



Evolução motora de duas crianças com Atrofia Muscular Espinhal Tipo I tratadas com terapia genética

Motor evolution of two children with Spinal Muscular Atrophy Type I treated with gene therapy

Evolución motora de dos niños con Atrofia Muscular Espinal Tipo 1 tratados con terapia de genes

Jorge Lopes Rodrigues Neto¹, Milena Brioso Silva de Oliveira, Jeicyanne Holanda de Vasconcelos¹, Jaíssa de Nazaré da Silva Andrade¹, Beatriz Amaral Cavalcante¹, Tâmara Furtado da Silva¹, Ara Rubia Costa Gonçalves¹, Natália Albim Linhares¹, Denise da Silva Pinto¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a evolução da função motora de crianças com Atrofia Muscular Espinhal Tipo I, após infusão medicamentosa com o fármaco Zolgensma. **Detalhamentos dos casos:** Trata-se de um estudo de 2 pacientes, sendo avaliada a função motora com a escala Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders antes da medicação e após 2 e 6 meses. Os pacientes tinham em média $2,4 \pm 1,69$ anos, apresentavam hipotonia de membros inferiores e superiores, dificuldade no controle cervical e nos movimentos de rolar e sentar. **Considerações finais:** Este estudo demonstrou que pacientes com atrofia muscular espinhal tipo I, mesmo com baixa sobrevida segundo a literatura, obtiveram ganhos na escala Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders e a aquisição de marcos motores. Entretanto, o estudo é limitado pela seleção amostral intencional dos pacientes e devido ao curto prazo de avaliação, sendo necessário trabalhos que monitorem os resultados ao longo prazo.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal, Terapia genética, Habilidades motoras.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the evolution of motor function in children with Spinal Muscular Atrophy Type I, after drug infusion with the drug Zolgensma. **Case details:** This is a study of 2 patients, with motor function being assessed with the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders scale before medication and after 2 and 6 months. The patients were on average 2.4 ± 1.69 years old, had hypotonia of the lower and upper limbs, difficulty in cervical control and in rolling and sitting movements. **Final considerations:** This study demonstrated that patients with muscular atrophy spinal type 1, even with low survival rates according to the literature, achieved gains on the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders scale and the acquisition of motor milestones. However, the study is limited by the intentional sample selection of patients and due to the short evaluation period, requiring work to monitor long-term results.

Keywords: Muscular Atrophy Spinal, Genetic therapy, Motor skills.

¹ Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém - PA.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la evolución de la función motora en niños con Atrofia Muscular Espinal Tipo I, luego de la infusión del fármaco Zolgensma. **Detalles del casos:** Se trata de un estudio de 2 pacientes, evaluándose la función motora con la escala Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders antes de la medicación y después de 2 y 6 meses. Los pacientes tenían en promedio $2,4 \pm 1,69$ años, hipotonía de miembros inferiores y superiores, dificultad en el control cervical y en los movimientos de rodar y sentarse. **Consideraciones finales:** Este estudio demostró que los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, incluso con bajas tasas de supervivencia según la literatura, lograron ganancias en la escala Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders y la adquisición de hitos motores. Sin embargo, el estudio está limitado por la selección intencional de la muestra de pacientes y por el corto período de evaluación, lo que requiere trabajar para monitorear los resultados a largo plazo.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal, Terapia genética, Habilidad motora.

INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença degenerativa autossômica recessiva, definida pelo acometimento dos neurônios motores localizados no corno anterior da medula espinhal. A AME atinge aproximadamente 1 em cada 7500 a 10.000 nascidos vivos, sendo considerada uma das patologias com maior número de óbito infantil (CORATTI G, et al., 2021). De acordo com os dados do Sistema de Informação Hospitalares do SUS (SIH/SUS) referentes ao período de 2022 no Brasil, foram registrados 1.865 óbitos por residência segundo Região/Unidade da Federação na categoria G12 (Atrofia muscular espinhal e síndromes correlatas).

Essa doença decorre de deleção do éxon 7 do gene de Sobrevivência do Neurônio Motor 1 (SMN1), afetando os níveis da proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN), resultando na diminuição de neurônios motores alfa que estão relacionados na associação dos sinais entre a medula espinhal e o músculo. Quando há disfunções de SMN1, o gene de Sobrevivência do Neurônio Motor 2 (SMN2) que é quase homólogo ao SMN1, tem ação essencial, tendo em vista que auxilia na compensação parcial da proteína SMN, produzindo cerca de 10% da proteína SMN, entretanto, não é o suficiente para suprir a função do SMN1. Ademais, o SMN2 é um importante fator de severidade da patologia, pois o seu número de cópias, podendo ser de duas a seis cópias, correlaciona-se inversamente com a gravidade da AME (BUTCHBACH MER, 2021; MENDEL JR, et al., 2021; SINGH RN e SINGH NN, 2018).

Somado a isso, devido às repercussões funcionais apresentadas nos meses iniciais de vida, tais como; a fraqueza muscular proximal e atrofia nos músculos, a classificação da AME é fundamentada na idade de início dos sintomas e nos marcos motores apresentados durante a avaliação. Dessa forma, a classificação da AME relaciona-se com a modificação fenotípica e pode ser dividida nos subtipos de 0 a 4 (NISHIO H, et al., 2023; THURSINA SC, et al., 2022).

A AME Tipo 0, também conhecida na literatura como AME congênita, é considerada a forma mais grave e rara da patologia, por possuir somente uma cópia do gene SMN2 e com início na fase intrauterina. Manifesta-se durante o período pré-natal, apresentando como repercussão a redução da motilidade fetal. Após o nascimento é comum o surgimento de complicações respiratórias, como a insuficiência respiratória precoce. Além disso, há alterações cardiovasculares, hipotonia, fraqueza muscular e arreflexia. Devido a essas alterações em funções vitais para a manutenção da vida, é comum que essas crianças venham a óbito ao nascer ou nas semanas iniciais. (BRASIL, 2023; ASLESH T e YOKOTA T, 2022).

A AME Tipo I é caracterizada quando a criança não consegue manter a posição de sedestação, dificuldade em manter a cervical e hipotonia generalizada. Sendo possível identificar entre 0 a 6 meses da criança. Ademais, devido à fraqueza muscular existente, é comum ocorrer complicações respiratórias, padrão de tórax em piriforme, além de prejudicar outras funções como a deglutição, propiciando quadros de aspiração. Dessa forma, em casos de crianças que não possuam um acompanhamento adequado, principalmente respiratório,

ou que não realizam uso de medicação, a sobrevida é bem baixa, de aproximadamente dois anos (BARANELLO G, et al., 2021).

A AME Tipo II, costuma apresentar seus sintomas antes dos 18 meses de idade, as crianças possuem o marco motor de sentar independente, porém, ainda identifica-se a hipotonia, maiormente nos membros, o que dificulta a aquisição do ortostatismo e deambulação sem auxílio. Além disso, a fraqueza muscular facilita o surgimento da escoliose e prejudica o aspecto respiratório dessas crianças, sendo a causa predominante de óbitos (BURR P e REDDIVARI A, 2023).

Na AME Tipo III os sintomas surgem depois de 18 meses e os membros não são afetados de maneira proporcional. As crianças alcançam o marco de deambular, entretanto com o caráter progressivo da doença poderá ser necessário o uso de tecnologia assistiva, seja de órteses ou cadeira de rodas. Esses pacientes geralmente não possuem prejuízos na sua expectativa de vida. A AME tipo IV é considerada a forma mais branda de AME, com origem na idade adulta e é comum ocorrer o comprometimento leve dos membros inferiores. Por isso, a expectativa de vida não é afetada (RIBERO VA, et al., 2022).

Outrossim, a terapia gênica é usada para o tratamento de doenças hereditárias, trata-se de um procedimento que tem como base a utilização de genes. A terapia compreende diferentes tipos de abordagem genéticas, podendo ser de substituição, reparos ou eliminação do gene, com o objetivo de reduzir ou suprimir os sintomas decorrentes das patologias genéticas (OGBONMIDE T, et al., 2023).

Dentre as terapias utilizadas para a AME, há o onasemnogene abeparvovec, denominado habitualmente como Zolgensma, foi aprovado em 2019 como tratamento para AME, pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos. Em dezembro de 2022, o Ministério da Saúde do Brasil assinou um termo com Novartis para a inclusão do Zolgensma ao Sistema Público de Saúde (SUS) para crianças com AME tipo I. O Zolgensma é uma medicação de dose única, a qual é realizada a infusão intravenosa de um vetor adeno-associado 9 (VAA9) recombinante não replicante que perpassa a barreira hematoencefálica.

O onasemnogene abeparvovec possui uma cópia funcional do gene SMN, que juntamente com o vetor adeno-associado, propicia um transgene para a transcrição, reparando e melhorando os níveis da proteína SMN. Além de restabelecer a condição do neurônio motor (GUIMARÃES R, 2023; YANG D, et al., 2023).

Sendo assim, tendo conhecimento da definição base da Atrofia Muscular Espinhal e sobre o seu caráter progressivo, que necessita de medicações de alto custo, bem como a dificuldade para recebe-lo, este trabalho teve como objetivo avaliar a evolução da função motora de crianças com Atrofia Muscular Espinhal tipo I, após infusão medicamentosa com o fármaco Zolgensma, em um Hospital da rede pública.

DETALHAMENTOS DOS CASOS

O estudo obedeceu às Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos conforme os princípios éticos das resoluções 466/2012 e 580/2018 do Conselho Nacional de Saúde (CNS); com aprovação do Comitê de Ética sob parecer nº 5.856.148 e CAAE: 65216422.6.0000.0018 com assinatura do Termo de Compromisso para Utilização e Manuseio de Dados (TCUD) pelos pesquisadores e após aceite dos participantes da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos responsáveis legais. O trabalho ocorreu em um Hospital Universitário, referência em doenças raras no município de Belém/PA.

Após a análise dos prontuários, foi constatado que dois pacientes iriam receber a medicação Zolgensma. Assim, foram realizadas avaliações motoras com uso da escala Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) antes da aplicação da medicação Zolgensma, após 2 e 6 meses da medicação.

A CHOP-INTEND é uma escala que foi traduzida e validada no Brasil em 2023, possibilitando assim, uma versão brasileira adequada e precisa da CHOP INTEND. Tem como objetivo avaliar aspectos motores de crianças com patologias neuromusculares, especialmente com AME tipo 1, devido à dificuldade de manter a posição de sedestação. Para a aplicação da escala, a criança deve estar com a menor quantidade de roupas

possíveis, preferencialmente apenas de fraldas e não pode estar utilizando órteses ou coletes (ALVES RMR, et al., 2023).

Essa escala possui 16 itens, que contemplam movimentos de membros superiores, inferiores, rolamento e sedestação, com escore de 0 a 4 pontos para cada item, sendo 0 quando o paciente não realiza a atividade e 4 quando a atividade é executada sem compensações. Tendo um escore mínimo de 0 e máximo de 64 pontos. Escores mais altos indicam melhor habilidade e função motora (BITETTI L, et al., 2023).

A análise estatística dos dados foi realizada no software Bioestat 5.3 e do programa Microsoft Excel 2010®, sendo expostas a partir da média, mediana e desvio padrão nas variáveis contínuas. Ao todo, 2 pacientes com diagnóstico de AME tipo 1 e que realizaram infusões medicamentosas, foram incluídos para a avaliação de seus aspectos motores, sendo coletadas informações iniciais sobre o paciente e o histórico de medicações (**Tabela 1**).

As idades dos infantes no início do estudo tinham em média 2,4 anos \pm 1,69. O paciente um iniciou com fraqueza de membros inferiores e hipotonia com 5 meses, tendo apenas movimentação sem gravidade, não conseguia realizar o rolar, dificuldade de manter o controle cervical e não sentava até 1 ano de idade. Com 1,1 anos o paciente número 1 recebeu infusão com o fármaco nusinersena, recebendo 8 doses antes da infusão com o zolgensma com 3,6 anos.

Paciente dois por meio da consulta de rotina foi diagnosticado a hipotonia com 1 mês. Iniciou o tratamento nusinersena com 5 meses, sendo 4 doses de carga e 1 de manutenção e com 1,1 anos recebeu o zolgensma. Mesmo com o uso do nusinersena ainda apresentava dificuldade no controle cefálico, no movimento de rolar para ambos os lados e não sentava sem apoio.

Tabela 1 - Características dos pacientes.

Paciente	Paciente 1	Paciente 2
Gênero	M	F
Nº de cópia smn2	2	2
Idade de início dos sintomas (meses)	5	1
Tratamento com nusinersena idade (meses)	13	5
Tratamento com onasemnogene abeparvovec idade (meses)	42	13
Suporte nutricional e/ou ventilatório	Sv	Sn (sg)/sv
Suporte nutricional sn, (sonda de gastrostomia sg) , suporte ventilatório sv	-	

Fonte: Neto JLR, et al., 2024.

Após o tratamento com o fármaco Zolgensma, 2 de 2 pacientes (100%) já apresentavam controle de cervical sem auxílio, adquiriram o marco motor de rolar (100%), conseguiram sentar-se sem apoio (100%), além de elevar os membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS) contra a gravidade (100%). Além disso, desenvolveram habilidade motora de coordenação motora fina (100%), tais como; pegar objetos e manusear de uma mão para outra contra a gravidade (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Marcos motores.

Paciente	Paciente 1	Paciente 2
Controle cervical	X	X
Rolamento	X	X
Sentar sem auxílio	X	X
Controle de mmii e mmss	X	X
Coordenação motora fina	X	X

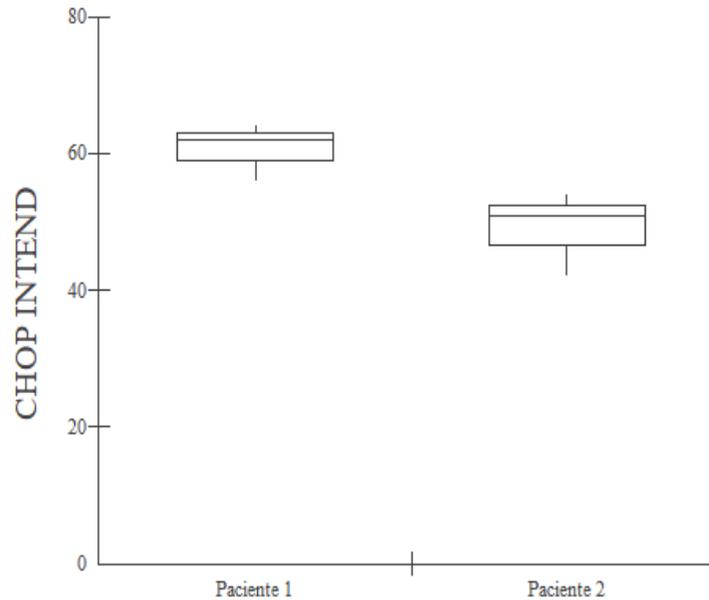
Fonte: Neto JLR, et al., 2024.

A pontuação do paciente 1 na escala CHOP INTEND antes da infusão do Zolgensma obteve escore total de 56 e a do paciente 2 foi de 42. Já a média da pontuação dos dois pacientes que foi avaliada antes da infusão do Zolgensma teve como valor de $49 \pm 9,8$. Em relação aos valores obtidos antes, após 2 meses e 6 meses da medicação, o paciente 1 apresentou como média de pontuação na CHOP INTEND o valor de 60,66

$\pm 4,1$ enquanto o paciente 2 alcançou média de $49 \pm 6,2$ (Gráfico 1). A pontuação do paciente 1 após o período de 2 e 6 meses, foi respectivamente 64 e 62 na CHOP INTEND, ao passo que, o paciente 2 atingiu o valor de 51 e 54, no intervalo de 2 e 6 meses na devida ordem (Gráfico 2).

Gráfico 1 – Média, mediana e desvio padrão.

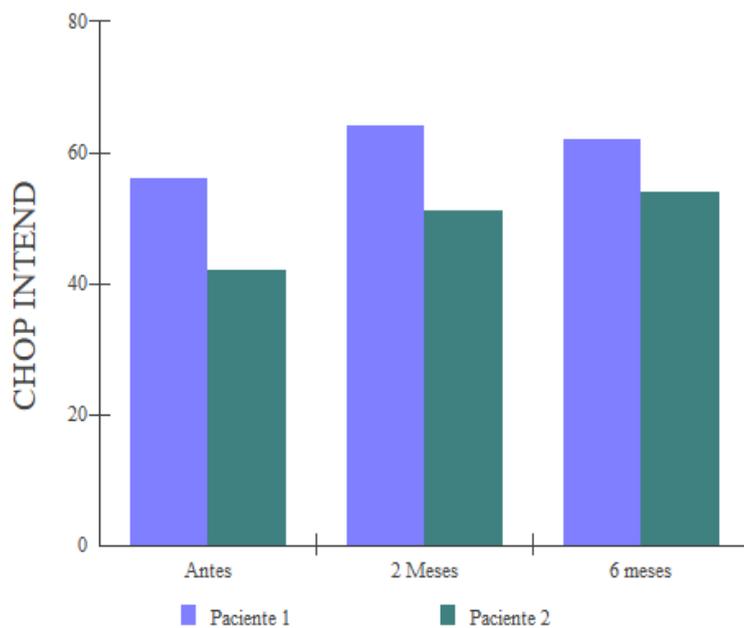
Box-plot médias



Fonte: Neto JLR, et al., 2024.

Gráfico 2 – Pontuação CHOP INTEND.

AVALIAÇÃO MOTORA



Fonte: Neto JLR, et al., 2024.

A pontuação na escala CHOP INTEND teve um aumento em 2 de 2 pacientes (100%), no intervalo de 2 meses em comparação com a avaliação pré medicação, sendo constatado que houve um acréscimo de 14%

(8) pontos para o paciente 1 e 21% (9) pontos do paciente 2 (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Aumento percentual CHOP INTEND.

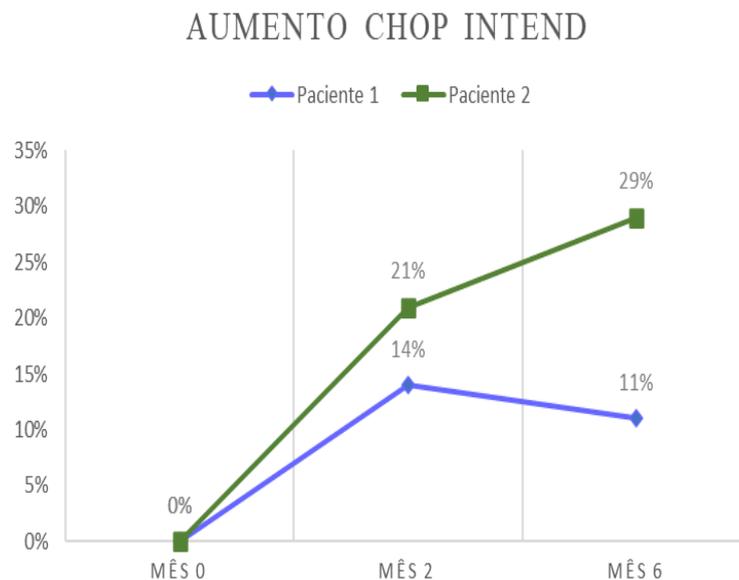
Paciente	Paciente 1	Paciente 2
2 meses	14% (8)	21% (9)
6 meses	11%(6)	29% (12)

Fonte: Neto JLR, et al., 2024.

Na avaliação após os 6 meses de tratamento com o Zolgensma, quando comparado com o valor da primeira avaliação (pré medicação), as pontuações ainda mantiveram aumentos, tendo um crescimento de 11% (6) pontos no escore total do paciente 1 e 29% (12) pontos de acréscimo no paciente 2 (**Gráfico 3 e 4**).

Entretanto, quando realizado a comparação do intervalo de 2 e 6 meses, sem levar em consideração a avaliação inicial, o paciente teve um declínio de 2 pontos do score na CHOP INTEND na avaliação dos 6 meses, representando uma redução de 3%.

Gráfico 3 – Aumento CHOP INTEND paciente 1.



Fonte: Neto JLR, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Devido ao aumento do diagnóstico precoce, em decorrência de avanços na triagem de diversas doenças raras, especialmente de AME e o fato de ter como principal característica o caráter progressivo da patologia, houve o surgimento de diferentes terapias medicamentosas para amparar e propiciar melhor qualidade de vida e funcionalidade, tais como: Nusinersena e Zolgensma.

Tendo assim, a demanda de monitoramento por meio de avaliações físicas e com uso de escalas para mensurar possíveis efeitos dos fármacos na funcionalidade e marcos motores em curto, médio e longo prazo das crianças. Os marcos motores de sentar, rolar e o controle cervical foram conquistados pelos dois pacientes, ampliando ganhos funcionais, demonstrando a eficácia da terapia medicamentosa, seja ela associada ou não com outro medicamento.

Resultados estes, que estão análogos ao do estudo de Zaidy S, et al. (2019), que após o tratamento com o Zolgensma, obtiveram como resultado que 92% dos pacientes (11 dos 12) obtiveram o marco motor de sentar sem auxílio, ficando na posição sentada por períodos que variaram de de 5 a 30 segundos, além de realizar o movimento rolar. Ademais, TORO W, et al., (2023), também demonstraram em seu trabalho uma

relação favorável para 17 crianças que realizaram somente o tratamento com o fármaco Zolgensma em comparação com o grupo de 25 infantes que não receberam o Zolgensma. Os pacientes com o uso do onasemnogene abeparvovec obtiveram melhores aquisições de marcos motores no controle cervical, chutar, sentar sem apoio e agarrar.

Em relação ao início da medicação, seja de início precoce ou tardio, Tschertter A, et al. (2022), em concordância com o que encontramos neste estudo, encontraram em seu trabalho que o efeito terapêutico da medicação teve impacto maior nos pacientes com diagnóstico de AME tipo 1, aos quais receberam tratamento antes dos 18 meses de idade. Porém, em pacientes com períodos mais longos até o início da medicação também obtiveram resultados positivos na função motora.

Referente a pontuação da avaliação com o uso da escala CHOP INTEND, houve um aumento de 8 pontos (paciente 1) e 9 pontos (paciente 2) no intervalo de 2 meses. Estas pontuações coincidem com os valores obtidos no trabalho de Lowes LP, et al. (2019), que realizaram um estudo de coorte com 12 bebês com o diagnóstico de AME tipo 1 e com duas cópias de SMN2. Os pacientes foram divididos baseados na idade de início da medicação, sendo: dosagem precoce baixa, tardia e alta. Todos os bebês com infusão do Zolgensma aumentaram sua pontuação na CHOP INTEND com uma média de 9,8 pontos no primeiro mês.

No que refere-se à pontuação total, podemos identificar que os pacientes avaliados no nosso trabalho, obtiveram valores que ultrapassam 40 na escala CHOP INTEND, demonstrando assim, efeitos positivos da medicação nas suas funções motoras. Resultados pertinentes encontrados por Mercuri E, et al. (2020), que realizaram avaliação crítica de estudos para identificar a história natural da AME tipo 1.

Foi identificado que 22 lactentes que possuíam 2 cópias de SMN2 com início de sintomas após período neonatal, apresentaram pontuações baixas na escala CHOP INTEND, além de um declínio abrupto de suas funções em geral, tendo assim, baixas taxas de sobrevida.

Baseado nos valores encontrados pelos autores do estudo, a pontuação CHOP INTEND teve bastante oscilação, entretanto, foi constatado que em pacientes com AME tipo 1 com 2 cópias de SMN2, alcançar pontuação acima de 40 pontos é considerado um evento atípico, o que poderia ser utilizado como valor de base para avaliar se um tratamento medicamentoso indicaria efeitos benéficos aos pacientes que ultrapassem a pontuação.

Em nosso estudo, na avaliação de 6 meses o paciente número um apresentou um declínio de 2 pontos no item 15 (reflexo de Landau) em relação com a avaliação do mês 2, porém, não acarretou em prejuízos funcionais ao paciente. Ademais, quando realizada a comparação com os valores basais (mês 0), ambos os pacientes alcançaram um aumento de ≥ 4 na escala CHOP INTEND, o que corrobora com o estudo de Dabbous O, et al. (2019), onde todos os pacientes tratados com o Zolgensma obtiveram um aumento ≥ 4 .

No trabalho de Anoussamy M, et al. (2020), os autores obtiveram resultados semelhantes. Avaliaram a funcionalidade no período de 12 e 24 meses em pacientes com AME tipo 2 e 3, utilizando a medida da função motora (MFM), força dos membros superiores e atividade dos membros superiores. E foi encontrado declínios significativos na pontuação dos pacientes, entretanto, em pacientes com AME tipo 1 o declínio pode ocorrer mais precocemente devido à maior gravidade da patologia.

Pode-se perceber em nosso estudo que mesmo com AME 1, patologia de caráter progressivo e baixa sobrevida, os pacientes obtiveram acréscimo na sua função motora, após a infusão do fármaco Zolgensma, sendo mensurado pela escala CHOP INTEND. Além da aquisição de marcos motores como o sentar e o rolar. O estudo apresentou como limitação o tipo de sua amostragem que foi intencional e o período de avaliação, ocorrendo em 6 meses. Então, mais estudos devem ser realizados para avaliar os resultados ao longo prazo, para ver se há a manutenção das pontuações e marcos motores.

FINANCIAMENTO

Trabalho desenvolvido com apoio do Programa PIBIC 13/2023 pela Universidade Federal do Pará por meio da PROPEP (Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação).

REFERÊNCIAS

1. ALVES RMR, et al. Brazilian version of the CHOP INTEND scale: cross-cultural adaptation and validation. Versão brasileira da escala CHOP INTEND: adaptação transcultural e validação. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2023; 81(9): 816-824.
2. AL-ZAIDY S, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric pulmonology*, 2019; 54(2): 179-185.
3. ANNOUSSAMY M, et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Annals of clinical and translational neurology*, 2021; 8(2): 59-373.
4. ASLESH T e TOSHIFUMI Y. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy." *Cells*, 2022; 11(3): 417.
5. BARANELO G, et al. Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2021; 110(6): 1435-1454.
6. BITETTI I, et al. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene therapy*, 2023; 30(7): 592-597.
7. BRASIL. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº. 6, de 15 de Maio de 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Brasília, DF. 2023.
8. BURR P e REDDIVARI AKR. Spinal Muscle Atrophy. StatPearls, StatPearls Publishing, 2023.
9. BUTCHBACH MER. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development." *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(15): 7896.
10. CORATTI G, et al. Age-related treatment effect in type II Spinal Muscular Atrophy pediatric patients treated with nusinersen. *Neuromuscul Disord*, 2021; 31(7): 596-602.
11. DABBOUS O, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in therapy*, 2019; 36(5): 1164-1176.
12. DATASUS.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. acesso em mar. 2024.
13. GUIMARÃES R. New challenges in health technology assessment (HTA): the case of Zolgensma." "Novos desafios na avaliação de tecnologias em saúde (ATS): o caso Zolgensma." *Ciencia & saude coletiva*, 2023; 28(7): 1881-1889.
14. LOWES LP, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants with SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol*, 2019; 98: 39-45.
15. MENDELL JR, et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Molecular therapy the journal of the American Society of Gene Therapy*, 2021; 29(2): 464-488.
16. MERCURI E, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet journal of rare diseases*, 2020; 15(1): 84.
17. NISHIO H, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment." *International journal of molecular sciences*, 2023; 24(15): 11939.
18. OGBONMIDE T, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). *Cureus*, 2023; 15(3): 36197.
19. RIBERO VA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Journal of comparative effectiveness research*, 2022; 11(5): 347-370.
20. SINGH RN, et al. "Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes." *Advances in neurobiology*, 2018; 20: 31-61.
21. THURSINA SC, et al. Managing pregnancy in a spinal muscular atrophy type III patient in Indonesia: a case report. *Journal of medical case reports*, 2022; 16(1): 14.
22. TORO W, et al. Patient and Caregiver Outcomes After Onasemnogene Abeparvovec Treatment: Findings from the Cure SMA 2021 Membership Survey. *Advances in therapy*, 2023; 40(12): 5315-5337.
23. TSCHERTER A, et al. Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland. *Neuromuscular disorders*, 2022; 32(5): 399-409.
24. YANG D, et al. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of paediatrics and child health*, 2023; 59(3): 431-438.