



O WORLDSymposium é o principal fórum internacional de especialistas de todo o mundo ativamente envolvidos em Ciência Básica, Estudos Transacionais e Aplicações Clínicas para doenças lisossômicas. "WORLD" é um acrônimo para "We're Organizing Research on Lysosomal Diseases". Espera-se que a reunião de 2022, de 7 a 11 de fevereiro, atraia mais de 3.000 profissionais na área de doenças lisossômicas de mais de 60 países.

Antes do início oficial desse evento, houve o Robert J. Gorlin Symposium, no dia 6 de fevereiro. O simpósio com o tema Métricas Precisas para Cognição discutiu a necessidade urgente de desenvolver e implementar métricas precisas para avaliar a alteração cognitiva em crianças com doenças lisossômicas. Por meio de exemplos e estudos de caso, os especialistas compartilharam a necessidade de maior precisão na avaliação da mudança cognitiva e como os valores da escala de crescimento (GSVs, do inglês Growth Scale Values) são úteis ao enfrentar o desafio de mensurar a trajetória de desenvolvimento de crianças pequenas. O objetivo dessa sessão foi fornecer aos participantes uma visão da perspectiva dos órgãos reguladores e determinar como aplicar essa abordagem em suas pesquisas para mensurar a mudança cognitiva de maneira confiável e precisa.

O evento se iniciou com a apresentação da moderadora Elsa Shapiro, professora de Pediatria e Neurologia da Universidade de Minnesota, em Portland, Estados Unidos. A Dra. Shapiro explicou que as doenças lisossômicas e outras doenças neurodegenerativas iniciam-se precocemente na infância. Muitas vezes a doença evolui para óbito e a avaliação da história natural e do tratamento é muito desafiadora.<sup>1</sup> Uma das formas de avaliação dos efeitos do tratamento são as escalas de desfechos cognitivos, no entanto as escalas que comparam com amostras de crianças normais não são úteis para determinar se a criança com a doença lisossômica adquiriu, manteve ou perdeu habilidades com o tratamento. Nesse contexto, os GSVs poderiam mensurar quantitativamente essas alterações. Segundo a Dra. Shapiro, as vantagens dos GSVs são a melhor acurácia para crianças pequenas e a possibilidade de determinar a diferença clínica minimamente importante (MCID).

A teoria, o desenvolvimento e as características dos GSVs foram explorados pelo Dr. Mark Daniel, da Mark Daniel Services, de Blaine, Estados Unidos. O Dr. Daniel esclareceu que os GSVs foram desenvolvidos para a avaliação de mudanças no desempenho bruto. No GSV, cada item tem uma característica – a dificuldade – e cada pessoa apresenta uma pontuação de capacidade. Ao comparar a capacidade com a dificuldade, obtém-se a pontuação esperada do item. As pontuações de capacidade variam de negativa (menor capacidade) para positiva (maior capacidade). Entre as principais vantagens dos GSVs, estão a relação linear com a habilidade subjacente e a possibilidade de interpretação da mudança em termos de desenvolvimento no item.

O Dr. Paul Williams, Pearson Pharma Research Services, Minneapolis, Estados Unidos, explicou como os GSVs podem aumentar a precisão dos estudos clínicos. Os GSVs aumentam a faixa de avaliação efetiva e a natureza do intervalo dos GSVs melhora a precisão do estudo. De acordo com o Dr. Williams, os erros-padrão da mensuração específicos de determinada pontuação são melhores do que os calculados com base em grupos para determinar intervalos de confiança e alterações estatisticamente significativas. Além disso, os erros-padrão de mensuração específicos da pontuação podem ajudar a determinar os tamanhos das amostras. Por fim, os GSVs possibilitam o aumento da faixa etária dos participantes disponíveis para o estudo clínico.<sup>2</sup>

A avaliação dos desfechos cognitivos com GSVs na mucopolissacaridose (MPS) I foi abordada pela Dra. Julie Eisengart, Neuropsicóloga, doutora e professora da Universidade de Minnesota, Minneapolis, Estados Unidos. A Dra. Eisengart expôs que o entendimento das alterações no desenvolvimento informa sobre o curso verdadeiro da doença e sobre a resposta terapêutica, além de auxiliar na determinação da intervenção necessária. Os métodos de GSVs para quantificar as mudanças apresentam propriedades psicométricas fortes e fornecem indicação clara da direção da mudança. "A principal desvantagem é que o número por si só não é clinicamente intuitivo", concluiu a médica.

A Dra. Bernice Kuca, da Allievex Corporation, de Boston, Estados Unidos, falou sobre o uso de GSVs na história natural da MPS IIIB. A Dra. Kuca apresentou os resultados de um estudo sobre a história natural de pacientes com MPS IIIB. Nesse estudo, os GSVs demonstraram maiores taxas de alterações nos bebês mais novos, com aumento dos escores em indivíduos com menos de 30 meses. Segundo a Dra. Kuca, esses resultados são esperados, pois os bebês muito novos apresentam certo desenvolvimento cognitivo até que ocorre a mudança devido à doença lisossômica. Após os 30 meses, os escores podem aumentar ou diminuir, de acordo com a evolução do quadro clínico do paciente.<sup>3</sup>

O uso de GSVs e Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) na doença de Batten (CLN3) foi discutido por Heather Adams, Universidade de Rochester, Rochester, Estados Unidos. A Dra. Adams esclareceu que os GSVs demonstram um padrão de mudanças diferente entre os indivíduos, ao longo do tempo (entre indivíduos), e entre subdomínios, o que não ocorre com a VABS. Em resumo, a Dra. Adams disse que os GSVs possibilitam comparações estatisticamente robustas, significativas e com maior sensibilidade ao longo do tempo, além de mensurarem o crescimento relativo, independentemente da diferença entre o desempenho real e o esperado para a idade. Também avalia a taxa de perda das capacidades em relação às funções anteriores e avalia como os pacientes "se sentem, funcionam e sobrevivem".<sup>2</sup>

A avaliação dos desfechos cognitivos e de desenvolvimento em estudos clínicos para doenças lisossômicas foi abordada por Patroula Smpokou, da Divisão de Doenças Raras e Genética Médica da U.S. Food And Drug Administration (FDA), Washington, Estados Unidos. Conforme a Dra. Smpokou, as avaliações de desfechos clínicos devem ser específicas, adequadas e significativas para a população estudada. O uso de avaliações de desfechos clínicos de neurodesenvolvimento deve considerar o uso de pontuações brutas, evitar escores de equivalência para a idade, utilizar traduções e validações culturais em estudos globais, além de usar desenhos de estudo adequados que incluam randomização.

Ao concluir, a Dra. Smpokou afirmou que as avaliações de desfechos clínicos com caracterização das alterações clinicamente significativas para o paciente são críticas para as agências reguladoras, assim como as avaliações de desfechos clínicos que consideram os riscos de viés e confusão na interpretação das mudanças, ou seja, os desenhos de estudos randomizados com mascaramento e controle concomitantes também são críticos para essas agências.

#### Referências

1. Shapiro EG, Whitley CB, Eisengart JB. Beneath the floor: re-analysis of neurodevelopmental outcomes in untreated Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):76.
2. Farmer CA, Kaat AJ, Thurm A, Anselm I, Akshoomoff N, Bennett A, et al. Person Ability Scores as an Alternative to Norm-Referenced Scores as Outcome Measures in Studies of Neurodevelopmental Disorders. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2020;125(6):475-80.
3. Shapiro EG, Scheller A, Daniel MH, Kuca B, Adams H, Eisengart J. Improving metrics to measure change: Developmental growth scores. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):S111-2.