

---

---

## O USO DO NUSINERSEN NO TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: REVISÃO DE LITERATURA

### NUSINERSEN USE IN TREATMENT OF SPINHAL MUSCULAR ATROPHY: LITERATURE REVIEW

**Elzanice Monteiro Domingos<sup>1</sup>, Annalu Moreira Aguiar<sup>2</sup>**

1 - Acadêmica do curso de farmácia, na faculdade de medicina Estácio de Juazeiro do Norte – FMJ.

2 - Profa. Especialista na Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – FMJ.

Autor para correspondência: elzanice\_ce@hotmail.com

#### **RESUMO:**

A atrofia Muscular Espinhal (AME) é de uma doença neurodegenerativa com herança genética, autossômica, recessiva. Caracterizada pela degeneração dos neurônios motores alfa da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal, progressiva. É considerada uma doença rara, já que sua incidência é de aproximadamente de 1 a cada 11 mil nascidos vivos, sendo o segundo transtorno recessivo mais comum depois da fibrose cística. Classificadas em quatro tipos, que variam pelo grau de gravidade e severidade (AME I, II, III e IV), baseada na idade de início e na função motora alcançada. Este trabalho teve como objetivo descrever a importância do tratamento com nusinersen em pacientes diagnosticados com atrofia muscular espinhal. Trata-se de uma revisão de literatura, integrativa, descritiva, qualitativa. As palavras chaves utilizadas foram: Atrofia Muscular Espinhal; Nusinersen; Spinal Muscle Amyotrophy. Nusinersen. Treatment. Tratamento. Os critérios de inclusão foram: artigos que abordavam diretamente o tema e o assunto proposto, artigos em língua portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados nas bases de dados, artigos de revisão sistemática, artigos que não abordava o tema específico do trabalho, e que não contemplava o período de 2016 a novembro de 2019 como busca nas bases de dados BVS, Medline e Capes periódicos. A busca resultou em 1.106 na base de dados Capes periódicos, 184 no BVS e 63 na base de dados Medline, em seguida foram aplicados os filtros com critérios de inclusão e exclusão, e após realizada uma leitura prévia resultando assim em 11 artigos nos quais abordavam o tema pesquisado de forma clara. A doença evolui de forma grave, o tratamento precoce com o nusinersen pode redefinir e prolongar a sobrevivência dos pacientes interrompendo assim a progressão da doença, melhorando os níveis da força muscular e a qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Atrofia Muscular Espinhal. Nusinersen. Tratamento.

#### **ABSTRACT:**

Spinal Muscular Atrophy (AME) is a neurodegenerative disease with genetic, autosomal, recessive inheritance. Characterized by degeneration of spinal cord alpha motor neurons, resulting in weakness and progressive proximal muscle paralysis. It is considered a rare disease, since its incidence is approximately 1 in every 11,000 live births, being the second most common recessive disorder after cystic fibrosis. They are classified into four types, which vary in degree of severity and severity (AME I, II, III and IV), based on age at onset and motor function achieved. This study aimed to describe the importance of nusinersen treatment in patients diagnosed with spinal muscular atrophy. This is a literature review, integrative, descriptive, qualitative. The keywords used were: Spinal Muscular Atrophy; Nusinersen; Spinal Muscle Amyotrophy. Nusinersen. Treatment. Treatment. Inclusion

---

---

criteria were: articles that directly addressed the theme and the proposed subject, articles in Portuguese and English. Exclusion criteria were: duplicate articles in the databases, systematic review articles, articles that did not address the specific theme of the study, and which did not include the period from 2016 to November 2019 as a search in the BVS, Medline and Periodic caps. The search resulted in 1,106 in the periodic Capes database, 184 in the BVS and 63 in the Medline database, then the filters with inclusion and exclusion criteria were applied, and after a previous reading resulting in 11 articles in which they addressed the researched theme clearly. The disease progresses severely, early treatment with nusinersen can redefine and prolong patient survival, thereby stopping disease progression, improving muscle strength levels and quality of life.

**Keywords:** Spinal Muscle Amyotrophy. Nusinersen. Treatment.

## 1. INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular hereditária, autossômica, recessiva, caracterizada por fraqueza muscular progressiva, ocasionada pela degeneração das células do corno da medula anterior (MERCURI et al., 2012). Trata-se de uma doença genética, que atinge o gene de sobrevivência do motoneurônio 1 (SMN<sub>1</sub>), gene de sobrevivência do neurônio motor, mutado ou defeituoso. Essa mutação ou defeito produz quantidades insuficientes de proteína SMN (BAIONI; AMBIEL, 2010).

É considerada a segunda maior desordem autossômica recessiva fatal, depois da fibrose cística. Segundo Arnold et al., (2015); Verhaart et al., (2017) a prevalência é de 1 em 100.000 pessoas e a incidência é de 1 a cada 11.000 nascidos vivos.

As AMEs podem ser classificadas a partir da idade de início dos sintomas e marco motor alcançado durante o desenvolvimento (DARRAS; MERCURI, 2017). A AME<sub>1</sub> com início entre 0 e 6 meses de idade, é a forma mais grave da doença, os bebês são incapazes de sentar sem apoio, com expectativa de vida de até 24 meses. A AME<sub>2</sub> de início tardio, com sinais entre 6 e 18 meses de idade, as crianças são capazes de sentar, porém apresentam falha na deambulação, com expectativa de vida até os 18 anos. A AME<sub>3</sub> com início dos sintomas após os 18 meses de idade, os pacientes são capazes de andar até a vida adulta, com perda do marco motor ao longo do tempo. Na AME<sub>4</sub> os sintomas iniciam na fase adulta, com perda da função motora lenta e gradativa ao longo do tempo (DARRAS; MERCURI, 2017).

Por se tratar de uma desordem genética, o seu diagnóstico é dado pelo quadro clínico do paciente e através de exames específicos como a eletroneuromiografia (ENMG), investigação genética, além de uma série de exames físicos detalhados além da história clínica do paciente (FINKEL et al., 2017).

Já que a AME apresenta como característica principal a fraqueza muscular e

progressiva dos músculos mais próximos do centro do corpo, como músculos dos ombros, quadris e pélvis. Atividades básicas como engatinhar, andar, sentar e movimentos que controlam a posição da cabeça, são afetadas, além da respiração e a deglutição (HARDING et al., 2015).

De acordo com Farooq; Holcik; Mackenzie (2013), as complicações mais frequentes na AME são pulmonares, agravando para um quadro de pneumonia, problemas nutricionais, escoliose, contraturas articulares, distúrbios do sono, osteopenia grave e muitas apresentam fraturas e luxações de quadril.

O nusinersen é uma droga oligonucleotídica antisense desenvolvido para aumentar a expressão do gene de sobrevivência do motoneurônio 2 (SMN<sub>2</sub>) ou afetar outros genes modificadores, para produzir a proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN) mais funcional (MARKOWITZ; SINGH; DARRAS, 2017), objetivando estacionar a fraqueza muscular e a paralisia. O nusinersen liga-se a uma sequência específica dentro do pré-RNA transcrito no gene SMN2 modificando o processo de maturação, promovendo a expressão da proteína SMN funcional de comprimento total, melhorando as condições clínicas (HUA, 2019).

Vários ensaios clínicos apontam que o uso do nusinersen aumenta a função motora e a sobrevida em 37 % de crianças com AME tipo 1 e 2 (FINKEL, R.S.; MERCURI, E.; et al. 2017). Fundamentado nos resultados dos ensaios clínicos, o nusinersen foi aprovado pela FDA (Food and Drug) em 23 de dezembro de 2016 e aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em agosto de 2017, para tratamento da AME em bebês e crianças (FDA, 2018).

O objetivo deste trabalho é descrever a importância do nusinersen para o tratamento de pacientes com esse diagnóstico.

## **2. METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura integrativa, descritiva qualitativa. Para a elaboração, as seguintes etapas foram percorridas: levantamento bibliográfico de dados com pesquisa organizada em índices nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Mediline, Capes Periódicos, utilizando os seguintes descritores: Nusinersen. atrofia muscular espinhal. tratamento. Spinal Muscular Atrophy. Nusinersen. Treatment.

Os estabelecimentos de critérios de inclusão foram: artigos em português e inglês, que abordassem diretamente o tema, no período de 2016 a 2019; artigos publicados cujas

metodologias adotadas permitissem obter evidência forte, ou seja, relato de casos, estudo de coorte, estudo de casos e controles. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, plataformas pagas, artigos de revisão sistemática, revisão integrativa e artigos que não contemplavam o período abordado.

Após o levantamento de dados, os artigos foram organizados em quadro para análise.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados BVS foram encontrados 184 artigos, na base de dados Medline, 63 artigos e no Capes Periódicos 1.106. Em seguida foram aplicados os filtros de critérios de exclusão, e obtiveram resultados de: 4 artigos no BVS, 2 artigos no Medline e no Capes Periódico 150 artigos. Após a realização de uma leitura prévia, foram excluídos os que se encontravam repetidos nas bases de dados, os incompletos e os que não estavam diretamente relacionados com o tema. Foi efetuada uma leitura crítica verificando quais os autores, temas, objetivos, resultados e conclusões possuíam maior relevância.

A busca na literatura resultou em 156 artigos, 38 foram examinados, desses, apenas 11 enquadram-se nos principais requisitos de avaliação de conceitos estabelecidos, ilustrados na figura 1, nos quais abordavam o tema com clareza.

Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e apresentados no quadro 1, que contém os principais achados de cada artigo estudado.

**Quadro 1 - Artigos selecionados e analisados, com título, autor, objetivo e conclusão**

Titulo	Autor	Objetivo	Conclusão
Tratamento da atrofia muscular espinhal de início infantil com nusinersen: um estudo de fase 2, aberto, de escalonamento da dose.	Richard S Finkel (2016).	Avaliar a segurança, tolerabilidade, e a farmacocinética do nusinersen em pacientes com atrofia muscular espinhal de início infantil.	O estudo foi realizado com 20 participantes, entre 3 semanas e 7 meses de idade que receberam várias doses intratecais do nusinersen, todas foram bem toleradas nos lactentes com atrofia muscular espinhal. Da mesma forma, nusinersen foi bem tolerado em crianças mais velhas com idades entre 2-15 anos com o tipo II ou o tipo III. A farmacologia foi consistente com seu mecanismo de ação pretendido.
Resultados de um estudo de fase 1 de nusinersen em crianças com atrofia muscular espinhal.	Claudia A. Chiriboga (2016).	Examinar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia clínica preliminar de nusinersen intratecal em pacientes com atrofia muscular espinhal.	Foi realizado um estudo com 28 participantes, grupo 1 com 6 pacientes de 3 mg (dose) e grupo 2 com 10 pacientes de 9 mg. Foi observado um aumento significativo nos escores da Escala Motora Funcional de Hammersmith Expandida (HFMSE) no grupo de 9 mg, a pontuação subiu para 5.8 enquanto que no grupo de 3 mg a pontuação atingiu 3.1, durante o estudo de extensão.
Farmacocinética da população de nusinersen no líquido espinhal cerebral e plasma de pacientes pediátricos com atrofia muscular espinhal após administrações intratecais.	Kenneth T.Luu (2017).	Analisar a partir de ensaios clínicos a administração do nusinersen em pacientes com AME tipo 1.	Este estudo mostrou que os pacientes com AME tipo 1, foram tratados com nusinersen e demonstraram melhorias significativas nos escores da função motora, como a realização de marcos motores, como controle de cabeça, rolamento, sentar e melhorias na eletrofisiologia neuromuscular.

Terapia gênica para atrofia muscular espinhal: uma opção emergente de tratamento para uma doença devastadora.	Vamshi K (2018).	Fornecer evidências clínicas para as opções de tratamento disponíveis e emergentes para pacientes com atrofia muscular espinhal (AME).	A pesquisa relata que o tratamento com nusinersen e outros que estão surgindo, incluindo uma nova terapia genética promissora, onasemnogene abeparvovec (AVXS-101), são eficazes em pacientes com AME, se ambos for administrado precocemente, antes do início de danos extensos nos nervos e sintomas associados.
Nusinersen versus falso controle Control na atrofia muscular espinhal de início tardio.	E. Mercuri (2018).	Avaliar a eficácia e a segurança de nusinersen em crianças com AME de início precoce.	Foi realizado um estudo multicêntrico com crianças com AME e entre as que apresentaram sinais e sintomas precoce, que receberam nusinersen tiveram melhora significativa na função motora em comparação com as crianças do grupo controle. O aumento na pontuação HFMSE foi de pelo menos 3 pontos.
Nusinersen em pacientes com mais de 7 meses com atrofia muscular espinhal tipo 1.	Karolina Aragon-Gawinska (2018).	Avaliar a segurança e eficácia clínica do nusinersen em pacientes com mais de 7 meses com atrofia muscular espinhal tipo 1 (AME <sub>1</sub> ).	O estudo foi realizado com 33 crianças com idade entre 8 e 9 anos de idade. A pontuação de acordo com o Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE-2), aumentou menos que 0,001 após 6 meses de tratamento. A necessidade de suporte respiratório aumentou significativamente ao longo do tempo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que apresentaram 2 e aqueles que apresentaram 3 cópias do gene do neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2).
Sobrevivência, função motora e marcos motores: comparação do AVXS-101 em relação a nusinersen para o tratamento de bebês com atrofia muscular espinhal tipo 1.	Omar Dabbous (2018).	Comparar a eficácia do AVXS-101 e do nusinersen para o tratamento de pacientes com AME tipo 1 em termos de sobrevida global.	Com base em uma comparação dos ensaios clínicos AVXS-101 em um estudo ENDEAR em lactentes sintomáticos com AME tipo 1, os resultados sugerem que o AVXS-101 pode ter uma vantagem de eficácia em relação ao nusinersen, em termos de sobrevida global, a necessidade de usar ventilação assistida permanente, função motora e marcos motores. O monitoramento a longo prazo dos pacientes tratados com AVXS-101 é necessário para confirmar a manutenção dos efeitos observados por períodos de tempo mais longos.
Avaliação de crianças com AME tipo 1 em tratamento com nusinersen no âmbito do Programa de acesso expandido na Alemanha.	Astrid Pechmann (2018).	Avaliar a mudança na pontuação de CHOP INTEND, afim de avaliar as habilidades motoras em bebês com AME <sub>1</sub> .	Após o estudo os resultados indicam que, mesmo em estágios avançados da doença, nusinersen pode levar a melhoria da função motora medida pelo Testes Infantis de Transtornos Neuromusculares (CHOP-INTEND). Muitas crianças apresentaram melhora da função motora após seis meses de tratamento com nusinersen, o que geralmente não é esperado no curso natural da doença.
Viabilidade e segurança do tratamento intratecal com nusinersen em pacientes adultos com atrofia muscular espinhal.	Benjamin Stolte (2018).	Avaliar a segurança do tratamento intratecal com nusinersen em pacientes adultos com atrofia muscular espinhal.	Neste estudo os dados demonstraram a viabilidade e segurança do tratamento intratecal com nusinersen nos adultos com AME tipo 2 e tipo 3, independentemente da idade, função motora que inclui a habilidade de passeio, assim como a severidade da escoliose. No entanto, a terapia medicamentosa é logisticamente desafiadora, particularmente em pacientes com AME <sub>2</sub> .
Nusinersen na atrofia muscular espinhal tipo 1: dados do mundo real em doze meses.	Marika Pane (2019)	Relatar alterações de 12 meses após o tratamento com nusinersen em uma coorte de 85 pacientes com atrofia muscular espinhal tipo I, de idades que variam de 2 meses a 15 anos e 11 meses.	Os resultados do estudo basearam-se na expansão da faixa etária e a gravidade dos pacientes tipo I tratados com nusinersen ao longo de 1 ano, além de fornecer dados adicionais sobre a gama de eficácia da droga que será útil para tomar uma decisão sobre o início do tratamento em pacientes de diferentes idades e gravidades.
A NFL é um marcador de resposta ao tratamento em crianças com SMA tratadas com nusinersen	Bob Olsson (2019).	Encontrar um marcador de resposta para o tratamento com nusinersen.	O estudo comprovou que os níveis de líquido cefalorraquidiano (CSF) e os níveis de luz do neurofilamento (NFL) normalizaram e se correlacionaram com a melhora motora em crianças com AME tipo 1, tratadas com nusinersen. NFL pode, portanto, ser um novo biomarcador para monitorar a resposta ao tratamento de nusinersen no início do curso da doença.

**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

Na revisão de literatura realizada, evidenciou-se que o nusinersen é o primeiro medicamento indicado para atrofia muscular espinhal. Finkel (2016) afirma que ele foi projetado para alterar o splicing de SMN2 pré-RNAm e aumentar a quantidade de SMN, proteína deficiente em pacientes com AME. Através de um estudo em lactentes com atrofia muscular espinhal, o nusinersen foi bem tolerado, demonstrando segurança e eficácia.

---

Finkel (2016) concluiu que assim como nos lactentes, o nusinersen foi bem tolerado em crianças maiores, de 2 a 15 anos. E afirma que entre os bebês com AME<sub>1</sub>, aqueles que receberam nusinersen eram os mais propensos a estarem vivos e a melhorarem a função motora do que os do grupo controle. Conclui, então, que o tratamento precoce pode ser necessário para maximizar o benefício do medicamento.

Finkel (2016); Chiriboga (2016); Luu (2017) avaliaram a tolerância do nusinersen em pacientes com AME, afirmando que a administração de doses intratecais apresenta tolerância e segurança, além de uma boa resposta clínica. As crianças apresentaram melhora significativa nos marcos motores e na sobrevida global. Afirmam que a farmacocinética do nusinersen está relacionada ao peso corporal. Concluem, que o medicamento não apresentou toxicidade, assim como não foi limitado o uso de doses em nenhum estudo, considerando que o paciente deve utilizar doses frequentes entre 6 e 4 meses. Portanto, foi recomendado o uso de esquema-dose fixa (12 mg em todos os grupos). Verificaram, também, que sexo e raça não influenciaram na farmacocinética.

Stolte (2018) avaliou o perfil de risco-benefício da aplicação do nusinersen, levando em consideração que uma das características dos pacientes com AME é a escoliose, o que dificultaria a aplicação do medicamento. No estudo, todas as aplicações foram bem sucedidas e bem toleradas, entretanto, ele afirma que pelo fato de não existir outras opções terapêuticas, essa pode ser, então, utilizada. Mesmo que alguns pacientes, possam necessitar de cirurgia para escoliose, essa terapia pode limitar a viabilidade de diversas aplicações do nusinersen, considerando que a mesma é realizada por punção lombar.

Dabbous (2018) e Vamshi K (2018) realizaram ensaios clínicos em pacientes com AME<sub>1</sub>, comparando a eficácia do nusinersen em relação ao onasemnogene abeparvovec (AVXS-101), no qual, ambos demonstraram melhorias significativas na sobrevida geral. Portanto, esse mesmo estudo demonstrou que o AVX-101, pode ter uma vantagem em relação ao nusinersen, em relação a dose única e intravenosa, além da eficácia e em relação ao número de óbitos e necessidade de ventilação. Onde 100 % dos pacientes que utilizaram o AVX-101 estão vivos e os que utilizaram nusinersen, apenas 61 % estão vivos e sem a necessidade de ventilação assistida. Quanto à função motora, ambas as terapias demonstraram melhorias, e os autores concordam e afirmam que o AVXS-101 pode estar associado a maiores benefícios clínico em relação ao nusinersen.

Pechmann (2018), a partir de um estudo realizado na Alemanha, com crianças AME tipo 1, comprovou que, as que estão em tratamento com nusinersen, após 6 meses, apresentaram melhorias nos scores de CHOP INTEND de 4 a 9 pontos, concordando com

Pane (2018), que avaliou, que os pacientes menores de 7 meses de vida, com menor tempo da doença, em tratamento com nusinersen, aumentaram 4 pontos nos escores e obtiveram resultados significativos, em relação à sobrevida e ventilação mecânica. Comprovando que a idade de início do tratamento é determinante para o quadro clínico dos pacientes.

Gawinska (2018) avaliou pacientes com AME<sub>1</sub>, tratadas com nusinersen a partir dos 7 meses de idade. No início do tratamento, algumas crianças evoluíram com a necessidade de ventilação. Após 6 meses de tratamento, apresentaram melhoras na função motora, porém, o autor conclui que o nusinersen não é benéfico para pacientes com AME<sub>1</sub> entre 7 e 113 meses de idade. Em contrapartida, Mercuri (2018), em um estudo com crianças tipo 1, de início tardio, observou que as mesmas, apresentaram melhoras significativas nas funções motoras com o uso do nusinersen. E discorda de Aragon (2018), quando afirma que a administração em crianças maiores de 7 meses de idade, se o diagnóstico e o tratamento forem iniciados precocemente, elas desenvolvem um aumento nos escores, além de um aumento na sobrevida global.

Gawinska (2018) concorda com Pechmann (2018), em relação ao tempo de seis meses de tratamento, que realmente está fora da linha de base da doença. Entretanto, afirma que mesmo após esse tempo, houve melhorias no marco motor, e conclui que o tratamento é muito variável, e que mesmo não estando no curso normal da doença, as crianças maiores de 7 meses de idade obtiveram avanço na função motora.

Olsson (2018) concluiu, que o maior benefício do medicamento foi encontrado em crianças que receberam tratamento com nusinersen mais cedo, comprovando que o tratamento deve começar no início dos sinais e sintomas. Assim, a NFL pode ser usada para identificar crianças que necessitam de tratamento rápido e que necessitam de doses escalão, já que é um marcador de respostas precoce, orienta os médicos sobre a necessidade de continuar ou não com o tratamento.

## **4 CONCLUSÃO**

A AME é uma doença rara, progressiva, neurodegenerativa, considerada a maior causa genética de morte, entre crianças menores de dois anos e necessita de cuidados especiais. O tratamento farmacológico surgiu como promessa de vida para esses pacientes. O nusinersen é o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da atrofia muscular espinhal, com ação principal de reduzir a perda da função motor. Aumentando a expressão do gene SMN2, que produz mais proteína SMN, interrompendo assim a

---

---

progressão da doença, melhorando os níveis da força muscular e a qualidade de vida., no entanto, além do uso do medicamento, é necessário o acompanhamento clínico composto por uma equipe multidisciplinar.

A falta da terapia medicamentosa específica para essa enfermidade e a ausência dos tratamentos paliativos adequados comprometem o quadro do paciente que evolui com perda completa das habilidades motoras, parada de deambulação, escoliose, insuficiência respiratória que pode agravar para traqueostomia, podendo levar ao óbito na idade precoce. O diagnóstico rápido e precoce é fundamental para mudar o curso normal da doença, porém, a decisão de usar ou não o medicamento deve ser avaliado pelo médico especialista, em concordância com a família, levando em consideração o custo-benefício.

## 5. REFERÊNCIAS

ARAGON, K.; GAWINSKA, A.; SEFERIAN, M.; DARON, A. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1. **Neurology I**, v. 91, n. 14, Octo, 2018.

BAIONI, M. T. C.; AMBIEL, C. R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **J. Pediatria**. (Rio J.), v. 86, n. 4, p. 261-270, 2010.

BAIONI, M. T. C.; AMBIEL, R. C. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v.86, n. 4, July/Aug. 2010.

CHIRIBOGA, C. A.; SWOBODA, K.; DARRAS, T. B. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. **American Academy of Neurology**, v. 86, p. 890 – 897, 2016.

DABBOUS, O.; MARU, B.; JANSEN, J. P.; LORENZI, M. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. **R. AveXis** - v. 36, n. 5, p. 1164-1176, May, 2019.

FINKEL, R. S; MERCURI, E; DARRAS, T. B. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. **The Lancet**, v. 388, n. 17, p. 3017-3026, Dec, 2016.

HARDING A. E.; THOMAS P. K.; BARAITSER, M.; BRADBURY P. G., HUGHES, M.J. A.; PONSFORD, J. R. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. **J. Neurol Neurosurg Psychiat**, v. 80, p. 650 – 657, 2015.

HUA, Y.; SAHASHI, K.; HUNG, G. A correção anti-sentido da junção SMN2 no CNS resgata a necrose em um modelo de mouse SMA tipo III. **Genes**, v. 24, p.1634-1644, 2019.

LUU, K.T.; NORRIS, A. D.; GUNAWAN, R.; HENRY, S.; GEARY, R; WANG, Y. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v.0, p. 1–11, 2017.

MERCURI, E.; DARRAS, B.T.; CHIRIBOGA, C. A. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 9, p. 1–13, 2017.

OLSSON, B.; ALBERG, L.; CULLEN, N.C.; MICHAEL, E.; WAHLGREN, L.; KROKSMARK, A. K.; ROSTASY, K.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. **Journal of Neurology**, v. 76, p. 318–325, May, 2019.

PANE, M.; CORATTI, G.; SANSONE, V. A. Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Twelve-Month Real-World Data. **American Neurological Association**, v. 00, p.1–9, 2019.

PECHMANN, A.; LANGERA, T.; SCHORLINGA, D.; STEINA, S.; VOGT, S. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. **Journal of Neuromuscular**, v. 5, p.135–143, 2018.

STOLTE, B.; TOTZECK, A.; KIZINA, K. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 11, p. 1–9, 2018.

TARIQ, F.; HOLCIK, M.; MACKENZIE. A. Atrofia Muscular Espinhal: Classificação, Diagnóstico, Antecedentes, Mecanismo Molecular e Desenvolvimento de Terapêuticas,

Doenças Neurodegenerativas, Uday Kishore, intechOpen. **J. Neurol Neurosurg Psychiat**, v.17, p. 113-121, 2013.

FDA - US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves first drug for spinal muscular atrophy**. Dez., 2016. Disponível em: <<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534611.htm>>. Acesso. 27 Outubro 2018.

VAMSHI K. R.; KAPP, D.; SCHROTH, M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. **Supplement to Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 24, p.12-17, Dec, 2018.