

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de farmácia

Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Camila Oliveira Pereira

**PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO A PARTIR DE EVIDÊNCIAS DE MUNDO
REAL SOBRE O USO DE NUSINERSENA PARA ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL 5Q NO SUS DE MINAS GERAIS: desfechos clínicos e análise de
sobrevida**

Belo Horizonte

2025

Camila Oliveira Pereira

**PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO A PARTIR DE EVIDÊNCIAS DE MUNDO
REAL SOBRE O USO DE NUSINERSENA PARA ATROFIA MUSCULAR
ESPINHAL 5Q NO SUS DE MINAS GERAIS: desfechos clínicos e análise de
sobrevida**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos à obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Linha de pesquisa: Medicamentos em populações

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Coorientação: Marcus Carvalho Borin

Belo Horizonte

2025

P436p Pereira, Camila Oliveira.
Perfil farmacoepidemiológico a partir de evidências de mundo real sobre o uso de nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q no SUS de Minas Gerais [recurso eletrônico] : desfechos clínicos e análise de sobrevida / Camila Oliveira Pereira. – 2025.
1 recurso eletrônico (104 f. : il.) : pdf

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.
Coorientador: Marcus Carvalho Borin.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Atrofia Muscular Espinal – Teses. 2. Uso de medicamentos – Teses. 3. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 4. Ensaios clínicos pragmáticos como assunto – Teses. 5. Avaliação da tecnologia biomédica – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Borin, Marcus Carvalho. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.704



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO A PARTIR DE EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL SOBRE O USO DE NUSINERSENA PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q NO SUS DE MINAS GERAIS: DESFECHOS CLÍNICOS E ANÁLISE DE SOBREVIDA

CAMILA OLIVEIRA PEREIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 08 de outubro de 2025 pela banca constituída pelos membros:

Augusto Afonso Guerra Júnior - Orientador (FAFAR-UFMG)
Marcus Carvalho Borin - Coorientador (FAFAR-UFMG)
Micheline Rosa Silveira (FAFAR-UFMG)
Grazielle Dias da Silva (SES/MG)



Documento assinado eletronicamente por **GRAZIELLE DIAS DA SILVA, Usuário Externo**, em 10/11/2025, às 08:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior**, em 10/11/2025, às 09:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Carvalho Borin, Usuário Externo**, em 10/11/2025, às 09:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Chefe de departamento**, em 11/11/2025, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4722725** e o código CRC **04CD967A**.

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é uma doença genética rara e grave, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores localizados na medula espinhal e no tronco encefálico. Essa condição leva a perda de força e função motora, sendo uma das principais causas genéticas de mortalidade infantil. No Brasil, o tratamento farmacológico para AME 5q é limitado a três terapias modificadora do curso da doença disponibilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS): nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque, com uso regulamentado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O nusinersena, primeira terapia aprovada pela ANVISA em 2017, foi incorporado ao SUS em 2019 para AME tipo 1 e, posteriormente, em 2021, para AME tipo 2. Apesar de representar um avanço no manejo da doença, seu alto custo e a escassez de evidências de efetividade em condições reais de uso no país reforçam a necessidade de estudos que avaliem seus impactos clínicos e sociais. Este estudo analisou o perfil de utilização e os desfechos clínicos do nusinersena em pacientes com AME 5q tipos 1 e 2, atendidos pelo SUS em Minas Gerais, no período de abril de 2019 a novembro de 2024. Trata-se de uma coorte ambispectiva que utilizou dados secundários provenientes dos processos administrativos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, condição nutricional, função respiratória, evolução motora, além da sobrevida global e dos fatores associados a falha terapêutica. Os resultados mostraram que crianças tratadas precocemente apresentaram melhor resposta, com estabilização ou discreta melhora motora, além de sobrevida superior às estimativas históricas. Por outro lado, casos mais avançados, com maior comprometimento funcional basal, tiveram benefícios limitados e mantiveram risco de óbitos precoces. Fatores como início precoce da terapia e melhor condição clínica inicial foram determinantes para um prognóstico mais favorável. Este trabalho reforça que, embora o nusinersena traga benefícios clínicos importantes, sobretudo em estágios iniciais da doença, ainda há desafios relacionados ao acesso, ao monitoramento de resultados em longo prazo e à sustentabilidade financeira dessas tecnologias de alto custo no SUS. Os achados destacam a relevância do diagnóstico precoce, da triagem neonatal e do acompanhamento multidisciplinar, além de fornecer evidências para o aprimoramento das políticas públicas voltadas ao cuidado de pessoas com AME no Brasil.

Palavras-chave: atrofia muscular espinal; nusinersena; evidência de mundo real; avaliação de desempenho de tecnologias em saúde; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) 5q is a rare and severe autosomal recessive genetic disease characterized by progressive degeneration of motor neurons in the spinal cord and brainstem. This condition leads to loss of strength and motor function and is one of the main genetic causes of infant mortality. In Brazil, pharmacological treatment for SMA 5q is limited to three disease-modifying therapies provided by the Unified Health System (SUS): nusinersen, risdiplam, and onasemnogene abeparvovec, with use regulated by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT). Nusinersen, the first therapy approved by ANVISA in 2017, was incorporated into SUS in 2019 for type 1 SMA and, subsequently, in 2021 for type 2 SMA. Despite being a breakthrough in disease management, its high cost and the scarcity of real-world effectiveness evidence in the country reinforce the need for studies evaluating its clinical and social impacts. This study analyzed the utilization profile and clinical outcomes of nusinersen in patients with SMA 5q types 1 and 2 treated within SUS in Minas Gerais, from April 2019 to November 2024. It is an ambispective cohort using secondary data from administrative records of the Specialized Component of Pharmaceutical Services (CEAF) of the Minas Gerais State Health Department (SES-MG). Variables assessed included sociodemographic characteristics, nutritional status, respiratory function, motor outcomes (CHOP-INTEND, HINE-2, and HFMSE scales), overall survival, and factors associated with therapeutic failure. The results showed that children treated earlier presented better responses, with stabilization or slight motor improvement, as well as survival superior to historical estimates. Conversely, more advanced cases, with greater baseline functional impairment, had limited benefits and remained at risk of early death. Factors such as early treatment initiation and better baseline clinical condition were determinant for a more favorable prognosis. This study reinforces that, although nusinersen provides important clinical benefits, especially in the early stages of the disease, challenges remain regarding access, long-term outcome monitoring, and the financial sustainability of these high-cost technologies within SUS. The findings highlight the relevance of early diagnosis, newborn screening, and multidisciplinary care, while also providing evidence to improve public policies directed toward the care of people with SMA in Brazil.

Keywords: spinal muscular atrophy; nusinersena; real world evidence; health technology performance assessment; Unified Health System.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA DELEÇÃO EM HOMOZIGOSE E HETEROZIGOSE DO GENE SMN1 DO CROMOSSOMO 5.	22
FIGURA 2. INFLUÊNCIA DOS GENES SMN1 E SMN2 NA FISIOPATOLOGIA DA AME 5Q.	24
FIGURA 3. HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA.	26
FIGURA 4. RELAÇÃO DE NOVOS USUÁRIOS EM USO DE NUSINERSENA NO SUS DE DEZEMBRO DE 2019 A DEZEMBRO DE 2022.	44
FIGURA 5. PREÇO UNITÁRIO PROPOSTO PELO FABRICANTE E DE AQUISIÇÃO DO NUSINERSENA NO SUS.....	45
FIGURA 6. DADOS COMPARATIVOS ENTRE O CENÁRIO PROPOSTO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO N°449 DA CONITEC EM RELAÇÃO AO OBSERVADO NA COORTE ABERTA DE MONITORAMENTO DO NUSINERSENA PARA O TRATAMENTO DE AME 5Q TIPO I.	46
FIGURA 7. FLUXOGRAMA DE CONSTRUÇÃO DA COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).	51

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICA SOCIODEMOGRÁFICA DOS INDIVÍDUOS EM USO DE NUSINERSENA NO SUS DE DEZEMBRO DE 2019 A DEZEMBRO DE 2022.....	44
TABELA 2. LINHA DE BASE – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024) .	52
TABELA 3. MOTIVO DO INDEFERIMENTO NA LINHA DE BASE - COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	55
TABELA 4. CAUSAS DAS INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	67
TABELA 5. ANÁLISE UNIVARIADA – REGRESSÃO DE COX – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	70

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AME 5Q.....	20
QUADRO 2. SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES SOBRE OS MEDICAMENTOS PARA AME 5Q.	35
QUADRO 3. RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS ESCALAS CHOP-INTEND, HINE-2 E HFMSE.	37

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO NA ESCALA HINE-2 POR INDIVÍDUO, COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	59
GRÁFICO 2. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO NA ESCALA HINE-2 POR INDIVÍDUO, COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	59
GRÁFICO 3. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO NA ESCALA CHOP-INTEND POR INDIVÍDUO, COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	60
GRÁFICO 4. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO MÉDIA NA ESCALA CHOP-INTEND POR INDIVÍDUO, COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	60
GRÁFICO 5. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO NA ESCALA HFMSE POR INDIVÍDUO, COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	62
GRÁFICO 6. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO MÉDIA NA ESCALA HFMSE POR INDIVÍDUO, COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	63
GRÁFICO 7. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO RELATIVA NAS DIVERSAS ESCALAS (CHOP-INTEND, HINE2 E HFMSE) POR INDIVÍDUO E MÉDIA DO GRUPO DA COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	64
GRÁFICO 8. EVOLUÇÃO DA PONTUAÇÃO RELATIVA MÉDIA NAS DIVERSAS ESCALAS (CHOP-INTEND, HINE2 E HFMSE) DA COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	64
GRÁFICO 9. TEMPO ATÉ O EVENTO – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024).....	65
GRÁFICO 10. TEMPO ENTRE AS INFUSÕES ATÉ O EVENTO – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	67
GRÁFICO 11. TEMPO ATÉ A FALHA TERAPÊUTICA – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	68
GRÁFICO 12. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER – COORTE AME 5Q – NUSINERSENA SUS/MG (2019 A 2024)	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAV9	Vírus adenoassociado tipo 9
AME 5q	Atrofia Muscular Espinhal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CHOP-INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COEP/UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMFM	<i>Gross Motor Function Measure</i>
HFMS	<i>The Hammersmith Functional Motor Scale</i>
HFMSSE	<i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i>
HINE-2	<i>Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MLPA	<i>Multiplex ligation probe amplification</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SABEIS	Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde
SEI	Sistema Eletrônico de Informações
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SIGAF	Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
SMN	Sobrevivência do neurônio motor
SUS	Sistema Único de Saúde
snRNPs	Partículas ribonucleoproteicas nucleares pequenas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	Atrofia muscular espinhal 5q	17
2.1.1	Aspectos gerais	17
2.1.2	Fisiopatologia	20
2.1.3	Neurobiologia – Proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN)	26
2.1.4	Epidemiologia	28
2.1.5	Métodos diagnósticos AME 5q tipo 1 e 2	28
2.2	Tratamento farmacológico	31
2.2.1	Nusinersena	32
2.2.2	Onasemnogeno abeparvoveque	33
2.2.3	Risdiplam	34
2.3	Perspectivas futuras sobre o tratamento farmacológico	35
2.4	Monitoramento da função motora – a efetividade clínica do nusinersena	36
2.5	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para AME 5q tipo 1 e 2	39
2.6	Acesso aos medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica	40
2.7	Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde e Evidências de Mundo Real	42
2.7.1	Relatório de monitoramento de tecnologias	43
3	OBJETIVOS	47
3.1	Objetivo Geral	47
3.2	Objetivos específicos	47
4	MÉTODOS	48
4.1	Desenho do estudo e população	48
4.2	Coleta de dados	48

4.3	Tratamento e análise dos dados	49
4.4	Considerações éticas	50
5	RESULTADOS	51
5.1	Características de linha de base	51
5.1.1	Características sociodemográficas	53
5.1.2	Medidas antropométricas	54
5.1.3	Tipo de AME	54
5.1.4	Deferimento do processo	55
5.1.5	Uso anterior	56
5.1.6	Escalas motoras (CHOP-INTEND e HINE-2).....	56
5.1.7	Via de alimentação e ventilação mecânica	56
5.2	Evolução clínica dos pacientes - Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)	57
5.2.1	Escala motora HINE-2	57
5.2.1	Escala motora CHOP-INTEND	59
5.2.1	Escala motora HFMSE.....	61
5.2.2	Evolução dos Escores das Escalas Motoras ao Longo do Tempo	63
5.2.3	Tempo até o evento – Falha terapêutica.....	64
5.2.4	Sobrevida global	67
5.2.5	Análise univariada.....	69
6	DISCUSSÃO	72
6.1	Características da linha de base	72
6.1.1	Características sociodemográficas	72
6.1.2	Tipo de AME	73
6.1.3	Deferimento do processo	74
6.1.4	Uso anterior	75
6.1.1	Escalas motoras (CHOP-INTEND e HINE-2).....	75

6.1.2	Via de alimentação e ventilação mecânica	76
6.2	Desfechos clínicos	76
6.2.1	Escalas motoras (CHOP-INTEND, HINE-2 e HFMSE)	76
6.2.2	Tempo até o evento	78
6.2.3	Sobrevida global	79
6.2.4	Análise univariada.....	79
7	CONCLUSÃO	82
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXOS	109

1 INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é uma condição autossômica recessiva caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores situados na medula espinhal e no tronco encefálico (CONITEC, 2022a; ZANOTELI *et al.*, 2024). Devido à sua heterogeneidade, a AME 5q é classificada em quatro tipos baseando-se na idade de início da doença e na capacidade de atingir marcos motores importantes (CONITEC, 2022a). A AME 5q tipo 1 é a forma mais comum, representando entre 45% e 60% dos casos diagnosticados (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; VERHAART *et al.*, 2017). A AME 5q tipo 2 representa de 20% a 27% dos casos diagnosticados, com início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; OGINO; WILSON; GOLD, 2004; VERHAART *et al.*, 2017). A AME 5q tipo 3 representa cerca de 12% dos diagnósticos, com sintomas que podem começar a partir dos 18 meses até a fase adulta (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; CONITEC, 2022a; FAROOQ *et al.*, 2013; OGINO; WILSON; GOLD, 2004; VERHAART *et al.*, 2017). A AME 5q tipo 4 é a forma mais branda e menos comum, iniciando-se na fase adulta, geralmente aos 30 anos ou mais, e representa menos de 5% dos diagnósticos (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; FAROOQ *et al.*, 2013; KOLB; KISSEL, 2015; ZERRES *et al.*, 1997; ZERRES; DAVIES, 1999).

A AME 5q é causada por alterações celulares resultantes de deleções ou mutações na região 5q11.2-q13.3 do cromossomo 5 (BRZUSTOWICZ *et al.*, 1990; GIORGIA; GOMEZ GARCIA DE LA BANDA; SMERIGLIO, 2023). Em 95% dos casos, é causada pela deleção do gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), enquanto os 5% restantes apresentam pequenas mutações nesse mesmo gene (ACHSEL *et al.*, 2013).

A incidência mundial da AME pode variar de 5 a 24 a cada 100.000 nascidos vivos (BASAK *et al.*, 2024; LALLY *et al.*, 2017), e sua prevalência é de 1 a 2 em 100.000 pessoas (PEARL, 1978; VERHAART *et al.*, 2017). No Brasil, não foram encontradas estimativas epidemiológicas que representem as características de nossa população em relação à doença. A AME 5q é a causa genética mais comum de mortalidade infantil (ACHSEL *et al.*, 2013).

O rastreamento clínico para a suspeita diagnóstica de AME 5q deve ser considerado em bebês que apresentam sinais precoces de fraqueza muscular, hipotonia, sustentação ineficiente da cabeça e reflexos tendinosos reduzidos. A observação cuidadosa desses sintomas, especialmente nos primeiros meses de vida, é crucial para a identificação precoce da doença e a implementação de intervenções terapêuticas apropriadas.

Em agosto de 2017, o medicamento Nusinersena, de nome comercial Spinraza[®], obteve registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017). Em 2019, foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) para AME 5q tipo 1 e, posteriormente, em 2021, para a AME 5q tipo 2. O nusinersena está indicado para o tratamento da AME 5q tipos 1 e 2 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) desde 2022, devendo seguir todos os critérios de inclusão e exclusão para acesso ao tratamento (CONITEC, 2025). Em agosto de 2020, o medicamento Onasemnogeno abeparvoveque, de nome comercial Zolgensma[®], obteve registro na ANVISA na categoria de produto de terapia avançada (ANVISA, 2020b). Em outubro de 2020, o medicamento Risdiplam, de nome comercial Evrysdi[®] obteve registro na ANVISA na categoria regulatória de novo (ANVISA, 2020a).

Os tratamentos atualmente disponíveis para a AME 5q concentram-se majoritariamente na reposição da proteína SMN, o que limita sua eficácia ao não contemplar outras vias moleculares relevantes na fisiopatologia da doença, como disfunções mitocondriais, morte celular e degradação de proteínas (BASAK *et al.*, 2024; CHONG *et al.*, 2021). Além disso, a resposta clínica é altamente dependente da idade e do estágio da doença no momento da intervenção, sendo mais eficaz em indivíduos que iniciam o tratamento precocemente, especialmente nos tipos 1 e 2 (BASAK *et al.*, 2024; HOOLACHAN; SUTTON; BOWERMAN, 2019). Diante desse cenário, há uma demanda por abordagens terapêuticas combinatórias e intervenções mais precoces, a fim de ampliar o impacto clínico e funcional do tratamento (BASAK *et al.*, 2024; MENDUTI *et al.*, 2020).

Somam-se a essas limitações biológicas os desafios práticos relacionados aos efeitos adversos, à via de administração e ao custo elevado das terapias, que podem dificultar ou restringir seu uso, especialmente em indivíduos com deformidades estruturais como a escoliose (BASAK *et al.*, 2024; POLETTI; FISCHBECK, 2020).

Nesse contexto, torna-se essencial discutir os principais fármacos atualmente aprovados — nusinersena, onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam —, analisando suas características, eficácia e limitações. Essa análise permite não apenas compreender os avanços já alcançados no tratamento da AME, mas também identificar lacunas e oportunidades para o aprimoramento da abordagem terapêutica.

Em março de 2025, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou o PCDT atualizado para a AME 5q tipos 1 e 2 no Brasil. Este documento estabelece critérios para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças, incluindo recomendações sobre tratamento farmacológico, posologias, controle clínico e avaliação de resultados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Os profissionais do SUS devem seguir o PCDT, garantindo padronização e qualidade no cuidado à saúde.

Em maio de 2023, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) do Ministério da Saúde publicou o relatório de monitoramento de tecnologias voltado para a avaliação do nusinersena para AME 5q tipo 1 (CONITEC, 2023b). De acordo com a recomendação n° 499 realizada pela CONITEC em 2019, o uso do nusinersena precisaria ser condicionado a uma reavaliação em 3 anos após a implementação devido às limitações dos dados relacionados à eficácia da tecnologia. Considerando os resultados da coorte nacional, observou-se que o número de usuários de frasco-ampola e o impacto orçamentário foram menores do que o estimado no cenário conservador de difusão da tecnologia do relatório n° 499 (CONITEC, 2023b).

Dado o impacto significativo observado nesse relatório de monitoramento do nusinersena no Brasil, a realização de um estudo de coorte em Minas Gerais pode aprofundar a compreensão da AME tipos 1 e 2 no contexto regional, complementando e expandindo os conhecimentos já adquiridos na perspectiva do SUS.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Atrofia muscular espinhal 5q

2.1.1 Aspectos gerais

A AME 5q é uma herança autossômica recessiva marcada pela degeneração progressiva dos neurônios motores localizados na medula espinhal e no tronco encefálico (CONITEC, 2022a; ZANOTELI *et al.*, 2024). A degeneração progressiva dos neurônios motores pode resultar na perda da funcionalidade dessas células, levando à fraqueza muscular grave e comprometimento da mobilidade e das habilidades motoras dos indivíduos afetados (NISHIO *et al.*, 2023).

Em 1891, o neurologista austríaco Guido Werdnig publicou os primeiros relatos de casos de AME no mundo (MATHIS *et al.*, 2024; NISHIO *et al.*, 2023; SHABABI; LORSON; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 2014) . O registro relata a história de dois irmãos, saudáveis até os 10 meses de idade, quando começaram a perder rapidamente a função motora dos membros. Antes disso, os irmãos conseguiram sentar-se sozinhos e segurar a mamadeira com as próprias mãos. Após este marco, em 1893, Hoffman, Thomson e Bruce publicaram relatos de casos clínicos semelhantes ao curso da doença descrito por Werdnig (NISHIO *et al.*, 2023). Atualmente, a AME do tipo 1 pode ser denominada por doença de Werdnig-Hoffmann, devido às características fenotípicas abordadas pelos pesquisadores na descrição dos casos (EMMADY; BODLE, 2023; SHABABI; LORSON; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 2014; VERHAART *et al.*, 2017).

Devido a sua heterogeneidade, a AME 5q é classificada em quatro tipos (Quadro 1) considerando a idade de início da doença e a capacidade de atingir marcos motores importantes (CONITEC, 2022a).

A AME 5q do tipo 1 representa de 45% a 60% dos casos diagnosticados sendo a forma mais comum da doença (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; VERHAART *et al.*, 2017). Os sinais e sintomas são aparentes logo após o nascimento, antes dos 6 meses de idade, caracterizados pela presença de hipotonia, sustentação ineficiente da cabeça e reflexos tendinosos reduzidos (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; KOLB; KISSEL, 2015; ZERRES; SCHÖNEBORN, 1995). A fraqueza nos membros inferiores leva à postura de "pernas de sapo" e deformidade em forma de sino do

tórax, devido à expansão insuficiente da caixa torácica (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; KOLB; KISSEL, 2015). A fraqueza facial geralmente não manifesta no início do diagnóstico, mas o enfraquecimento da língua e músculos faríngeos pode levar ao risco de aspiração e fasciculações na língua são comuns (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; KOLB; KISSEL, 2015). A cognição não é afetada (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; BILLARD *et al.*, 1992). Os bebês nascidos e diagnosticados com AME 5q tipo 1, por definição, a habilidade de sentar-se sem apoio nunca é atingida (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015). A expectativa de vida dessa forma mais grave de AME 5q é estimada em até 12 meses de idade (BURNETT; CRAWFORD; SUMNER, 2009; RUDNIK-SCHÖNEBORN *et al.*, 2009; SHABABI; LORSON; RUDNIK-SCHÖNEBORN, 2014).

A AME 5q tipo 1 pode ser classificada em 1a (ou 0), 1b e 1c, de acordo com o número de cópias do gene SMN2 e a gravidade do quadro clínico. A forma 1a, ou tipo 0, caracteriza-se pela presença de apenas uma cópia do SMN2, início pré-natal e ausência de marcos de desenvolvimento, com hipotonia e insuficiência respiratória logo após o nascimento, evoluindo para óbito neonatal precoce (BACH *et al.*, 2003; CONITEC, 2025; KOLB; KISSEL, 2015). Na forma 1b, geralmente associada a duas cópias do SMN2, os sintomas surgem antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico deficitário ou ausente e dificuldades respiratórias e alimentares, resultando, em geral, em evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida. Já a forma 1c, comumente relacionada a três cópias do SMN2, manifesta-se após os 3 meses, podendo haver algum controle cefálico, e os problemas respiratórios e alimentares tendem a estabilizar nos primeiros dois anos de vida (CONITEC, 2025; KOLB; KISSEL, 2015; TALBOT; TIZZANO, 2017; WADMAN *et al.*, 2020).

A AME 5q do tipo 2 representa de 20% a 27% dos casos diagnosticados, iniciando os sintomas entre 6 e 18 meses de vida (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; OGINO; WILSON; GOLD, 2004; VERHAART *et al.*, 2017). As crianças com essa condição geralmente conseguem sentar-se aos 9 meses, mas não ficam de pé ou andam sozinhas, embora possam ficar em pé com suporte (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; ZERRES; SCHÖNEBORN, 1995). Elas apresentam fraqueza predominante nos membros inferiores, com reflexos ausentes e tremores finos nos membros distais (MOOSA; DUBOWITZ, 1973; SPIRO, 1970). De forma similar ao tipo 1, a atrofia da língua com fasciculações é comum e a cognição é preservada

(ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; KOLB; KISSEL, 2015; VON GONTARD *et al.*, 2002). Os problemas de deglutição e insuficiência ventilatória são frequentes, especialmente nos casos mais graves, juntamente à escoliose (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; KOLB; KISSEL, 2015). A expectativa de vida dessa forma é estimada em até 25 anos de idade, com maior longevidade devido a melhoria dos cuidados e suportes adquiridos com as terapias (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015).

A AME 5q do tipo 3 representa cerca de 12% dos diagnósticos da doença, podendo iniciar os sintomas a partir dos 18 meses de vida até a fase adulta (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; CONITEC, 2022a; FAROOQ *et al.*, 2013; OGINO; WILSON; GOLD, 2004; VERHAART *et al.*, 2017). Os indivíduos são capazes de ficar de pé e andar sem apoio, mas muitos perdem essas habilidades com a progressão da doença podendo ter diferentes graus de fraqueza muscular, demonstrando alta heterogeneidade entre os quadros (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; FAROOQ *et al.*, 2013; ZERRES; SCHÖNEBORN, 1995). Os indivíduos apresentam sintomas de fraqueza proximal o que mais tarde pode exigir a necessidade de uma cadeira de rodas (FAROOQ *et al.*, 2013; KOLB; KISSEL, 2015). A expectativa de vida é próxima à expectativa de vida da população geral e, ao contrário da AME tipo 2, a AME tipo 3 tem poucas comorbidades, como a baixa incidência de escoliose e fraqueza respiratória (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; FAROOQ *et al.*, 2013; KOLB; KISSEL, 2015; ZERRES *et al.*, 1997; ZERRES; DAVIES, 1999).

A AME 5q do tipo 4 representa menos de 5% dos diagnósticos da doença, iniciando os sinais e sintomas na fase adulta, geralmente aos 30 anos ou mais e é a forma mais branda da AME 5q (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; FAROOQ *et al.*, 2013; KOLB; KISSEL, 2015; PIEPERS *et al.*, 2008; ZERRES; DAVIES, 1999; ZERRES; SCHÖNEBORN, 1995). A apresentação é semelhante ao tipo 3, mas o início ocorre na idade adulta (ARNOLD; KASSAR; KISSEL, 2015; KOLB; KISSEL, 2015). A fraqueza muscular é leve e a expectativa de vida é normal (FAROOQ *et al.*, 2013; ZERRES; DAVIES, 1999).

Quadro 1. Características gerais da AME 5q.

AME 5q	Proporção	Cópias SMN2	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida Sobrevida mediana	Marco motor mais alto alcançado
Tipo 1	45% a 60%	2 a 3	0 a 6 meses	< 2 anos	Senta-se com apoio
Tipo 2	20% a 27%	3	6 a 18 meses	> 2 anos a 25 anos	Senta-se independentemente
Tipo 3	12%	3 a 4	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
Tipo 4	< 5%	4 ou mais	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

Fonte: Quadro adaptado (CONITEC, 2022a).

No Brasil, em outubro de 2019, a CONITEC publicou oficialmente o primeiro PCDT para a AME 5q tipo 1 (CONITEC, 2019a). Em 2022, foi publicado uma atualização do PCDT para AME 5q tipos 1 e 2 (CONITEC, 2022a). Mais recentemente, em março de 2025, foi publicado uma nova atualização do PCDT da AME 5q tipos 1 e 2 (CONITEC, 2025). Nesse documento, são estabelecidos critérios para diagnóstico, tratamento, acompanhamento de doenças ou condições de saúde. Além disso, os protocolos incluem recomendações sobre o tratamento farmacológico com posologias, controle clínico e avaliação dos resultados terapêuticos. A construção de um PCDT é baseada em evidências científicas, considerando os critérios de eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Em território nacional, o PCDT deve ser seguido pelos profissionais atuantes no SUS, garantindo a padronização do cuidado com qualidade e gerando melhores resultados no cuidado de saúde das pessoas (CONITEC, 2022a).

2.1.2 Fisiopatologia

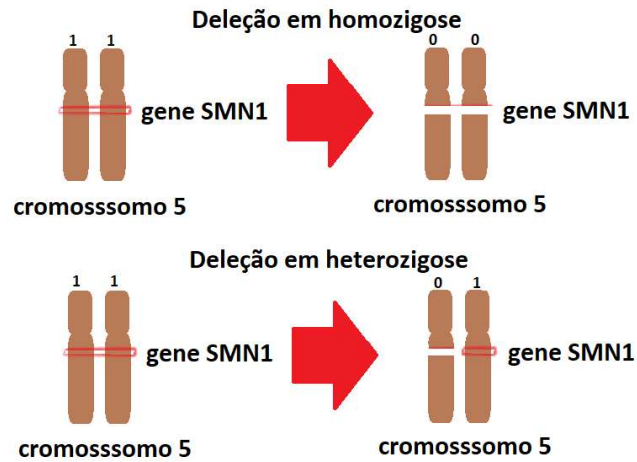
A AME 5q é uma doença consequente das alterações celulares decorrentes de deleções ou mutações localizadas na região 5q11.2-q13.3 do cromossomo 5 (BRZUSTOWICZ *et al.*, 1990; GIORGIA; GOMEZ GARCIA DE LA BANDA; SMERIGLIO, 2023). Em 95% dos casos, é causada pela deleção do gene SMN1, enquanto os 5% restantes apresentam pequenas mutações nesse mesmo gene (ACHSEL *et al.*, 2013). Por outro lado, existem outras formas de AME denominadas não-5q que atingem outros genes que não o SMN1 (CONITEC, 2022a; DE REZENDE PINTO *et al.*, 2021).

A região 5q11.2-q13.3 do cromossomo 5 foi mapeada com precisão ao longo dos anos, uma região complexa, tornando-se evidente polimorfismos, duplicações e

pseudogenes (AASDEV *et al.*, 2024; MORRISON, 1996; SOARES *et al.*, 1993; THOMPSON *et al.*, 1993). Ela é responsável por codificar o gene telomérico SMN1 e, seu parálogo, o gene centromérico de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), ambos são responsáveis pela produção da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN) que exerce a função fundamental para processos vitais da biogênese de RNA mensageiros, transcrição de RNA, tradução de RNA e a sua ausência não é compatível com o desenvolvimento embrionário (MERCURI *et al.*, 2022; TORRI *et al.*, 2024). No entanto, a produção da proteína SMN é divergente entre os dois genes, sendo expressa em altos níveis, com comprimento total e funcional no gene SMN1, enquanto no gene SMN2 é produzido apenas cerca de 10% da proteína funcional (CONITEC, 2022a; TORRI *et al.*, 2024). Dessa forma, na AME 5q, com a presença da mutação no gene SMN1, o organismo torna-se deficiente na produção da proteína SMN e o gene SMN2 não consegue compensar totalmente a perda da função do SMN1, ocasionando a evolução da doença com aparecimento dos sinais e sintomas clínicos (LORSON *et al.*, 1999; MONANI *et al.*, 1999; SINGH *et al.*, 2017).

Os genes SMN1 e SMN2 são compostos por nove éxons, mas diferem na base nucleotídica citosina para a timina na posição 6 do éxon 7 em SMN2 (CONITEC, 2022a; FAROOQ *et al.*, 2013; LORSON; ANDROPHY, 2000). No SMN1, os pré-RNA mensageiros retêm todos os éxons, produzindo proteína SMN funcional, enquanto a variante c.840C>T no éxon 7 do SMN2 resulta na exclusão do éxon 7 da maioria dos transcritos, gerando uma proteína SMN truncada e rapidamente degradada (FAROOQ *et al.*, 2013; MERCURI *et al.*, 2022). Assim, isso explica por que o SMN2 produz apenas cerca de 10% de proteína funcional (CONITEC, 2022a; FAROOQ *et al.*, 2013; MERCURI *et al.*, 2022; SCHWARTZ *et al.*, 2024; TORRI *et al.*, 2024). Cerca de 95% dos indivíduos com AME 5q possuem deleções homozigóticas, ou seja, das duas cópias do gene SMN1, e cerca de 5% apresentam deleções heterozigóticas, em apenas uma das cópias, e mutações pontuais na outra cópia do gene SMN1 (GENOTYPING, 2024; LORSON; ANDROPHY, 2000).

Figura 1. Representação esquemática da deleção em homozigose e heterozigose do gene SMN1 do cromossomo 5.

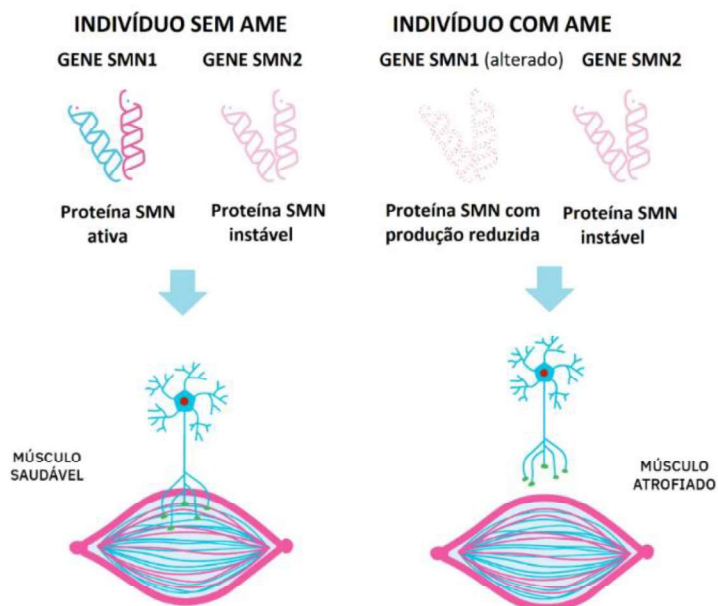


Fonte: elaboração própria.

O SMN regula várias funções além do metabolismo do RNA, como reparo de DNA, sinalização celular, endocitose, autofagia e manutenção do citoesqueleto neuronal. Na AME grave, a morte precoce dos neurônios motores desencadeia eventos comuns a várias doenças neurodegenerativas, sugerindo que baixos níveis de SMN afetam múltiplas funções nos neurônios motores (

Figura 2). A necessidade de SMN em todos os tecidos é evidenciada por defeitos periféricos na AME leve (ACHSEL *et al.*, 2013; BROCCOLINI *et al.*, 2000; SINGH *et al.*, 2017).

Figura 2. Influência dos genes SMN1 e SMN2 na fisiopatologia da AME 5q.

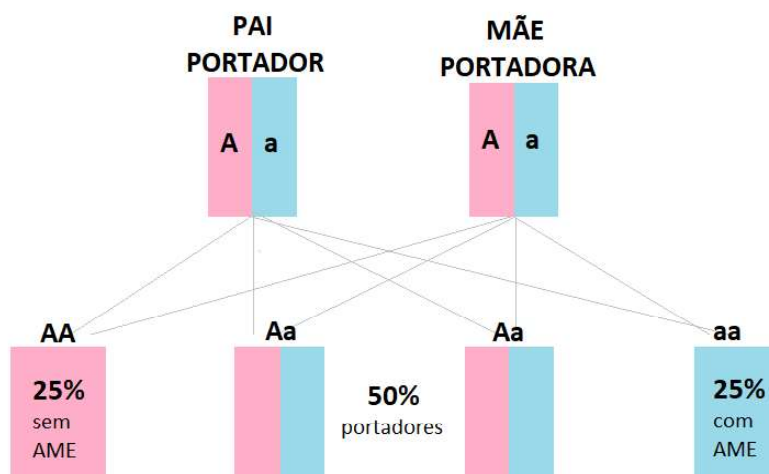


Fonte: Imagem adaptada de <https://testedabochechinha.com.br/atrofia-muscular-espinhal-ame/>

A AME 5q, uma doença hereditária autossômica recessiva, é uma doença rara devido à baixa incidência e prevalência. Casais que já tiveram uma criança com AME têm um risco de 25% de ter outra criança com a doença e de 50% de ter uma criança portadora (

Figura 3) (AMB, 2021; FINKEL, RICHARD *et al.*, 2015; WIRTH, B. *et al.*, 1995). Em cerca de 2% dos casos, a mutação é nova e apenas um dos pais é portador, eliminando o risco de outras crianças serem afetadas (AMB, 2021; WIRTH, B. *et al.*, 1995). Testes genéticos não podem prever a gravidade da doença, que pode variar entre irmãos (ACOG, 2009; AMB, 2021; CARRÉ; EMPEY, 2016; PRIOR, 2008; SERRA-JUHE; TIZZANO, 2019). Aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e detecção da mutação no gene SMN1 são recomendados para famílias com histórico de AME. Testes genéticos precoces, incluindo triagem neonatal, favorecem tratamentos mais eficazes (AMB, 2021; SERRA-JUHE; TIZZANO, 2019).

Figura 3. Herança autossômica recessiva.



Fonte: Elaboração própria.

2.1.3 Neurobiologia – Proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN)

A proteína SMN foi inicialmente reconhecida por seu papel essencial na manutenção dos neurônios motores, especialmente após estudos em camundongos demonstrarem que a deleção do gene SMN leva à morte embrionária (CHAYTOW *et al.*, 2018; SCHRANK *et al.*, 1997). Esse achado levou à sua denominação como “proteína de sobrevivência do neurônio motor”. No entanto, investigações posteriores evidenciaram que a SMN é expressa de forma ubíqua no organismo, sendo indispensável para a sobrevivência de todos os tipos celulares, e não apenas dos neurônios (CHAYTOW *et al.*, 2018; GROEN; TALBOT; GILLINGWATER, 2018).

Diversos modelos experimentais foram desenvolvidos para compreender as funções da SMN, particularmente no contexto da AME. Em humanos, a presença do gene SMN2, que produz uma forma instável e truncada da proteína, é fundamental para a sobrevivência de indivíduos com mutações ou deleções no gene SMN1. Como SMN2 é exclusivo da espécie humana, os modelos murinos utilizados para investigar a AME requerem manipulações genéticas específicas, incluindo a deleção do gene SMN nativo e a inserção de cópias do gene humano SMN2, seja em sua forma completa ou variantes que excluem o éxon 7 (BEBEE; DOMINGUEZ; CHANDLER, 2012; CHAYTOW *et al.*, 2018; HSIEH-LI *et al.*, 2000; LE *et al.*, 2005; MONANI *et al.*, 2000).

Embora a SMN seja expressa em praticamente todos os tecidos, a AME se caracteriza pela degeneração seletiva de neurônios motores, uma especificidade ainda não totalmente compreendida. Estudos recentes com neurônios motores derivados de células-tronco pluripotentes induzidas de pacientes com AME mostraram que há grande variabilidade nos níveis de expressão de SMN entre essas células (CHAYTOW *et al.*, 2018; RODRIGUEZ-MUELA *et al.*, 2017).

A proteína SMN é constituída por 294 aminoácidos e massa molecular igual a 38 kDa (CHAYTOW *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2017). Ela desempenha um papel multifuncional essencial na manutenção da homeostase celular, com destaque para sua importância nos neurônios motores. Tradicionalmente, sua principal função está associada à montagem de partículas ribonucleoproteicas nucleares pequenas (snRNPs), fundamentais para o processo de *splicing* do pré-RNA mensageiro. A correta montagem dessas partículas é indispensável para a formação do spliceossomo, complexo responsável pela remoção dos íntrons do RNA e consequente produção de transcritos maduros e funcionalmente competentes (ACHSEL *et al.*, 2013; CHAYTOW *et al.*, 2018).

No entanto, evidências experimentais obtidas a partir de modelos animais e *in vitro* ampliam a compreensão sobre o papel da SMN, revelando que sua atuação vai muito além da biogênese de snRNPs. A proteína SMN também está envolvida no transporte axonal de RNAs mensageiros e na regulação da tradução local, fenômenos críticos para a função e a sobrevivência de neurônios motores (CHAYTOW *et al.*, 2018; GLOCK; HEUMÜLLER; SCHUMAN, 2017). Adicionalmente, a proteína SMN participa da regulação de outras vias celulares importantes, como o sistema ubiquitina-proteassoma, que controla a degradação de proteínas danificadas (CHAYTOW *et al.*, 2018; FULLER *et al.*, 2016), e os mecanismos de autofagia (CHAYTOW *et al.*, 2018; CUSTER; ANDROPHY, 2014; GARCERA *et al.*, 2013; PIRAS *et al.*, 2017). Também foi identificado o envolvimento da SMN na modulação da endocitose (CHAYTOW *et al.*, 2018; DIMITRIADI *et al.*, 2016) e funcionamento mitocondrial (ACSADI *et al.*, 2009; CHAYTOW *et al.*, 2018), todos processos que, quando disfuncionais, contribuem para o comprometimento neuromuscular.

Dessa forma, a deficiência da proteína SMN, típica da AME 5q, acarreta uma cascata de disfunções celulares que vão desde falhas no processamento do RNA até alterações na transmissão neuromuscular, resultando na degeneração progressiva

dos neurônios motores. A ampla gama de funções atribuídas à SMN reforça a complexidade de compreensão da fisiopatologia da AME e destaca a relevância de abordagens terapêuticas que buscam restaurar seus níveis intracelulares, buscando melhorar o desempenho motor dos indivíduos diagnosticados com AME 5q.

2.1.4 Epidemiologia

No mundo, a AME apresenta uma estimativa de incidência que pode variar de 5 a 24 a cada 100.000 nascidos vivos (BASAK *et al.*, 2024; LALLY *et al.*, 2017) e é prevalente em 1 a 2 em 100.000 pessoas (PEARN, 1978; VERHAART *et al.*, 2017). No Brasil, não foram encontradas estimativas epidemiológicas que represente as características da população brasileira em relação à doença. A AME 5q é a causa genética mais comum de mortalidade infantil (ACHSEL *et al.*, 2013).

O acesso ao suporte terapêutico necessário para o tratamento da doença geralmente é um fator determinante para a longevidade desses indivíduos. As opções farmacológicas para o tratamento da doença são consideradas de alto custo para os sistemas de saúde. Os altos custos dificultam o acesso aos medicamentos e, embora alguns sistemas de saúde os tenham incorporado, esses custos levantam questões sobre a viabilidade de seu fornecimento, impactando toda a rede de saúde do país (CADTH, 2021b, a, 2022; CONITEC, 2019b, 2021, 2022c, b, d; MOTTA-SANTOS *et al.*, 2024; NICE, 2019, 2021a, b). A gravidade da doença, a eficácia das tecnologias e o contexto social influenciam essas decisões, mas os custos de oportunidade são significativos, especialmente em países de baixa e média renda (MOTTA-SANTOS *et al.*, 2024).

2.1.5 Métodos diagnósticos AME 5q tipo 1 e 2

Antes da genética molecular, o diagnóstico da AME baseava-se em características clínicas, testes bioquímicos, biópsia muscular e eletromiografia. Com a chegada dos testes genéticos, a biópsia muscular se tornou rara devido à sua natureza invasiva. Os procedimentos invasivos podem ser inconclusivos em bebês, pois os achados no líquido cefalorraquidiano, enzimas séricas e condução nervosa são geralmente normais. Mas, se mesmo com os testes genéticos não detectarem mutações, podem ser necessários testes clínicos repetidos e procedimentos invasivos (FAROOQ *et al.*, 2013; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2019).

O rastreamento clínico para a suspeita diagnóstica de AME 5q deve ser considerado em bebês que apresentam sinais precoces de fraqueza muscular, hipotonia, sustentação ineficiente da cabeça e reflexos tendinosos reduzidos. A observação cuidadosa desses sintomas, especialmente nos primeiros meses de vida, é crucial para a identificação precoce da doença e a implementação de intervenções terapêuticas apropriadas.

O diagnóstico definitivo da AME é feito por meio de testes genéticos que analisam os genes SMN1 e SMN2. O método mais preciso é a análise quantitativa desses genes, utilizando técnicas como MLPA (*multiplex ligation probe amplification*; amplificação de sonda dependente de ligação multiplex, em português) ou PCR (*Polymerase Chain Reaction*; Reação em Cadeia da Polimerase, em português) em tempo real (AMB, 2021; CONITEC, 2022a; MERCURI; FINKEL; *et al.*, 2018; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2019). Se forem detectadas a ausência de ambas as cópias completas do gene SMN1, o diagnóstico de AME 5q está confirmado (AMB, 2021; CONITEC, 2022a; MERCURI; FINKEL; *et al.*, 2018). Caso apenas uma cópia do SMN1 esteja presente, é necessário fazer um sequenciamento do gene para verificar a presença de mutações de ponto. No entanto, a interpretação dos resultados pode ser desafiadora, pois alguns portadores podem ter duas cópias do SMN1 no mesmo cromossomo e apresentar mutações pontuais (AMB, 2021; DE HOLANDA MENDONÇA; MATSUI; POLIDO; SERAFIM SILVA; *et al.*, 2020; MCANDREW *et al.*, 1997; PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020). Em cerca de 2% dos casos, pode haver mutações novas que indicam que somente um dos pais é portador do gene mutado (AMB, 2021).

A técnica MLPA para diagnóstico da AME 5q e consiste em um método de dosagem de genes que pode ser utilizada para detectar tanto deleções quanto duplicações, permitindo a análise de cerca de 40 *loci* na mesma reação (ARKBLAD *et al.*, 2009; BERBEGALL *et al.*, 2011). A qPCR é uma evolução da PCR tradicional que permite quantificar a quantidade de uma sequência alvo ou gene em uma amostra de maneira sensível, específica e rápida (THERMOFISHER, 2016). Além de fornecer resultados em 2 a 3 horas, a qPCR é utilizada no diagnóstico de doenças genéticas, identificando mutações pontuais e pré-disposições genéticas (KASVI, 2024).

A classificação da AME pode ser feita com base no número de cópias do gene SMN2, a idade de início dos sintomas e as funções motora e respiratória do indivíduo

(CONITEC, 2022a; TALBOT; TIZZANO, 2017). Geralmente, indivíduos com AME 5q tipo I têm duas cópias do SMN2, enquanto aqueles com AME 5q tipo II possuem três cópias (CONITEC, 2022a; FELDKÖTTER *et al.*, 2002; FENG *et al.*, 2017; WIRTH, BRUNHILDE *et al.*, 2006). O aumento no número de cópias do gene SMN2 frequentemente modifica o fenótipo, apresentando início de sinais e sintomas tardios e, contribuindo para um melhor prognóstico clínico em relação aos quadros mais graves e agudos da AME 5q. No entanto, a variabilidade na gravidade clínica também é influenciada por fatores modificadores ainda não completamente elucidados (CALUCHO *et al.*, 2018; PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020).

No Brasil, em maio de 2021, foi publicada, no Diário Oficial da União, a lei nº 14.154 que visou aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho (DOU, 2021). O rastreamento de algumas doenças, como a AME 5q, foi implementado para o diagnóstico precoce em recém-nascidos. No entanto, a ampliação deste programa foi dada em escalonamento, sendo a última etapa correspondente à AME 5q. Dessa forma, o rastreamento precoce pode alertar os familiares sobre a pré-disposição dos recém-nascidos em apresentarem sinais e sintomas das doenças incorporadas no novo teste do pezinho, centralizando a atenção no desenvolvimento da criança para, se preciso, intervir com tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

A triagem neonatal é uma estratégia de saúde pública com foco na detecção precoce de doenças congênitas tratáveis, antes mesmo do aparecimento de sintomas. Trata-se de um programa abrangente que envolve não apenas o diagnóstico, mas também o tratamento precoce e o acompanhamento especializado, com o objetivo de prevenir deficiências graves e reduzir a mortalidade (BECKER *et al.*, 2024; ODENWALD *et al.*, 2023). A efetividade da triagem está diretamente ligada à rapidez com que o diagnóstico e o início do tratamento ocorrem nos primeiros dias de vida, representando um avanço importante para os indivíduos afetados e suas famílias (BECKER *et al.*, 2024). A inclusão da AME 5q nos programas de triagem neonatal ganhou força com a aprovação do Nusinersena e com as evidências crescentes de que o tratamento precoce resulta em desfechos clínicos significativamente melhores (BECKER *et al.*, 2024; VIVO *et al.*, 2019). Esse cenário reforça a importância da

triagem como ferramenta essencial para otimizar o prognóstico em doenças genéticas graves.

2.2 Tratamento farmacológico

Os tratamentos atuais para a atrofia muscular espinhal (AME) têm como foco principal a reposição da proteína SMN, o que limita sua eficácia ao não considerar outras vias moleculares envolvidas na fisiopatologia da doença, como disfunções mitocondriais, morte celular e degradação de proteínas (BASAK *et al.*, 2024; CHONG *et al.*, 2021). Para lidar com essa limitação, há necessidade de explorar abordagens terapêuticas combinatórias, que unam terapias que aumentam o SMN a outros fármacos com mecanismos distintos, ampliando assim o alcance terapêutico da intervenção (BASAK *et al.*, 2024; MENDUTI *et al.*, 2020).

Outro fator importante é que a eficácia das terapias disponíveis depende fortemente da idade e do estágio da doença no momento do tratamento. Intervenções precoces, especialmente em indivíduos com AME tipo 1 e jovens com tipo 2, têm mostrado melhores resultados em termos de ganho motor. Em contrapartida, indivíduos adultos com AME tipo 2 e 3 apresentam resposta limitada, com estabilização, mas sem grandes avanços funcionais, o que reforça a urgência de intervenções antes da degeneração avançada dos neurônios motores (BASAK *et al.*, 2024; HOOLACHAN; SUTTON; BOWERMAN, 2019).

Além dessas limitações biológicas, os tratamentos disponíveis enfrentam obstáculos práticos significativos, como efeitos colaterais graves, formas de administração invasivas e alto custo. Indivíduos com deformidades ósseas, como escoliose, podem ter o tratamento dificultado, o que evidencia a necessidade de desenvolver opções de uso sistêmico ou oral (BASAK *et al.*, 2024; POLETTI; FISCHBECK, 2020).

Considerando o contexto atual de medicamentos disponíveis para a AME, o tópico abaixo tem como objetivo apresentar e analisar os principais fármacos aprovados para o tratamento da doença — nusinersena, onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam. Essa análise é fundamental para compreender os avanços já alcançados no manejo da AME, bem como para identificar os desafios que ainda persistem no tratamento, especialmente no que diz respeito à personalização

terapêutica e à superação de barreiras associadas à acessibilidade e à resposta clínica heterogênea.

2.2.1 Nusinersena

Em dezembro de 2016, o medicamento Nusinersena, de nome comercial Spinraza[®], obteve seu primeiro registro pela Food and Drug Administration (FDA) e em junho de 2017 pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (BASAK *et al.*, 2024). No Brasil, o registro foi aprovado em agosto de 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017). O nusinersena, princípio ativo do Spinraza[®], é apresentado em forma de solução injetável 12mg/5mL, indicado para o tratamento de indivíduos com AME 5q e é administrado por via intratecal (BIOGEN, 2024b). A eficácia do medicamento foi avaliada em sete ensaios clínicos: ENDEAR (CLINICAL TRIALS, 2014b), CS3A (CLINICAL TRIALS, 2013), CHERISH (CLINICAL TRIALS, 2014c), CS2 (CLINICAL TRIALS, 2012), CS12 (CLINICAL TRIALS, 2014a), EMBRACE (CLINICAL TRIALS, 2015a) e SHINE (CLINICAL TRIALS, 2015b). Resumidamente, os resultados demonstraram benefícios aos fenótipos clínicos da doença e ressaltam a importância de iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico genético (BIOGEN, 2024b). Em 2019, foi incorporado no SUS para AME 5q tipo 1 e posteriormente, em 2021, para a AME 5q tipo 2. O nusinersena está aconselhado para utilização no tratamento para AME 5q do tipo 1 desde 2019 e para AME 5q tipo 2 desde 2022 no PCDT, devendo seguir todos os critérios de inclusão e exclusão para o acesso ao tratamento (CONITEC, 2019a, 2022a).

O nusinersena é um oligonucleotídeo antessentido, capaz de se ligar ao RNA mensageiro do gene SMN2 no ponto específico de silenciamento e remoção de intrônico presente no íntron 7. Dessa forma, o éxon 7 é mantido no RNA mensageiro por ligação à região intrônica 7, permitindo que a célula produza a proteína SMN funcional em maior escala (BIOGEN, 2024b; CONITEC, 2022a; HAAKER; FUJAK, 2013). Simplificando o mecanismo de ação do nusinersena, ele é capaz de reprogramar a forma como o gene SMN2 é processado, permitindo que ele produza uma proteína funcional auxiliando na defasagem de produção da proteína SMN pelo gene SMN1. Dados de autópsias de três pacientes com AME indicaram que o SPINRAZA[®] distribui-se amplamente pelo Sistema Nervoso Central, alcançando concentrações terapêuticas na medula espinhal (BIOGEN, 2024b).

No Brasil, os medicamentos após aprovação são avaliados para a precificação pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2024). O Spinraza[®], em julho de 2024, apresentou preço máximo de venda ao governo (PMVG) com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18% de R\$ 411.037,41 por frasco (CMED, 2024). O esquema de administração do medicamento inicia com 4 doses de carga. As três primeiras doses de carga são administradas em intervalos de 14 dias, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga é administrada 30 dias após a terceira dose, no dia 63. Depois, uma dose de manutenção é administrada uma vez a cada 4 meses (BIOGEN, 2024b).

2.2.2 Onasemnogeno abeparvoveque

Em agosto de 2020, o medicamento Onasemnogeno abeparvoveque, de nome comercial Zolgensma[®], obteve registro na ANVISA na categoria de produto de terapia avançada (ANVISA, 2020b). Nos Estados Unidos, foi aprovado pela FDA em maio de 2019 (BASAK *et al.*, 2024). A sua forma farmacêutica é de suspensão injetável para infusão intravenosa. O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica que foi avaliada sua eficácia em quatro ensaios clínicos abertos de braço único: AVXS-101-CL-303 (CLINICAL TRIALS, 2017b), AVXS-101-CL-302 (CLINICAL TRIALS, 2018a), AVXS-101-CL-101 (AL-ZAIDY *et al.*, 2019) e AVXS-101-CL-304 (CLINICAL TRIALS, 2018b).

O mecanismo de ação do onasemnogeno abeparvoveque ocorre no núcleo celular após a administração, consistindo no carreamento do vetor viral do vírus adenoassociado tipo 9 (AAV9) que contém o DNA complementar codificador da proteína SMN (CONITEC, 2022d; Hjartarson *et al.*, 2022; Novartis, 2024; Paton, 2020). O AAV9 é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e instalar-se no interior dos neurônios e outras células, permitindo que o DNA complementar carregado seja traduzido e expresse a proteína SMN (CONITEC, 2022d; NOVARTIS, 2024; PATON, 2020). O vetor viral AAV9 não é integrado ao genoma humano, encontra-se no núcleo celular como epissomas extra cromossômicos (CONITEC, 2022d; HJARTARSON; NATHORST-BÖÖS; SEJERSEN, 2022).

O Zolgensma[®], em julho de 2024, PMVG com ICMS a 18% de R\$ 7.809.710,97 por kit (CMED, 2024). O medicamento é destinado ao tratamento de dose única e o

kit apropriado é determinado pelo peso corporal do indivíduo, dados constam em bula (NOVARTIS, 2024).

2.2.3 Risdiplam

Em outubro de 2020, o medicamento Risdiplam, de nome comercial Evrysdi[®], obteve registro na ANVISA na categoria regulatória como novo (ANVISA, 2020a). Nos Estados Unidos, foi aprovado pela FDA em agosto de 2020, pouco tempo antes da aprovação no Brasil (BASAK *et al.*, 2024). A sua forma farmacêutica é de pó para solução oral. Os resultados de eficácia do risdiplam sustentam o seu uso para indivíduos diagnosticados com AME e foram avaliados por quatro ensaios clínicos. FIREFISH (CLINICAL TRIALS, 2016b), SUNFISH (CLINICAL TRIALS, 2016a) e JEWELFISH (CLINICAL TRIALS, 2017a) abrangeram indivíduos com AME de início na infância e tardio e o RAINBOWFISH (CLINICAL TRIALS, 2018c) foi dedicado a indivíduo pré-sintomáticos (ROCHE, 2023).

O risdiplam é um modificador do splicing (maturação) do pré-RNA mensageiro do gene SMN2, capaz de deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para sua inclusão no RNA mensageiro transcrito. Como consequência desse processo, ocorre o aumento na produção da proteína SMN em sua forma funcional e estável (CONITEC, 2022b; RATNI; SCALCO; STEPHAN, 2021; ROCHE, 2023). O risdiplam se distribui de forma uniforme pelo corpo, incluindo o SNC, atravessando a barreira hematoencefálica e elevando os níveis da proteína SMN no cérebro e em outros tecidos (ROCHE, 2023).

O Evrysdi[®], em julho de 2024, apresentou preço máximo de venda ao governo (PMVG) com imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) a 18% de R\$ 54.054,24 cada frasco contendo 80mL de solução 0,75 mg/mL (CMED, 2024). O medicamento é destinado ao tratamento por meio de uma administração diária, todos os dias, e a dose é determinada pela idade e peso corporal do indivíduo, dados constam em bula (ROCHE, 2023).

Quadro 2. Síntese das informações sobre os medicamentos para AME 5q.

Medicamento	Ano de registro	Preço CMED PMVG ICMS 18%	Esquema de administração	Recomendação CONITEC/SUS
Nusinersena	08/2017	R\$ 411.037,41 por frasco	Dose de carga: 4 doses 3 primeiras doses carga: Dias 0, 14 e 28. 4ª dose carga: 30 dias após a terceira dose, no dia 63. Dose manutenção a cada 4 meses	2019: AME tipo 1 2021: AME tipo 2
Onasemnogeno abeparvoveque	08/2020	R\$ 7.809.710,97 por kit	Dose única, o kit depende do peso do indivíduo	2022: AME tipo 1
Risdiplam	10/2020	R\$ 54.054,24 cada frasco de vidro âmbar contendo 80mL de solução 0,75 mg/mL	Administração diária, dose depende da idade e peso do indivíduo	2022: AME tipo 1 e 2

Fonte: Elaboração própria.

2.3 Perspectivas futuras sobre o tratamento farmacológico

O monitoramento do horizonte tecnológico voltado à atrofia muscular espinal 5q (AME 5q) é fundamental para identificar terapias inovadoras que possam ampliar as opções de tratamento e superar as limitações das abordagens atuais. A evolução constante das pesquisas tem revelado compostos promissores, especialmente aqueles com administração oral, o que representa um avanço significativo em termos de comodidade, adesão ao tratamento e acessibilidade.

Dentre os novos agentes em fase avançada de desenvolvimento clínico, destacam-se o branaplam (LMI070), um corretor de splicing de mRNA desenvolvido pela Novartis, e o reldesemtiv (CK-2127107), um ativador de troponina de músculo esquelético rápido, da empresa Cytokinetics (BASAK *et al.*, 2024; POLETTI; FISCHBECK, 2020; RAMDAS; SERVAIS, 2020). Ambos atuam por mecanismos distintos daqueles utilizados nas terapias já aprovadas, oferecendo potencial terapêutico complementar para diferentes perfis de indivíduos.

Além disso, as vias alternativas de administração desses trazem benefícios não apenas práticos, mas também fisiológicos, ao possibilitar uma restauração mais ampla da proteína SMN, incluindo suas funções periféricas. Isso pode contribuir para melhorar os desfechos clínicos, sobretudo em indivíduos com limitações anatômicas ou em estágios mais avançados da doença, reforçando a importância de continuar

acompanhando e avaliando essas novas estratégias terapêuticas (BASAK *et al.*, 2024).

Outra modalidade que está sendo difundida para a AME 5q é o reposicionamento de fármacos que consiste em uma estratégia da utilização fármacos já existentes para indicações diferentes daquelas para as quais foram originalmente desenvolvidos (BASAK *et al.*, 2024; KULKARNI *et al.*, 2023; MENDUTI *et al.*, 2020). Essa abordagem oferece diversas vantagens, como menor risco de falha, ciclos de desenvolvimento mais curtos, elevada taxa de sucesso e custos reduzidos de investimento (BASAK *et al.*, 2024; FLOWER, 2020). Esse conjunto de iniciativas voltadas ao reposicionamento de medicamentos evidencia uma estratégia ampla e integrada adotada para a AME 5q, ao explorar o potencial terapêutico de fármacos já aprovados para outras indicações. Trata-se de um esforço contínuo para identificar opções de tratamento mais acessíveis, seguras e eficazes, acelerando o desenvolvimento terapêutico por meio da reutilização de compostos com perfis farmacológicos já conhecidos. Essa abordagem não apenas amplia o leque de alternativas disponíveis, como também reforça o compromisso da comunidade científica em buscar soluções inovadoras e viáveis para melhorar o manejo clínico da doença (BASAK *et al.*, 2024).

Em uma busca rápida no “*Clinical Trials*”, site oficial do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, considerando estudos intervencionistas de fase 3 nos últimos 5 anos que estão ativos ou em recrutamento para a AME 5q, 10 resultados foram encontrados. Dentre os medicamentos que estão sendo estudados com indicação para AME 5q tipo 1 e 2, destaca-se uma nova terapia gênica caracterizada pela administração via intratecal do vírus adenoassociado GC101 (NCT06971094, n.d.) e o estudo de eficácia e segurança da administração intratecal do *Onasemnogene abeparvovec* (OAV101) (NCT05089656, 2025). Estudos de fase 3 que exploram o reposicionamento de fármacos buscaram compreender a utilização de taldefgrobep alfa (NCT05337553, 2023) e cloridrato de mexiletina (NCT06862596, 2025).

2.4 Monitoramento da função motora – a efetividade clínica do nusinersena

O monitoramento da função motora é crucial para garantir a efetividade do tratamento e ajustar as intervenções conforme necessário. Dessa forma, o uso de

escalas motoras na AME 5q é preciso para demonstrar uma melhora ou manutenção da função motora em duas avaliações consecutivas, em comparação com a função motora no início do tratamento (YOON *et al.*, 2024). Conforme algumas recomendações internacionais de diagnóstico e manejo da doença (MERCURI; FINKEL; *et al.*, 2018; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021), duas escalas são indicadas essencialmente para indivíduos que não possuem a capacidade de sentar-se sozinhos, sendo a *Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2* (HINE-2; do português “Seção 2 do Exame Neuromuscular Infantil de Hammersmith”) (HYUN *et al.*, 2023) e o *Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND; do português “Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia”) (GLANZMAN, A. M. *et al.*, 2010). E, para os outros casos, recomenda-se a utilização da *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE; do português “Escala Funcional Motora de Hammersmith Expandida”) (PERA *et al.*, 2017). O Quadro 3 resume as principais características de cada escala.

Quadro 3. Resumo das principais características das escalas CHOP-INTEND, HINE-2 e HFMSE.

Escala	Idade	Indicação	O que o teste determina	Vantagens	Desvantagens
CHOP-INTEND (FINKEL, RICHARD S. <i>et al.</i> , 2017)	Nenhum limite inferior ou superior estabelecido	Indivíduos incapazes de se sentar sozinhos	A força dos músculos axiais e periféricos	O estado comportamental da criança é levado em consideração	Não é sensível o suficiente
HINE-2 (ROMEO <i>et al.</i> , 2016; USTAD <i>et al.</i> , 2016)	2-24 meses	Todos*	Focado nos marcos alcançados	Avalia a evolução do indivíduo	Limite de idade
HFMSE (PIERZCHLEWICZ <i>et al.</i> , 2021)	> 2 anos	Indivíduos que se sentam sozinhos e andantes	Função motora grossa	Correlaciona-se com o número de cópias de SMN2, potencial de ação muscular composto e capacidade vital forçada	A cooperação do indivíduo é necessária

* Indicado para indivíduos incapazes de se sentar sozinhos, que sentam sozinhos e andantes.
Fonte: quadro adaptado (PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021)

O CHOP-INTEND é uma escala confiável para avaliar habilidades motoras, medindo a capacidade de alcançar e manter posturas específicas (BITETTI *et al.*,

2024; GLANZMAN, A. M. *et al.*, 2010). A escala é composta por 16 itens que avaliam movimentos espontâneos, pegada, estabilização da cabeça e flexão/extensão dos membros, a escala atribui de 0 a 4 pontos por item, com 0 indicando 'nenhuma resposta' e 4 indicando 'resposta completa', totalizando até 64 pontos (GLANZMAN, A. M. *et al.*, 2010; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). O teste deve ser realizado quando o indivíduo não estiver com fome ou cansado e é relativamente simples, rápido, não exigindo equipamentos complexos (GLANZMAN, A. M. *et al.*, 2010; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). Embora seja amplamente utilizado para monitoramento e pesquisa em indivíduos com AME, sua confiança pode ser limitada em recém-nascidos e bebês muito jovens (CECH; BIEDRY, 2011; GLANZMAN, A. M. *et al.*, 2010; GLANZMAN, ALLAN M. *et al.*, 2011; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021).

Os marcos motores avaliam a função motora infantil de forma básica e intuitiva. Em contraste, a escala CHOP-INTEND, embora sensível e específica para a doença, não está relacionada a habilidades funcionais (BISHOP; MONTES; FINKEL, 2018). A HINE-2 compreende essas habilidades ao fornecer uma ferramenta padronizada para avaliar marcos motores como controle da cabeça, sentar, pegada voluntária, capacidade de agarrar, chutar, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar (BISHOP; MONTES; FINKEL, 2018; DE SANCTIS *et al.*, 2016). Essa escala pode atingir pontuação máxima de até 26 pontos, sendo que cada item recebe uma pontuação baseada em diferentes funções para medir mudanças nos principais marcos motores do desenvolvimento da criança (BIOGEN, 2024a). De acordo com o previsto no PCDT para AME 5q tipo 1 de 2019, considera-se como benefícios em termo de efetividade clínica com o uso do nusinersena o aumento de ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala HINE-2 (CONITEC, 2019a).

A escala HFMSE geralmente é utilizada para os indivíduos que possuem a AME 5q e estão acima de 2 anos de idade, conseguem sentar-se sozinhos ou são andantes (PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). Essa escala é a junção da The Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS; do português "Escala Motora Funcional de Hammersmith") e a Gross Motor Function Measure (GMFM; do português "Medida da Função Motora Grossa"), contendo 33 itens de avaliação e cada pontuação pode variar de 0 a 2 pontos, atingindo no máximo 66 pontos, responsável por classificar funções motoras brutas (NELSON *et al.*, 2006; O'HAGEN *et al.*, 2007; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). O teste é realizado em diversas posições e atividades,

como deitado e rolando, sentado, rastejando e ajoelhando, de pé, caminhando, correndo e pulando (MAIN *et al.*, 2003; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). Conforme recomendado no PCDT da AME 5q tipo 1 e 2 publicado em 2025, a escala HFMSE é indicada como alternativa quando os indivíduos atingem escore maior que 60 pontos na escala CHOP-INTEND e para indivíduos maiores de 2 anos de idade com capacidade de se sentar (CONITEC, 2025).

Para indivíduos com AME 5q tipo 1, o benefício clínico é definido por um aumento global de três pontos ou mais em pelo menos uma categoria das escalas CHOP-INTEND ou HMFSE, indicando melhora em marcos motores como controle cefálico, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, com predominância de categorias em melhora. Para AME 5q tipo 2, considera-se melhora um aumento de três pontos ou mais na escala HFMSE, também com mais categorias em melhora do que em piora. Para ambos os tipos, a estabilização da função motora é definida pela manutenção das pontuações nas respectivas escalas em relação à linha de base, sustentada ao longo de todo o tratamento com nusinersena (CONITEC, 2025; FINKEL, RICHARD S. *et al.*, 2017; MERCURI; DARRAS; *et al.*, 2018).

2.5 Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para AME 5q tipo 1 e 2

Em março de 2025, a CONITEC publicou a atualização do PCDT para a AME 5q tipos 1 e 2 no Brasil. Este documento estabelece critérios para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças, incluindo recomendações sobre tratamento farmacológico, posologias, controle clínico e avaliação de resultados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Os profissionais do SUS devem seguir o PCDT, garantindo padronização e qualidade no cuidado à saúde. O PCDT estabelece critérios de inclusão e exclusão para seguir em conformidade com as características existentes das populações obtidas nas evidências científicas disponíveis.

Os critérios de exclusão para o uso de terapias modificadoras da AME 5q apresentam pontos em comum entre os medicamentos nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque, refletindo a necessidade de segurança e adequação clínica de acordo com o subtipo e estágio da doença. De forma geral, o tratamento é contraindicado em indivíduos com manifestações compatíveis com AME tipo 1a/0, caracterizada por sintomas ao nascimento ou na primeira semana de vida, e com os subtipos 3 ou 4, em que os sintomas surgem após os 18 meses de idade. Além disso,

todos os medicamentos devem ser evitados em casos de hipersensibilidade aos componentes da formulação e em pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva contínua, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por \geq 21 dias (CONITEC, 2025; FINKEL, RICHARD S. *et al.*, 2017).

O nusinersena e o risdiplam compartilham critérios semelhantes, diferindo apenas em aspectos técnicos: o nusinersena é contraindicado em casos de contraturas ou escoliose graves que dificultem a administração intratecal e em indivíduos com anormalidades anatômicas ou dispositivos no sistema nervoso central que impeçam a circulação adequada do líquido. Já o risdiplam, por via oral, exclui pacientes com idade inferior a 16 dias, devido à ausência de evidências de segurança nessa faixa etária (CONITEC, 2025; YEO *et al.*, 2020).

Para o onasemnogeno abeparvoveque, os critérios de exclusão são mais específicos, refletindo sua natureza de terapia gênica. O uso é restrito a pacientes com menos de 6 meses de idade no momento da solicitação (ou até 7 meses na infusão), sem ventilação mecânica invasiva superior a 16 horas por dia (CONITEC, 2025; DAY *et al.*, 2021). Além disso, excluem-se indivíduos com título de anticorpos anti-AAV9 \geq 1:50, infecção viral ativa (como HIV, hepatites ou Zika vírus) e alergia à prednisolona ou outros glicocorticoides, fundamentais para o manejo pós-infusão (CONITEC, 2025; DAY *et al.*, 2021; NOVARTIS, 2024).

Em conjunto, os critérios visam garantir a segurança do paciente, a viabilidade da administração e a eficácia terapêutica, respeitando as particularidades farmacológicas e clínicas de cada medicamento.

2.6 Acesso aos medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) integra a política do SUS e visa garantir o acesso a medicamentos essenciais para o tratamento de condições clínicas definidas nos PCDT do Ministério da Saúde. Atualmente, o CEAF disponibiliza 176 medicamentos em 324 apresentações farmacêuticas, todos listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e na plataforma MEDSUS, que oferece informações atualizadas. A RENAME é revisada a cada dois anos, sendo o MEDSUS a fonte mais atual para consulta dos medicamentos

disponíveis. Para obter os medicamentos do CEAF, o paciente deve passar por consulta médica e apresentar a documentação exigida, como laudo médico, prescrição e cópias de documentos pessoais. A solicitação deve ser entregue à unidade de saúde indicada pela Secretaria Estadual de Saúde, que analisará a conformidade com o PCDT antes de autorizar a dispensação (MINISTÉRIO DA SAÚDE,).

O avanço das ciências médicas levou ao desenvolvimento de tratamentos personalizados e medicamentos para doenças raras, como na AME 5q, geralmente com altos custos devido ao investimento em pesquisa e à aplicação a grupos restritos de pacientes (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013; PEREIRA *et al.*, 2019). No Brasil, esses medicamentos têm se mostrado inacessíveis até mesmo para as camadas mais ricas da população (GIAO ANTUNES *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2019). Diante da escassez de evidências que comprovem a superioridade dessas novas terapias e do impacto orçamentário que representam, o SUS não os incorpora automaticamente. Como consequência, muitos indivíduos passaram a acionar o poder Judiciário para garantir o acesso a esses medicamentos por meio do sistema público, intensificando o fenômeno da judicialização da saúde (BIEHL; SOCAL; AMON, 2016; GOMES; AMADOR, 2015; PEREIRA *et al.*, 2019).

A judicialização da saúde no Brasil se refere à crescente atuação do Poder Judiciário para garantir o acesso a bens e serviços de saúde, como medicamentos, procedimentos e tratamentos aos indivíduos solicitantes (VIEIRA, 2020, 2023). Essa prática envolve tanto a reivindicação de itens já incorporados ao SUS, quanto a solicitação de tecnologias ainda não incorporadas ou sem registro na Anvisa.

Embora a judicialização possa representar um mecanismo legítimo de garantia de direitos, ela também levanta preocupações quanto aos impactos sobre a gestão e o financiamento do sistema de saúde (CHIEFFI; BARATA, 2009; VIEIRA, 2023; VIEIRA; ZUCCHI, 2007). Entre 2008 e 2015, os gastos federais com o cumprimento de decisões judiciais em saúde aumentaram mais de 1000%, o que evidencia o peso crescente da judicialização no orçamento público (LOPES *et al.*, 2019). Esse redirecionamento de recursos, muitas vezes fora das prioridades estabelecidas pelas autoridades sanitárias, representa um desafio significativo para a sustentabilidade do sistema, podendo acentuar desigualdades e comprometer o acesso equitativo aos

serviços de saúde (CATANHEIDE; LISBOA; DE SOUZA, 2016; LOPES *et al.*, 2019; MACHADO *et al.*, 2011; VARGAS-PELÁEZ *et al.*, 2014).

2.7 Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde e Evidências de Mundo Real

A incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) exige não apenas avaliações iniciais de custo-efetividade, segurança e eficácia, mas também mecanismos contínuos de monitoramento de seu desempenho em condições reais de uso. Nesse contexto, a Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde (AdTS) surge como um processo estruturado para acompanhar os efeitos, a efetividade e os impactos de tecnologias já incorporadas ao SUS, considerando seus resultados na prática clínica cotidiana (GUERRA-JÚNIOR *et al.*, 2017).

Diferente da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tradicional, que se baseia majoritariamente em ensaios clínicos randomizados, a AdTS valoriza a evidência do mundo real (Real-World Evidence – RWE), produzida a partir de dados administrativos, registros clínicos, prontuários eletrônicos e sistemas de informação em saúde. Essa abordagem permite verificar se os resultados esperados, definidos no momento da incorporação, se confirmam na realidade dos serviços públicos, possibilitando decisões como manutenção, restrição de uso, substituição, retração ou desinvestimento da tecnologia (CONITEC, 2023a).

A diretriz metodológica da CONITEC para AdTS estabelece um fluxo em oito etapas, que vai desde a identificação de tecnologias candidatas à reavaliação até a implementação de medidas corretivas ou de ajuste, com participação de múltiplos atores sociais. Entre os critérios para seleção de tecnologias a serem monitoradas estão: alto custo, uso potencial inadequado, incerteza clínica persistente e impacto financeiro significativo.

No caso da nusinersena, primeira terapia modificadora aprovada no Brasil para a Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME 5q), sua incorporação ao SUS em 2019 envolveu um alto grau de inovação, elevado custo e complexidade de administração. A recomendação final de incorporação pela CONITEC, citada abaixo, estabeleceu um marco para a Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde (AdTS), ao

condicionar o uso contínuo da terapia à geração de evidências em condições reais de uso.

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente de modo ininterrupto. O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos e negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. A CONITEC informa que caso sejam apresentadas evidências adicionais sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para tratamento dos tipos II e III de AME 5q, o tema poderá ser reavaliado (CONITEC, 2019b).

Considerando esse cenário, a produção de evidências de mundo real sobre os desfechos clínicos, a utilização e a sobrevivência de pacientes tratados com nusinersena em Minas Gerais representa, além da aplicação prática dos conceitos de Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde (AdTS), uma oportunidade para compreender de forma mais aprofundada os benefícios dessa terapia para os pacientes e suas famílias. Esses dados permitem retroalimentar protocolos clínicos, análises de custo-efetividade e impacto orçamentário, subsidiar o desenvolvimento de inovações terapêuticas, mesmo que incrementais e, principalmente, contribuir para a melhoria do cuidado em saúde e da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

2.7.1 Relatório de monitoramento de tecnologias

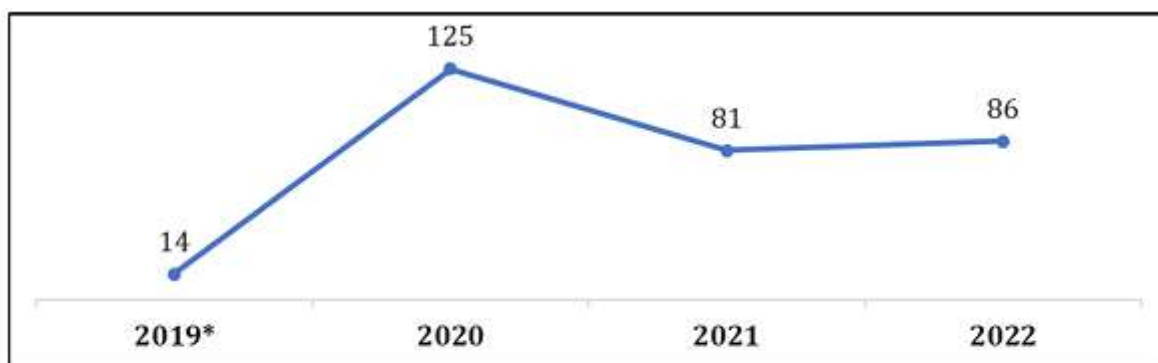
Em maio de 2023, o DGITS da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde publicou o relatório de monitoramento de tecnologias voltado para a avaliação do nusinersena para AME 5q tipo 1 (CONITEC, 2023b). De acordo com a recomendação nº 499 realizada pela CONITEC em 2019, o nusinersena precisaria ser condicionado a uma reavaliação em 3 anos após a implementação devido às limitações apresentadas dos dados relacionados à eficácia da tecnologia.

O monitoramento realizado pela CONITEC foi com base em uma coorte aberta de dados retrospectivos de dezembro de 2019 a dezembro de 2022 por meio do acesso aos dados administrativos e nacionais de dispensação da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis). Para inclusão na coorte, foram considerados os usuários que possuíam registro de retirada no nusinersena e

apresentavam o diagnóstico de AME 5q tipo 1 de acordo com o código G12.0 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) (CONITEC, 2023b).

Segundo os dados administrativos, no período da coorte aberta, foram encontrados o total de 306 usuários (Figura 4). A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos 306 usuários da coorte (CONITEC, 2023).

Figura 4. Relação de novos usuários em uso de nusinersena no SUS de dezembro de 2019 a dezembro de 2022.



Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) (CONITEC, 2023).

Tabela 1. Característica sociodemográfica dos indivíduos em uso de nusinersena no SUS de dezembro de 2019 a dezembro de 2022.

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	137	44,8
Masculino	169	55,2
Idade		
0 a 11 meses	152	49,7
1 ano	62	20,3
≥2 anos	92	30,1
Região de residência		
Nordeste	110	35,9
Sudeste	81	26,5
Sul	49	16
Centro-oeste	44	14,4
Norte	22	7,2

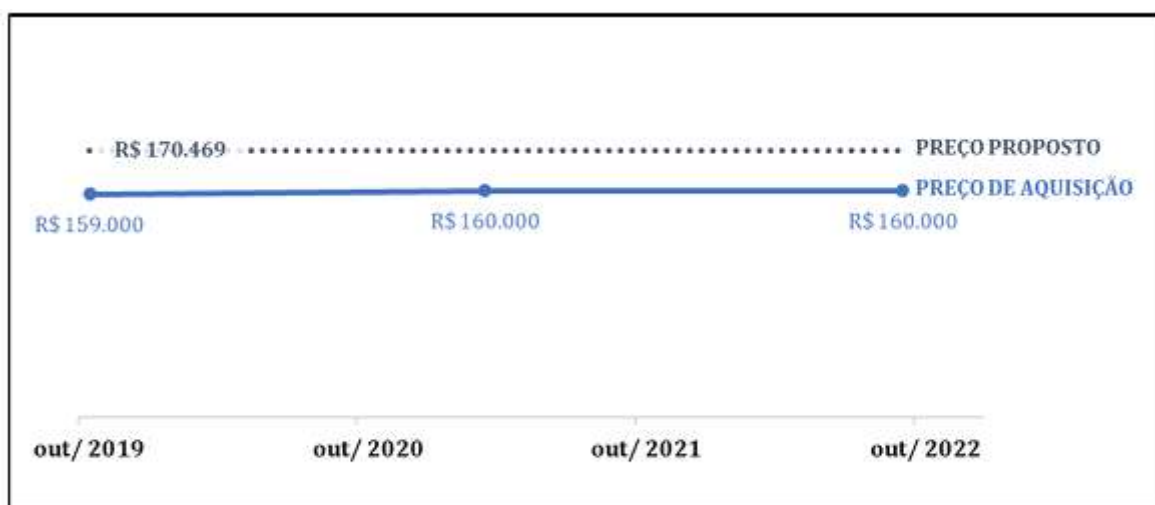
Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) (CONITEC, 2023).

A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (55,2%), com idade inferior a dois anos (70%) e proveniente da região Nordeste (35,9%). A maioria dos usuários começou o tratamento antes de completar um ano de idade, o que aumenta a

probabilidade de eficácia do medicamento. Para os que iniciaram o tratamento após um ano de idade no SUS, é possível que tenham recebido tratamentos anteriores de forma particular ou judicial. A região brasileira com maior número de usuários foi o Nordeste, seguido da região Sudeste. O relatório de monitoramento da CONITEC traz uma possível explicação que possa justificar esse número elevado de indivíduos com AME 5q tipo 1 no Nordeste, pois alguns estudos sugerem uma taxa elevada de endogamia nesta região pode ser uma das possíveis causas do surgimento de doenças genéticas raras (CONITEC, 2023b; DOS SANTOS-LOPES *et al.*, 2021; GIUGLIANI *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2010).

O preço de compra dos medicamentos foi localizado pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) e o nusinersena teve três registros de compra. A primeira aquisição do medicamento ocorreu em 7 de outubro de 2019, com um preço unitário de 159 mil reais. A segunda compra foi realizada em 12 de março de 2021, pelo valor de 160 mil reais, e a terceira aquisição aconteceu em setembro de 2022, também pelo preço unitário de 160 mil reais. De acordo com o preço unitário proposto pela empresa no relatório de recomendação nº 449 de R\$ 145.700,00 para o ICMS de 0% e, considerando o ICMS do Distrito Federal de 17%, o valor ajustado foi para R\$ 170.469,00 (CONITEC, 2023b). A Figura 5 abaixo evidencia a diferença do preço unitário proposto pelo fabricante e de aquisição pelo SUS.

Figura 5. Preço unitário proposto pelo fabricante e de aquisição do nusinersena no SUS.

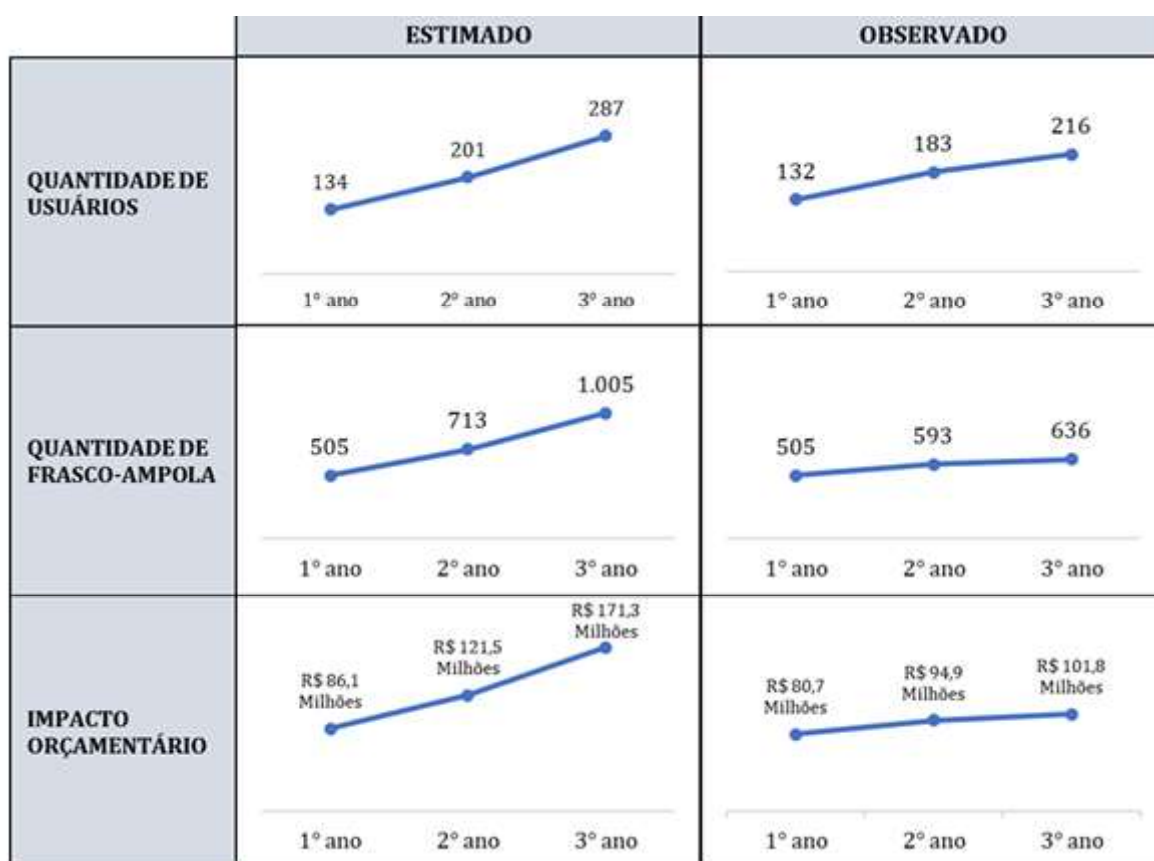


Fonte: Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (CONITEC, 2019, 2023).

* Os preços informados consideram o ICMS 17%.

O impacto orçamentário proposto no relatório de recomendação nº 449 e o observado na coorte aberta de monitoramento evidenciam uma diferença importante, mas que dentro das modelagens de impacto orçamentário são passíveis de acontecer por serem uma estimativa do perfil de difusão dessa tecnologia no país. Considerando os resultados da coorte, foi observado que o número de usuários, de frasco-ampola e o impacto orçamentário foram menores do que o estimado no cenário conservador de difusão da tecnologia do relatório nº 499 (6) (CONITEC, 2023).

Figura 6. Dados comparativos entre o cenário proposto de impacto orçamentário do relatório de recomendação nº449 da CONITEC em relação ao observado na coorte aberta de monitoramento do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I.



Fonte: Estimado – Cenário I do Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q; Observado - Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (CONITEC, 2019b, 2023b).

Dado o impacto significativo observado nesse relatório de monitoramento do nusinersena no Brasil, a realização de um estudo de coorte localizado em Minas Gerais pode ser essencial para aprofundar a compreensão da AME tipos 1 e 2 no contexto regional, complementando e expandindo os conhecimentos já adquiridos na perspectiva do SUS.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil de utilização do medicamento nusinersena em indivíduos com Atrofia Muscular Espinhal 5q do tipo 1 e 2 em Minas Gerais.

3.2 Objetivos específicos

Caracterizar indivíduos que fazem uso de nusinersena quanto às variáveis sociodemográficas, função respiratória, condição nutricional, função motora, indicadores clínicos, além de analisar fatores associados à sobrevida e descontinuação do uso do medicamento.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e população

O Estudo foi desenhado como uma coorte ambispectiva, compreendendo o período de janeiro de 2019 a novembro de 2024. A entrada na coorte foi definida até novembro de 2023, de forma a permitir pelo menos 12 meses de acompanhamento para os pacientes incidentes durante o período de coleta. Na fase retrospectiva foram coletados os dados existentes da linha de base dos indivíduos que solicitaram o medicamento via CEAF/SUS/MG no período de entrada na coorte. Na fase prospectiva foram coletados os novos registros dos pacientes acompanhados.

A avaliação da efetividade do nusinersena foi realizada com base nos registros provenientes dos processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF/SUS/MG nos quais foram extraídos os dados de linha de base e evolução clínica.

4.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio do acesso aos registros de uso de nusinersena de cada indivíduo para a Atrofia Muscular Espinhal 5q. De forma a permitir a anonimização, foi criada uma lista mestre no Microsoft Excel restrita aos coordenadores do estudo onde cada indivíduo recebeu um código a ser usado durante a etapa de análise, preservando sigilo das informações. O período de coleta dos dados baseou-se na data de incorporação do medicamento no SUS até o momento da finalização deste estudo: de janeiro de 2019 a novembro de 2024.

Entre os documentos necessários para a solicitação do medicamento, incluem-se a relação de exames bioquímicos e genéticos do indivíduo, o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), dados de evoluções médicas, o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade e o perfil de evolução motora. Seguindo o fluxo de solicitação do nusinersena pela Secretaria, após o deferimento do processo e a disponibilização do medicamento para infusão no indivíduo, foram acessados dados referentes à linha de base do indivíduo, incluindo dados antropométricos, resultados da avaliação motora, cenário nutricional e suporte ventilatório. O PCDT publicado em 2019 para a AME 5q tipo 1 e 2 define o questionário padronizado para a avaliação clínica desses pacientes utilizado pela SES-MG (Anexo 1) (CONITEC,

2019a). A evolução clínica dos pacientes foi atualizada a cada período pré-infusional, e continha os exames e as medidas de função motora.

4.3 Tratamento e análise dos dados

Foram identificados e listados todos os pedidos administrativos recebidos pela SES/MG para o uso de nusinersena para AME. Mesmo quando houve indeferimento as solicitações do medicamento foram avaliadas, de forma a permitir uma visão sobre potenciais critérios administrativos e/ou clínicos que determinaram o acesso ao tratamento. Todos os dados que permitiam a identificação do paciente, como nome e documentos, foram excluídos previamente e cada paciente recebeu um código, de forma a preservar o sigilo e privacidade de cada indivíduo. Todas as análises ocorreram utilizando apenas o código gerado inicialmente.

Os desfechos avaliados na coorte incluíram uma série de indicadores para compreender a efetividade e a segurança do tratamento com nusinersena em indivíduos com AME 5q do tipo 1 e 2. Os desfechos selecionados incluíram descontinuação do tratamento e sobrevida global, ou seja, tempo de início de tratamento até o óbito. A progressão da função motora foi monitorada, utilizando as ferramentas de avaliação padronizadas pelo PCDT para medir mudanças na capacidade motora dos indivíduos ao longo do tempo por meio das escalas: CHOP-INTEND, HINE-2 e HMFSE. As variáveis explicativas selecionadas para o estudo foram: demográficas (idade de início dos sintomas, sexo, raça/cor); antropométricas (peso e altura); genéticas (subtipo de AME cópias SMN2, cópias de SMN1 e SMN2); clínicas (tratamento anterior, função motora, função respiratória basal, via de alimentação e consistência do alimento). As variáveis resposta foram: marco motor atingido e sobrevida geral.

O uso anterior do Nusinersena via judicial também foi levado em conta para avaliar os efeitos do medicamento iniciado precocemente nos desfechos considerados na análise. Outras variáveis foram incluídas na análise como a via de alimentação (oral, sonda nasogástrica, gastrostomia) e a consistência do alimento (sólido, líquido, pastoso), uma vez que podem refletir a gravidade da condição e o impacto na nutrição e saúde geral do indivíduo.

As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas foram expressas com medidas de tendência central e variabilidade, além da análise descritiva dos resultados apresentados individualmente para cada variável. A probabilidade acumulada de sobrevivência dos indivíduos foi avaliada pela curva de Kaplan-Meier, usando o teste de log-rank para comparação de grupos e as variáveis explicativas.

Todos os dados de pontuação nas escalas foram tabulados e apresentados em tabelas de frequências e gráficos. Foi realizada uma análise integrada de evolução relativa dos escores, onde os resultados das escalas e de todos os pacientes foram tabulados em conjunto, permitindo uma visão integrada da resposta funcional. Para cada paciente, o escore inicial foi transformado em proporção (%) do valor máximo possível da respectiva escala (CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE). A evolução a cada infusão do Nusinersena foi calculada pela diferença em relação ao escore inicial, gerando assim a evolução relativa média (pontuação relativa). O impacto das variáveis-resposta sobre o evento foi avaliado por meio de análises uni e multivariadas. As análises foram realizadas no programa livre R, versão 4.5.1, e foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

4.4 Considerações éticas

A dissertação é uma vertente do projeto aprovado na Chamada Pública CNPq/MCTI/FNDCT n°18/2021 - Faixa A - Grupos Emergentes, sob o processo n°422456/2021-7 para realizar análises farmacoepidemiológica e farmacogenômica de indivíduos em tratamento para AME, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 63280822.9.0000.5149.

5 RESULTADOS

5.1 Características de linha de base

A linha de base com as variáveis da coorte está apresentada na

. Foram realizadas 48 solicitações do medicamento nusinersena ao SUS/MG no período de análise. Das 48 solicitações avaliadas, 60% (n=29) foram deferidas, sendo que a primeira infusão registrada ocorreu em agosto de 2020 (Figura 7). Um total de 29 indivíduos teve a solicitação para uso do nusinersena aprovada, enquanto 19 tiveram o pedido indeferido. Ao término do período de acompanhamento, apenas 7 indivíduos, definidos como “censura”, permaneceram com registros de infusão ativa e agendamento programado para nova aplicação. Durante o seguimento, foram identificados 22 casos de falha terapêutica. Considerou-se como falha terapêutica o momento em que o indivíduo deixou de receber o nusinersena pela SES/MG, em decorrência de óbito, troca de medicamento ou necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Figura 7. Fluxograma de construção da Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024).

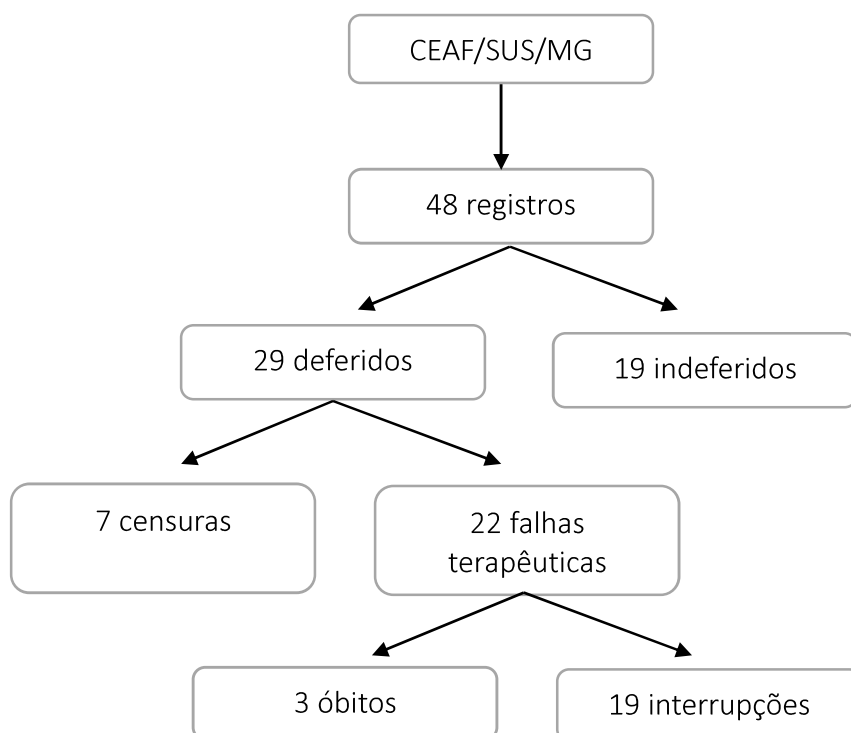


Tabela 2. Linha de base – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

Variáveis	Todos N = 48 ¹	Deferidos N = 29 ¹	Indeferidos N = 19 ¹	p-value ²
Sexo				0,5
<i>feminino</i>	25 (52%)	14 (48%)	11 (58%)	
<i>masculino</i>	23 (48%)	15 (52%)	8 (42%)	
Idade em t0 (meses)	15 (6, 62)	7 (4, 16)	99 (48, 276)	<0,001
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Cor da pele				0,7
<i>branca</i>	19 (61,3%)	13 (62%)	6 (60%)	
<i>parda</i>	10 (32,2%)	6 (28,5%)	4 (40%)	
<i>preta</i>	2 (6,5%)	2 (9,5%)	0 (0%)	
<i>N.I.</i>	17	8	9	
Altura (cm)	73 (65, 113)	68 (63, 78)	125 (98, 156)	<0,001
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Peso (kg) (t0)	9 (7, 21)	7 (6, 9)	23 (16, 48)	<0,001
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Subtipo de AME				<0,001
<i>1A - 0</i>	9 (19,1%)	2 (7%)	7 (39%)	
<i>1B - 1C</i>	31 (66%)	27 (93%)	4 (22%)	
<i>II</i>	4 (8,5%)	0 (0%)	4 (22%)	
<i>III</i>	3 (6,4%)	0 (0%)	3 (17%)	
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Cópias de SMN1				0,8
<i>0</i>	39 (83%)	25 (86,2%)	14 (77,8%)	
<i>1</i>	6 (12,7%)	3 (10,3%)	3 (16,7%)	
<i>2</i>	2 (4,3%)	1 (3,4%)	1 (5,6%)	
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Cópias de SMN2				0,091
<i>2</i>	30 (69,7%)	23 (79%)	7 (50%)	
<i>3</i>	12 (28%)	6 (21%)	6 (43%)	
<i>4</i>	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (7%)	
<i>N.I.</i>	5	0	5	
Ano da Solicitação - Entrada na Coorte				0,4
<i>2020</i>	16 (33,3%)	8 (28%)	8 (42%)	
<i>2021</i>	17 (35,4%)	10 (34%)	7 (37%)	
<i>2022</i>	11 (22,9%)	7 (24%)	4 (21%)	
<i>2023</i>	4 (8,3%)	4 (14%)	0 (0%)	
Tempo da Solicitação até Resposta SUS/MG (dias)	24 (13, 47)	18 (13, 27)	38 (14, 79)	0,035
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Tempo da Solicitação até 1ª infusão (dias)	52 (41, 89)	52 (41, 89)	NA (NA, NA)	
<i>N.I.</i>	20	1	19	
Ano da 1ª Infusão				>0,9
<i>2020</i>	4 (14,3%)	4 (14%)	0 (NA%)	
<i>2021</i>	11 (39,3%)	11 (39%)	0 (NA%)	
<i>2022</i>	7 (25%)	7 (25%)	0 (NA%)	
<i>2023</i>	5 (17,8%)	5 (18%)	0 (NA%)	
<i>2024</i>	1 (3,6%)	1 (4%)	0 (NA%)	
<i>N.I.</i>	20	1	19	
CHOP-INTEND (t0)	19 (7, 40)	26 (17, 41)	11 (2, 20)	0,018
<i>N.I.</i>	2	0	2	
HINE-2 (t0)	2,0 (1,0; 8,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 8,0)	>0,9
<i>N.I.</i>	4	2	2	

Tabela 2. Linha de base – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

Variáveis	Todos N = 48 ¹	Deferidos N = 29 ¹	Indeferidos N = 19 ¹	p-value ²
Ventilação mecânica (t0)				0,10
<i>Não</i>	21 (57%)	14 (48%)	7 (87,5%)	
<i>Sim</i>	16 (43%)	15 (52%)	1 (12,5%)	
<i>N.I.</i>	11	0	11	
Via de alimentação (t0)				0,2
<i>Nutrição enteral por tubo</i>	9 (19%)	4 (14%)	5 (28%)	
<i>Oral</i>	28 (60%)	20 (69%)	8 (44%)	
<i>Ostomia</i>	10 (21%)	5 (17%)	5 (28%)	
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Consistência do alimento (t0)				0,4
<i>Líquido</i>	21 (45%)	14 (48,3%)	7 (39%)	
<i>Pastoso</i>	14 (30%)	10 (34,5%)	4 (22%)	
<i>Pastoso líquido</i>	2 (4%)	1 (3,4%)	1 (6%)	
<i>Sólido</i>	10 (21%)	4 (13,8%)	6 (33%)	
<i>N.I.</i>	1	0	1	
Uso anterior de medicamento				>0,9
<i>Não</i>	38 (84%)	24 (83%)	14 (87,5%)	
<i>Sim</i>	7 (16%)	5 (17%)	2 (12,5%)	
<i>N.I.</i>	3	0	3	
Tempo na Coorte	9 (2, 18)	9 (2, 18)	NA (NA, NA)	
<i>N.I.</i>	19	0	19	
Tipo de Evento				>0,9
<i>Censura</i>	7 (24%)	7 (24%)	0 (NA%)	
<i>Interrupção</i>	19 (66%)	19 (66%)	0 (NA%)	
<i>Óbito</i>	3 (10%)	3 (10%)	0 (NA%)	
<i>N.I.</i>	19	0	19	

Notas: ¹n (%); Mediana (Q1, Q3); ²Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; NA AME, Atrofia Muscular Espinhal. HINE -2, Seção 2 do Exame Neuromuscular Infantil de Hammersmith. CHOP-INTEND, Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia. N.I. - Não informado. Fonte: Elaboração própria.

5.1.1 Características sociodemográficas

O perfil sociodemográfico dos indivíduos apresentado na

mostrou que, no grupo de solicitações deferidas, 48% foram declarados como sendo do sexo feminino e 52% do sexo masculino. Já no grupo de solicitações indeferidas, 58% foram declarados como sendo do sexo feminino e 42% do sexo masculino. Outra característica sociodemográfica analisada foi a classificação da cor da pele declarada pelos indivíduos ou responsáveis legais. Ao analisar os dados brutos da coorte, dos 65% respondentes, 61,3% deles correspondiam a cor branca. O percentual de indivíduos não informantes igual a 35%.

A idade no início do tratamento foi consideravelmente menor entre os indivíduos com solicitação deferida (mediana de 7 meses) em comparação com os que obtiveram

solicitação indeferida (mediana de 99 meses; $p < 0,001$). A idade mediana dos indivíduos em geral foi de 15 meses de vida e, dentro do grupo dos indeferidos, a idade máxima apresentada foi igual a 420 meses de vida equivalente a 35 anos de idade.

5.1.2 Medidas antropométricas

Com base nas características antropométricas apresentadas na

, entre os 48 indivíduos, a mediana da altura foi de 73 cm, com variação interquartil (Q1, Q3) de 65 a 113 cm, enquanto o peso mediano foi de 9 kg, variando entre 7 e 21 kg. Entre os 29 indivíduos com processos deferidos, a mediana da altura foi de 68 cm, com valores entre 63 e 78 cm, e o peso mediano correspondia a 7 kg, com variação de 6 a 9 kg. Por outro lado, entre os 19 indivíduos com processos indeferidos, a mediana da altura foi de 125 cm, variando entre 98 e 156 cm, e o peso mediano foi de 23 kg, com variação entre 16 kg e 48 kg. A altura e peso também foram variáveis que diferiram significativamente entre os grupos ($p < 0,001$ para ambas), com valores mais elevados entre os indeferidos.

5.1.3 Tipo de AME

Sobre o tipo de AME, do total de indivíduos da coorte, 40 (83%) foram diagnosticados com AME tipo 1, 4 (8,5%) como tipo 2 e 3 participantes (6,4%) como AME tipo 3. Além disso, indivíduos do tipo 1 corresponderam a 100% dos processos deferidos ($n=29$). Dentre os indivíduos com processos indeferidos, 11 (61%) foram classificados como tipo 1, 4 (22%) foram classificados como tipo 2 e 3 (17%) foram classificados como tipo 3.

Os subtipos clínicos de AME foram registrados para todos os 48 indivíduos solicitantes de tratamento com nusinersena no SUS/MG entre 2019 e 2024. O subtipo 1B ou 1C foi o mais prevalente, identificado em 31 pacientes (66%), enquanto os subtipos mais graves, 0 ou 1A, foram observados em 9 pacientes (19,1%). Subtipos menos graves foram menos frequentes: o tipo II foi registrado em 4 pacientes (8,5%) e o tipo III em 3 (6,4%). Entre os pacientes com processos deferidos, 27 (93%) foram classificados com os subtipos 1B ou 1C e apenas 2 (7%) com os subtipos 0 ou 1A. Nenhum paciente com subtipo II ou III foi aprovado para tratamento. Já entre os processos indeferidos, houve maior diversidade clínica: 7 pacientes (39%)

apresentavam os subtipos 0 ou 1A, 4 (22%) os subtipos 1B ou 1C, 4 (22%) o tipo II e 3 (17%) o tipo III. O subtipo clínico de AME mostrou associação significativa com o desfecho ($p < 0,001$), sendo predominante o tipo 1B/1C entre os deferidos, enquanto os tipos II e III foram mais frequentes entre os indeferidos.

Em relação ao número de cópias do gene SMN1, responsável pela origem genética da AME 5q, observou-se que 39 pacientes (83%) apresentavam 0 cópias, indicando deleção bialélica clássica. Outros 6 pacientes (12,7%) apresentavam 1 cópia, e 2 pacientes (4,3%) tinham 2 cópias. Entre os pacientes deferidos, 25 (86,2%) possuíam 0 cópias, 3 (10,3%) tinham 1 cópia e apenas 1 (3,4%) apresentava 2 cópias. Nos pacientes indeferidos, 14 (77,8%) apresentavam 0 cópias, 3 (16,7%) tinham 1 cópia e 1 paciente (5,6%) possuía 2 cópias.

O número de cópias do gene SMN2 foi identificado em 43 pacientes (89,6%). A maioria (30 pacientes; 69,7%) apresentava 2 cópias de SMN2, 12 (28%) apresentavam 3 cópias, e apenas 1 paciente (2,3%) apresentava 4 cópias. Em 5 casos (11%) essa informação não estava disponível. Entre os pacientes deferidos, 23 (79%) apresentavam 2 cópias de SMN2, 6 (21%) tinham 3 cópias e nenhum apresentava 4 cópias. Já entre os indeferidos, observou-se maior heterogeneidade: 7 pacientes (50%) apresentavam 2 cópias, 6 (43%) tinham 3 cópias, 1 (7%) tinha 4 cópias, e 5 indivíduos não tinham essa informação registrada.

5.1.4 Deferimento do processo

Dentre os 48 processos, 19 indivíduos foram indeferidos. Dentre os motivos, destaca-se que 47% não estavam aptos a receberem o medicamento por dependerem da ventilação mecânica invasiva. O tempo entre a solicitação e a resposta do SUS/MG foi superior no grupo indeferido (mediana de 38 dias) em relação ao deferido (mediana de 18 dias; $p = 0,035$).

Tabela 3. Motivo do indeferimento na linha de base - Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

Motivo do indeferimento	Indeferidos (n = 19) n (%)
Tipo de AME	8 (42)
V.M.I.	9 (47)
Outros	2 (11)

Notas: AME = Atrofia Muscular Espinhal. V.M.I.= Ventilação Mecânica Invasiva.
Fonte: Elaboração própria.

5.1.5 Uso anterior

Apenas 16% da coorte já utilizava o nusinersena antes do processo do SUS/MG. Dentre os deferidos, 17% já estava recebendo a infusão e, 83% ainda iriam receber a primeira infusão. No grupo de indeferidos, somente 12,5% já tinha utilizado o medicamento.

5.1.6 Escalas motoras (CHOP-INTEND e HINE-2)

A função motora dos indivíduos na linha de base foi avaliada pelas escalas HINE 2 e CHOP-INTEND. Dentre os dados disponíveis para a escala HINE-2, 44 indivíduos tinham informações disponíveis no início do acompanhamento. A mediana geral obtida foi de 2 pontos, variando de 1 ponto até 8 pontos na escala. No grupo de deferidos e indeferidos, a mediana também foi igual a 2.

Na CHOP-INTEND, 46 indivíduos possuíam os dados disponíveis para análise. A mediana geral foi de 19 pontos, variando no intervalo interquartil (Q1, Q3) de 7 pontos até 40 pontos. No grupo de deferidos, a pontuação mediana foi de 26 pontos e no grupo de indeferidos igual a 11 pontos. O escore inicial no CHOP-INTEND apresentou diferença significativa ($p = 0,018$), com valores mais altos entre os deferidos.

5.1.7 Via de alimentação e ventilação mecânica

Com relação à função respiratória, 16 (43%) dos indivíduos faziam uso de ventilação mecânica não invasiva no momento da solicitação. Dentre as solicitações deferidas, o número corresponde a 15 indivíduos (52%) e, dentre as solicitações indeferidas, o número corresponde a 1 indivíduo (13%). O uso de ventilação mecânica no momento basal, embora não estatisticamente significativo, apresentou $p = 0,10$, sugerindo possível relevância clínica, com maior proporção de ventilação não invasiva no grupo deferido.

No que se refere à condição nutricional, dos 48 indivíduos solicitantes, a maioria (60%) realizava alimentação por via oral, enquanto 21% utilizavam ostomias e 19% recebiam nutrição enteral por meio de sondas. Entre os 29 casos com solicitação deferida, observou-se uma maior prevalência da alimentação oral (69%), seguida por

ostomias (17%) e nutrição enteral (14%). Já entre os 19 casos indeferidos, 44% dos indivíduos alimentavam-se por via oral, enquanto ostomias e nutrição enteral representaram 28% cada.

Também foram identificadas diferenças quanto à consistência da dieta. Aproximadamente 45% consumiam dieta líquida, 30% recebiam alimentos em consistência pastosa, 21% mantinham dieta sólida e 4% utilizavam uma combinação de dieta líquida e pastosa. Nos casos deferidos, 48,3% faziam uso de dieta líquida, 34,5% de dieta pastosa, 13,8% de dieta sólida e 3,4% de uma combinação entre líquido e pastoso. Por outro lado, nos processos indeferidos, 39% dos indivíduos seguiam dieta líquida, 22% dieta pastosa, 33% dieta sólida e 6% uma combinação de líquidos e pastosos. A

sintetiza o perfil de suporte ventilatório e nutricional dos 48 indivíduos que enviaram seu processo para a SES/SUS/MG.

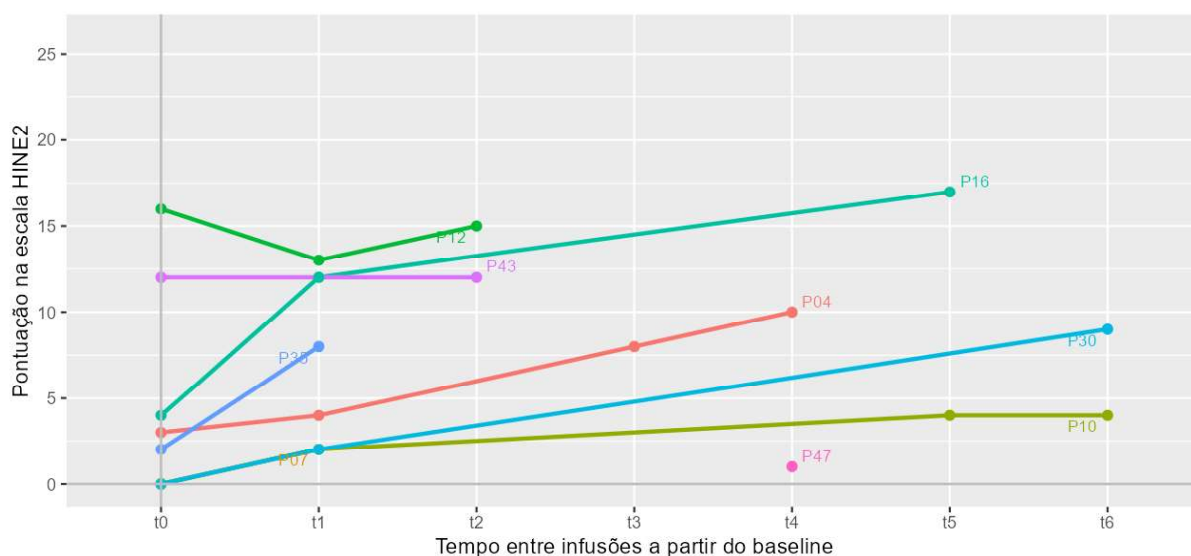
5.2 Evolução clínica dos pacientes - Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

5.2.1 Escala motora HINE-2

A escala HINE-2 é uma ferramenta padronizada utilizada para avaliar marcos motores em crianças, incluindo controle da cabeça, sentar, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar (BISHOP; MONTES; FINKEL, 2018; DE SANCTIS *et al.*, 2016). Possui pontuação máxima de 26 pontos (BIOGEN, 2024a). A escala HINE-2 não foi medida em todas as infusões para os indivíduos que foram deferidos no processo (

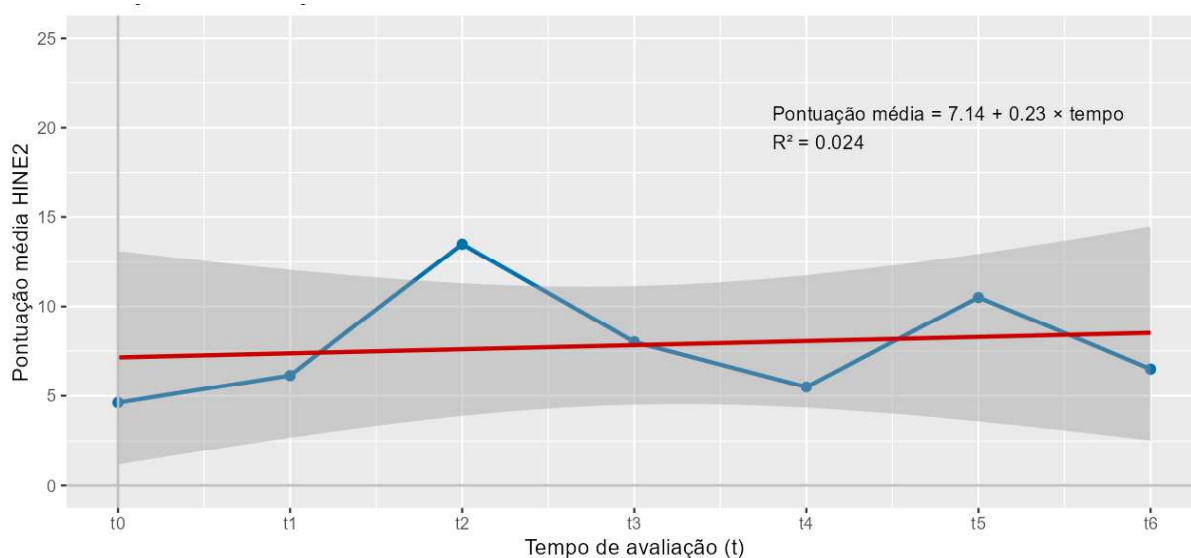
Gráfico 1). Considerando a pontuação máxima que pode ser atingida na escala HINE-2, dentre os indivíduos deferidos, a pontuação máxima atingida foi de 17 pontos e esse valor corresponde à linha de base de um indivíduo que não obteve mais medidas da escala nas infusões subsequentes. A pontuação média da escala foi de 7,14 pontos, evoluindo cerca de 0,23 pontos com o decorrer do tempo de acompanhamento (Gráfico 2).

Gráfico 1. Evolução da pontuação na escala HINE-2 por indivíduo, Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



Nota: O escore máximo da escala HINE-2 é de 26 pontos; entretanto, para fins de representação gráfica, o valor máximo do gráfico foi ajustado para 25 pontos. Fonte: Elaboração própria.

Gráfico 2. Evolução da pontuação média na escala HINE-2 por indivíduo, Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



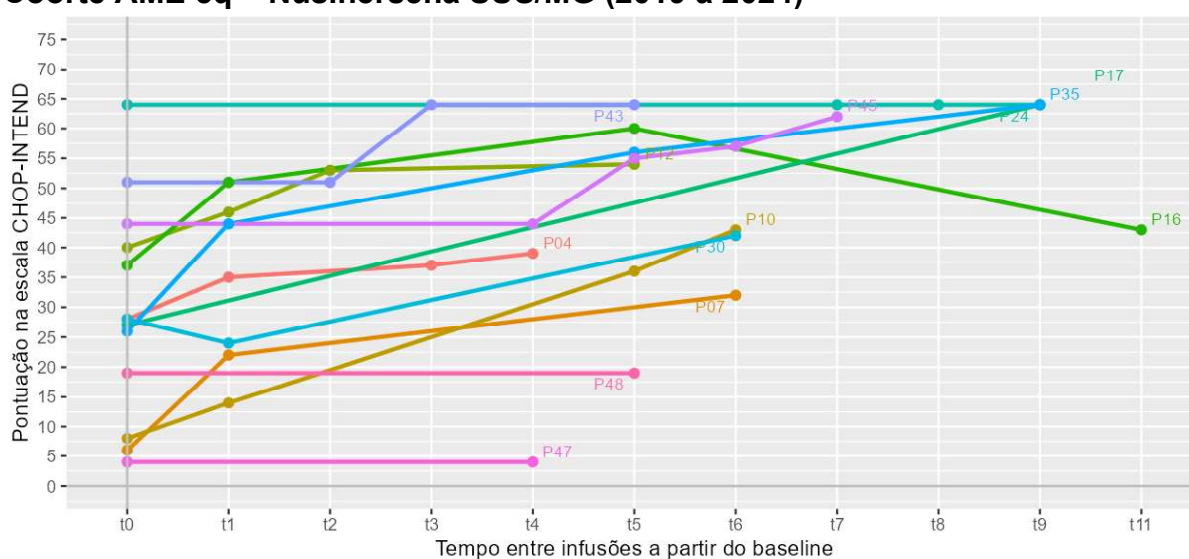
Nota: O escore máximo da escala HINE-2 é de 26 pontos; entretanto, para fins de representação gráfica, o valor máximo do gráfico foi ajustado para 25 pontos. Fonte: Elaboração própria.

5.2.1 Escala motora CHOP-INTEND

A escala CHOP-INTEND avalia habilidades motoras em indivíduos com AME tipo 1, por meio de 16 itens que mensuram força, controle cefálico e movimentação, totalizando até 64 pontos. É simples, sensível e amplamente utilizada para monitorar respostas ao tratamento (BITETTI *et al.*, 2024; GLANZMAN, A. M. *et al.*, 2010). O

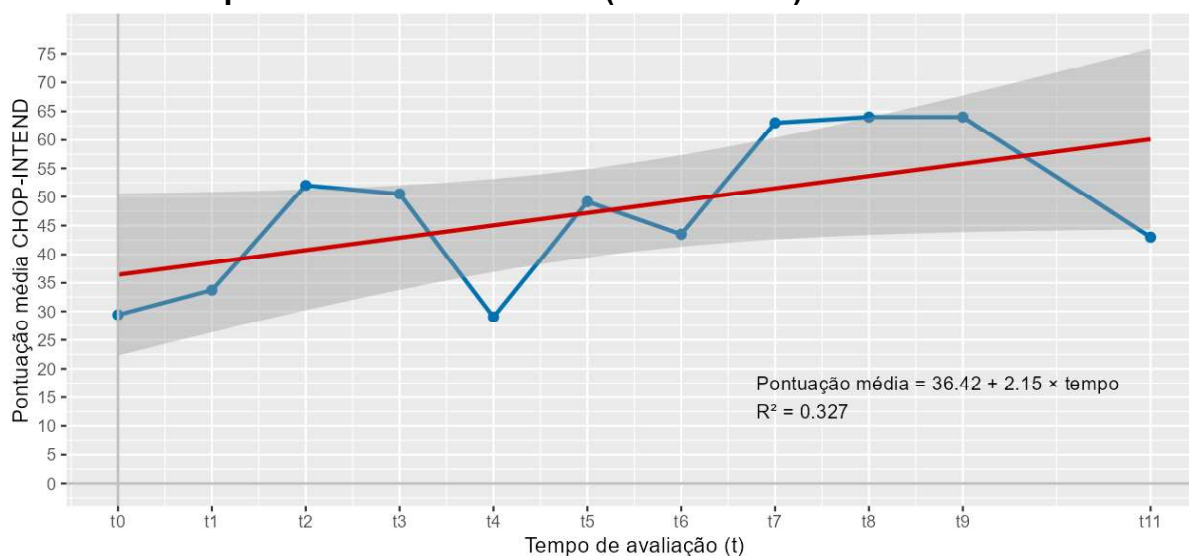
benefício clínico é definido por aumento de ≥ 3 pontos em uma categoria, indicando melhora em marcos motores (CONITEC, 2025). O total de 13 indivíduos foram avaliados por essa escala e, apenas 3 indivíduos tiveram em algum momento uma queda na pontuação da escala, no entanto, a variação da pontuação entre a última infusão e a primeira é positiva (Gráfico 3). No total, 4 indivíduos obtiveram a pontuação máxima da escala. A pontuação média da escala foi de 36,42 pontos evoluindo cerca de 2,15 pontos com o decorrer do tempo de acompanhamento (Gráfico 4).

Gráfico 3. Evolução da pontuação na escala CHOP-INTEND por indivíduo, Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



Nota: O escore máximo da escala CHOP-INTEND é de 64 pontos; entretanto, para fins de representação gráfica, o valor máximo do gráfico foi ajustado para 75 pontos. Fonte: Elaboração própria.

Gráfico 4. Evolução da pontuação média na escala CHOP-INTEND por indivíduo, Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



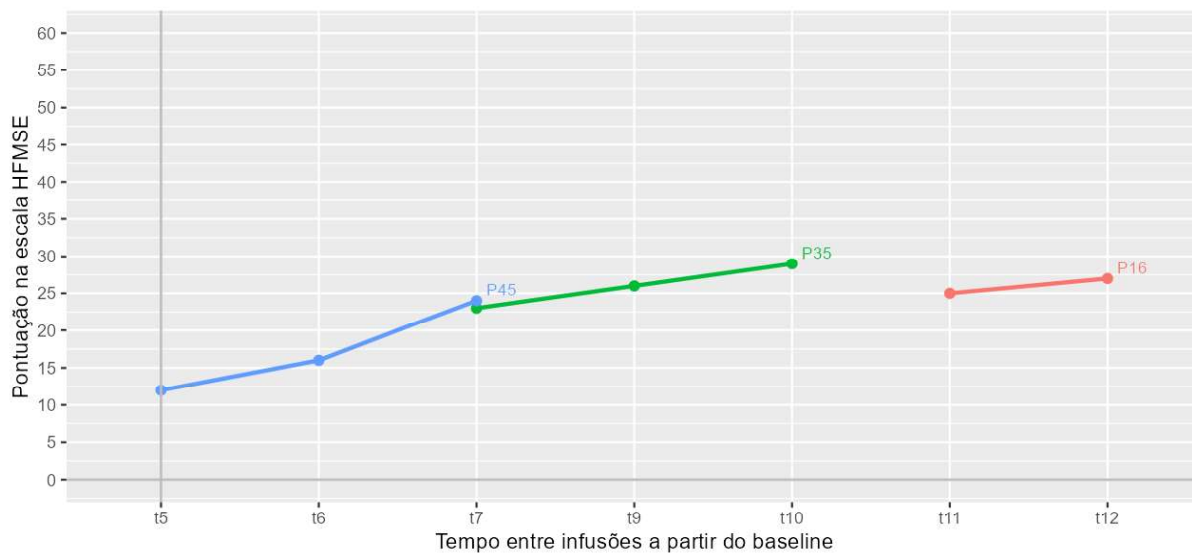
Nota: O escore máximo da escala CHOP-INTEND é de 64 pontos; entretanto, para fins de representação gráfica, o valor máximo do gráfico foi ajustado para 75 pontos. Fonte: Elaboração própria.

5.2.1 Escala motora HFMSE

A escala HFMSE é aplicada a indivíduos com AME tipo 2, capazes de sentar-se ou deambular, avaliando 33 itens de funções motoras brutas, com pontuação máxima de 66. Utiliza-se quando há escore > 60 na CHOP-INTEND ou idade >2 anos. Considera-se benefício clínico o aumento de ≥ 3 pontos e predominância de categorias em melhora (CONITEC, 2025; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). Apenas 3 indivíduos utilizaram essa escala e foi possível notar que a primeira pontuação disponibilizada para cada um foi após a quinta infusão, após a sétima e décima primeira. A pontuação máxima obtida por cada indivíduo foi de 24, 27 e 29 pontos, respectivamente (Gráfico 5). A pontuação média da escala foi de 5,16 pontos evoluindo cerca de 2,04 pontos com o decorrer do tempo de acompanhamento (

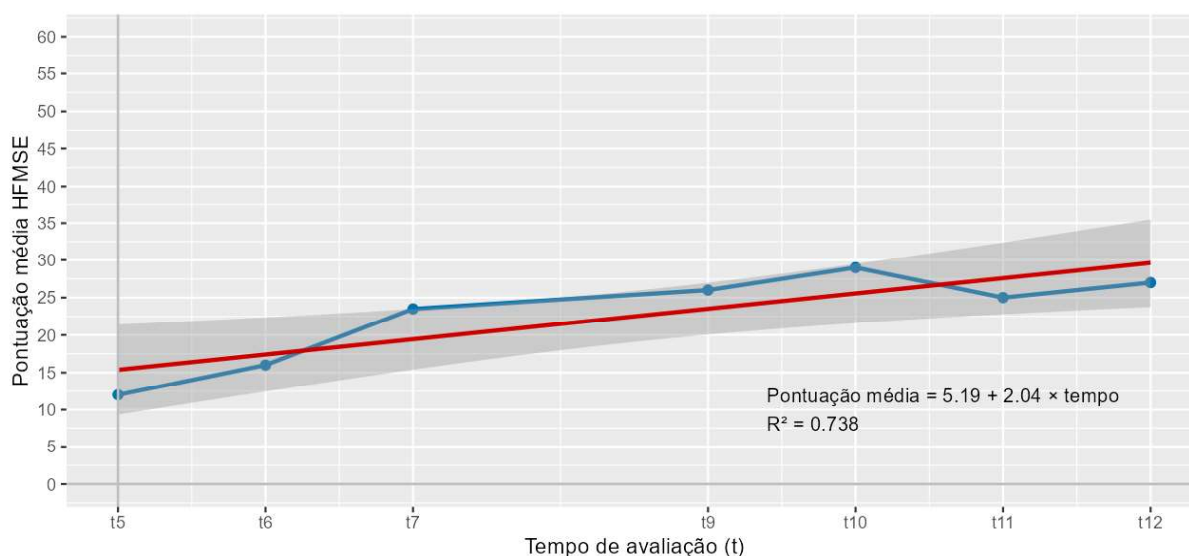
Gráfico 6).

Gráfico 5. Evolução da pontuação na escala HFMSE por indivíduo, Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



Nota: O escore máximo da escala HFMSE é de 66 pontos; entretanto, para fins de representação gráfica, o valor máximo do gráfico foi ajustado para 60 pontos. Fonte: Elaboração própria.

Gráfico 6. Evolução da pontuação média na escala HFMSE por indivíduo, Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

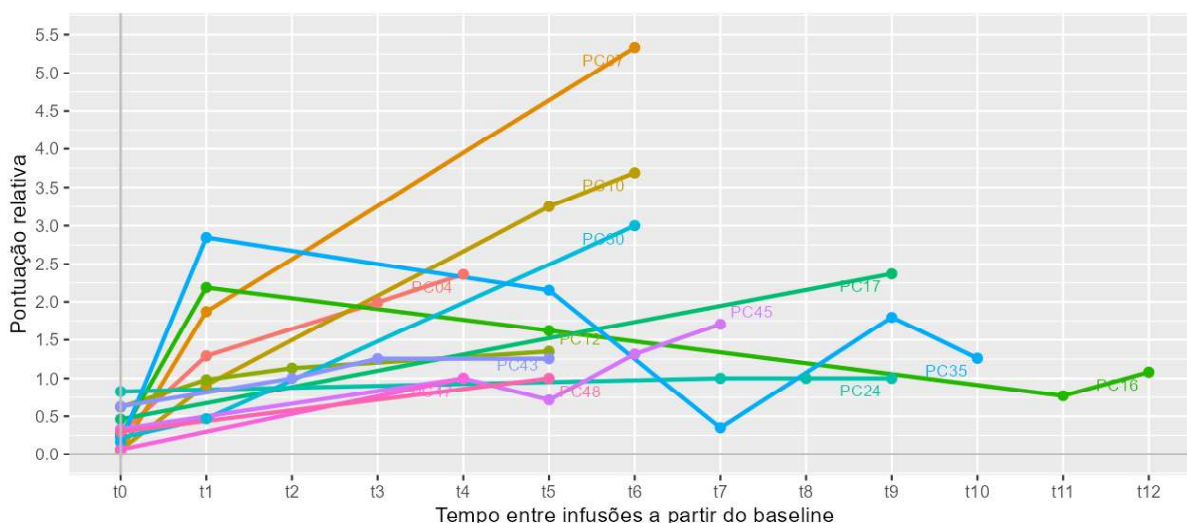


Nota: O escore máximo da escala HFMSE é de 66 pontos; entretanto, para fins de representação gráfica, o valor máximo do gráfico foi ajustado para 60 pontos. Fonte: Elaboração própria.

5.2.2 Evolução dos Escores das Escalas Motoras ao Longo do Tempo

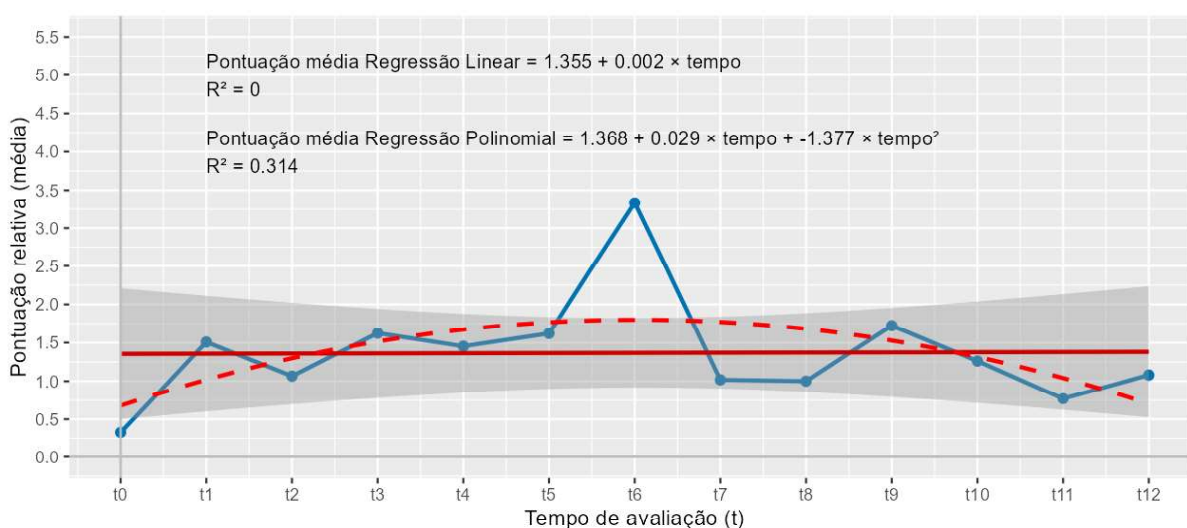
Os gráficos de evolução relativa apresentam a média de todos os escores relativos das escalas (CHOP INTEND, HINE-2, HFMSE) por pacientes da coorte ao longo dos diferentes tempos de avaliação. As regressões linear e polinomial foram ajustadas para descrever a tendência global. A regressão linear indicou tendência praticamente estática (coeficiente angular próximo de zero; $R^2 = 0$), sugerindo ausência de melhora consistente e linear ao longo do tempo. A regressão polinomial evidenciou variação pontual com pequeno pico seguido de estabilização ou retorno aos níveis basais ($R^2 = 0,314$), o que sugere ganhos funcionais temporários em determinados momentos, sem progressão sustentada globalmente para toda a população estudada.

Gráfico 7. Evolução da pontuação relativa nas diversas escalas (CHOP-INTEND, HINE2 e HFMSE) por indivíduo e média do grupo da Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



Fonte: Elaboração própria.

Gráfico 8. Evolução da pontuação relativa média nas diversas escalas (CHOP-INTEND, HINE2 e HFMSE) da Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



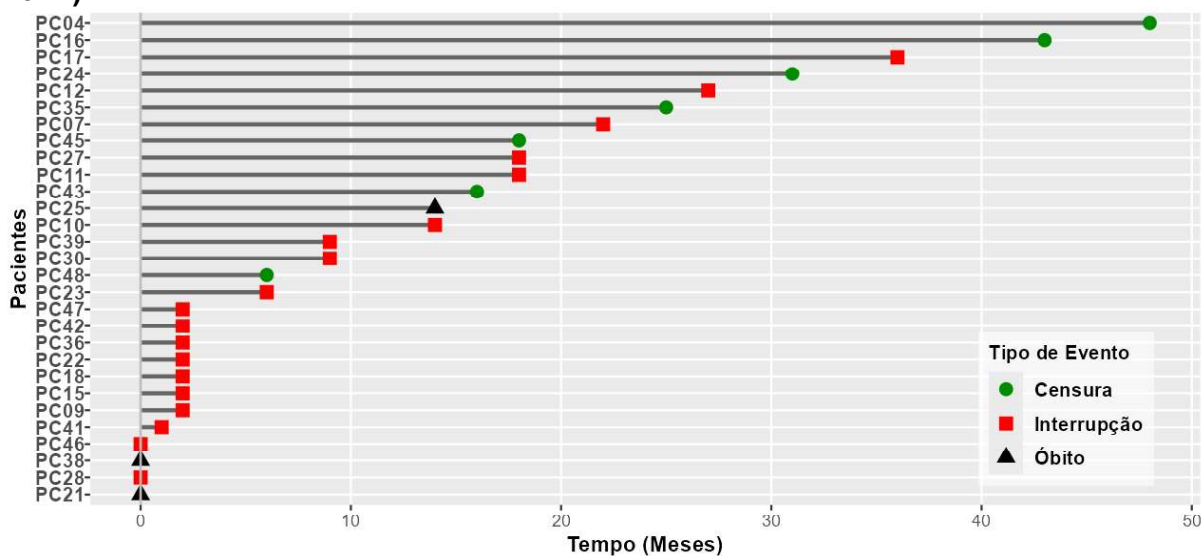
Fonte: Elaboração própria.

5.2.3 Tempo até o evento – Falha terapêutica

O tempo até a falha terapêutica foi definido para todos os indivíduos que descontinuaram o tratamento, caracterizando-se como o momento em que o paciente deixou de receber o nusinersena pela Secretaria de Estado, seja por óbito, troca de medicamento ou início de ventilação mecânica invasiva, durante o período de seguimento. O Gráfico 9 apresenta um resumo dessas informações. A análise dos

dados identificou que 22 indivíduos interromperam o tratamento. O principal motivo para a interrupção do uso de nusinersena foi o acesso judicial ao medicamento Zolgensma® (n = 15). Em dois casos, houve substituição do tratamento por Risdiplam. Em outro caso, não foi possível determinar o motivo da interrupção. Por fim, um participante apresentou falha terapêutica, evoluindo para necessidade de suporte ventilatório invasivo (n = 1), conforme detalhado na Tabela 4.

Gráfico 9. Tempo até o evento – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

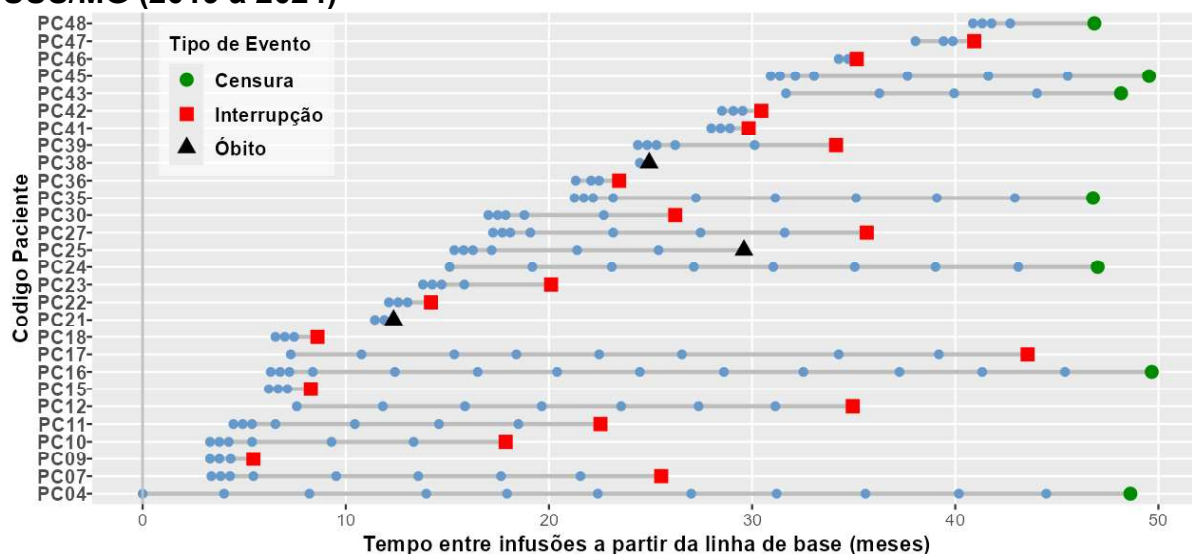


Fonte: Elaboração própria.

O

Gráfico 10 ilustra a distribuição temporal das infusões e o tempo até o evento para cada indivíduo, permitindo visualizar a trajetória de seguimento e a ocorrência dos desfechos (censura, interrupção ou óbito) ao longo dos meses. Essa representação evidencia a heterogeneidade no número de infusões e no tempo de permanência no tratamento entre os indivíduos da coorte.

Gráfico 10. Tempo entre as infusões até o evento – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Causas das interrupções do tratamento – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

Evento	Deferidos (n = 29) n (%)
Censura	7 (24)
Falha terapêutica	22 (76)
Óbito	3 (10)
Interrupção	19 (66)
Troca para Zolgensma®	15 (52)
Troca para Risdiplam	2 (7)
V.M.I.	1 (3)
N.I.	1 (3)

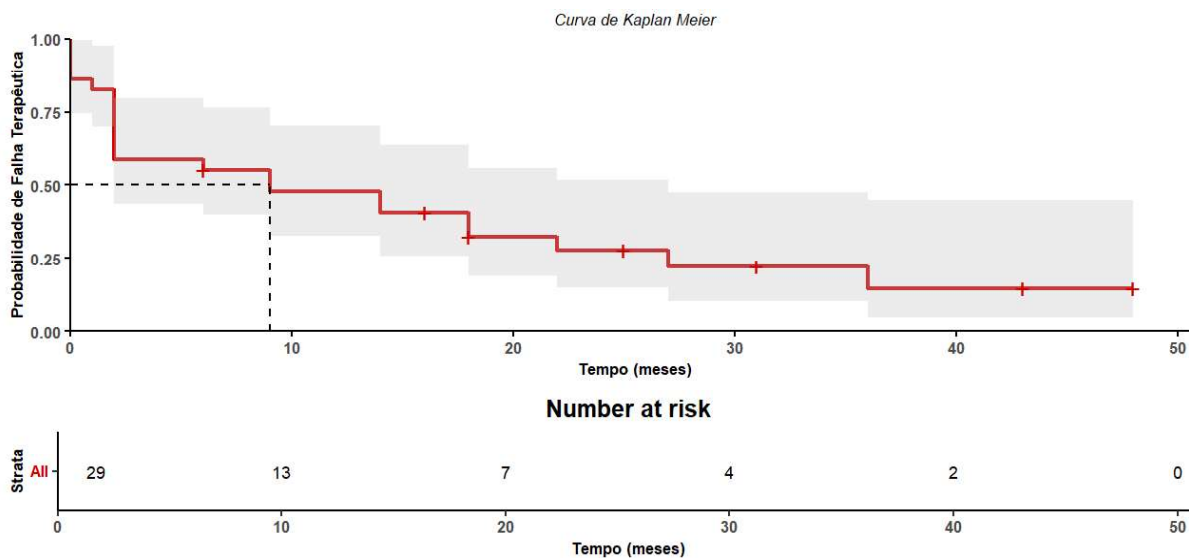
Notas: V.M.I = Ventilação Mecânica Invasiva.

Fonte: Elaboração própria.

5.2.4 Sobrevida global

A curva de Kaplan-Meier do Gráfico 11 demonstrou que a mediana de tempo até falha terapêutica foi de aproximadamente 9 meses na coorte de indivíduos com AME 5q tratados com nusinersena no SUS/MG. Houve maior concentração de falhas nos primeiros meses de tratamento, com redução da probabilidade livre de falha para cerca de 50% antes do décimo mês. Após esse período, o declínio foi mais gradual, mantendo-se cerca de 25% dos pacientes sem falha terapêutica até aproximadamente 48 meses de seguimento.

Gráfico 11. Tempo até a falha terapêutica – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

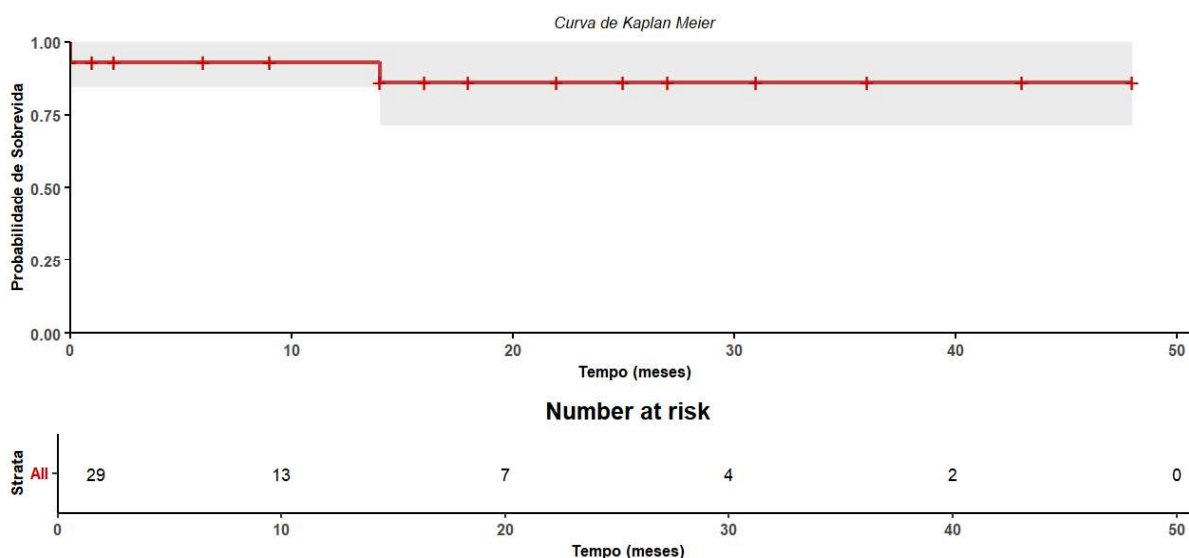


Fonte: Elaboração própria.

A taxa de sobrevida (

Gráfico 12) permaneceu próxima de 100% nos primeiros meses, com discreta redução para cerca de 90% após o 15º mês, mantendo-se estável até aproximadamente 48 meses. O número de pacientes em risco diminuiu progressivamente, de 29 no início para apenas 2 após 40 meses, sem novas quedas expressivas na curva.

Gráfico 12. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)



Fonte: Elaboração própria.

5.2.5 Análise univariada

Foi realizada uma análise univariada por meio de modelos de regressão de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e demográficas e o risco de ocorrência do evento de interesse (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Observou-se associação estatisticamente significativa entre o desfecho e as variáveis idade ao início do tratamento, parâmetros antropométricos e funcionais. Maiores valores de idade em t0 (HR 0,90; IC95% 0,83–0,96; p=0,003), altura (HR 0,90; IC95% 0,85–0,96; p<0,001), peso (HR 0,68; IC95% 0,54–0,85; p<0,001), escore CHOP-INTEND (HR 0,97; IC95% 0,94–1,00; p=0,024) e escore HINE-2 (HR 0,90; IC95% 0,81–1,00; p=0,048) foram identificados como fatores protetores. Da mesma forma, a presença de três cópias do gene SMN2 (HR 0,23; IC95% 0,05–0,99; p=0,048), o uso prévio de nusinersena por via judicial (HR 0,17; IC95% 0,04–0,76; p=0,020) e a consistência alimentar pastosa (HR 0,25; IC95% 0,08–0,77; p=0,016) também se associaram de forma significativa ao desfecho.

Variáveis com relevância clínica, embora sem significância estatística, incluíram o sexo masculino (HR 2,45; IC95% 0,99–6,08; p=0,054), a ventilação mecânica no momento basal (HR 0,44; IC95% 0,18–1,10; p=0,078) e o tempo entre a solicitação e a primeira infusão (HR 0,99; IC95% 0,97–1,00; p=0,14). Já variáveis como cor da pele, subtipo de AME, cópias de SMN1, ano de solicitação, ano da primeira infusão e via de alimentação não mostraram associação relevante.

Tabela 5. Análise univariada – Regressão de Cox – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

Variáveis	N	HR	95% CI	p-value
Sexo	29			
<i>Feminino</i>		—	—	
<i>Masculino</i>		2.45	0.99, 6.08	0.054
Idade em t0 (meses)	29	0.90	0.83, 0.96	0.003
Cor da pele	21			
<i>Branca</i>		—	—	
<i>Parda</i>		0.71	0.19, 2.63	0.6
<i>Preta</i>		0.93	0.20, 4.45	>0.9
Altura (cm)	29	0.90	0.85, 0.96	<0.001
Peso (kg) (t0)	29	0.68	0.54, 0.85	<0.001
Subtipo de AME	29			
<i>1A_0</i>		—	—	
<i>1B_1C</i>		0.60	0.13, 2.66	0.5
Cópias de SMN1	29			
<i>0</i>		—	—	
<i>1</i>		0.89	0.21, 3.88	0.9
<i>2</i>		0.67	0.09, 5.11	0.7
Cópias de SMN2	29			
<i>2</i>		—	—	
<i>3</i>		0.23	0.05, 0.99	0.048
Ano da Solicitação - Entrada na Coorte	29			
<i>2020</i>		—	—	
<i>2021</i>		1.41	0.51, 3.91	0.5
<i>2022</i>		1.70	0.52, 5.56	0.4
<i>2023</i>		1.22	0.24, 6.05	0.8
Tempo da Solicitação até resposta (dias)	29	0.99	0.97, 1.02	0.6
Tempo da Solicitação até 1ª infusão (dias)	28	0.99	0.97, 1.00	0.14
Ano da 1ª Infusão	28			
<i>2020</i>		—	—	
<i>2021</i>		1.26	0.34, 4.66	0.7
<i>2022</i>		2.06	0.50, 8.47	0.3
<i>2023</i>		1.59	0.31, 8.09	0.6
<i>2024</i>		0.00	0.00, Inf	>0.9
CHOP-INTEND (t0)	29	0.97	0.94, 1.00	0.024
HINE-2 (t0)	27	0.90	0.81, 1.00	0.048
Ventilação mecânica (t0)	29			
<i>Não</i>		—	—	

Tabela 5. Análise univariada – Regressão de Cox – Coorte AME 5q – Nusinersena SUS/MG (2019 a 2024)

Variáveis	N	HR	95% CI	p-value
<i>Sim</i>		0.44	0.18, 1.10	0.078
Via de alimentação (t0)	29			
<i>Nutricao enteral por tubo</i>		—	—	
<i>Oral</i>		1.30	0.41, 4.07	0.7
<i>Ostomia</i>		0.58	0.13, 2.59	0.5
Consistência do alimento (t0)	29			
<i>Liquido</i>		—	—	
<i>Pastoso</i>		0.25	0.08, 0.77	0.016
<i>Pastoso/Liquido</i>		0.39	0.05, 3.05	0.4
<i>Solido</i>		0.73	0.21, 2.58	0.6
Uso anterior de medicamento	29			
<i>Não</i>		—	—	
<i>Sim</i>		0.17	0.04, 0.76	0.020

Notas: HR = Hazard ratio. IC = Intervalo de confiança. AME = Atrofia Muscular Espinhal. HINE -2 = Seção 2 do Exame Neuromuscular Infantil de Hammersmith. CHOP-INTEND = Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia. Fonte: Elaboração própria.

Foram testadas diferentes estratégias para a realização da análise multivariada, com o objetivo de identificar potenciais fatores independentes associados ao desfecho. No entanto, em virtude do reduzido número amostral e da alta variabilidade entre os participantes, os modelos gerados apresentaram instabilidade estatística, resultando em estimativas pouco confiáveis e interpretações que geravam mais incertezas do que esclarecimentos. Diante dessa limitação metodológica, optou-se por apresentar exclusivamente os resultados provenientes da análise univariada, que se mostraram mais consistentes e adequados para subsidiar as conclusões deste estudo.

6 DISCUSSÃO

6.1 Características da linha de base

6.1.1 Características sociodemográficas

Em maio de 2023, o DGITS da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde publicou o relatório de monitoramento de tecnologias voltado para a avaliação do nusinersena para AME 5q tipo 1 (CONITEC, 2023b). Nesse relatório, foi possível evidenciar uma semelhança para o perfil sociodemográfico na variável “sexo” em comparação ao que foi observado na coorte deste trabalho em questão, onde percentuais demonstram que o sexo masculino (55,2%) apresenta mais diagnósticos para AME 5q do tipo 1 do que o sexo feminino (44,8%) (CONITEC, 2023b).

Em 2022, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicou um censo atualizado acerca da identificação étnico-racial da população brasileira. A região sudeste apresenta majoritariamente pessoas autodeclaradas brancas (49,9%), seguido de pardas (38,7%), pretas (10,6%), amarelas (0,7%) e indígenas (0,1%). Na população brasileira em geral, a maioria são pessoas pardas (45,3%), seguido de brancas (43,5%), pretas (10,1%), indígenas (0,6%) e amarelas (0,4%) (IBGE, 2022).

A composição étnica e genética da população brasileira impõe particularidades à análise da história natural e dos efeitos do tratamento da AME. Embora tenham sido consideradas variáveis como cor da pele, sexo e idade, a elevada proporção de dados ausentes, sobretudo em relação à cor da pele, restringiu a robustez das análises. Ainda assim, a presença dessas informações é essencial para investigar desigualdades em saúde e avaliar possíveis variações na resposta ao tratamento entre diferentes grupos. Essa abordagem contribuiu para uma caracterização mais precisa e contextual da AME no cenário nacional (BORIN *et al.*, 2024; DE SOUZA *et al.*, 2019).

No grupo de processos deferidos, a idade máxima incluída para utilização do medicamento foi de 55 meses de vida, no entanto, este indivíduo já fazia uso do medicamento antes da solicitação na SES-MG. Ao considerar as características sociodemográficas apresentadas no relatório de monitoramento do nusinersena, publicado pelo Ministério da Saúde (MS), observa-se que a coorte da SES-MG é

semelhante em termos de idade. A mediana de 7 meses no grupo de deferidos se alinha à maior concentração etária observada no relatório do MS, em que 49,7% dos indivíduos pertencem à faixa de 0 a 11 meses (IBGE, 2022). Ressalta-se, no entanto, que a idade no momento da inclusão na coorte não corresponde necessariamente à idade no momento do diagnóstico ou de início do tratamento.

6.1.2 Tipo de AME

O número de cópias do gene SMN1 segue o que a literatura apresenta como definição de deleção do gene em homozigose ou heterozigose na AME 5q. Em que, cerca de 95% dos indivíduos com AME 5q possuem deleções homozigóticas, ou seja, das duas cópias do gene SMN1 e cerca de 5% apresentam deleções heterozigóticas, em apenas uma das cópias, e mutações pontuais na outra cópia do gene SMN1 (GENOTYPING, 2024; LORSON; ANDROPHY, 2000). Dessa forma, evidenciou-se que a maioria dos indivíduos deferidos no processo de solicitação do medicamento apresentavam somente uma cópia do gene SMN1.

Dentre os processos deferidos, um indivíduo chama atenção por apresentar duas cópias do gene SMN1. No entanto, o diagnóstico se enquadra na presença de uma heterozigose composta, em que ocorreu a deleção do éxon 7 do gene SMN1 de um alelo e a mutação no ponto p.Pro246Thrfs*10 do éxon 6 no outro alelo do gene SMN1. A variante c.734_735insC (p.Pro246Thrfs*10) é uma alteração genética que envolve a inserção de uma citosina (C) entre as posições 734 e 735 do DNA complementar. Essa mudança desloca o quadro de leitura, substituindo a prolina na posição 246 por treonina e gerando uma série de aminoácidos incorretos até encontrar um códon de parada prematuro, truncando a proteína após 10 resíduos adicionais.

Um estudo brasileiro publicado em 2020 evidenciou que as variantes recorrentes nos éxons 3 e 6 (c.460C>T, c.770_780dup e c.734_735insC) representam quase 80% dos indivíduos heterozigotos compostos (DE HOLANDA MENDONÇA; MATSUI; POLIDO; SILVA; *et al.*, 2020). Com base nos resultados obtidos, o estudo supôs que indivíduos portadores das variantes c.770_780dup e c.734_735insC apresentam um fenótipo clínico fortemente associado ao número de cópias do gene SMN2.

Para o gene SMN2, 30 (69,7%) dos indivíduos solicitantes possuíam 2 cópias, 12 (28%) possuíam 3 cópias e 1 (2,3%) possuíam 4 cópias. Dentre os processos deferidos, 23 (79%) dos indivíduos possuíam 2 cópias e 6 (21%) possuíam 3 cópias desse gene. Dentre os processos indeferidos, 7 (50%) possuíam 2 cópias do gene, enquanto 6 (43%) possuíam 3 cópias e 1 (7%) possuíam 4 cópias. O aumento do número de cópias do gene SMN2 costuma estar associada a um fenótipo mais brando, caracterizado por início mais tardio dos sinais e sintomas e um prognóstico clínico mais favorável, em contraste com as formas mais graves e de progressão rápida da AME 5q (CALUCHO *et al.*, 2018; PRIOR; LEACH; FINANGER, 2024). Contudo, a gravidade da doença também parece ser modulada por fatores modificadores ainda não completamente elucidados (CALUCHO *et al.*, 2018; PRIOR; LEACH; FINANGER, 2024).

6.1.3 Deferimento do processo

Todos os indivíduos deferidos para tratamento com nusinersena foram diagnosticados com AME 5q tipo 1, uma vez que a SES/MG adotou como referência o primeiro PCDT publicado em 2019, que contemplava exclusivamente essa população (CONITEC, 2019a). A incorporação de novos grupos de pacientes, como os com AME tipo 2, demandaria do estado um amplo planejamento estrutural e logístico, considerando que o uso do nusinersena requer aplicação intratecal em ambiente hospitalar com equipe especializada. Esse processo envolve a disponibilização de centros habilitados, adequação de infraestrutura para o procedimento e garantia de monitoramento clínico contínuo, aspectos fundamentais para a segurança e a efetividade do tratamento.

No grupo de indeferidos, 42% dos processos foram vetados devido ao diagnóstico de outros tipos de AME 5q. Os critérios de exclusão do PCDT consideram que aqueles indivíduos com sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos 3 ou 4 não são elegíveis para receberem o medicamento (CONITEC, 2025). Além disso, conforme esclarecido no PCDT da AME 5q tipo I e II, indivíduos com necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por período ≥ 21 dias não se enquadram nos critérios de inclusão para receberem o Nusinersena, justificando o critério de

indeferimento de um dos indivíduos da coorte (CONITEC, 2025; FINKEL, RICHARD S. *et al.*, 2017).

6.1.4 Uso anterior

O Nusinersena foi um medicamento registrado no Brasil em agosto de 2017 pela ANVISA e incorporado no SUS em 2019 para AME tipo I (ANVISA, 2017; CONITEC, 2019a). Considerando que o início da disponibilização dos dados de solicitação do medicamento na SES-MG ocorreu entre abril de 2019 e novembro de 2024, é provável que a ausência de incorporação prévia ao SUS tenha levado alguns indivíduos a recorrerem à via judicial para garantir o acesso ao tratamento, correspondendo a 16% da coorte.

6.1.1 Escalas motoras (CHOP-INTEND e HINE-2)

A HINE-2 é uma escala padronizada com pontuação máxima de 26 pontos, utilizada para avaliar e comparar o controle da cabeça, a capacidade de sentar-se, pegada voluntária, capacidade de agarrar, chutar, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar, tanto em crianças com AME quanto em aquelas sem a doença (BIOGEN, 2024a; BISHOP; MONTES; FINKEL, 2018; DE SANCTIS *et al.*, 2016; PIERZCHLEWICZ *et al.*, 2021). Apesar de ter sido um dado disponível para quase todos os indivíduos na linha de base, a pontuação máxima geral obtida foi de 29 pontos. E, a pontuação mediana foi igual a 2 em cada grupo, deferidos e indeferidos. Cabe ressaltar que um dos indivíduos do grupo indeferido apresentou pontuação máxima de 29 pontos, o que levanta a possibilidade de erro no momento do preenchimento do documento ou da utilização de uma escala distinta daquela prevista, sem a devida especificação por parte do responsável pelo registro, pois o escore máximo observado na HINE-2 é de 26 pontos.

Em relação à escala CHOP-INTEND, a pontuação máxima foi atingida por um indivíduo no grupo de deferidos já no início da coorte, considerando que 5 indivíduos já faziam uso do medicamento antes do início do estudo. Dessa forma, pode-se entender que a melhor pontuação na escala motora CHOP-INTEND é um resultado de desempenho do Nusinersena, em que um dos indivíduos consegue alcançar a pontuação máxima de marco motor previsto pela escala antes de iniciar o medicamento pela SES-MG.

6.1.2 Via de alimentação e ventilação mecânica

Uma revisão sistemática conduzida por O'Brien e colaboradores em 2024 identificou um perfil diferente para a via de alimentação em indivíduos diagnosticados com a AME 5q do tipo 1 e utilizaram o Nusinersena (O'BRIEN *et al.*, 2024). A via de alimentação predominante na coorte da SES-MG entre os indivíduos com processos deferidos e indeferidos foi a via oral. No entanto, em um estudo observacional que analisou dados retrospectivos e prospectivos, a via de alimentação enteral foi a predominante, correspondendo a 86% dos indivíduos, seguida da administração por gastrostomia (43%) (HULLY *et al.*, 2020; O'BRIEN *et al.*, 2024).

Diante da natureza progressiva da AME e de outras doenças neurodegenerativas, que frequentemente comprometem a capacidade de alimentação oral, torna-se essencial o registro e o monitoramento da via de alimentação utilizada por esses indivíduos, uma vez que muitos dependem de sondas ou dispositivos para garantir a adequada ingestão nutricional. A deglutição e a disfunção gastrointestinal, em especial o refluxo gastroesofágico, são comuns em indivíduos com AME e podem acabar resultando em aspiração e pneumonia, constituindo fatores importantes para a morbimortalidade nessa população (O'BRIEN *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2007).

A necessidade de suporte ventilatório é classicamente associada a maior gravidade da condição clínica. No entanto, é importante destacar que muitos indivíduos diagnosticados com a doença evoluem progressivamente e passam a requerer ventilação mecânica, muitas vezes de forma não invasiva. Nesse contexto, o uso de ventilação mecânica pode contribuir para a estabilização clínica, o que justifica grande parte da coorte estar em uso de ventilação mecânica não invasiva (BACH, 2008).

6.2 Desfechos clínicos

6.2.1 Escalas motoras (CHOP-INTEND, HINE-2 e HFMSE)

A avaliação da função motora orienta no monitoramento da efetividade do medicamento. Assim, a aplicação de escalas específicas na AME 5q torna-se essencial para evidenciar progressos ou estabilidade motora ao longo do tempo, especialmente quando comparada com os parâmetros observados no início da terapia

(YOON *et al.*, 2024). Pode-se perceber que ocorreu uma melhora média de 0,23 pontos de desempenho motor dos indivíduos que obtiveram subseqüentes medidas da escala para o acompanhamento da efetividade do medicamento. Ao considerar uma pontuação mediana igual a 2 em cada grupo, processos deferidos e indeferidos, pode-se perceber uma capacidade limitada de movimento entre os participantes do estudo.

De acordo com o previsto no PCDT para AME 5q tipo 1 de 2019, considera-se como benefícios em termo de efetividade clínica com o uso do nusinersena o aumento de ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala HINE-2 (CONITEC, 2019a). Dessa forma, a coorte não alcançou o benefício clínico previsto no protocolo. No entanto, quanto à estabilização da função motora, observou-se uma tendência à manutenção dos escores na coorte, uma vez que a estabilização é definida como a preservação da pontuação nas escalas HINE-2 ou CHOP-INTEND em relação à linha de base ao longo de todo o período de tratamento (CONITEC, 2019a).

A CHOP-INTEND não foi aplicada em todos os momentos de infusão dos indivíduos, fato que compromete o acompanhamento longitudinal do progresso motor, pois conforme definido no PCDT da AME 5q tipos 1 e 2 de 2025, escala utilizada na avaliação inicial deverá ser mantida nos processos subseqüentes de renovação da solicitação de dispensação do medicamento (CONITEC, 2025). Com os dados obtidos, notou-se que existe uma tendência de melhora média na função motora de 2,15 pontos dos indivíduos à medida que recebem a infusão do nusinersena. O estudo de mundo real publicado em fevereiro de 2025 por Li e colaboradores, notou que o nusinersena melhorou significativamente a função motora em pacientes com AME, especialmente em pacientes do tipo I, que apresentaram aumentos notáveis nas pontuações CHOP-INTEND e HINE-2 (LI *et al.*, 2025).

No estudo CHERISH, entre crianças com AME de início tardio, foi observada melhora significativa na função motora medida pela escala HFMSE, com o tratamento com nusinersena em comparação com o grupo controle (MERCURI; DARRAS; *et al.*, 2018). Considerando os dados obtidos pela coorte desse trabalho, apenas 3 indivíduos utilizaram essa escala e foi possível notar uma pequena tendência de melhora na função motora, sendo um ganho médio de 2,04 pontos. No entanto, devido à falta de novas medidas para esses indivíduos, não é possível inferir melhorias significativas.

6.2.2 Tempo até o evento

O tempo até o evento é uma variável interessante de analisar, pois permite os avaliadores observarem qual foi o desfecho obtido por cada indivíduo ao decorrer da coorte nos momentos da infusão do medicamento até o momento da última coleta de dados na SES-MG em novembro de 2024. O Gráfico 9 representou didaticamente a evolução dos 29 indivíduos deferidos dentro da coorte.

O evento de “interrupção” ao tratamento considerado como falha terapêutica foi o que chamou atenção, pois destacou que 51,7% dos indivíduos deferidos saíram da coorte para receberem o medicamento Zolgensma[®] por via judicial. O Zolgensma[®] foi uma terapia aprovada no Brasil em agosto de 2020 para ser administrado como dose única em indivíduos com AME 5q (ANVISA, 2020b). O primeiro registro de solicitação do Nusinersena na SES-MG ocorreu em abril de 2019, momento em que logo seria lançado o novo medicamento para a AME-5q. Dessa forma, a coorte marca uma migração importante dos indivíduos que faziam uso do Nusinersena para a solicitação do Zolgensma[®] por via judicial.

A AME 5q, por ser uma doença hereditária autossômica recessiva, é uma doença rara devido à baixa incidência e prevalência. Nesse contexto, o desenvolvimento e a incorporação de novas tecnologias em saúde voltadas para o tratamento da AME 5q têm representado um avanço expressivo no enfrentamento da enfermidade, contribuindo para a modificação do curso natural da doença e a melhora do prognóstico dos indivíduos acometidos. Diante da gravidade do quadro clínico e da progressiva perda funcional associada à doença, as famílias demonstram uma busca contínua pelas melhores opções terapêuticas disponíveis, com vistas a ampliar a expectativa de vida e assegurar melhores condições de cuidado e qualidade de vida aos seus familiares. Consequentemente, o surgimento de novas alternativas terapêuticas que ainda não foram inseridas no SUS mas foram registradas no Brasil, geralmente de alto custo, incentiva o processo de judicialização para acesso mais rápido às novas alternativas pelos indivíduos acometidos pela AME 5q (Diniz et al., 2012; Iriart et al., 2019).

6.2.3 Sobrevida global

A curva de Kaplan-Meier estimou a mediana de sobrevida global próxima a 14 meses para os pacientes com AME 5q tratados com nusinersena. Esse resultado indica que, apesar da terapia modificadora do curso da doença, a mortalidade permanece elevada no curto prazo, especialmente em indivíduos com formas mais graves da doença. A queda acentuada nos primeiros meses reforça o impacto do estágio clínico da AME 5q sobre o prognóstico.

O intervalo de confiança (IC) de 95%, representado pela faixa sombreada ao redor da curva, apresentou-se mais estreito nos primeiros meses e ampliou-se progressivamente, refletindo maior incerteza nas estimativas de sobrevida à medida que o número de indivíduos em risco diminuiu. Os marcadores presentes na curva indicam dados censurados, ou seja, participantes que não foram a óbito até o final do acompanhamento ou foram perdidos ao seguimento. A estabilização da curva logo após os 14 meses sugere uma redução na ocorrência de óbitos entre os indivíduos remanescentes da coorte.

O artigo publicado em 2017 sobre o estudo ENDEAR de Finkel e colaboradores sobre o uso de nusinersena em crianças com diagnóstico precoce para AME 5q, apresentaram um resultado similar ao evidenciado por esse estudo. A probabilidade de sobrevida global foi significativamente maior entre os pacientes tratados com nusinersena em comparação com o grupo controle. A razão de risco para o óbito foi de 0,37 ($p = 0,004$), indicando uma redução de 63% no risco de morte entre os indivíduos que receberam o tratamento. Além disso, os bebês que iniciaram a terapia com menor tempo de evolução da doença apresentaram maior benefício em relação à sobrevida, quando comparados àqueles que começaram o tratamento em fases mais avançadas (FINKEL, RICHARD S. *et al.*, 2017).

6.2.4 Análise univariada

Dentre os principais resultados da análise univariada, destaca-se a associação significativa entre a idade ao início do tratamento, parâmetros antropométricos e funcionais, escore CHOP-INTEND e HINE-2, 3 cópias do gene SMN2 e o uso prévio de medicamentos. Além disso, outras variáveis alcançaram a relevância clínica como

o sexo masculino, ventilação mecânica no momento basal e o tempo entre a solicitação e a primeira infusão.

Dados agregados do registro global de AME 5q sugerem que a proporção entre homens e mulheres pode ser variável em diferentes países, além de indicar maior número de indivíduos do sexo masculino afetados dentro das famílias. Apesar disso, tais diferenças não foram observadas no do outro banco de dados chamado “Cure SMA”, indicando que a influência do sexo sobre o curso da doença ainda é controversa (SUN; HARRINGTON; PORTER, 2023). Embora a literatura não descreva de forma consistente diferenças prognósticas baseadas em sexo, este achado pode refletir características da amostra, como maior gravidade fenotípica entre meninos ou viés amostral decorrente do tamanho reduzido da coorte.

A idade no início do tratamento demonstrou associação inversa com o risco (HR 0,90; $p=0,003$), indicando que crianças mais velhas apresentaram maior probabilidade de evolução favorável. Assim, levanta-se a hipótese que crianças que chegaram mais velhas para iniciar o tratamento, provavelmente aquelas com AME 1B ou 1C, com o curso menos agressivo comparando com o subtipo 1A, possam ter contribuído para que a maior idade no baseline se mostrasse como fator protetor, ainda que todos os indivíduos deferidos tenham sido diagnosticados com AME 5q tipo 1. Da mesma forma, altura (HR 0,90; $p<0,001$) e peso (HR 0,68; $p<0,001$) foram variáveis protetoras, sugerindo que melhor estado nutricional e crescimento adequado se relacionam a menor gravidade clínica.

O efeito protetor observado entre os indivíduos que já faziam uso do nusinersena anteriormente pode refletir o impacto do início precoce do tratamento, considerando que a evolução da AME é fortemente tempo-dependente. Esses pacientes possivelmente iniciaram o uso do medicamento em estágios mais iniciais da doença, o que pode ter contribuído para os resultados mais favoráveis observados, em consonância com evidências da literatura que associam o tratamento precoce a melhores desfechos clínicos. No entanto, são necessários estudos futuros que avaliem de forma mais detalhada o efeito da exposição precoce ao nusinersena na progressão da AME 5q.

A ingestão de alimentos em consistência pastosa associou-se a risco de falha terapêutica 75% menor em comparação aos pacientes que toleravam apenas líquidos

(HR 0,25; $p=0,016$), refletindo melhor preservação das funções orofaríngeas e menor gravidade bulbar. A consistência do alimento muitas vezes está relacionada com a via de alimentação dos indivíduos que, no caso da AME 5q, estão sujeitos à utilização de suporte para a alimentação, como nutrição por via enteral ou gastrostomia (O'BRIEN *et al.*, 2024). Nesses casos, a consistência dos alimentos deve ser pastosa e líquida para que a via não seja obstruída ou o processo digestivo ocorra de forma irregular.

Um achado aparentemente paradoxal foi o efeito protetor da ventilação mecânica prévia com dados de relevância clínica (HR 0,44; $p=0,078$). Embora a necessidade de suporte ventilatório seja classicamente associada a maior gravidade, é possível que, nesta coorte, a ventilação tenha contribuído para estabilização clínica e prolongamento da sobrevida, configurando um viés de sobrevivente (BACH, 2008).

Do ponto de vista genético e funcional, observou-se tendência à redução do risco de falha terapêutica em pacientes com três cópias de SMN2 (HR 0,23; $p=0,048$), alinhando-se à evidência robusta de que maior número de cópias desse gene está associado a fenótipos mais brandos (CALUCHO *et al.*, 2018; PRIOR; LEACH; FINANGER, 2020). De forma complementar, melhores escores motores no baseline foram preditores de melhor evolução: cada ponto adicional no HINE-2 reduziu o risco (HR 0,90; $p=0,048$), enquanto o CHOP-INTEND apresentou tendência significativa e semelhante (HR 0,97; $p=0,024$). Estes resultados corroboram que a função motora inicial é um importante marcador prognóstico e deve ser considerada na estratificação clínica (YOON *et al.*, 2024).

7 CONCLUSÃO

Esta dissertação analisou, de forma inédita no contexto do SUS/MG, a efetividade do nusinersena em indivíduos com AME 5q do tipo 1, por meio de dados administrativos disponibilizados pela Secretaria do Estado de Minas Gerais, entre os anos de 2019 a 2024. A partir da caracterização detalhada das variáveis clínicas, sociodemográficas, antropométricas e genéticas, o estudo gerou evidências de mundo real que complementam os ensaios clínicos, contribuindo para a compreensão do desempenho desta tecnologia em condições reais de uso.

Na coorte, observaram-se predominantemente indivíduos com diagnóstico de AME 5q tipo 1, o que reflete tanto a gravidade fenotípica quanto a priorização desse grupo para o início precoce do tratamento, conforme estabelecido pelo primeiro PCDT de 2019, adotado pela SES/MG, que contemplava apenas essa população. A ausência de outros subtipos também está relacionada à complexidade da ampliação do uso do nusinersena para novos grupos, uma vez que a administração intratecal exige infraestrutura adequada, equipe especializada e monitoramento contínuo. Ainda assim, a análise revelou algumas associações inesperadas com falha terapêutica, possivelmente influenciadas por fatores não mensurados ou limitações do tamanho amostral.

A análise de sobrevida global demonstrou ganho em relação às estimativas históricas, mas ainda com óbitos precoces. A análise univariada evidenciou que idade mais avançada no início do tratamento, maiores valores de altura e peso, bem como escores mais elevados de CHOP-INTEND e HINE-2, foram fatores protetores em relação ao evento.

Outro achado relevante foi a tendência de melhor prognóstico entre pacientes com maior número de cópias do gene SMN2, em concordância com a literatura que associa este fator a quadros menos graves. A ventilação mecânica prévia, a consistência alimentar e o uso anterior de nusinersena não apresentaram associação significativa, embora sejam clinicamente relevantes e reconhecidas como marcadores clínicos de gravidade.

Do ponto de vista assistencial, os resultados evidenciaram poucos desafios operacionais nos fluxos administrativos e logísticos que impactam o tempo ideal de início da terapia. Na perspectiva da assistência farmacêutica, este estudo reforça a

relevância da AdTS, fornecendo evidências regionais que subsidiam decisões sobre continuidade, revisão ou ampliação do PCDT da AME 5q.

A importância deste trabalho transcende os limites da coorte analisada. Clinicamente, permite ajustar expectativas sobre o real impacto do nusinersena em diferentes estágios da AME e reforça a necessidade de diagnóstico precoce, triagem neonatal e início antecipado da terapia. Cientificamente, amplia o conhecimento sobre a evolução natural da doença no Brasil, contribuindo para comparações multicêntricas e internacionais. No campo das políticas públicas, gera subsídios para aprimorar o acesso, a equidade e a sustentabilidade da incorporação de tecnologias de alto custo no SUS.

Em síntese, os achados reforçam que a efetividade do nusinersena em condições reais está diretamente ligada ao momento da intervenção, ao estado basal do paciente e à eficiência dos processos de acesso. Este estudo demonstra a relevância de monitorar continuamente os resultados clínicos após a incorporação de tecnologias inovadoras, garantindo que o investimento público se traduza em benefícios concretos para os pacientes e em políticas de saúde mais equitativas e sustentáveis.

REFERÊNCIAS

AASDEV, Ashutosh *et al.* Spinal muscular atrophy: Molecular mechanism of pathogenesis, diagnosis, therapeutics, and clinical trials in the Indian context. *Journal of biosciences*, v. 49, n. 1, 1 mar. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38384244/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ACHSEL, Tilmann *et al.* The intriguing case of motor neuron disease: ALS and SMA come closer. *Biochemical Society transactions*, v. 41, n. 6, p. 1593–1597, dez. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256260/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ACOG. ACOG committee opinion No. 432: spinal muscular atrophy. *Obstetrics and gynecology*, v. 113, n. 5, p. 1194–1196, maio 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384151/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ACSADI, Gyula *et al.* Mitochondrial dysfunction in a neural cell model of spinal muscular atrophy. *Journal of Neuroscience Research*, v. 87, n. 12, p. 2748–2756, set. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19437551/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

AL-ZAIDY, Samiah A. *et al.* AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *Journal of neuromuscular diseases*, v. 6, n. 3, p. 307–317, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381526/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

AMB. *Atrofia muscular espinhal (AME) - Diagnóstico e aconselhamento genético*. . [S.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/ATROFIA-MUSCULAR-ESPINHAL-FINAL-01.02.2021.pdf>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ANVISA. *Consultas - Medicamentos - Evryydi*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1392295?substancia=30519>>. Acesso em: 22 jul. 2024a.

ANVISA. *Consultas - Medicamentos - Spinraza*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1201444?substancia=26074>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ANVISA. *Consultas - Medicamentos - Zolgensma*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1418608?substancia=30508>>.

Acesso em: 22 jul. 2024b.

ARKBLAD, Eva *et al.* A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Pædiatrica*, v. 98, n. 5, p. 865–872, 1 maio 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ARNOLD, W. David; KASSAR, Darine; KISSEL, John T. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle & nerve*, v. 51, n. 2, p. 157, 1 fev. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2544760/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BACH, John R. *et al.* Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, v. 82, n. 2, p. 137–142, 1 fev. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544760/>>. Acesso em: 13 out. 2025.

BACH, John R. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 9, n. 1, p. 45–50, 1 mar. 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054207001236>>.

Acesso em: 22 jul. 2025.

BASAK, Soumyadutta *et al.* Spinal Muscular Atrophy: Current Medications and Repurposed Drugs. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 44, n. 1, p. 75, jun. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11549153/>>.

BEBEE, Thomas W.; DOMINGUEZ, Catherine E.; CHANDLER, Dawn S. Mouse models of SMA: Tools for disease characterization and therapeutic development. *Human Genetics*, v. 131, n. 8, p. 1277–1293, ago. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543872/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

BECKER, Michele Michelin *et al.* Why should a 5q spinal muscular atrophy neonatal screening program be started? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 82, n. 10, p. 1, jun. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11500294/>>.

BERBEGALL, Ana Pilar *et al.* Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Guidelines for Molecular Analysis in Archive Tissues*, p. 215–224, 2011.

Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-17890-0_33>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BIEHL, João; SOCAL, Mariana P.; AMON, Joseph J. The Judicialization of Health and the Quest for State Accountability: Evidence from 1,262 Lawsuits for Access to Medicines in Southern Brazil. *Health and Human Rights*, v. 18, n. 1, p. 209, 1 jun. 2016. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5070692/>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

BILLARD, C. *et al.* Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, v. 2, n. 5–6, p. 371–378, 1992. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1300185/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BIOGEN. *Physical Assessment of Infants, Children & Adults with SMA*. Disponível em: <https://www.togetherinsma.com/en_us/home/introduction-to-sma/physical-assessment.html>. Acesso em: 13 out. 2025a.

BIOGEN. *SPINRAZA*® (*nusinersena*) - *Bula profissional*. . [S.l: s.n.], 2024b. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Spinraza>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BISHOP, Kathie M.; MONTES, Jacqueline; FINKEL, Richard S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle & nerve*, v. 57, n. 1, p. 142–146, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28556387/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BITETTI, Ilaria *et al.* Motor and neurocognitive profiles of children with symptomatic spinal muscular atrophy type 1 with two copies of SMN2 before and after treatment: a longitudinal observational study. *Frontiers in Neurology*, v. 15, 2024. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC10915206/](https://pmc/articles/PMC10915206/)>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BORIN, Marcus Carvalho *et al.* Gaucher disease in Brazil: a comprehensive 16 year retrospective study on survival, cost, and treatment insights. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, p. 1433970, 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11472179/>>.

BROCCOLINI, A. *et al.* Paired helical filaments of inclusion-body myositis muscle contain RNA and survival motor neuron protein. *The American journal of pathology*, v. 156, n. 4, p. 1151–1155, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10751338/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BRZUSTOWICZ, L. M. *et al.* Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q1 1.2–13.3. *Nature* 1990 344:6266, v. 344, n. 6266, p. 540–541, 1990. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/344540a0>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

BURNETT, Barrington G.; CRAWFORD, Thomas O.; SUMNER, Charlotte J. Emerging treatment options for spinal muscular atrophy. *Current treatment options in neurology*, v. 11, n. 2, p. 90–101, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210911/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CADTH. *CADTH Drug Reimbursement Review - Pharmacoeconomic Report - Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)*. . [S.l: s.n.], 2021a.

CADTH. Reimbursement Recommendation - Nusinersen (Spinraza). *Canadian Journal of Health Technologies*, v. 2, n. 8, p. 1–18, 2022.

CADTH. Reimbursement Recommendation - Risdiplam (Evrysdi). *Canadian Journal of Health Technologies*, v. 1, n. 8, p. 1–15, 2021b.

CALUCHO, Maite *et al.* Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*, v. 28, n. 3, p. 208–215, jun. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433793/>>.

CARRÉ, Amanda; EMPEY, Candice. Review of Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Prenatal and Pediatric Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*, v. 25, n. 1, p. 32–43, 1 fev. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250347/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CATANHEIDE, Izamara Damasceno; LISBOA, Erick Soares; DE SOUZA, Luis Eugenio Portela Fernandes. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 26, n. 4, p. 1335–1356, 1 out. 2016. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/physis/a/WLkY6PMnhWf9gJk86BmndHf/?lang=pt>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

CECH, Donna; BIEDRY, Nancy L. Commentary on “Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)”. *Pediatric physical therapy: the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*, v. 23, n. 4, p. 327, dez. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090069/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CHAYTOW, Helena *et al.* The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, v. 75, n. 21, p. 3877, 1 nov. 2018. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6182345/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

CHIEFFI, Ana Luiza; BARATA, Rita Barradas. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, n. 8, p. 1839–1849, 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/btPynPdQLS3LzjgyLmRMGhR/?lang=pt>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

CHONG, Li Chuin *et al.* Drug discovery of spinal muscular atrophy (Sma) in computational perspective: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 16, jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445667/>>.

CLINICAL TRIALS. *NCT01703988 | An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01703988>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CLINICAL TRIALS. *NCT01839656 | A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) | ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01839656>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CLINICAL TRIALS. *NCT02052791 | An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10*

(NCT01780246) | *ClinicalTrials.gov.* Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02052791>>. Acesso em: 22 jul. 2024a.

CLINICAL TRIALS. *NCT02193074 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov.* Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02193074>>. Acesso em: 22 jul. 2024b.

CLINICAL TRIALS. *NCT02292537 | A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) | ClinicalTrials.gov.* Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02292537>>. Acesso em: 22 jul. 2024c.

CLINICAL TRIALS. *NCT02462759 | A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). | ClinicalTrials.gov.* Disponível em:
<<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02462759>>. Acesso em: 22 jul. 2024a.

CLINICAL TRIALS. *NCT02594124 | A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies | ClinicalTrials.gov.* Disponível em:
<<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02594124>>. Acesso em: 22 jul. 2024b.

CLINICAL TRIALS. *NCT02908685 | A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants | ClinicalTrials.gov.* Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02908685>>. Acesso em: 22 jul. 2024a.

CLINICAL TRIALS. *NCT02913482 | Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov.* Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02913482>>. Acesso em: 22 jul. 2024b.

CLINICAL TRIALS. *NCT03032172 | A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov.* Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03032172>>. Acesso em: 22 jul. 2024a.

CLINICAL TRIALS. *NCT03306277 | Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 | ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03306277>>. Acesso em: 22 jul. 2024b.

CLINICAL TRIALS. *NCT03461289 | Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 | ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461289>>. Acesso em: 22 jul. 2024a.

CLINICAL TRIALS. *NCT03505099 | Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparovect-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 | ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099>>. Acesso em: 22 jul. 2024b.

CLINICAL TRIALS. *NCT03779334 | A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03779334>>. Acesso em: 22 jul. 2024c.

CMED. *CMED - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

CONITEC. *Diretrizes Metodológicas - avaliação de desempenho de tecnologias em saúde — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC*. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz_adts_final_isbn.pdf/view?utm_source=chatgpt.com>. Acesso em: 14 jul. 2025a.

CONITEC. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1*. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2019/outubro/ms-publica-pcdt-de-atrofia-muscular-espinhal-5q-tipo-1>>. Acesso em: 13 out. 2025a.

CONITEC. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2*. 20 mar. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/a/atrofia-muscular-espinhal-5q-tipos-1-e-2/view>>. Acesso em: 13 out. 2025.

CONITEC. *Relatório de Monitoramento de Tecnologias - Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1*. . [S.l: s.n.], 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230510_Relatorio_de_monitoramento_ame_final1.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2024.

CONITEC. *Relatório de recomendação - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Atrofia muscular espinhal 5q tipos I e II*. . [S.l: s.n.], ago. 2022a. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>.

CONITEC. *Relatório de recomendação n° 499 - Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q*. . [S.l: s.n.], 2019b. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>.

CONITEC. *Relatório de recomendação n° 595 - Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio)*. . [S.l: s.n.], 2021. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>.

CONITEC. *Relatório de recomendação n° 709 - Risdiplam para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I*. p. 1–73, 2022b.

CONITEC. *Relatório de recomendação n° 710 - Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III*. . [S.l: s.n.], 2022c. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>.

CONITEC. *Relatório de recomendação n° 793 - Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)*. . [S.l: s.n.], 2022d. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>.

CUSTER, Sara K.; ANDROPHY, Elliot J. Autophagy dysregulation in cell culture and animals models of spinal muscular atrophy. *Molecular and Cellular Neuroscience*, v. 61, p. 133–140, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24983518/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

DAY, John W *et al*. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 4, p. 284–293, jun. 2021.

DE HOLANDA MENDONÇA, Rodrigo; MATSUI, Ciro; POLIDO, Graziela Jorge; SERAFIM SILVA, André Macedo; *et al.* Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurology. Genetics*, v. 6, n. 5, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062891/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

DE HOLANDA MENDONÇA, Rodrigo; MATSUI, Ciro; POLIDO, Graziela Jorge; SILVA, André Macedo Serafim; *et al.* Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurology: Genetics*, v. 6, n. 5, p. e505, 2020. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7524579/>>.

DE OLIVEIRA, Gustavo Laine Araújo *et al.* Incorporated antivirals for chronic hepatitis b in Brazil: A cost-effectiveness analysis. *Revista de Saude Publica*, v. 47, n. 4, p. 769–780, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346678/>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

DE REZENDE PINTO, Wladimir Bocca Vieira *et al.* Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 79, n. 10, p. 912–923, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706022/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

DE SANCTIS, Roberto *et al.* Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders: NMD*, v. 26, n. 11, p. 754–759, 1 nov. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769560/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

DE SOUZA, Aracele Maria *et al.* A systematic scoping review of the genetic ancestry of the brazilian population. *Genetics and Molecular Biology*, v. 42, n. 3, p. 495–508, jun. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188926/>>.

DIMITRIADI, Maria *et al.* Decreased function of survival motor neuron protein impairs endocytic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 113, n. 30, p. E4377-4386, 26 jul. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402754/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

DINIZ, Debora; MEDEIROS, Marcelo; SCHWARTZ, Ida Vanessa D. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, n. 3, p. 479–489, mar.

2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/pW8HJrxf8xyqwcmbLcLj4NN/>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

DOS SANTOS-LOPES, Simone Silva *et al.* Demographic, clinical, and ancestry characterization of a large cluster of mucopolysaccharidosis IV A in the Brazilian Northeast region. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 185, n. 10, p. 2929–2940, 1 out. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34076347/>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

DOU. LEI Nº 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021 - LEI Nº 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021 - DOU - *Imprensa Nacional*. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.154-de-26-de-maio-de-2021-322209993>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

EMMADY, Prabhu D.; BODLE, Jeffrey. Werdnig-Hoffmann Disease. *NCBI Bookshelf*, p. 1–5, 29 maio 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558933/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

FAROOQ, Faraz Tariq *et al.* Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Background, Molecular Mechanism and Development of Therapeutics. *Neurodegenerative Diseases*, 15 maio 2013. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/chapters/44574>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

FELDKÖTTER, Markus *et al.* Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American journal of human genetics*, v. 70, n. 2, p. 358–368, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11791208/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

FENG, Yanming *et al.* The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 19, n. 8, p. 936–944, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125085/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

FINKEL, Richard *et al.* 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD*, v. 25, n. 7, p. 593–602, 1 jul. 2015.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045156/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

FINDEL, Richard S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*, v. 377, n. 18, p. 1723–1732, 2 nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091570/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

FLOWER, Darren. Drug Discovery: Today and Tomorrow. *Bioinformatics*, v. 16, n. 1, p. 1–3, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025152/>>.

FULLER, Heidi R. *et al.* Spinal muscular atrophy patient iPSC-derived motor neurons have reduced expression of proteins important in neuronal development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 9, n. JAN2016, 11 jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793058/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

GARCERA, A. *et al.* Survival motor neuron protein reduction deregulates autophagy in spinal cord motoneurons in vitro. *Cell Death & Disease*, v. 4, n. 6, p. e686, 2013. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3702296/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

GENOTYPING. *Conheça a atrofia muscular espinhal, doença genética e hereditária - Genotyping Diagnósticos Genéticos*. Disponível em: <<https://genotyping.com.br/conheca-a-atrofia-muscular-espinhal-doenca-genetica-e-hereditaria/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

GIAO ANTUNES, NT *et al.* High-Cost Oncology Drugs in Brazil and Mexico: Access Differences Between the Public and Private Settings. *Value in Health*, v. 20, n. 9, p. A879, 1 out. 2017. Disponível em: <<https://www.valueinhealthjournal.com/action/showFullText?pii=S1098301517329352>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

GIORGIA, Querin; GOMEZ GARCIA DE LA BANDA, Marta; SMERIGLIO, Piera. Role of circulating biomarkers in spinal muscular atrophy: insights from a new treatment era. *Frontiers in Neurology*, v. 14, 2023. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC10679720/](https://pmc/articles/PMC10679720/)>. Acesso em: 22 jul. 2024.

GIUGLIANI, Roberto *et al.* Mucopolysaccharidosis VII in Brazil: natural history and clinical findings. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 16, n. 1, 1 dez. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34022924/>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

GLANZMAN, A. M. *et al.* The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*, v. 20, n. 3, p. 155, mar. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071446/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

GLANZMAN, Allan M. *et al.* Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric physical therapy: the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*, v. 23, n. 4, p. 322–326, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090068/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

GLOCK, Caspar; HEUMÜLLER, Maximilian; SCHUMAN, Erin M. mRNA transport & local translation in neurons. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 45, p. 169–177, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28633045/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

GOMES, Vanessa Santana; AMADOR, Tânia Alves. Estudos publicados em periódicos indexados sobre decisões judiciais para acesso a medicamentos no Brasil: Uma revisão sistemática. *Cadernos de Saude Publica*, v. 31, n. 3, p. 1–12, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859713/>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

GROEN, Ewout J.N.; TALBOT, Kevin; GILLINGWATER, Thomas H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 4, p. 214–224, 1 abr. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422644/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

GUERRA-JÚNIOR, Augusto Afonso *et al.* HEALTH TECHNOLOGY PERFORMANCE ASSESSMENT: REAL-WORLD EVIDENCE FOR PUBLIC HEALTHCARE SUSTAINABILITY. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 33, n. 2, p. 279–287, 2017. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-technology-assessment-in-health-care/article/abs/health-technology-performance-assessment->

realworld-evidence-for-public-healthcare-

sustainability/435DA3D06BB2A02C002693FA34538F34>. Acesso em: 14 jul. 2025.

HAAKER, Gerrit; FUJAK, Albert. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *The application of clinical genetics*, v. 6, n. 11, p. 113–120, 13 nov. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399883/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

HJARTARSON, Helgi Thor; NATHORST-BÖÖS, Kristofer; SEJERSEN, Thomas. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug design, development and therapy*, v. 16, p. 1865–1883, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35734367/>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

HOOLACHAN, Joseph M; SUTTON, Emma R; BOWERMAN, Melissa. Teaching an old drug new tricks: repositioning strategies for spinal muscular atrophy. *Future Neurology*, v. 14, n. 3, 2019.

HSIEH-LI, Hsiu Mei *et al.* A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nature Genetics*, v. 24, n. 1, p. 66–70, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615130/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

HULLY, Marie *et al.* Palliative Care in SMA Type 1: A Prospective Multicenter French Study Based on Parents' Reports. *Frontiers in Pediatrics*, v. 8, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133329/>>.

HYUN, Sung Eun *et al.* Early Neurodevelopmental Assessments of Neonates Discharged From the Neonatal Intensive Care Unit: A Physiatrist's Perspective. *Annals of rehabilitation medicine*, v. 47, n. 3, p. 147–161, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37403312/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

IBGE. *Cor ou raça | Educa | Jovens - IBGE*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html>>. , 2022

IRIART, Jorge Alberto Bernstein *et al.* Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 10, p. 3637–3650, 26 set. 2019. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/csc/a/vgJYDtBJhpBBzj44Sz76btG/>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

KASVI. *PCR em Tempo Real (qPCR): Aplicação no diagnóstico de Doenças*. Disponível em: <<https://kasvi.com.br/pcr-em-tempo-real-qpcr-diagnostico-doencas/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

KOLB, Stephen J.; KISSEL, John T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*, v. 33, n. 4, p. 831–846, 1 nov. 2015. Acesso em: 22 jul. 2024.

KULKARNI, V S *et al.* Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, v. 49, n. 2, p. 157–166, jun. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36852389/>>.

LALLY, Cathy *et al.* Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 12, n. 1, p. 175, jun. 2017. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5704427/>>.

LE, Thanh T. *et al.* SMN Δ 7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length SMN. *Human Molecular Genetics*, v. 14, n. 6, p. 845–857, 15 mar. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703193/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

LI, Wenjing *et al.* Real-world analysis of the efficacy and safety of nusinersen in pediatric patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 20, n. 1, p. 1–10, 1 dez. 2025. Disponível em: <<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-025-03603-9>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

LOPES, Luciana De Melo Nunes *et al.* (Un)Equitable distribution of health resources and the judicialization of healthcare: 10 years of experience in Brazil. *International Journal for Equity in Health*, v. 18, n. 1, p. 10, 3 jun. 2019. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6545719/>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

LORSON, Christian L. *et al.* A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 96, n. 11, p. 6307–6311, 25 maio 1999.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10339583/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

LORSON, Christian L.; ANDROPHY, Elliot J. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Human Molecular Genetics*, v. 9, n. 2, p. 259–265, 22 jan. 2000. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/hmg/9.2.259>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MACHADO, Marina Amaral de Avila *et al.* Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Revista de Saude Publica*, v. 45, n. 3, p. 590–598, jun. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445458/>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

MAIN, Marion *et al.* The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: A scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 7, n. 4, p. 155–159, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12865054/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MATHIS, Stéphane *et al.* The various forms of hereditary motor neuron disorders and their historical descriptions. *Journal of Neurology*, v. 271, n. 7, p. 3978–3990, 1 jul. 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-024-12462-6>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MCANDREW, P. E. *et al.* Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *American journal of human genetics*, v. 60, n. 6, p. 1411–1422, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9199562/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MENDUTI, Giovanna *et al.* Drug Screening and Drug Repositioning as Promising Therapeutic Approaches for Spinal Muscular Atrophy Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281605/>>.

MERCURI, Eugenio; FINKEL, Richard S.; *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders: NMD*, v. 28, n. 2, p. 103–115, 1 fev.

2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290580/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MERCURI, Eugenio; DARRAS, Basil T.; *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 7, p. 625–635, 15 fev. 2018. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1710504>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

MERCURI, Eugenio *et al.* Spinal muscular atrophy. *Nature reviews. Disease primers*, v. 8, n. 1, 1 dez. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927425/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF — Ministério da Saúde*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/ceaf>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT — Ministério da Saúde*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MONANI, Umrao R. *et al.* A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Human molecular genetics*, v. 8, n. 7, p. 1177–1183, 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10369862/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MONANI, Umrao R. *et al.* The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn(-/-)* mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics*, v. 9, n. 3, p. 333–339, 12 fev. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10655541/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

MOOSA, A.; DUBOWITZ, V. Spinal muscular atrophy in childhood. Two clues to clinical diagnosis. *Archives of disease in childhood*, v. 48, n. 5, p. 386–388, 1973. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4703068/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MORRISON, Karen E. Advances in SMA research: Review of gene deletions. *Neuromuscular Disorders*, v. 6, n. 6, p. 397–408, dez. 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9027847/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MOTTA-SANTOS, André *et al.* Cost-Effectiveness of Technologies for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review of Economic Studies. *Value in Health Regional Issues*, v. 42, p. 100985, 1 jul. 2024. Disponível em: <<http://www.valuehealthregionalissues.com/article/S2212109924000153/fulltext>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

NCT05089656. *NCT05089656 | Efficacy and Safety of Intrathecal OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) | ClinicalTrials.gov.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089656?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C\(SMA%5C\)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=2&rank=16](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089656?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C(SMA%5C)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=2&rank=16)>. , 2025

NCT05337553. *NCT05337553 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taldefgrobep Alfa in Participants With Spinal Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT05337553?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C\(SMA%5C\)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=3&rank=22](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05337553?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C(SMA%5C)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=3&rank=22)>. , 2023

NCT06862596. *NCT06862596 | Clinical Trial of Mexiletine Hydrochloride for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy | ClinicalTrials.gov.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT06862596?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C\(SMA%5C\)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=3&rank=25](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06862596?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C(SMA%5C)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=3&rank=25)>. , 2025

NCT06971094. *NCT06971094 | Safety and Efficacy Evaluation of GC101 Gene Therapy Via Intrathecal (IT) Injection in the Treatment of Patients With Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Phase III | ClinicalTrials.gov.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/study/NCT06971094?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C\(SMA%5C\)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=1&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06971094?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy%20%5C(SMA%5C)&aggFilters=phase:3,studyType:int&viewType=Card&page=1&rank=1)>. , [S.d.]

NELSON, Leslie *et al.* The gross motor function measure is a valid and sensitive outcome measure for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, v. 16, n. 6, p. 374–380, jun. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632361/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

NICE. *Nusinersen for treating spinal muscular atrophy (TA588)*. . [S.l: s.n.], 2019. Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/ta588>.

NICE. *Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy (HST15)*. . [S.l: s.n.], 2021a. Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/hst15>.

NICE. *Risdiplam for treating spinal muscular atrophy (TA755)*. . [S.l: s.n.], 2021b. Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/ta755>.

NISHIO, Hisahide *et al.* Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 15, 1 ago. 2023. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC10418635/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36118635/)>. Acesso em: 22 jul. 2024.

NOVARTIS. *Zolgensma*® (*onasemnogeno abeparvoveque*) - *Bula profissional*. . [S.l: s.n.], 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Zolgensma>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

O'BRIEN, Katie *et al.* Nutrition outcomes of disease modifying therapies in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Muscle & Nerve*, v. 70, n. 5, p. 890–902, jun. 2024. Disponível em: <[doi/pdf/10.1002/mus.28224](https://doi.org/10.1002/mus.28224)>.

ODENWALD, Birgit *et al.* Is Our Newborn Screening Working Well? A Literature Review of Quality Requirements for Newborn Blood Spot Screening (NBS) Infrastructure and Procedures. *International Journal of Neonatal Screening*, v. 9, n. 3, jun. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37489488/>>.

OGINO, Shuji; WILSON, Robert B.; GOLD, Bert. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European journal of human genetics : EJHG*, v. 12, n. 12, p. 1015–1023, dez. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470363/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

O'HAGEN, Jessica M. *et al.* An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders : NMD*, v. 17, n. 9–10, p. 693–697, out. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17658255/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PATON, D. M. Onasemnogene Apeparvovec. *Drugs of the Future*, v. 4, n. 8, p. 625–633, 20 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564658/>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

PEARN, J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *Journal of Medical Genetics*, v. 15, n. 6, p. 409, 1978. Disponível em: </pmc/articles/PMC1013753/?report=abstract>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PERA, Maria C. *et al.* Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC neurology*, v. 17, n. 1, 23 fev. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231823/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PEREIRA, Lara C. *et al.* Challenges in the Regulation of High-Cost Treatments—An Overview From Brazil. *Value in Health Regional Issues*, v. 20, p. 191–195, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://www.valuehealthregionalissues.com/action/showFullText?pii=S2212109919300925>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

PIEPERS, S. *et al.* A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *Journal of Neurology*, v. 255, n. 9, p. 1400–1404, 30 set. 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-008-0929-0>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PIERZCHLEWICZ, Katarzyna *et al.* Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurology Open*, v. 8, p. 2329048X2110087, 1 jan. 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC8107939/>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PIRAS, Antonio *et al.* Inhibition of autophagy delays motoneuron degeneration and extends lifespan in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Cell Death and Disease*, v. 8, n. 12, 1 dez. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259166/>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

POLETTI, Angelo; FISCHBECK, Kenneth H. Combinatorial treatment for spinal muscular atrophy: An Editorial for ‘Combined treatment with the histone deacetylase inhibitor LBH589 and a splice-switch antisense oligonucleotide enhances SMN2 splicing and SMN expression in Spinal Muscular Atrophy cells’ on page 264. *Journal*

of *Neurochemistry*, v. 153, n. 2, p. 146–149, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056234/>>.

PRIOR, Thomas W. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 10, n. 11, p. 840–842, nov. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941424/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PRIOR, Thomas W; LEACH, Meganne E; FINANGER, Erika. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*, p. 1–30, 3 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

PRIOR, Thomas W; LEACH, Meganne E; FINANGER, Erika L. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*, p. 1–30, jun. 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>>.

RAMDAS, Sithara; SERVAIS, Laurent. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 21, n. 3, p. 307–315, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973611/>>.

RATNI, Hasane; SCALCO, Renata S.; STEPHAN, Alexander H. Risdiplam, the First Approved Small Molecule Splicing Modifier Drug as a Blueprint for Future Transformative Medicines. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 12, n. 6, p. 874, 6 jun. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358201486/>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

ROCHE. *Evrysdi*® (*risdiplam*) - *Bula profissional*. [S.l: s.n.], 2023. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=EVRYSDI>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

RODRIGUEZ-MUELA, Natalia *et al*. Single-Cell Analysis of SMN Reveals Its Broader Role in Neuromuscular Disease. *Cell Reports*, v. 18, n. 6, p. 1484–1498, 7 fev. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178525/>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

ROMEO, Domenico M. *et al*. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. *Developmental medicine and child neurology*, v. 58, n. 3, p. 240–245, 1 mar. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306473/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

RUDNIK-SCHÖNEBORN, S. *et al.* Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clinical genetics*, v. 76, n. 2, p. 168–178, ago. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19780763/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SANTOS, Silvana *et al.* Inbreeding levels in Northeast Brazil: Strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genetics and Molecular Biology*, v. 33, n. 2, p. 220–223, 2010. Acesso em: 23 jul. 2024.

SCHRANK, Bertold *et al.* Inactivation of the survival motor neuron gene, a candidate gene for human spinal muscular atrophy, leads to massive cell death in early mouse embryos. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 94, n. 18, p. 9920–9925, 2 set. 1997. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.94.18.9920>>. Acesso em: 9 jun. 2025.

SCHWARTZ, Oliver *et al.* Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA pediatrics*, v. 178, n. 6, p. 540–547, 3 jun. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38587854/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SERRA-JUHE, Clara; TIZZANO, Eduardo F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *European journal of human genetics : EJHG*, v. 27, n. 12, p. 1774–1782, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053787/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SHABABI, Monir; LORSON, Christian L.; RUDNIK-SCHÖNEBORN, Sabine S. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *Journal of Anatomy*, v. 224, n. 1, p. 15, jan. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711111/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SINGH, Ravindra N. *et al.* Diverse role of Survival Motor Neuron Protein. *Biochimica et biophysica acta*, v. 1860, n. 3, p. 299, 1 mar. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SOARES, Vera M. *et al.* Refinement of the spinal muscular atrophy locus to the interval between D5S435 and MAP1B. *Genomics*, v. 15, n. 2, p. 365–371, 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8449502/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SPIRO, Alfred J. Minipolymyoclonus: A neglected sign in childhood spinal muscular atrophy. *Neurology*, v. 20, n. 11, p. 1124–1126, 1970. Acesso em: 22 jul. 2024.

SRIVASTAVA, Gaurava; SRIVASTAVA, Preeti. Spinal muscular atrophy – a revisit of the diagnosis and treatment modalities. *International Journal of Neuroscience*, v. 129, n. 11, p. 1103–1118, 2 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00207454.2019.1635128>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

SUN, Jianli; HARRINGTON, Melissa A.; PORTER, Ben. Sex Difference in Spinal Muscular Atrophy Patients – are Males More Vulnerable? *Journal of Neuromuscular Diseases*, v. 10, n. 5, p. 847, 8 set. 2023. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10578261/>>. Acesso em: 16 jun. 2025.

TALBOT, K.; TIZZANO, E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene therapy*, v. 24, n. 9, p. 529–533, 1 set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644430/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

THERMOFISHER. *Real-Time PCR: Understanding Ct | Thermo Fisher Scientific - BR*. Disponível em: <<https://www.thermofisher.com/br/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/real-time-pcr-understanding-ct.html>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

THOMPSON, Terri G. *et al.* High resolution physical map of the region surrounding the spinal muscular atrophy gene. *Human molecular genetics*, v. 2, n. 8, p. 1169–1176, ago. 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401498/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

TORRI, Francesca *et al.* Beyond Motor Neurons in Spinal Muscular Atrophy: A Focus on Neuromuscular Junction. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 13, 1 jul. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/46112424/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

USTAD, Tordis *et al.* Test-retest reliability of the Test of Infant Motor Performance Screening Items in infants at risk for impaired functional motor performance. *Early human development*, v. 93, p. 43–46, 1 fev. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780152/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

VARGAS-PELÁEZ, Claudia Marcela *et al.* Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines - A scoping study. *Social Science and Medicine*, v.

121, p. 48–55, 1 nov. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25306409/>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

VERHAART, Ingrid E.C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 12, n. 1, 4 jul. 2017. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC5496354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704158/)>. Acesso em: 22 jul. 2024.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. Direito à saúde no Brasil : seus contornos, judicialização e a necessidade da macrojustiça. <http://www.ipea.gov.br>, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/9714>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. Judicialização e direito à saúde no Brasil: uma trajetória de encontros e desencontros. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, n. 1, p. 1, 20 fev. 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/VJQ34GLNDB49xYVrGVKgdVDF/?lang=pt>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

VIEIRA, Fabiola Sulpino; ZUCCHI, Paola. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 41, n. 2, p. 214–222, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/DdFrCJXWq5kg3934MPp3kNB/?lang=pt>>. Acesso em: 11 jun. 2025.

VIVO, Darryl C De *et al.* Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*, v. 29, n. 11, p. 842–856, jun. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704158/>>.

VON GONTARD, A. *et al.* Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, v. 12, n. 2, p. 130–136, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11738354/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

WADMAN, Renske I. *et al.* Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 1, n. 1, 6 jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006461/>>. Acesso em: 13 out. 2025.

WANG, Ching H *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology*, v. 22, n. 8, p. 1027–1049, jun. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761659/>>.

WIRTH, B. *et al.* Prenatal prediction in families with autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy (5q11.2-q13.3): molecular genetics and clinical experience in 109 cases. *Prenatal diagnosis*, v. 15, n. 5, p. 407–417, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7644431/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

WIRTH, Brunhilde *et al.* Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Human genetics*, v. 119, n. 4, p. 422–428, maio 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16508748/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

YEO, Crystal Jing Jing *et al.* Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *Journal of neuromuscular diseases*, v. 7, n. 3, p. 257–268, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333595/>>. Acesso em: 13 out. 2025.

YOON, Jin A. *et al.* Improvement in functional motor scores in patients with non-ambulatory spinal muscle atrophy during Nusinersen treatment in South Korea: a single center study. *BMC Neurology*, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC11188501/](https://pmc/articles/PMC11188501/)>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ZANOTELI, Edmar *et al.* January: Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 82, n. 1, p. 1, 2024. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC10843933/](https://pmc/articles/PMC10843933/)>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ZERRES, Klaus *et al.* A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 146, n. 1, p. 67–72, 27 fev. 1997. Disponível em: <<http://www.jns-journal.com/article/S0022510X96002845/fulltext>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ZERRES, Klaus; DAVIES, Kay E. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: Recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, v. 9, n. 4, p. 272–278, 1 jun.

1999. Disponível em: <<http://www.nmd-journal.com/article/S0960896699000164/fulltext>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ZERRES, Klaus; SCHÖNEBORN, Sabine Rudnik. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Archives of neurology*, v. 52, n. 5, p. 518–523, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7733848/>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

ANEXOS

Anexo 1 – Questionário de avaliação clínica de pacientes com AME 5q tipos I e II disponibilizado no PCDT

Formulário específico – Atrofia muscular espinhal (AME)

Primeira solicitação de nusinersena/início de tratamento

1- Nome do paciente: _____

2- História clínica e evolução da doença (descrever os sintomas e data de início dos mesmos; diagnóstico e evolução da doença; histórico familiar da doença, se for o caso):

3- Indique o subtipo de AME 5q do paciente:

- AME TIPO IA OU 0
- AME TIPO IB OU IC
- AME TIPO II
- AME TIPO III
- AME TIPO IV

4- Função respiratória:

Uso de ventilação mecânica nos três meses de acompanhamento (pode assinalar mais de uma opção):

- Não
- Sim, ventilação não invasiva, por ___ horas/dia durante ___ dias
- Sim, ventilação invasiva, por ___ horas/dia durante ___ dias

Satuação de O₂ ___%

5- Cuidado nutricional:

Via de alimentação majoritária nos três meses de acompanhamento:

- Oral
- Nutrição enteral por tubo (nasoentérica, nasogástrica, entre outras)
- Ostomias

Consistência de dieta majoritária nos três meses de acompanhamento:

- Sólido
- Pastoso
- Líquido

• Medidas antropométricas:

Idade: ___ meses

Peso: ___ kg

Estatura: ___ cm

Perímetro cefálico: ___ cm

Perímetro branquial: ___ cm

Perímetro torácico: ___ cm

- Estados nutricionais

Escore Z (Organização Mundial da Saúde):

Peso por idade: ____

Altura por idade: ____

Índice de Massa Corporal: ____

6- Função motora:

Resultado escala HINE-2: ____ pontos

Resultado escala CHOP-INTEND: ____ pontos

7- Indique se o paciente apresenta alguma(s) das condições abaixo:

História de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal e medicamento ou circulação do líquido cefalorraquidiano.

SIM

NÃO

Presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado.

SIM

NÃO

8- Situação vacinal de acordo com o calendário vacinal vigente no SUS?

SIM

NÃO

9- Outras informações pertinentes:

10-Assumo integral responsabilidade pela veracidade das informações prestadas.

Data de preenchimento: ____/____/____

Assinatura e carimbo (médico): _____