



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

ANA CARINA FALETA DE AQUINO SILVA

**ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL NO BRASIL:
Análise da mortalidade no período de 2012 a 2022**

**Lagarto-SE
2024**

ANA CARINA FALETA DE AQUINO SILVA

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL NO BRASIL:

Análise da mortalidade no período de 2012 a 2022

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina do Campus Prof. Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Emerson de S. Santos

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador – Prof. Dr. Emerson de Santana Santos

1º Examinador – Prof. Dr. Halley Ferraro Oliveira

2º Examinador – Prof. Esp. Thiago da Silva Mendes

PARECER

DEDICATÓRIA

*A família, Almira, Guilherme, meninas do apartamento 102 e ao
John Weekend, não tenho medo da morte pois
amo e sou amada.*

RESUMO

INTRODUÇÃO: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética neuromuscular progressiva com incidência estimada entre de 1: 6000 a 1:11000 nascidos vivos. Trata-se de uma condição que se dá devido a deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do neurônio motor (SMN1) localizado em 5q13. A AME possui quatro tipos clínicos, e sua severidade é determinada a partir do número de cópias do gene SMN2. **JUSTIFICATIVA:** Compreender o perfil da população que evoluiu a óbito devido a esta condição é uma estratégia importante na implantação de políticas públicas dirigidas ao enfrentamento da AME no país. **OBJETIVO:** Essa pesquisa tem como objetivo, portanto, analisar a mortalidade por AME no Brasil, segundo sexo, faixa etária e região de residência no período de 2012 a 2022. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo ecológico, longitudinal, de série temporal por meio de dados censitários coletados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), no qual foram incluídos para análise óbitos cuja causa básica registrada na declaração de óbito foi a AME. **RESULTADOS:** No Brasil, no período de 2012 a 2022, ocorreram 15.831 óbitos devido a AME. Nesse período, a AME apresentou tendência crescente da taxa de mortalidade. Na região Sudeste foram reportados mais óbitos pela doença, fator que implicou na associação entre ser morador da região e o risco de óbito por AME. Enquanto, não houve associação entre o sexo e a mortalidade por AME. O estudo também mostrou que nesse período, os adultos e idosos apresentaram maiores taxas de mortalidade por AME no país.

Palavras-chave: atrofia muscular espinhal; genética médica; mortalidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Spinal muscular atrophy (SMA) is a progressive neuromuscular genetic disease with an estimated incidence ranging from 1:6,000 to 1:11,000 live births. This condition results from the homozygous deletion or mutation of the survival motor neuron 1 (SMN1) gene located at 5q13. SMA is classified into four clinical types, and its severity is determined by the number of copies of the SMN2 gene.

JUSTIFICATION: Understanding the profile of the population that has succumbed to this condition is a crucial strategy for implementing public policies aimed at addressing SMA in the country. **OBJECTIVE:** This study aims to analyze SMA-related mortality in Brazil according to sex, age group, and region of residence between 2012 and 2022.

METHODS: This is an ecological, longitudinal, time-series study based on census data collected from the Mortality Information System (SIM). The analysis included deaths in which SMA was recorded as the underlying cause on the death certificate.

RESULTS: In Brazil, between 2012 and 2022, a total of 15,831 deaths due to SMA were reported. During this period, SMA exhibited an increasing trend in mortality rates. The highest number of deaths was reported in the Southeast region, highlighting an association between residing in this region and an increased risk of mortality from SMA. However, no association was found between sex and SMA-related mortality. The study also revealed that, during this period, adults and the elderly exhibited higher mortality rates from SMA in the country.

Keywords: spinal muscular atrophy; medical genetics; mortality.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo geral.....	7
2.2 Objetivos específicos.....	7
3.1 Aspectos genéticos.....	8
3.2 Destrinchando os tipos clínicos.....	10
3.3 Diagnóstico.....	11
3.4 Tratamento.....	11
3.5 Desafios no diagnóstico e tratamento da AME.....	12
4 MÉTODOS.....	14
4.1 Desenho do estudo.....	14
4.2 Participantes.....	15
4.3 Variáveis.....	15
4.4 Coleta de dados e amostra.....	15
4.5 Análise de dados.....	15
4.5 Aspectos éticos.....	16
5 RESULTADOS.....	16
6 DISCUSSÃO.....	22
6.1 Região.....	22
6.2 Sexo.....	24
6.3 Faixa etária.....	25
6.4 Limitações.....	26
7 CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética neuromuscular progressiva com padrão de herança autossômico recessivo que afeta os neurônios motores causando hipotonia, fraqueza muscular progressiva e perda da função motora (Alves *et. al*, 2023).

Sua fisiopatologia se dá devido a deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), que se localiza na região telomérica do cromossomo 5q13. A severidade da doença é determinada a partir do número de cópias do gene SMN2. Trata-se de uma condição de difícil diagnóstico, que é feito pela evidência tanto eletrofisiológica como histológica, de desnervação do músculo. Para confirmá-lo é realizada a análise molecular que é dada pela detecção da ausência do éxon 7 do gene SMN1, sendo que aproximadamente 95% das mutações são representadas por deleção dos exons 7 e 8. (Baioni, 2010).

A incidência de AME é estimada entre de 1: 6000 a 1:11000 nascidos vivos. É considerada a segunda causa de morte por doença autossômica recessiva, atrás apenas da fibrose cística. Quando comparada entre as doenças neuromusculares é, atualmente, a que tem mais mortalidade na faixa pediátrica (Díaz *et. al*, 2023).

A AME é classificada clinicamente entre os tipos 0 a IV, de acordo com a idade de início e a severidade dos sintomas. Sendo o tipo 1, a AME severa ou doença de Werdnig-Hoffmann. O tipo 2, ou Doença de Dubowitz, corresponde a intermediária, ou crônica e o tipo 3 trata-se da AME juvenil ou doença de Kugelber-Welander. O tipo IV trata-se da AME adulta (Baioni, 2010; Díaz *et. al* 2023).

Dentre os pacientes com AME, a Werdnig-Hoffman é mais frequente corresponde a 60% de todos os tipos de atrofia espinhal. Enquanto o tipo 2, representa 20% dos pacientes e o tipo 3, cerca de 10%. A forma adulta de AME é a que apresenta menor incidência. (Torricelli, 2022).

Ainda que as características clínicas de AME sejam típicas e que a realização da análise genética pode ser realizada com certa facilidade, um estudo recente a respeito do processo de diagnóstico de AME, observou que ocorre, muitas vezes, atraso entre o início dos sinais e sintomas e o diagnóstico em todos

os tipos clínicos. Estabelecer um diagnóstico é sempre importante nas doenças genéticas para realização do aconselhamento genético e para implementação de cuidados específicos. Na AME, especialmente, o atraso do diagnóstico significa muito, pois com o advento de novas opções terapêuticas, já disponíveis comercialmente, urge a confirmação mais precoce possível para inserção do tratamento, que uma vez iniciado cedo tem sido associado a melhores desfechos (Pera *et. al*, 2020).

Como a gravidade clínica da doença se associa com a idade de início, a identificação do perfil da população que evoluiu a óbito devido a esta condição revela-se como uma estratégia interessante na implantação de políticas públicas dirigidas ao enfrentamento da AME e ampliação do tratamento. No entanto, os estudos a respeito de AME no Brasil ainda são escassos. A fim de preencher essa lacuna no conhecimento, o presente artigo propõe a análise dos padrões de distribuição e tendência temporal dos óbitos por AME no Brasil conforme região, faixa etária e sexo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a mortalidade por ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL no Brasil segundo sexo, faixa etária e região de residência, no período de 2012 a 2022.

2.2 Objetivos específicos

1. Estimar a tendência temporal da mortalidade por AME no Brasil conforme sexo, faixa etária e região de residência no período de 2012 a 2022.
2. Comparar a taxa anual de mortalidade por 100 mil habitantes conforme sexo, faixa etária e região de residência no período de 2012 a 2022.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Aspectos genéticos

A AME é decorrente de alterações no locus do gene responsável pela sobrevivência do neurônio motor, que se localiza na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5. O locus se constitui em dois genes parálogos: o de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) (Ministério da Saúde, 2022).

Os genes SMN1 e SMN2 têm o papel de realizar a síntese da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN). Tal proteína está envolvida em uma ampla variedade de funções celulares, como por exemplo, na biogênese da pequena ribonucleoproteína nuclear (snRNP) e splicing do pré-mRNA, tráfego de mRNA e tradução local, dinâmica do citoesqueleto, endocitose e autofagia, disfunção mitocondrial nas vias bioenergéticas e sistema ubiquitina-proteassoma. Alterações como o exemplo de deleções, duplicações e conversões, quando acometem SMN1, constituem os principais mecanismos moleculares da Atrofia Muscular Espinhal 5q (Ministério da Saúde, 2022; Nishio, 2023).

Em 95% dos pacientes acometidos pela doença, há a ausência de ambas as cópias do éxon 7 do gene SMN1. Enquanto nos pacientes excedentes, pode existir heterozigose composta, ou mais raramente, mutação de ponto em homozigose - que está relacionada, principalmente, aos casos de consanguinidade (Ministério da Saúde, 2022).

O gene SMN2 tem sua estrutura semelhante ao SMN1, no entanto, as sequências genômicas de SMN2 diferem, principalmente, em uma base nucleotídica - C (citosina) por T (timina) na posição 6 do éxon 7. De acordo com estudos que usando os dados de sangue de pacientes com AME, percebeu-se que SMN2 produz cerca de 80% a 90% de mRNA SMN Δ 7 e 10 a 20% de mRNA SMN de comprimento total. A isoforma SMN Δ 7, que não inclui o éxon 7, codifica de forma instável a SMN, que é rapidamente degradada. Além disso, existe um ciclo de feedback que regula o splicing do transcrito SMN2, levando a uma redução adicional na proteína SMN de comprimento total (Nishio, 2023; Ministério da Saúde, 2022).

Devido a esses fatos, a presença de SMN2 não compensa totalmente a ausência de SMN1 em pacientes com AME. Mas, mesmo assim, um aumento no número de cópias de SMN2 pode produzir mais proteína SMN de comprimento total, o que melhoraria o fenótipo da AME. Dessa forma, o número de cópias do gene SMN2, que pode variar de zero a oito, é fator importante para a gravidade da doença (Nishio, 2023; Ministério da Saúde, 2022).

Nesse contexto, ressalta-se que a perda completa de SMN é uma condição incompatível com a vida. Nos pacientes portadores de AME, temos baixos níveis de SMN, não sua ausência total. Pelo menos uma cópia de SMN2 é necessária para desenvolver AME (ou prevenir a morte embrionária). Bebês com a forma mais grave da doença (tipo 0), geralmente têm apenas uma cópia. Os bebês com AME tipo 1 geralmente têm duas ou três cópias de SMN2. Enquanto na AME tipo 2 está associada a três cópias. Nos pacientes com AME tipo 3, encontram-se de três a quatro cópias. Enquanto os pacientes com AME tipo 4, geralmente tem pelo menos quatro cópias. Mas, na vida prática, muitos pacientes clinicamente diagnosticados com AME tipo IV não são testados para os genes SMN1 e SMN2 e podem apresentar outras anormalidades genéticas (Nishio, 2023);

Contudo, a relação entre o número de SMN2 e o fenótipo da AME não pode ser considerada absoluta, pois os níveis da proteína SMN nos tecidos periféricos, como o sangue e fibroblastos, variam e nem sempre se correlacionam com o número de cópias de SMN2 e com os níveis de mRNA. Além disso, alguns pacientes com AME, que apresentam uma apresentação clínica tipo II ou III têm apenas duas cópias de SMN2, em oposição ao número previsto para formas mais brandas. Isso sugere que podem existir outros mecanismos envolvidos na determinação do fenótipo (Ministério da Saúde, 2022; Butchbach, 2021); .

Acredita-se que a conversão genética é o mecanismo que explica o aumento do número de cópias de SMN2 na ausência de SMN1 na AME. Uma vez que eventos de conversão genética entre MN1 e SMN2 foram observados por vários grupos usando diferentes abordagens. A deleção de SMN1 em ambos os cromossomos é a principal hipótese da causa de AME tipo I, o fenótipo mais grave. Enquanto formas mais brandas de AME resultam da conversão de SMN1 para SMN2 em um ou ambos cromossomos. A conversão genética leva à geração

de genes SMN híbridos, isto é, algumas porções são SMN1 enquanto outras partes do gene são SMN2 (Butchbach, 2021).

3.2 Destrinchando os tipos clínicos

Na AME tipo 1, também chamada de doença de Werding-Hoffman ou AME aguda, encontramos a apresentação mais severa da doença. Ela é caracterizada pelo surgimento dos sintomas antes dos seis meses de vida. Assim, a criança portadora tende a não alcançar a habilidade de sentar sem apoio e também possui uma curta expectativa de vida (menor que dois anos). Isso decorre da hipotonia e fraqueza muscular proximal. Inicialmente, as crianças possuem pouco controle da cabeça, choro e o reflexo de tosse fraco. A fraqueza dos troncos e membros se estende para músculos intercostais, o que dificulta o desenvolvimento pulmonar adequado. A mortalidade precoce está principalmente associada a disfunção bulbar e complicações respiratórias. Devido a disfunção bulbar, um dos sintomas presentes na AME são as fasciculações de língua e a disfagia (Baioni, 2010).

Na AME tipo 2, também chamada de doença de Dubowitz ou AME crônica, observamos o início dos sintomas entre os 6 e 18 meses de vida. Tais sintomas se expressam por meio de uma fraqueza muscular progressiva predominante nos membros inferiores, arreflexia, mioclonia nas mãos, miofasciculações, dificuldade de respirar e de deglutir. Alguns pacientes conseguem sentar com apoio e sozinhos, e até mesmo ficar em pé quando apoiados. Mas, não adquirem a habilidade de andar livres. E tendem a ser acometidos por escoliose ao longo dos anos. Nessa apresentação, a expectativa de vida pode variar de 10 a 40 anos. (Baioni, 2010; Torricelli, 2022)

A doença de Kugelberg-Wellander, ou AME tipo 3, tem como característica o início após os 18 meses de vida e é marcada pela fraqueza muscular progressiva em membros inferiores, arreflexia patelar e mioclonia. Os pacientes conseguem deambular sem apoio mas possuem marcha anormal devido a atrofia do quadríceps, o que implica em dificuldade de realizar a extensão de joelho. A AME tipo III pode ser subclassificada ainda em tipo IIIa e IIIb. No tipo IIIa, os sintomas se iniciam antes dos três anos de idade e geralmente são capazes de andar até os 20 anos. Enquanto na AME tipo IIIb, os sintomas iniciam após os 3

anos de vida e os indivíduos permanecem com a capacidade de deambular por toda a vida. Alterações na deglutição, tosse e ventilação são menos comuns que nos outros tipos. Enquanto a expectativa de vida é indefinida (Baioni, 2010; Torricelli, 2022).

A AME tipo 4 é a forma mais branda e tardia da doença. Não existe um consenso quanto a idade de surgimento dos sintomas. Podendo ter o início variando da primeira até a terceira década da vida. Os pacientes tendem a desenvolver dificuldade de correr e de se levantar do chão, apresentando sinal de Gowers positivo. Tendem a não apresentarem problemas de deglutição ou respiratórios. E possuem uma expectativa de vida normal (Baioni, 2010).

Pesquisadores ainda mencionam um quinto subtipo, a AME tipo 0, que seria uma forma extremamente grave da doença com início pré-natal. Marcada por diplegia facial e incapacidade de respirar ou deglutir desde o nascimento. (Torricelli, 2022)

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico de AME é feito por meio de testes genéticos moleculares. Não há necessidade, de modo geral, na realização de biópsia muscular, bem como a eletromiografia ou mensuração dos níveis séricos de creatinoquinase (CK). O diagnóstico padrão ouro é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando os métodos MLPA (do inglês, multiplex ligation-dependent probe amplification) ou qPCR (do inglês, quantitative polymerase chain reaction). A confirmação se dá quando há a ausência em homozigose de SMN1 comprovada por meio desses métodos. Nos pacientes em que há heterozigose composta ou mutação de ponto em homozigose, devem ser submetidos ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento por amplicon para confirmar o diagnóstico (Conitec, 2022).

3.4 Tratamento

Existem três terapias para o tratamento de AME aprovadas pela FDA. A SPINRAZA® (nusinersen), foi aprovada nos EUA em 2016, para tratar pacientes com AME de todas as idades. A nusinersen trata-se de um oligonucleotídeo

antisense que modula o splicing do RNA pré-mensageiro SMN2 para aumentar a proporção de transcrições de comprimento total, o que culmina em níveis mais altos de proteína SMN (Day *et. al*, 2022);

O Nusinersen é administrado via intratecal com 4 doses em 2 meses e doses de manutenção a cada 4 meses. Embora seus estudos iniciais estejam voltados para pacientes com AME tipo 1 e em jovens do tipo 2, evidências de seu benefício estão surgindo em todas as idades e classes de pacientes com AME, incluindo pacientes mais velhos com AME tipo 2 e 3 e aqueles que já atingiram estágios mais avançados da doença, como a dependência de ventilação (Butterfield *et. al*, 2022).

Outra opção de tratamento é a ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi), trata-se de uma terapia de substituição genética baseada em vetor viral adenoassociado administrada por via venosa. Ela fornece uma cópia do gene que codifica a proteína SMN humana em pacientes com AME. Nos EUA, a terapia foi aprovada em 2019 para o tratamento de pacientes com <2 anos de idade portadores de mutações bialélicas no gene SMN1. (Day *et. al*, 2022)

A EVRYSDI® (Risdiplam), terceira droga aprovada, é uma pequena molécula administrada via oral, que atua na modulação do splicing do pré-mRna SMN2 para aumentar os níveis de proteína SMN. Foi provada nos Estados Unidos em 2020. Sua aprovação possibilitou uma via de administração que evita a complexidade de punções lombares. (Day *et. al*, 2022; Butterfield *et. al*, 2022).

3.5 Desafios no diagnóstico e tratamento da AME

Atualmente, novas terapias para AME estão associadas com a melhora do prognóstico e o curso da doença. Quanto mais cedo forem administradas, maior é o benefício do tratamento para o paciente. Por isso, urge o diagnóstico precoce. Um estudo realizado na Argentina entre 2020 e 2021, revelou que houve um atraso significativo do início dos primeiros sinais da doença e no diagnóstico definitivo. A causa do atraso no diagnóstico foi apontada principalmente pela falta de suspeita clínica por parte do médico, que frequentemente desconsidera ou interpreta mal os sinais relatados pelos pais, o que acaba refletindo em diagnósticos alternativos (Díaz, *et al*. 2023).

Nos Estados Unidos, a AME foi adicionada ao programa de triagem neonatal em 2018, de modo que em junho de 2022, 46 estados nos EUA rotineiramente examinam recém-nascidos para AME, testando quase 97% de todos os bebês nascidos no país. Os métodos de triagem para AME possuem alto valor preditivo positivo (100%) e nenhum falso positivo foi encontrado nas triagens. Seguindo o mesmo caminho, a Aliança Europeia para o Rastreamento Neonatal de AME tem realizado esforços com o objetivo de implementar o rastreamento neonatal em todos os países europeus até 2025 (Day *et. al*, 2022).

Em uma revisão sistemática a respeito do tratamento de AME em pacientes identificados por triagem neonatal, foi observado que o tratamento precoce para crianças diagnosticadas com AME mudou drasticamente o prognóstico para esses pacientes. Observou-se que os pacientes que possuíam três, quatro ou cinco cópias de SMN2 conseguiam andar em apenas 34% dos casos. Os pacientes que iniciaram o tratamento após os sintomas raramente conseguiram andar de forma independente. Enquanto os pacientes tratados no estado pré-sintomático da doença, crianças com três ou mais cópias de SMN2 alcançam desenvolvimento normal em mais de 90% dos casos, sendo que os pacientes restantes apresentam atraso motor leve (Gawinska *et. al*, 2023).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal do SUS, criado em 6 de junho de 2001, e vigente atualmente, abrange o rastreamento de sete doenças (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidase e toxoplasmose congênita). Sua reestruturação foi pactuada este ano na 2ª Reunião Ordinária da Comissão de Intergestores Tripartite (CIT), em 29 de fevereiro de 2024, mas ainda existem desafios para serem superados na ampliação do teste no país, dentre eles, o alto custo da incorporação de novas tecnologias no SUS (Ministério da Saúde, 2024).

Outro fator desafiante para a AME no Brasil são os custos do tratamento. O nusinersan foi incorporado ao SUS para tratamento de atrofia muscular espinhal em 2019 por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24. A empresa produtora da tecnologia solicitou a incorporação para todos os tipos de AME. No entanto, os membros do Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) consideraram que os resultados de eficácia e segurança

apresentados só foram plausíveis para o tratamento de indivíduos com o tipo I (CONITEC, 2023).

Para exemplificar os custos do tratamento, o registro do nusinersena foi obtido no país em agosto de 2017, para as populações pediátrica e adulta e todos os tipos de AME. Antes mesmo de ser incorporado ao SUS, para atendimento de demandas judiciais, e um prazo de janeiro de 2018 até abril de 2019, foram gastos pelo Governo Federal cerca de R\$ 143 milhões para a aquisição de 614 frascos do medicamento, que corresponderia ao tratamento inicial de 102 pacientes (Caetano *et. al*, 2019).

O Ridisplam foi incorporado para o tratamento de AME tipo 1, no SUS, em março de 2022. Na análise dos os impactos orçamentários de sua implementação, feita pelo CONITEC em 2022, foi constatado que nos primeiros 5 anos de sua implementação há uma economia para o SUS. Isso se dá, pois sua dose é proporcional ao peso dos pacientes. A partir do oitavo ano, o cenário que vinha se mantendo em economia para o SUS passa a ser um impacto em torno de R\$14 milhões devido ao acúmulo de pacientes prevalentes utilizando a dose máxima do Risdiplam (crianças acima de 20kg).

Com relação ao Zolgensma, o mesmo foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, somente para o tratamento de crianças com AME tipo 1, com até seis meses de idade que estejam fora da ventilação invasiva por mais de 16 horas por dia. Durante muito tempo o Zolgensma foi considerado o medicamento mais caro do mundo, no início de 2023 cada frasco custava em média US\$2,5 milhões. Tal preço, torna essa medicação de difícil acesso até mesmo para aqueles que ocupam a classe alta, e a sua judicialização tem se tornado frequente no SUS. Tais decisões judiciais devem ser avaliadas com rigor, em virtude dos riscos ao gerenciamento das ações e serviços públicos de saúde (Kretzschmarl *et. al*, 2024).

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Esta análise trata-se de um estudo ecológico, longitudinal, de série temporal. Que visa entender o comportamento das taxas de mortalidade por AME

no Brasil, conforme o sexo, faixa etária, e região de residência no país, no período correspondente aos anos de 2012 até 2022. Utilizando-se os óbitos registrados como unidade de análise.

4.2 Participantes

Foram incluídos na análise os óbitos cuja causa básica registrada na declaração de óbito (DO) foi a AME, correspondente pelo código G12 da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), entre os anos 2012 a 2022.

4.3 Variáveis

Foram calculadas as taxas anuais de mortalidade, por 100mil habitantes, padronizadas por sexo, faixa etária e população das regiões brasileiras. Sendo assim, avaliados o sexo (masculino; feminino), faixa etária (em anos: ≤ 1 ; 1 a 4; 5 a 9; 10 a 14; 15 a 19; 20 a 29; 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; 60 a 66; 70 a 79; ≥ 80); ano do óbito (entre 2009 e 2022) e macrorregião de residência (Norte; Nordeste; Sul; Sudeste; Centro-oeste).

4.4 Coleta de dados e amostra

Esta pesquisa coleta dados censitários brasileiros, portanto, não foi estipulado um número amostral definido. Os dados selecionados foram coletados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e as estimativas anuais de população residente advém do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Ambos encontram-se disponíveis por meio da plataforma do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (Datasus).

4.5 Análise de dados

As tendências temporais foram estimadas por meio da regressão de Poisson com estimativa robusta para obtenção da razão de prevalência. Dessa forma, foi considerado como variável-resposta o número de óbitos por AME

e como variável explicativa, as diferentes faixas etárias, sexo e regiões de residência, entre os anos de 2012 a 2022. O efeito dessas variáveis na taxa de mortalidade foi verificado com base no teste de Wald, considerando significativo os valores de p menores que 0,05.

As porcentagens da Razão de Prevalência (RP) foram calculadas com base na fórmula:

$$RP = (\text{Razão de prevalência} - 1) \times 100.$$

Foram realizados os cálculos da taxa de mortalidade considerando a faixa etária e o sexo com base nas formulas:

Coeficiente Geral de Mortalidade (CGM):

$$CGM = \frac{\text{Total de óbitos ocorridos na população durante o período} \times 1.000}{\text{População Total no mesmo período}}$$

Mortalidade Proporcional por sexo (MP_s):

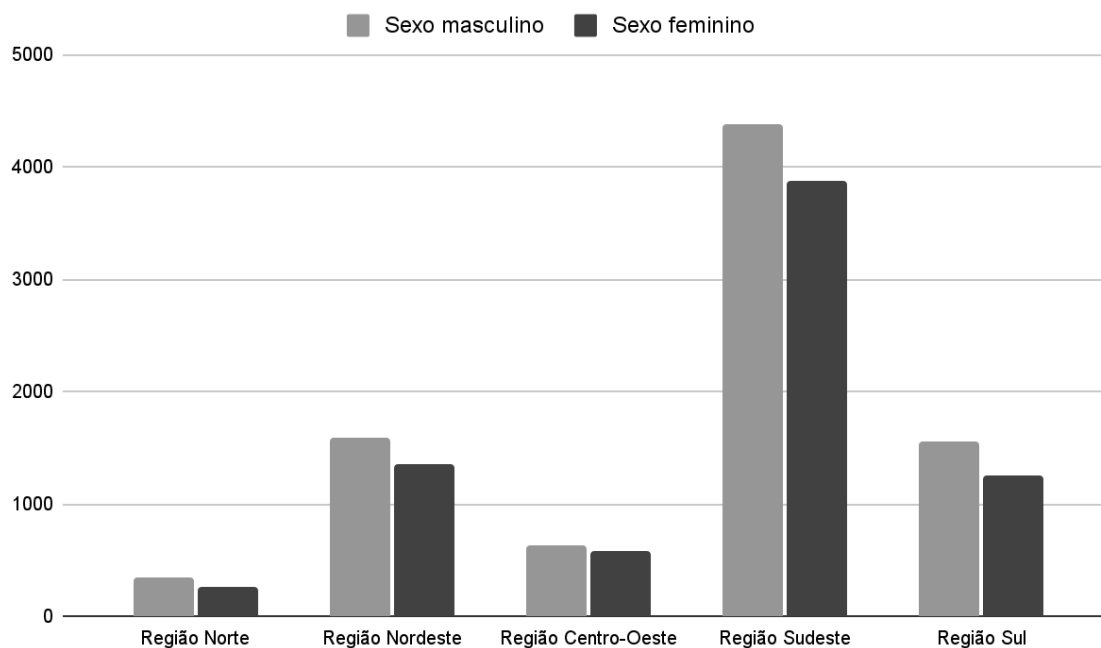
$$MP_s = \frac{\text{Número de óbitos dos sexos M e F no período analisado} \times 100}{\text{Total de óbitos na população durante o período}}$$

4.5 Aspectos éticos

O presente trabalho não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois as bases de dados utilizadas na sua elaboração são de acesso público e anônimas.

5 RESULTADOS

Analisando descritivamente, entre os anos 2012 e 2022 foram registrados 15.831 óbitos por AME no país. Desses, a maior parte, 53.8% (8.518), ocorreram do sexo masculino. Sendo as ocorrências mais predominantes na região sudeste (52.1%).

Gráfico 1. Distribuição de Óbitos por AME por Sexo e Região no Brasil (2012-2022)

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Observa-se, com relação à razão de prevalência (tabela 1), de que houve associação entre o modelo estatístico e as regiões analisadas, sendo que a região Sudeste ($\beta=-0,006$; $p\leq 0,05$) tem maior número de mortes por AME durante o período analisado, enquanto que os que residem na região Sul ($\beta=-0,011$; $p\leq 0,05$) tem menores chances de óbito por AME. Os dados (tabela 1) revelam uma razão de prevalência de 100% e 98% respectivamente, demonstrando que estas regiões estão associadas às taxas de mortalidade quando considerados os locais de residência.

Tabela 1. Razão de prevalência considerando a taxa de mortalidade por região de residência nas cinco regiões brasileiras no período de 2012 a 2022.

(continua)

	B	Wald Chi-Square	Sig.	RP	RP%	IC	
Região Norte	0.02	2.44	0.12	1.02	1.68	2.38	4.45
Região Nordeste	0.00	0.48	0.49	1.00	-0.46	1.00	1.04
Região Sudeste	0.01	12.38	0.00	1.01	0.64	0.98	1.01

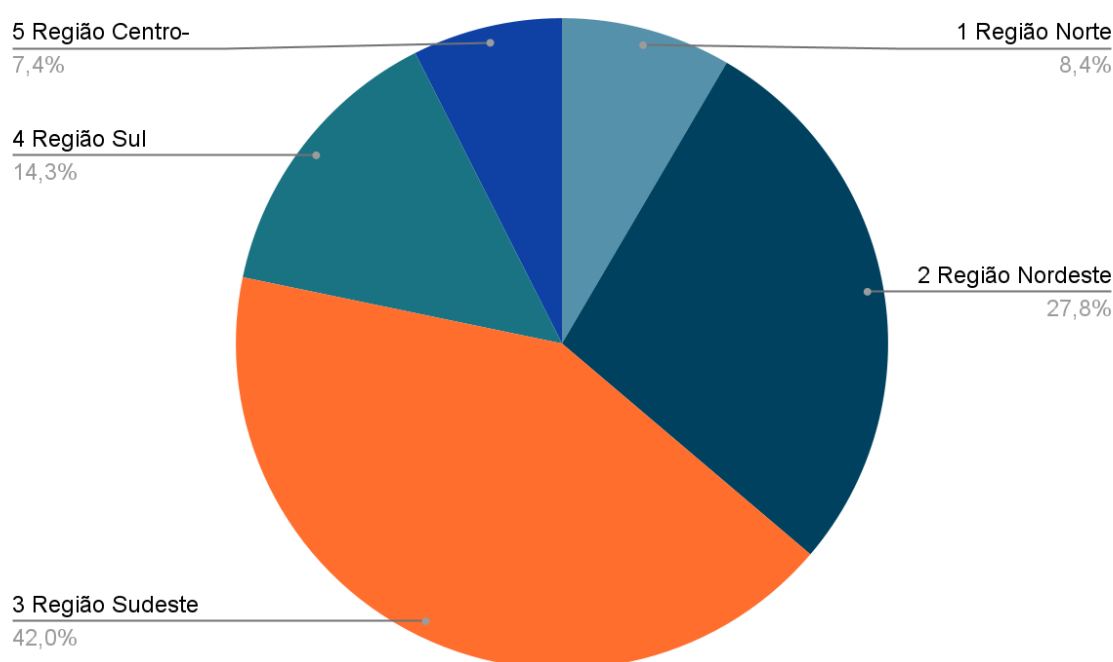
(continuação)

	B	Wald Chi-Square	Sig.	RP	RP%	IC	
Região Sul	-0.01	10.57	0.00	0.99	-1.11	1.00	1.01
Região Centro Oeste	-0.01	1.44	0.23	0.99	-0.64	0.98	1.00

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Ao mesmo tempo, é importante destacar que distribuição espacial da população residente total do país dentro do período estudado na pesquisa, revela que 42,0% dos habitantes do Brasil se encontravam na região Sudeste.

Gráfico 2. Distribuição da população residente entre as regiões brasileiras no período de 2012 a 2022.



Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

O risco relativo de mortalidade (tabela 2), considerando o sexo, revela que não há associação entre sexo e mortalidade por AME nas regiões brasileiras. O teste t-student foi realizado para encontrar possíveis diferenças na região Sul ($p=0,04$), porém constatou-se que não existem diferenças entre as médias de mortes nesta região quando considerado o sexo ($p \geq 0,05$).

Tabela 2. Risco relativo de mortalidade considerando sexo nas cinco regiões brasileiras.

	B	Wald Chi-Square	Sig.	RP	RP%	IC	
Região Norte	0.02	0.37	0.54	1.02	1.75	0.96	1.08
Região Nordeste	0.00	0.00	0.96	1.00	0.08	0.97	1.04
Região Sudeste	0.00	0.32	0.57	1.00	-0.35	0.98	1.01
Região Sul	0.02	4.10	0.04	1.02	1.67	1.00	1.03
Região Centro Oeste	-0.03	0.74	0.39	0.97	-2.55	0.92	1.03

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Ao utilizarmos a regressão de poisson (tabela 3), é possível estabelecer associação entre o modelo estatístico quando considerado a taxa de mortalidade no tempo (2012 a 2022), sendo que nos anos 2017 (-3,3%) e 2019(3,8%) houve menores taxas de óbito por AME ($\beta=-0,03$; $p\leq 0,05$; $\beta=-0,04$; $p\leq 0,05$;) enquanto que os nos anos de 2014 (5,7%), 2020(3,6%), 2021(1,7%) e 2022(1,7%) houve aumento da mortalidade ($\beta=0,06$; $p\leq 0,05$; $\beta=0,04$; $p\leq 0,05$; $\beta=0,02$; $p\leq 0,05$; $\beta=0,02$; $p\leq 0,05$).

Tabela 3. Razão de prevalência considerando a taxa de mortalidade ao longo dos anos nas cinco regiões brasileiras entre 2012 e 2022.

(Continua)

ANOS	B	Teste de Wald	Sig.	RP	RP%	IC	
2012	-0.03	2.62	0.11	0.97	-2.81	0.94	1.01
2013	-0.02	0.49	0.48	0.98	-1.90	0.93	1.04
2014	0.06	7.27	0.01	1.06	5.70	1.02	1.10
2015	0.01	0.08	0.77	1.01	0.52	0.97	1.04
2016	-0.03	1.33	0.25	0.97	-3.07	0.92	1.02
2017	-0.03	8.57	0.00	0.97	-3.36	0.94	0.99

(Continuação)

ANOS	B	Teste de Wald	Sig.	RP	RP%	IC	
2018	0.01	1.35	0.25	1.01	1.31	0.99	1.04
2019	-0.04	11.01	0.00	0.96	-3.85	0.94	0.98
2020	0.04	6.12	0.01	1.04	3.66	1.01	1.07
2021	0.02	4.24	0.04	1.02	1.72	1.00	1.03
2022	0.02	7.75	0.01	1.02	1.76	1.01	1.03

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

A partir das análises, também pode-se inferir de que não houve associação entre sexo e a mortalidade por AME durante os anos. O teste t-student foi realizado para encontrar possíveis diferenças no ano 2016 ($p=0,02$), porém constatou-se que não existem diferenças entre as médias de mortes considerado o sexo ($p \geq 0,05$), conforme a tabela 4.

Tabela 4. Razão de prevalência considerando a taxa de mortalidade quanto ao sexo ao longo dos anos 2012 e 2022.

(Continua)

ANOS	B	Teste de Wald	Sig.	RP	RP%	IC	
2012	-0.03	0.22	0.64	0.97	-3.31	0.84	1.11
2013	0.01	0.04	0.84	1.01	1.39	0.89	1.16
2014	-0.01	0.06	0.81	0.99	-1.11	0.90	1.08
2015	-0.07	0.92	0.34	0.93	-6.88	0.80	1.08
2016	0.18	5.82	0.02	1.20	19.91	1.03	1.39
2017	-0.10	2.63	0.11	0.91	-9.34	0.81	1.02
2018	-0.05	2.14	0.14	0.95	-4.71	0.89	1.02
2019	-0.03	0.85	0.36	0.97	-2.98	0.91	1.03

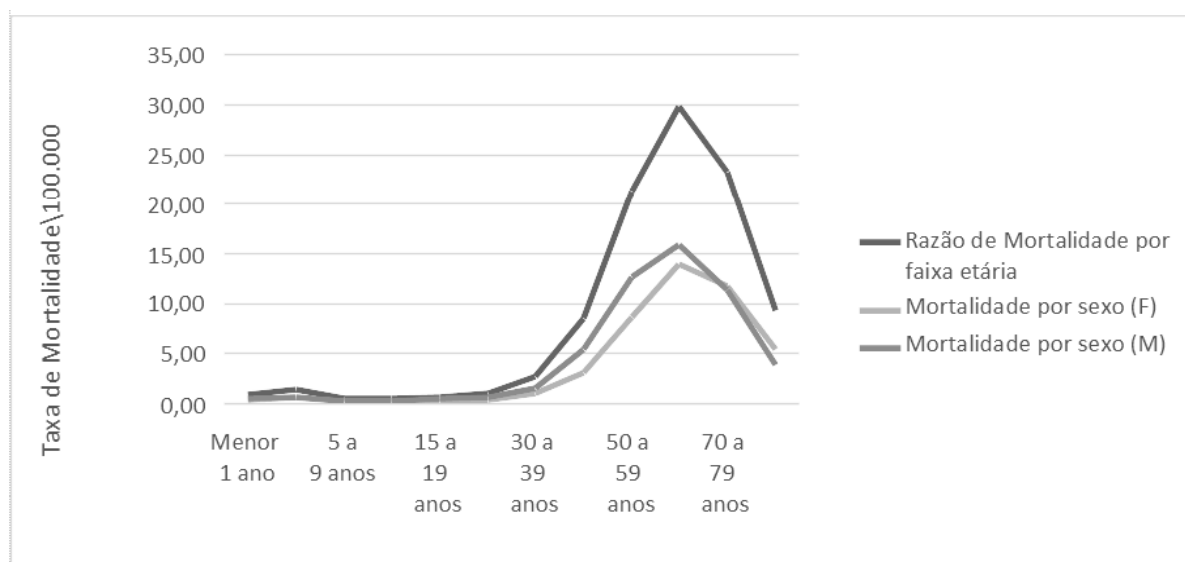
(Continuação)

ANOS	B	Teste de Wald	Sig.	RP	RP%	IC	
2020	0.01	0.10	0.76	1.01	1.50	0.92	1.11
2021	0.03	1.12	0.29	1.03	2.77	0.98	1.08
2022	0.03	2.38	0.12	1.03	3.34	0.99	1.08

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Ao contrário do apontado na literatura, as maiores taxas de mortalidade por 100 mil habitantes foram observadas na população das faixas etárias mais avançadas. Tendo seu pico próximo da sexta década de vida. Enquanto na faixa pediátrica os valores se revelaram menos expressivos. Como observado no gráfico 3.

Gráfico 3. Taxa de mortalidade por 100 mil habitantes por faixa etária e sexo no período de 2012 - 2022.



6 DISCUSSÃO

6.1 Região

A prática da genética médica no Brasil é recente, tendo em vista que a primeira residência dessa especialidade foi criada em 1977, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (USP). No país, muitos dos serviços de genética médica pertencem às universidades públicas e hospitais de referência, sendo concentrados, principalmente, nas regiões Sul e Sudeste. Estudos sobre a atenção a doenças genéticas no Brasil, destacam a centralização dos serviços em grandes centros urbanos, a dificuldade de acesso aos serviços especializados e a quase inexistência do médico geneticista no SUS, com outro vínculo que não os centros de referência ou hospitais universitários (Iriart, 2019).

O problema do acesso ao diagnóstico de doenças raras se estende até mesmo até a disponibilidade de exames diagnósticos para doenças genéticas. Uma pesquisa de 2012, a respeito da distribuição dos serviços e testes de genética médica no Brasil já apontava a questão de que os exames diagnósticos seguem uma lógica de distribuição semelhante à dos serviços de genética médica no Brasil, sendo desigual, e estando concentrados na região Centro-Sul (Horovitz, 2012).

Um estudo descritivo transversal baseado na análise de 22 pacientes com AME confirmada por testes genéticos realizado no Departamento de Genética do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), no Rio de Janeiro (RJ), nos anos de 2004 e 2005, já apontava para o problema das limitações nos exames complementares, principalmente da análise do gene SMN1. Naquela época, os médicos precisavam se basear em exames clínicos e laboratoriais, que muitas vezes poderiam ser inconclusivos. Como o exemplo da Eletroneuromiografia e biópsia muscular que podem levar a resultados equivocados e atrasar a busca pelo diagnóstico correto (Araújo, et al. 2005).

Em Setembro de 2022, foi realizado o estudo "Retrato da AME no Brasil", A pesquisa contou com 144 respondentes, incluindo pessoas com AME e seus cuidadores, e foi conduzida através de um questionário estruturado aplicado via web. A maioria dos participantes foi da região sudeste (48%), seguida pela nordeste (26%) e sul (15%). Seus dados apontam desafios no diagnóstico. Para

dois terços dos pacientes com AME tipo 1, o diagnóstico foi feito em até três meses após os primeiros sintomas. Enquanto metade dos pacientes com AME tipo 2 e 80% dos pacientes com AME tipo 3 ou 4 levaram mais de um ano para serem diagnosticados (Roche Brasil; INAME, 2022).

O estudo também demonstrou que 38% dos diagnósticos foram feitos por neurologistas, enquanto 34% por neuropediatras, enquanto apenas 17% dos casos foram diagnosticados por geneticistas, evidenciando a necessidade de ampliar o acesso a esse especialista. E ainda, 33% dos pacientes passaram por 5 ou mais médicos antes do diagnóstico, o que indica desconhecimento e demora no encaminhamento (Roche Brasil; INAME, 2022).

Ao avaliar o panorama atual, por meio da pesquisa de Demografia Médica no Brasil, de 2023, observa-se uma concentração de 55,5% dos médicos geneticistas no sudeste, sendo a segunda maior concentração com 18,9% no Sul do país (Scheffer, M. et al., 2023).

Em consonância com os fatos mencionados anteriormente, a hipótese de que, por ser morador da região sudeste os pacientes com AME teriam maior disponibilidade ao diagnóstico da doença poderia explicar o maior número de óbitos relacionados à região sudeste. Bem como o risco de óbito ser maior para os moradores dessa região.

Outro fator importante a ser mencionado é que a região sudeste concentra 42% da população brasileira no período estudado. O que implica, proporcionalmente, em maiores taxas de óbitos neste local.

Na literatura, mesmo com o advento de novos medicamentos, os pacientes com AME, especialmente os tipos 1 e 3, podem continuar a apresentar fluxos de tosse inadequados pela fraqueza muscular, o que os predispõe a insuficiência respiratória. Que é a principal causa de mortalidade nos portadores de AME (Bach JR, 2024).

O fato supracitado poderia ser um fator para subnotificação de óbitos, devido ao preenchimento inadequado da causa básica de óbito na D.O. Mas, impende-se estudos que sustentem essa hipótese.

6.2 Sexo

A relação entre sexo e AME ainda é mal definida. Um estudo publicado no *Journal of Neuromuscular Diseases* em 2023, apontou algumas diferenças entre os sexos na incidência, gravidade dos sintomas e função motora em diferentes tipos de AME, para isso, foi realizado a análise de dados de dois bancos de dados globais: *TREAT-NMD* e *Cure SMA* (Sun, et al. 2023).

Nesse estudo, foi constatado que a proporção entre homens e mulheres afetadas por AME varia dependendo do país. Mas foi observado que nas famílias de pacientes com AME, os membros masculinos eram mais afetados. Além disso, os sintomas foram mais severos nos homens, uma vez que as mulheres tiveram melhores pontuações em escores de função motora nos tipos 1, 3a e 3b (Sun, et al. 2023).

Outro fator apontado pela pesquisa foi o desenvolvimento do cérebro. Foi analisado o crescimento do perímetro cefálico em pacientes com AME tipo 1, nele, foi constatado que os homens com AME tipo 1 apresentam um crescimento mais lento do perímetro cefálico em comparação com mulheres com o mesmo tipo de AME. Essa diferença se tornou mais evidente por volta dos 15 meses de vida, momento no qual o ritmo de crescimento do perímetro cefálico dos pacientes masculinos demonstrou uma desaceleração. Enquanto, as meninas com AME tipo 1 apresentaram um ritmo de crescimento do perímetro cefálico mais estável ao longo do tempo, ainda que abaixo dos padrões da OMS (Sun, et al. 2023).

Os achados dessa pesquisa podem estar relacionados a fatores genéticos e hormonais, já que estudos apontam que existem alguns genes modificadores da AME, como o exemplo de: *PLS3*, *USP9X* e *UBA1*, são ligados ao cromossomo X e podem modular a progressão da doença de maneira diferente em homens e mulheres (Sun, et al. 2023).

Outro estudo, de Maggi et al, apontou uma diferença significativa na distribuição de gênero em pacientes adultos com AME, relevando 61,2% dos sendo do sexo masculino e 38,8% do sexo feminino. Esta pesquisa também apontou para maior severidade da doença em homens, especialmente nos adultos jovens e em pacientes com AME tipo 3. Além disso, as mulheres com AME tipo 3, que possuíam três ou quatro cópias do gene *SMN2* apresentaram uma deambulação prolongada em comparação aos homens (Maggi, et al. 2022).

O estudo realizado por Pearn, analisou a AME tipo 1, e encontrou uma razão de sexo de 2,0, demonstrando um excesso de casos esporádicos em homens. Porém, a razão entre os sexos em casos familiares não apresentou diferença significativa, e não foi identificada qualquer influência do sexo na idade de início ou na expectativa de vida dos pacientes (Pearn J, 1978).

Quando avaliado em modelo animal, um estudo com camundongo SMN Δ 7, apontou que não foram encontradas diferenças significativas na incidência ou fenótipo entre os sexos, o que sugere que o sexo pode não ser um fator biológico relevante na incidência ou gravidade da doença neste modelo (Cottam NC, 2024).

Ao realizar a análise da mortalidade por sexo no Brasil, não foi constatada impactos relacionados com sexo na mortalidade ao longo dos anos 2012 a 2022, bem como quando analisada a variável sexo com relação a região. Isso pode apontar que, na população brasileira, o acometimento da Atrofia Muscular espinhal no sexo masculino não se converte em pior prognóstico para esse grupo.

6.3 Faixa etária

Um estudo comparativo entre a taxa de mortalidade por faixa etária em pacientes portadores de AME com a população geral nos Estados Unidos, feito a partir do banco de dados de uma rede de mais de 140.000 provedores em mais de 700 hospitais e mais de 7.000 clínicas. Revelou que as taxas de risco de mortalidade, quando comparados com a população geral, foram maiores na faixa etária menor do que 1 ano, fato que não surpreende, visto que esses pacientes eram principalmente portadores de AME tipo 1, que têm piores desfechos quando não tratados (Viscidi, 2021).

Em um estudo, na Holanda, que avaliou a taxa de sobrevivência em uma população de 307 pacientes com AME, sem tratamento prévio, incluindo pacientes com AME tipos I, II, III e IV, inscritos entre os anos 2010 a 2014, foi observada sobrevida reduzida em AME dos tipos I e IIa, mas não em tipos IIb, III e IV. Os dados demonstraram probabilidade de sobrevivência próximas do normal para os tipos IIb, III e IV de AME nos primeiros 50-60 anos de vida, mas não acompanharam os pacientes a partir dessa idade (Wijngaarde, 2020).

Ao analisar as taxas de mortalidade brasileiras por AME, observamos que as taxas de mortalidade por 100.000 habitantes foram maiores entre os 50 e 70

anos de idade, tal achado pode ser resultante da maior sobrevida associada aos tipos IIb, III e IV. No entanto, ao observar as faixas pediátricas, as expectativas de que seriam encontradas maiores taxas em pacientes com menos de um ano, não se transfigurou nos dados de mortalidade encontrados no SIM.

Dentre as teorias possíveis para explicar esse fenômeno, o atraso do diagnóstico de AME no país pode ser um fator associado. No entanto, impende-se da elaboração de novos estudos que sustentem essa hipótese.

6.4 Limitações

É importante ressaltar que a magnitude da mortalidade por AME pode ser mais expressiva do que o representado nessa análise, uma vez que, por se tratar de uma doença rara e estar sujeita a atraso no diagnóstico, a subnotificação pode ser importante.

Outro fator limitante na pesquisa é a causa básica de óbito do SIM, que agrupa a atrofia muscular espinal e síndromes correlatas, não destrinchando os subtipos fenotípicos da AME. Dificultando inferir a taxa de mortalidade por tipo de AME no país.

Além disso, a falta de informação a respeito da idade no primeiro diagnóstico dificulta estimar o tempo de atraso até o diagnóstico. E ainda, a impossibilidade de verificar se os pacientes cujo óbito foi registrado no SIM como AME possuíam diagnóstico confirmado por teste genético, pode resultar na inclusão de pacientes com outros distúrbios neuromusculares nos registros.

Os tratamentos para Atrofia Muscular Espinhal foram aprovados pela Anvisa e incorporados ao SUS a partir de 2018, ainda assim, muitos pacientes não possuem acesso a tais medicamentos. Um dos pontos limitantes para esta pesquisa, também, é a inviabilidade de avaliar quais pacientes receberam ou não tratamento para AME no período estudado e como isso impactou, de fato, nos resultados.

No Brasil, ainda existem obstáculos a serem enfrentados para o diagnóstico e tratamento de doenças raras de etiologia genética. Apesar da expansão da especialidade de Genética Médica no país, ainda existem regiões que carecem de profissionais e exames diagnósticos. A Atrofia Muscular Espinhal,

por si só, enfrenta adicionalmente os altos custos do tratamento que impactam no acesso à medicação.

A AME é a segunda causa de segunda causa de morte por doença autossômica recessiva e é um fator contribuinte para a morbidade e mortalidade por condições crônicas não transmissíveis. Medidas que auxiliem no seu enfrentamento pode impactar na vida de muitas pessoas no Brasil e no mundo, bem como colaborar com o cumprimento da meta 3.4 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), objetivando reduzir até 2030 em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis por meio da prevenção, tratamento e promoção da saúde mental e o bem estar.

7 CONCLUSÃO

No Brasil, entre os anos 2012 e 2022, a AME apresentou tendência crescente da taxa de mortalidade ao longo dos anos no Brasil. Sendo que na região Sudeste há maiores chances de óbito por AME, possivelmente devido a uma maior taxa de diagnóstico comparada com as demais regiões.

Com relação ao sexo, os dados coletados não estabelecem associação entre o sexo e a mortalidade por AME.

O estudo também mostrou que nesse período, os adultos e idosos apresentaram maiores taxas de mortalidade por AME no país. Possivelmente a dificuldade no diagnóstico precoce de AME na população mais jovem, que possui piores desfechos na literatura, tem levado a baixa notificação deste diagnóstico como causa de óbitos nessa faixa etária.

REFERÊNCIAS

ALVES, Renalli Manuella Rodrigues *et al.* Brazilian version of the CHOP INTEND scale: cross-cultural adaptation and validation. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 09, p. 816-824, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772832>. Acesso em: 22 set. 2024.

ARAGON-GAWINSKA, Karolina *et al.* Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening—A Systematic Review. **Genes**, v. 14, n. 7, p. 1377, 29 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes14071377>. Acesso em: 13 out. 2024.

ARAÚJO, Alexandra Prufer de Q-C.; RAMOS, Vivianne Galante; CABELLO, Pedro Hernán. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 145-149, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/qnGQvZF55TnbdCSvSfV6j7w/>. Acesso em: 23 fev. 2025

BAIONI, Mariana T. C.; AMBIEL, Celia R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, p. 261-270, ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0021-75572010000400004>. Acesso em: 11 ago. 2024.

BACH JR, CONCEIÇÃO N, GONÇALVES MR. Spinal Muscular Atrophy Mortality Despite Novel Medications: Case Reports. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**. 2024;103(8):e98-e101. Disponível em: [doi:10.1097/PHM.0000000000002467](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002467). Acesso em: 23 fev. 2025.

DÍAZ, Bolaño, *et. al.* THE DIFFICULT path to diagnosis of the patient with spinal muscular atrophy. **Archivos Argentinos de Pediatría**, 20 out. 2022b. Disponível em: <https://doi.org/10.5546/aap.2021-02542.eng>. Acesso em: 11 ago. 2024.

BUTCHBACH, Matthew E. R. 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**, v. 22, n. 15, p. 7896, 23 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22157896>. Acesso em: 30 jul. 2024.

BUTTERFIELD, Russell J. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 38, p. 100899, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100899>. Acesso em: 13 out. 2024.

CAETANO, Rosângela, *et al.* A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00099619>. Acesso em: 13 out. 2024.

COTTAM NC, HARRINGTON MA, SCHORK PM, SUN J. No Significant Sex Differences in Incidence or Phenotype for the SMN Δ 7 Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy. **Neuromuscular Disorders** : NMD. 2024;37:13-22. Disponível em: [doi:10.1016/j.nmd.2024.03.002](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.03.002). Acesso em: 23 fev. 2025.

CONITEC. **Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I**. Fev. 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1370244/20220314_relatorio_709_risdiplam_ametipoi.pdf. Acesso em: 19 out. 2024.

CONITEC. **Relatório de Monitoramento de tecnologias: Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1**. nº4, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230510_Relatorio_de_monitoramento_ame_final1.pdf. Acesso em 19 de outubro de 2024.

CONITEC. **Relatório de recomendação nº784: Atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos I e II**. Novembro/22. Disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/atrofia-muscular-espinhal-ame-5q-tipos-i-e-ii>. Acesso em 19 de outubro de 2024.

DAY, John W. *et al.* Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, 3 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>. Acesso em: 13 out. 2024.

HOROVITZ, Dafne Dain Gandelman *et al.* Erratum to: Genetic services and testing in Brazil. **Journal of Community Genetics**, v. 4, n. 3, p. 377-378, 10 jul.

2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12687-012-0108-y>. Acesso em: 19 out. 2024.

Iriart, J. A. B., Nucci, M. F., Muniz, T. P., Viana, G. B., Aureliano, W. de A., & Gibbon, S.. (2019). Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 24(10), 3637–3650.

<https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>

Kretzschmarl, Ana Katheryne Miranda, *et. al.* Judicialização do Zolgensma no Ministério da Saúde: custos e perfil clínico dos pacientes. **Revista de Saúde Pública**, 2024;58:36. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsp/a/68BfzTkx9kWm4ZfcmwBPSGL/?format=pdf&lang=pt#:~:text=No%20per%C3%ADodo%20do%20estudo%2C%20o,8%2C67%20milh%C3%B5es%20por%20paciente>>. Acesso em 19 de outubro de 2024.

MAGGI L, BELLO L, BONANNO S, *et al.* Adults With Spinal Muscular Atrophy: A Large-Scale Natural History Study Shows Gender Effect on Disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. 2022;93(12):1253-1261. Disponível em: [doi:10.1136/jnnp-2022-329320](https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329320). Acesso em: 23 fev. 2025.

Ministério da Saúde. **Relatório de recomendação, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Atrofia muscular espinhal 5q tipos I e II**. Ago. 2022.

Disponível em

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_PCD_T_AME_CP_57.pdf> Acesso em 19 out. 2024

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, p. 11939, 26 jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ONU. SUSTAINABLE Development Goal 3: Saúde e Bem-Estar. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs/3>. Acesso em: 24 out. 2024.

PEARN J. **Genetic Studies of Acute Infantile Spinal Muscular Atrophy (SMA Type I). An Analysis of Sex Ratios, Segregation Ratios, and Sex Influence.**

Journal of Medical Genetics. 1978;15(6):414-7. Disponível em:
doi:10.1136/jmg.15.6.414. Acesso em: 23 fev. 2025.

PERA, Maria Carmela *et al.* **Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey?** PLOS ONE, v. 15, n. 3, p. e0230677, 23 mar. 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230677>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ROCHE; INAME. **Retrato da AME no Brasil.** São Paulo: VEJA SAÚDE, Roche Brasil e INAME, 2022. Disponível em:

[<https://assets.roche.com/f/173846/x/58ecc454a0/book-saude-ame-v2.pdf>].

Acesso em: 23 fev. 2025.

SCHEFFER, M. et al. **Demografia Médica no Brasil 2023.** São Paulo, SP:

FMUSP, AMB, 2023. 344 p. ISBN: 978-65-00-60986-8. Acesso em: 19 de out. de 2024.

SUN, Jianli; HARRINGTON, Melissa A.; PORTER, Ben; ERRATUM to: Sex Difference in Spinal Muscular Atrophy Patients – are Males More Vulnerable?

Journal of Neuromuscular Diseases, p. 1, 30 ago. 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.3233/jnd-249002>. Acesso em: 19 out. 2024.

TORRICELLI, RICARDO ERAZO. **ACTUALIZACIÓN EN TRATAMIENTOS DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL. 2022.** Disponível em:

<https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/36054863.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2024.

VISCIDI, Emma et al. Correction to: Comparative All-Cause Mortality Among a Large Population of Patients with Spinal Muscular Atrophy Versus Matched

Controls. **Neurology and Therapy**, 4 maio 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s40120-022-00357-5>. Acesso em: 19 out. 2024.

WIJNGAARDE, Camiel A. *et al.* Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. **Neurology**, v. 94, n. 15, p. e1634-e1644, 26 mar. 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009248>. Acesso em: 19 out. 2024.