

Causas e sintomas da atrofia muscular espinhal

Causes and symptoms of spinal muscular atrophy

Causas y síntomas de la atrofia muscular espinal

Lucas Adionidio Ferraz¹

ORCID: 0009-0001-8450-0162

Marconi Silva Belan^{1*}

ORCID: 0009-0007-0005-6222

Vitor de Souza Soares¹

ORCID: 0000-0003-4455-5481

¹Faculdade Univértix. Minas Gerais, Brasil.

Como citar este artigo:

Ferraz LA, Belan MS, Soares VS. Causas e sintomas da atrofia muscular espinhal. Glob Acad Nurs. 2023;4(Sup.3):e399. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200399>

*Autor correspondente:

marconimedica2020@gmail.com

Submissão: 06-07-2023

Aprovação: 21-11-2023

Resumo

Objetivou-se evidenciar e identificar as principais causas e sintomas da atrofia muscular espinhal (AME). Trata-se de uma revisão Integrativa da literatura. Utilizou-se como fonte de busca as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, Ministério da Saúde, PubMed e da Revista Brasileira da Saúde. Foram encontrados 53 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, leitura e análise dos estudos, chegou-se ao número de 10 artigos para a construção da presente revisão. Os estudos evidenciaram que AME resulta em fraqueza muscular progressiva simétrica, atrofia dos músculos voluntários proximais de pernas, braços e eventualmente de músculos do tronco durante a progressão da doença. Pode ser classificada em 4 subtipos, variando entre o tipo 0 (antes do nascimento) ao 4 (segunda ou terceira década de vida) havendo correlação entre o grau de comprometimento muscular e a idade que surgirem os primeiros sintomas. Conclui-se que além do grave comprometimento muscular que pode ser diagnosticado ainda inútero por testes genéticos, a perda progressiva e grave afeta o desenvolvimento e torna a grande maioria das crianças dependentes de ventilação pulmonar e fisioterapia, e os tratamentos existentes, farmacológicos e fisioterápicos não são capazes de recuperar as células musculares que já foram perdidas, apenas retardam o progresso da doença e oferecer qualidade e expectativa de vida.

Descritores: Atrofia Muscular Espinal; Causalidade; Sinais e Sintomas; Doenças Neuromusculares; Fisiopatologia.

Abstract

This study aimed to identify and highlight the main causes and symptoms of spinal muscular atrophy (SMA). This is an integrative literature review. The following databases were used as sources for the search: *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, Ministry of Health, PubMed, and the Brazilian Journal of Health. Fifty-three articles were found. After applying the inclusion and exclusion criteria, and reading and analyzing the studies, the number of articles selected for this review was 10. The studies showed that SMA results in progressive symmetrical muscle weakness, and atrophy of the proximal voluntary muscles of the legs, arms and occasionally trunk muscles during the progression of the disease. It can be classified into four subtypes, ranging from type 0 (before birth) to type 4 (second or third decade of life), with a correlation between the degree of muscle involvement and the age at which the first symptoms appear. It is concluded that in addition to the serious muscular impairment that can be diagnosed in utero by genetic tests, the progressive and serious loss affects development and makes the vast majority of children dependent on pulmonary ventilation and physiotherapy, and the existing pharmacological and physiotherapeutic treatments are not capable of recovering the muscle cells that have already been lost, they only slow the progression of the disease and offer quality and life expectancy.

Descriptors: Spinal Muscular Atrophy; Causality; Signs and Symptoms; Neuromuscular Diseases; Pathophysiology.

Resumén

El objetivo fue resaltar e identificar las principales causas y síntomas de la atrofia muscular espinal (AME). Esta es una revisión integradora de la literatura. Se utilizaron como fuente de búsqueda las siguientes bases de datos: *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, Ministerio de Salud, PubMed y Revista Brasileira da Saúde. Se encontraron 53 artículos, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, leer y analizar los estudios. una serie de 10 artículos para la construcción de esta revisión. Los estudios han demostrado que la AME produce debilidad muscular simétrica progresiva, atrofia de los músculos voluntarios proximales de las piernas, brazos y, finalmente, de los músculos del tronco durante la progresión de la enfermedad. Se puede clasificar en 4 subtipos, que van desde el tipo 0 (antes del nacimiento) hasta el 4 (segunda o tercera década de la vida), existiendo una correlación entre el grado de deterioro muscular y la edad en la que aparecen los primeros síntomas. Se concluye que además del deterioro muscular severo que puede diagnosticarse in útero mediante pruebas genéticas, la pérdida progresiva y severa afecta el desarrollo y hace que la gran mayoría de los niños dependan de la ventilación pulmonar y la fisioterapia, y los tratamientos farmacológicos y de fisioterapia existentes no lo hacen. son capaces de recuperar células musculares que ya se han perdido, sólo frenando el avance de la enfermedad y ofreciendo calidad y esperanza de vida.

Descritores: Atrofia Muscular Espinal; Causalidad; Signos y síntomas; Enfermedades Neuromusculares; Fisiopatología.



Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa, rara e de origem genética e herança autossômica recessiva, sendo caracterizada pela perda progressiva de neurônios motores superiores e inferiores e pode ser classificada em quatro subtipos. Já outros autores classificam a AME em apenas três categorias: branda, intermediária e severa¹.

A AME acontece a partir da deleção homozigótica do gene 1 do neurônio motor de sobrevivência (SMN1) localizado na região telomérica do cromossomo 5q13 e o número de cópias de um gene semelhante (SMN2) localizado na região centromérica e é a principal medida de gravidade da doença. Essa alteração genética (SMN1) resulta na diminuição das proteínas de sobrevivência do motoneurônio (SMN)².

Essa alteração genética no gene (SMN1) é responsável por reduzir os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN). O gene (SMN2) não compensa totalmente a falta de expressão do (SMN1) porque produz apenas 25% da proteína (SMN4). A ausência da proteína (SMN) resulta na degeneração dos neurônios motores alfa α localizados no corno anterior da medula espinhal, resultando em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica².

Como há apenas perda progressiva dos neurônios motores α , a função prejudicada é apenas a da motricidade, ficando os neurônios sensoriais preservados. Essa perda de função do motoneurônio leva à fraqueza e à atrofia simétrica progressiva dos músculos voluntários próximos de braços, pernas e eventualmente de músculos do tronco durante o decorrer da doença. A progressão clínica da AME para os indivíduos que sobrevivem além da infância mostra que a perda de força muscular é normalmente mais observada no início da doença, e depois a força muscular residual pode se estabilizar durante meses a anos².

O objetivo deste estudo é responder à questão norteadora: "Quais são as principais causas e sintomas da atrofia muscular espinhal?". Levando em conta o crescente acúmulo de informações sobre indivíduos que têm sido afetados por essa condição, tornam-se evidentes os efeitos impactantes e as graves consequências que ela impõe à saúde. Com isso, pretende-se que a junção desses conhecimentos possa contribuir para nortear diretrizes e para o desenvolvimento de novas pesquisas.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para a realização desse tipo de metodologia, segue-se o processo, iniciando com: (1) delimitação do tema e construção da pergunta norteadora da pesquisa; (2) levantamento das publicações nas bases de dados selecionadas; (3) classificação e análise das informações achadas em cada manuscrito; (4) análise dos estudos escolhidos; (5) apresentação dos resultados encontrados e (6) análise crítica dos achados e síntese da revisão da literatura³.

Para elaboração da pergunta norteadora deste estudo, utilizou-se a estratégia PICO (P—*Population*, I—

Intervention, Co —*Context*), que em português significa: P - População, I- Intervenção, Co - Contexto. Nesse sentido, a estratégia PICO desenhou-se da seguinte forma: P – População em geral, I - Complicações, Co - Identificar as principais complicações. Ressalta-se que a estratégia assegura uma busca rigorosa das evidências científicas relativas ao objeto PICO, pois estabelece um direcionamento⁴.

Sendo assim, a questão norteadora desta revisão integrativa de literatura é: "Quais são as principais causas e sintomas da atrofia muscular espinhal?".

A busca e seleção dos estudos foram realizadas nos meses de maio a julho de 2022. Para a pesquisa dos artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online*, Google Acadêmico, Ministério da Saúde, Pubmed e da Revista Brasileira da Saúde. Foram usados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Atrofia Muscular Espinal" AND "Causalidade" AND "Sinais e Sintomas" AND "Doenças Neuromusculares" AND "Fisiopatologia".

Critérios de inclusão das publicações: estudos que abordaram a temática e responderam à pergunta de pesquisa; artigos científicos disponíveis na íntegra; publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2017 a 2022. Critérios de exclusão das publicações: cartas; resenhas; editoriais; publicações de livros; capítulos de livros; documentos governamentais; boletins informativos; estudos não disponibilizados on-line; estudos duplicados; estudos não são relacionados com a temática, sendo fora de contexto.

Inicialmente, os estudos foram analisados pelo título e resumo para confirmar a presença dos critérios de inclusão, bem como exclusão do estudo. A etapa seguinte foi a leitura completa dos artigos de pesquisa. A partir da estratégia de busca, foram encontrados 53 artigos. Destes, chegou-se ao número de 10 artigos para a construção da presente revisão.

Resultados e Discussão

De acordo com as últimas informações divulgadas pelo Ministério da Saúde⁵, a atrofia muscular espinhal (AME) é tida como uma doença rara, degenerativa e genética, ou seja, que é passada de pais para filhos e acaba por interferir na capacidade do corpo de produzir uma proteína essencial à sobrevivência dos neurônios motores, que são responsáveis pelos gestos voluntários vitais simples do corpo, como respirar, engolir e se mover.

No entanto, possui algumas variações, dentre elas podem variar entre o tipo 0 (antes do nascimento) ao 4 (segunda ou terceira década de vida), e há correlação com o grau de comprometimento dos músculos e ainda da idade em que surgirem os primeiros sintomas⁶.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica e Academia Brasileira de Neurologia, a AME é o segundo distúrbio autossômico recessivo mais comum depois da fibrose cística, cerca de 1 em 10.000. A frequência de portadores é de aproximadamente 1 em 50 indivíduos. A mortalidade e a morbidade estão diretamente relacionadas com a idade de início. A maior frequência de



óbitos ocorreu em casos recentes. Entre as crianças com tipo I, a sobrevida média é de 7 meses e a mortalidade é de 95% até 18 meses de vida. A principal causa de morte foi infecção respiratória. No tipo II, a morte geralmente é causada por complicações respiratórias na adolescência ou na idade adulta jovem^{6,7}.

Como a doença se desenvolve gradualmente, estabelecer um diagnóstico preciso é fundamental. Crianças com hipotonia apresentam sintomas clínicos, como: fraqueza, falta de reflexos tendinosos profundos e fasciculações ocasionais, assim como na língua, deve-se levar em consideração quando há suspeita de AME⁶.

Embora esta manifestação possa estar presente em outras doenças neuromusculares, os pacientes com AME apresentam, principalmente, atrofia muscular e fraqueza membros inferiores, músculos respiratórios e músculos bulbares - músculos proximais. As extremidades são afetadas, preferencialmente, e os reflexos tendinosos profundos são afetados. Outros sinais característicos são fasciculações e tremores leves. Nenhuma evidência de dano cerebral, nível de inteligência geralmente normal ou acima da média, isso de acordo ainda com os dados de 2021, coletados pela Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica e Academia Brasileira de Neurologia⁶.

A AME tipo I é caracterizada por sintomas antes dos 6 meses de idade. Viver distúrbios graves do movimento (hipotonia e fraqueza muscular) e da respiração. Nestes casos, há envolvimento bulbar importante com disfagia, fraqueza para sucção e dispneia. Os músculos oculares não são afetados externamente, a criança está alerta, há dano facial mínimo ou ausente. Espasmos na língua podem ser observados, as crianças não vão conseguir sentar-se sem

apoio. Mais de 90% dos casos antes de dois anos de idade evoluem para óbito⁸.

A AME tipo II tem sintomas mais leves, apresentando-se antes dos 18 meses de idade, com a bradicinesia mais grave, especialmente sentado e em pé as crianças podem sentar sem suporte, mas incapaz de andar, criança com expressões faciais normal, mas as extremidades são severamente afetadas e são mais facilmente observadas músculos proximais, especialmente os das extremidades inferiores, muitas vezes com deformidades esqueléticas, como retração muscular e escoliose, leve tremor, postura dos dedos, bem como fasciculações da língua e os reflexos tendinosos profundos desapareceram. A sobrevida é variável, a morte é devido a complicações respiratórias⁸.

A AME tipo III tem apresentação clínica mais branda, com início após 18 meses, caracteriza-se clinicamente por fraqueza e atrofia. Músculos proximais das extremidades, hipotonia e reflexos tendinosos profundos estavam ausentes. Os pacientes podem andar em algum momento de suas vidas. marcha regular causada por fraqueza proximal da extremidade inferior, frequentemente observa-se sinal de Gowers⁸.

A disfunção medular é mínima e ocorre tardiamente na doença, apesar da doença do tipo III ter um curso mais benigno, com deterioração progressiva lenta do estado motor observada a perda da capacidade de andar pode ocorrer durante o curso da doença, embora a sobrevivência próxima do normal. Na AME tipo IV, os sintomas geralmente aparecem após os 20 anos, as manifestações clínicas são semelhantes às do tipo III e em geral, o curso da doença é lento e progressivo, mas com sobrevida normal⁸.

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME. Matipó, MG, Brasil, 2023

Subtipos de AME	Proporção	Número de cópias de SMN2	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	60%	2 – 3 cópias	0 - 6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
AME tipo 2	27%	3 cópias	7 - 18 meses	> 2 anos a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo 3	13%	3 – 4 cópias	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	4 ou mais cópias	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde⁹.

De acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da AME, em casos suspeitos sintomáticos, a suspeita inclui crianças de até 6 meses de vida e que apresenta hipotonia ou fraqueza muscular. Sendo essa fraqueza progressiva, simétrica e acometendo mais a musculatura proximal do que a distal, com maior predomínio em membros inferiores, reflexos tendinosos diminuídos, com fasciculações presentes, ou seja, mímica facial preservada. É comum notar, clinicamente, tórax em forma de sino com alteração no padrão respiratório, sendo esse um padrão paradoxal e fraqueza nos músculos intercostais⁹.

Já em pacientes pré-sintomáticos, a suspeita clínica é gerada a partir do histórico familiar, sendo esses pais que já tiveram um filho diagnosticado com AME, e devem realizar

o teste genético no segundo filho após o nascimento, para fechar o diagnóstico⁹.

Por se tratar de uma doença genética, o diagnóstico da AME se dá por meio de testes genéticos moleculares capazes de detectar a deleção do éxon 7 do gene SMN1, na ausência de mutação no gene SMN1, o diagnóstico pode ser dado por meio de outros exames complementares, sendo: eletroneuromiografia, biópsia e dosagem da enzima CPK; mesmo não sendo específicos, podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico da AME¹⁰.

A eletroneuromiografia é um método diagnóstico capaz de diferenciar se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção mioneural ou da fibra muscular. Na AME, a eletroneurografia apresenta



desnervação e alterações no potencial de ação, sendo esse aumento da amplitude e da duração e, dessa forma, denotando cronicidade. Outros achados incluem também padrão de interferência reduzido com recrutamento neurogênico à atividade voluntária e potenciais polifásicos. A atividade motora espontânea é comum no AME tipo I e ocasionalmente encontrada na de tipo II¹¹.

Já através da biópsia de indivíduos com alterações neurogênicas, e provável diagnóstico de AME, é possível identificar alteração estrutural na fibra muscular, sendo essa de fibras musculares atrofiadas e com aspecto angulado, agrupamento de fibras atrofiadas. Na AME do tipo I é possível encontrar fibras hipertrofiadas e distribuídas pelos fascículos musculares. Já as alterações neurogênicas são inespecíficas, pois podem estar presentes em outras patologias. Contudo, este tipo de exame não pode ser confirmatório para o diagnóstico da AME, mas sim ser considerada uma ferramenta útil para o auxílio do diagnóstico¹¹.

A dosagem sérica de creatinofosfoquinase (CK), que é uma enzima que atua nos tecidos musculares, cérebro e coração, e que pode se mostrar alterada, o que denota um possível dano nestes tecidos. Em alguns casos de AME, essa alteração pode ser de 3 a 5 vezes acima do valor de referência, o que pode causar uma confusão diagnóstica em relação a outras condições clínicas que afetam as fibras musculares¹¹.

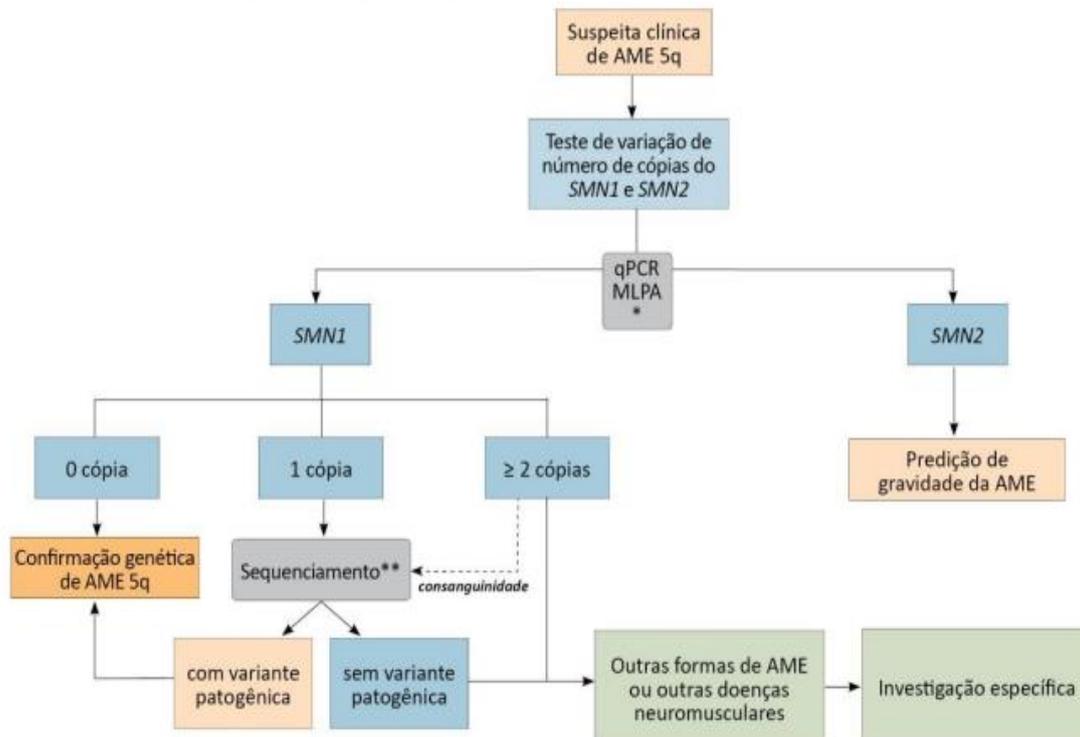
Em dezembro de 2016, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprova o primeiro medicamento Nusinersen (Spinraza®) para pacientes com AME. Até então,

o tratamento se concentrava apenas em Medidas de apoio, pois ainda não estavam disponíveis alternativas para melhorar a força muscular que podiam alterar o curso natural da doença. Dentre as medidas, a monitorização cardiopulmonar e auxílio à ventilação pulmonar, quando necessário, estão entre as principais medidas, além de prevenir infecções, ter acompanhamento com fisioterapeuta, dieta rica em proteínas e acompanhamento psicológico, incluindo familiares⁸.

Outro aspecto a ser considerado, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipos 1 e 2, estabelecido em 2022, pelo Ministério da Saúde, o suporte nutricional é necessário, pois as crianças com AME perderão ou não desenvolverão capacidade de serem alimentadas por via oral. Elas também podem desenvolver vários problemas gastrointestinais, incluindo refluxo, e o refluxo está diretamente relacionado à morbimortalidade desses pacientes, devido à associação à broncoaspiração silenciosa, o que leva, em muitos casos, à uma pneumonia, de igual forma, devido à baixa motilidade gastrointestinal, podem ter constipação grave^{8,12}.

Pacientes com AME tipo 1 podem apresentar fraqueza dos músculos mastigatórios, dificuldade em abrir a boca e movimentação da cabeça, dificuldade para engolir e problemas respiratórios, levando à redução da ingestão calórica e desejos de comida. Controle nutricional e controle digestivo são os pilares para evitar os problemas associados à deglutição, disfunção gastrointestinal, suplementação alimentar e controle de peso⁸.

Figura 1. Fluxograma diagnóstico da AME 5q. Matipó, MG, Brasil, 2023



*MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; qPCR, PCR quantitativo; **Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon.

Fonte: Mercuri et al^{9:103}.



Sendo assim, como visto, a AME pode causar diversas limitações que podem impedir a conexão desses indivíduos com a sociedade. Dessa forma, para amenizar esta situação e este comprometimento, as tecnologias assistivas têm promovido a inclusão social de pessoas com deficiência, principalmente no que se refere ao deslocamento e autonomia, devendo ser entendida como uma maneira de ampliar a habilidade funcional do deficiente, proporcionar qualidade de vida, além de facilitar a aprendizagem de novas habilidades, frente a esta condição de vida¹³.

Conclusão

A atrofia muscular espinhal tipo I é a forma mais grave da doença, com sintomas aparecendo por volta dos seis meses. As principais características são as alterações no estágio do desenvolvimento motor da criança, além do comprometimento respiratório grave, o que as torna dependentes de ventilação mecânica, na maioria dos casos. A história natural da doença é a morte por insuficiência respiratória por volta dos três anos de idade. Enfatiza-se que características semelhantes estão presentes na maioria dos casos e se desenvolvem de forma grave, mas o tratamento urgente e intensivo por uma equipe multidisciplinar pode redefinir e prolongar a sobrevida desses pacientes. Em dezembro de 2016, com a aprovação do FDA do primeiro medicamento específico para tratar AME, crianças com a doença de Werdnig Hoffmann podem ter melhorias significativas na função motora que têm grande impacto em sua sobrevida.

Há casos em que as crianças sobrevivem além das expectativas de vida para pacientes com esta síndrome, no

entanto, se não houver tratamento preventivo à progressão da fraqueza e atrofia muscular, faz com que estas crianças sobrevivam apenas com ventiladores mecânicos, precisando de cuidados intensivos, ou um programa de cuidados domiciliares apropriado, permanecendo sob monitorização cardiorrespiratória contínua. Os tratamentos específicos, além de aumentar a expectativa de sobrevivência, só poderão ser avaliadas após resultados de estudos clínicos em andamento com potencial de sobrevida de pacientes com AME. Sabemos que o tratamento que evitar ou diminuir a necessidade de ventilação mecânica, mesmo que ainda sobrevenha comprometimento motor, implicará em grande melhora na qualidade de vida dos pacientes.

O diagnóstico precoce pode ser feito e é essencial durante o período pré-natal ou neonatal, posto que o tratamento antes do aparecimento dos sintomas tem se mostrado “efetivo”, o que pode mudar o curso natural da doença. Para aqueles que já sofrem dos sintomas da AME, principalmente os distúrbios do movimento, o tratamento e acompanhamento de equipe multidisciplinar, incluindo exercícios e fisioterapia respiratória, se mostram de fundamental importância.

As crianças que estão em cuidados domiciliares também precisam desse acompanhamento, estimulando ainda a sua interação com o meio ambiente, o que pode ser feito com um detector de movimento ocular combinado com *software* de comunicação. Desta forma, as crianças com AME tipo I são estimuladas a aprender e se comunicar, o que poderá prevenir atrasos cognitivos consequentes da falta de estimulação, o que também auxilia na melhoria da qualidade de vida para os pacientes e suas famílias.

Referências

1. Marqui ABT, Silva M, Tanaka SCSV, Weffort VRS. Assistência multiprofissional em paciente com Atrofia Muscular Espinhal: relato de caso. *Rev Neurocienc.* 2021;29:1-12. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.12658>
2. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr.* 2010;86(4). <https://doi.org/10.1590/S0021-75572010000400004>
3. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative Review: What is It? How To Do It? *Einstein (São Paulo).* 2010;8(1):102–106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW11348>.
4. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. A Estratégia PICO para a Construção da Pergunta de Pesquisa e Busca de Evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2007.;15(3) <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
5. Ministério da Saúde (BR). AME [Internet]. 2022 [acesso em 06 jul 2022] Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/ame>
6. Zanoteli E, Perez ABA, Marrone CD. Atrofia Muscular Espinhal (AME) – Diagnóstico e Aconselhamento Genético [Internet]. *AMB*; 2021 [acesso em 19 jul 2022]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/ATROFIA-MUSCULAR-ESPINHAL-FINAL-01.02.2021.pdf>
7. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Swoboda KJ, Reyna SP, Sakonju A, Darras BT, Shell R, Kuntz N, Castro D, Parsons J, Connolly AM, Chiriboga CA, McDonald C, Burnette WB, Werner K, Thangarajh M, Shieh PB, Finanger E, Cudkowicz ME, McGovern MM, McNeil DE, Finkel R, Iannaccone ST, Kaye E, Kingsley A, Rensch SR, McGovern VL, Wang X, Zaworski PG, Prior TW, Burghes AHM, Bartlett A, Kissel JT; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101
8. Chrun LR, Costa LRC, Miranda GS, Almeida FM. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos /Spinal muscular atrophy type I: clinical and pathophysiological aspects. *Rev Med (São Paulo) [Internet].* 2017 [acesso em 07 jul 2022];96(4):281-6. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/116499>
9. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005



10. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viallet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):155-65. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
11. Buchthal F, Olsen PZ. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain*. 1970;93(1):15-30. doi: 10.1093/brain/93.1.15
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta n.º 03, de 18 de janeiro de 2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipos 1 e 2 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; 2022 [acesso em 07 jul 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf
13. Alcântara JG, Japiassu RB, Rached CDA. Mobilidade de pessoas com deficiência física no Brasil. *Glob Acad Nurs*. 2021;2(Sup.2):e176. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200176>

