dis 17, 4 (2022).
- Savarirayan, R. et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis 17, 224 (2022).

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos os profissionais que me acompanharam ao longo desta pesquisa. De modo especial, agradeço ao Dr. Juan Llerena, cuja orientação, foi fundamental para o meu desenvolvimento e amadurecimento nesta trajetória.