

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Fisioterapia

Rebeca Duarte Diniz Ferreira

**A ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA NAS REPERCUSSÕES MOTORAS E
RESPIRATÓRIAS DOS PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL
TIPO I**

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Ferreira, Rebeca Duarte Diniz

A atuação da Fisioterapia nas repercussões motoras e respiratórias dos pacientes com atrofia muscular espinhal tipo I / Rebeca Duarte Diniz Ferreira. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.
48 p.

Orientação de Jeanette Janaina Jaber Lucato

Trabalho de Conclusão do Curso de Fisioterapia (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Atrofia muscular espinhal 2. Fisioterapia 3. Reabilitação I.
Lucato, Jeanette Janaina Jaber II. Centro Universitário São Camilo
III. Título

CDD: 615.82

Rebeca Duarte Diniz Ferreira

**A ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA NAS REPERCUSSÕES MOTORAS E
RESPIRATÓRIAS DOS PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL
TIPO I**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Fisioterapia do
Centro Universitário São Camilo, orientado
pela Profa. Dra. Jeanette Janaina Jaber
Lucato, como requisito parcial para
obtenção do título de Fisioterapeuta.

São Paulo

2019

Rebeca Duarte Diniz Ferreira

**A ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA NAS REPERCUSSÕES MOTORAS E
RESPIRATÓRIAS DOS PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL
TIPO I**

São Paulo, 14 de novembro de 2019

Professor Orientador: Jeanette Janaina Jaber Lucato

Professor Examinador

São Paulo

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pacientes Matheus e Sarah que tive o prazer de conhecer durante o estágio de Fisioterapia aplicada em Cardiorrespiratória e Metabólica, bem como suas mães, Helioneide e Leoneide. Obrigada por todo carinho que vocês tiveram e tem, ainda hoje, comigo. Vocês demonstraram o verdadeiro sentido da palavra felicidade, sendo esta, não a ausência de tristeza, luta, insegurança e problema, e sim, a maneira como você lida com cada adversidade. Manter sempre um sorriso no rosto, a fé em algo maior, a certeza de que nunca estamos sós, agradecer pelas pequenas vitórias e acreditar que dias melhores virão.

Dedico também a todos os pacientes que irei encontrar no percurso da caminhada, que é a vida.

AGRADECIMENTOS

Não há dúvidas que a primeira pessoa que merece agradecimento é a querida, mestre, amiga, professora, Jeanette, que no meio do turbilhão que me encontrava sem orientador, foi quem me estendeu a mão e me acolheu com todo amor e carinho. Foi quem me auxiliou durante esse ano para desenvolver meu trabalho e que nunca, em hipótese alguma, me deixou desistir e desanimar de fazer o melhor que eu poderia. Minha gratidão eterna pelo ser humano que é.

Agradeço aos meus pais, namorado e amigos, que sempre demonstraram interesse pelo que eu estava escrevendo, tiveram paciência por não comparecer algumas vezes nas festividades e meus ataques de ansiedade que me deixavam com o humor não muito agradável.

À Deus, obrigada por me intuir a escrever e pesquisar sobre a Atrofia Muscular Espinhal, por ter me unido com a professora Jeanette e permitir conhecer os pacientes e familiares mais amáveis, que me ensinaram tanto sobre a doença, mas também sobre a vida. Obrigada por sempre me inspirar, não deixar desanimar, proporcionar saúde e força de vontade para escrever.

“Saiba que onde quer que você esteja na vida, neste instante, é, ao mesmo tempo, temporário e exatamente onde deveria estar. Você chegou a este momento para aprender o que precisa aprender, para que possa se tornar a pessoa que precisa ser para criar tudo que jamais desejou para sua vida”.

Hal Elrod

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética de caráter neurodegenerativo em que há degeneração dos neurônios motores alfa localizados no corno anterior da medula espinhal e tronco encefálico. Existem quatro classificações para a patologia, sendo a primeira mais severa que as outras três. A tipo I se manifesta nos primeiros 6 meses de vida, sendo o principal sinal a hipotonia acentuada que corrobora com a falta do controle cervical e de tronco, sendo difícil sentar-se sem apoio. As crianças não realizam movimentos voluntários axiais e os músculos respiratórios também são acometidos. As intubações e a necessidade por ventilação mecânica surgem com a progressão da doença devido a ineficiência da mecânica ventilatória, que aumenta a mortalidade por infecções respiratórias e hipoventilação. Este estudo teve como objetivo principal verificar na literatura os recursos fisioterapêuticos utilizados nas repercussões motoras e respiratórias de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal tipo I. Trata-se de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados PubMed, LILACS, Scielo e PEDro, no período de junho a agosto de 2019, utilizando as palavras-chave “Atrofia Muscular Espinhal tipo I” OR “Síndrome de Werdnig-Hoffmann” AND “Fisioterapia”, bem como os termos em inglês. Os critérios de inclusão foram, artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, ensaios clínicos e relato de casos, que abordavam sobre a atuação da Fisioterapia motora e respiratória, a eficácia das técnicas e exclusivamente sobre a AME tipo I. Foram encontrados ao total 53 artigos, porém após a aplicação dos critérios de inclusão e leitura de todos os resumos, somente 5 artigos foram relevantes para a pesquisa. Destes, 3 artigos discorriam sobre as técnicas utilizadas pela Fisioterapia respiratória, 1 associava as condutas motoras e respiratórias e o último estudo somente sobre a motora. Os autores que abordaram os recursos utilizados no sistema respiratório realizavam a máquina de tosse, aspiração nasotraqueal e orotraqueal, aceleração do fluxo expiratório (AFE) e drenagem postural, sendo a junção das técnicas eficazes para a higiene brônquica, diminuindo os quadros de pneumonias. As técnicas de expansão pulmonar e Ventilação Não Invasiva (VNI) melhoraram a mecânica ventilatória e preveniu a fadiga muscular respiratória. No sistema músculo esquelético realizou-se alongamentos, mobilização articular, cinesioterapia e orientações na utilização de órteses de posicionamento, que propiciaram melhora no desenvolvimento motor, ganhos na funcionalidade e diminuição das deformidades musculoesqueléticas. Portanto, nas repercussões respiratórias, o uso das técnicas como a máquina de tosse, aspiração nasotraqueal e orotraqueal, AFE e drenagem postural foram capazes de diminuir o número de internações por pneumonia. As manobras de expansão pulmonar e VNI reverteram microatelectasias, melhoraram a hematose e preveniram a fadiga da musculatura respiratória, contribuindo para o aumento da expectativa de vida. No sistema motor, a cinesioterapia proporcionou ganhos motores como o controle cervical e torácico; os alongamentos, mobilizações e órteses, auxiliaram na manutenção da amplitude de movimento, mantendo a funcionalidade.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal. Fisioterapia. Reabilitação.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a genetic disease of neurodegenerative character in which there is degeneration of alpha motor neurons located in the anterior horn of the spinal cord and brainstem. There are four classifications for pathology, the first being more severe than the other three. Type I manifests in the first 6 months of life, the main sign being the marked hypotonia that corroborates the lack of cervical and trunk control, making it difficult to sit without support. Children do not perform voluntary axial movements and respiratory muscles are also affected. Intubations and the need for mechanical ventilation arise with disease progression due to inefficient ventilatory mechanics, which increases mortality from respiratory infections and hypoventilation. This study aimed to verify in the literature the physiotherapeutic resources used in motor and respiratory repercussions of patients with type I Spinal Muscular Atrophy. This is a literature review performed in the PubMed, LILACS, Scielo and PEDro databases, in the period June to August 2019, using the keywords "Spinal Muscular Atrophy Type I" or "Werdnig-Hoffmann Syndrome" and "Physiotherapy" as well as the English terms. Inclusion criteria were articles published in the last 10 years, in English, Portuguese and Spanish, clinical trials and case reports that addressed the performance of motor and respiratory physiotherapy, the effectiveness of the techniques and exclusively the type I SMA. A total of 53 articles were found, but after applying the inclusion and reading criteria of all abstracts, only 5 articles were relevant to the research. Of these, 3 articles discussed the techniques used by respiratory physiotherapy, one associated the motor and respiratory conducts and the last study only about the motor. The authors who approached the resources used in the respiratory system performed the cough machine, nasotracheal and orotracheal suction, Expiratory Flow Acceleration (EFA) and postural drainage, being the combination of effective techniques for bronchial hygiene, reducing pneumonia. Pulmonary expansion and Noninvasive Ventilation (NIV) techniques improved ventilatory mechanics and prevented respiratory muscle fatigue. In the skeletal muscle system, stretching, joint mobilization, kinesiotherapy and guidance on the use of positioning orthoses were performed, which improved motor development, increased functionality and decreased skeletal muscle deformities. Therefore, in respiratory repercussions, the use of techniques such as cough machine, nasotracheal and orotracheal aspiration, EFA and postural drainage were able to decrease the number of hospitalizations for pneumonia. Pulmonary expansion and NIV maneuvers reversed microatelectasis, improved hematosis and prevented respiratory muscle fatigue, contributing to increased life expectancy. In the motor system, kinesiotherapy provided motor gains such as cervical and thoracic control; Stretches, mobilizations and orthoses helped maintain the range of motion while maintaining functionality.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy. Physiotherapy. Rehabilitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração genética da ausência da proteína SMN1 devido a falta do éxon 7 no cromossomo 5q.....	24
Figura 2 – Ilustração sobre a inclusão do éxon 7 com o medicamento Nusinersena.....	25
Figura 3 – Mecanismo de inclusão do SMN1 ausente na AME através do sorotipo viral AAV9.....	27
Figura 4 – Protocolo de Fisioterapia respiratória para o paciente com AME tipo I, desenvolvido pelos autores.....	38
Figura 5 – Resultados obtidos antes e após a intervenção dos pesquisadores.....	40
Figura 6 – Imagens do tórax de uma criança que iniciou a VNIPP precoce e de maneira intermitente, não havendo deformidade da caixa torácica.....	42
Figura 7 – A imagem mostra o ventilador não invasivo de pressão negativa. As pressões são transmitidas externamente, através da couraça.....	43
Figura 8 – Parâmetros utilizados no aparelho nos dois modos disponíveis: vibração e tosse.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos tipos de Atrofia Muscular Espinhal.....	22
Tabela 2 – Resumo dos 5 artigos encontrados contemplando informações sobre autor, objetivo, intervenção, duração e resultados.....	35

LISTA DE SIGLAS

A/C	Modo Ventilatório Assistido Controlado
AE	Amiotrofia Espinhal
AFE	Aceleração do Fluxo Expiratório
AME	Atrofia Muscular Espinhal
ASO	Oligonucleotídeo Anti-sentido Sintético
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
PEEP	Pressão Positiva Expiratória Final
PIP	Pressão Positiva Inspiratória
IOT	Intubação orotraqueal
IPAP	Pressão Inspiratória Positiva das vias aéreas
RNA	Ácido Ribonucleico
SIMV	Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada
SMN	Proteínas de Sobrevivência dos Motoneurônios
SMN1	Proteínas de Sobrevivência dos Motoneurônios 1
SMN2	Proteínas de Sobrevivência dos Motoneurônios 2
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TcCO ₂	Transcutâneo do dióxido de carbono
TQT	Traqueostomia
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VM	Ventilação Mecânica

VMI Ventilação Mecânica Invasiva

VNI Ventilação Não Invasiva

VNIPP Ventilação Não Invasiva por Pressão Positiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 METODOLOGIA.....	18
4 DESENVOLVIMENTO	19
4.1 Atrofia Muscular Espinhal	19
4.1.1 Variações clínicas	20
4.1.2 Diagnóstico	23
4.1.3 Tratamento farmacológico	24
4.1.3.1 Ácido valpróico.....	25
4.1.3.2 Nusinersena.....	25
4.1.3.3 Risdiplam.....	26
4.1.3.4 Zolgensma.....	27
4.1.4 Tratamento fisioterapêutico	28
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa de caráter genético autossômico recessivo que cursa com a degeneração dos neurônios motores alfa localizados no corno anterior da medula espinhal e tronco encefálico. Há dois genes que codificam a transcrição de proteínas de sobrevivência dos motoneurônios (SMN), o SMN1 e o SMN2 (NUNES et al., 2016). O gene principal de síntese dessa proteína é o SMN1, porém na AME está ausente no cromossomo 5q13, sendo possível observar as manifestações clínicas características da patologia, tais como: a fraqueza muscular, com consequente atrofia e paralisia da musculatura proximal de maneira progressiva e simétrica. O SMN2 por sua vez, encontra-se presente e produz, em pequenas quantidades, a proteína de sobrevivência dos motoneurônios, determinando a gravidade da patologia, portanto, quanto maior a concentração de SMN2, menor a repercussão funcional (REED; ZANOTELI, 2018).

Existem quatro classificações para a patologia, que variam de acordo com o início dos sintomas, quantidade de SMN2 e o quadro clínico apresentado. A AME tipo I é conhecida como Síndrome de Werdnig-Hoffmann, apresenta os primeiros sinais antes dos 6 meses de idade, com ausência do controle cervical e do tronco, denominados também como *non-sitters*. Acabam vindo a óbito devido a complicações respiratórias e disfunções bulbares. A tipo II inicia-se por volta dos 6 meses e se manifesta até os 18 meses, conseguem sentar sem apoio, classificados como *sitters*, mas não são capazes de deambular, havendo complicações osteomioarticulares tais como, a escoliose e deformidades articulares. Com a progressão da doença, apresentam problemas respiratórios que são as principais causas de internações e óbito (CHRUN et al., 2017).

A AME tipo III ou doença de Kugelberg-Welander pode ser classificada em dois subtipos a e b, a tipo IIIa tem início após os 18 meses e a IIIb inicia-se após os 3 anos de idade. As crianças em ambos os casos adquirem a marcha, por isso são denominados *ambulants* ou *walkers*, porém podem evoluir com perda desta habilidade após a primeira década de vida; não apresentam disfunções bulbares significativas e a expectativa de vida é normal (COSTA, 2018).

Por fim, a tipo IV é a mais tardia, seus sintomas aparecem por volta dos 20 anos; não possuem complicações respiratórias e bulbares, por este motivo, é a menos agressiva em comparação com os outros tipos (PEREZ et al., 2011).

O diagnóstico é feito através do quadro clínico e dos exames complementares, tais como a eletroneuromiografia, biópsia muscular e investigação genética. As manifestações clínicas são hipotonia generalizada que acomete principalmente a musculatura proximal dos membros apendiculares e do tronco, amiotrofia, paralisia, arreflexia e miofasciculações na língua, que variam de acordo com o estágio da doença e o tipo. Na eletroneuromiografia são encontradas desnervações musculares com aumento da amplitude do potencial de ação muscular e fibrilação em repouso. Este exame auxilia no diagnóstico para descartar outras doenças, porque é capaz de localizar o nível da lesão e o neurônio motor acometido (PEREZ et al., 2011). A biópsia muscular demonstra alterações histopatológicas com presença de atrofia muscular tanto em fibras brancas quanto vermelhas, porém não é um exame preciso, já que existem outras doenças neuromusculares com essa característica. A confirmação somente acontece após a investigação genética, ao detectar a ausência do gene SMN1 no cromossomo 5q13 e o rastreio da quantidade de SMN2 presente determina o tipo de AME (REED; ZANOTELI, 2018).

Após a confirmação, o fármaco utilizado atualmente é o Nusinersena, conhecido comercialmente como Spinraza®. O medicamento é um oligonucleotídeo anti-sentido sintético (ASO) que irá estimular a produção de proteínas de sobrevivência dos motoneurônios, através da transcrição gênica do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do SMN2, diminuindo a degeneração das fibras musculares para retardar a progressão da doença. É administrado por injeção intratecal após a punção lombar, diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC) porque o medicamento não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica. As três primeiras doses precisam obedecer a um intervalo de 14 dias entre elas (MANON et al., 2016). Depois desse período, deve ser administrada uma dose a cada 4 meses, mantendo o tratamento se houver melhora e/ou estabilização do quadro clínico (AGENCY, 2018).

Comumente alguns efeitos adversos são relatados, tais como: dores de cabeça, náuseas e dor nas costas. A síndrome pós-punção lombar (vazamento transitório ou persistente do líquido cefalorraquidiano) foi documentado em crianças que apresentavam escolioses graves (MANON et al., 2016).

A participação da Fisioterapia na reabilitação destes pacientes é fundamental, porque atuará diretamente nas repercussões motoras e respiratórias decorrentes da doença. No sistema respiratório, a higiene brônquica contribui para diminuição da estase mucociliar e conseqüentemente na prevenção de internações decorrentes de pneumonias infecciosas e aspirativas. É capaz de melhorar a oxigenação, a relação ventilação-perfusão e a saturação de oxigênio, através de técnicas de reexpansão pulmonar, ameniza a perda da força muscular de intercostais e diafragma minimizando a falha/deficiência da mecânica respiratória (BAIONI; AMBIEL, 2010). A Fisioterapia motora contribui para que o sistema músculo esquelético não seja rapidamente afetado, utiliza técnicas como a cinesioterapia de baixa intensidade e poucas repetições, com objetivo de minimizar a perda da funcionalidade. Previne as alterações posturais na coluna vertebral e dos membros apendiculares que são comumente afetados devido a permanência prolongada na cadeira de rodas, além de manter o alongamento muscular e amplitude de movimento (MELO; DUARTE; COUTINHO, 2017).

O cuidado multiprofissional torna-se indispensável na prevenção, promoção e reabilitação com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar a expectativa de vida (MELO; DUARTE; COUTINHO, 2017).

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar na literatura os recursos fisioterapêuticos utilizados nas repercussões motoras e respiratórias de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I.

2.2 Objetivos específicos

Identificar os efeitos desses recursos no paciente com AME tipo I.

Analisar quais destes recursos possuem maior eficácia nas repercussões motoras e respiratórias.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*), LILACS (Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde), Scielo (Biblioteca Eletrônica Científica Online) e PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), no período de junho a agosto de 2019, com a utilização das palavras-chave “Atrofia Muscular Espinhal tipo I” OR “Síndrome de Werdnig-Hoffmann” AND “Fisioterapia”, bem como os termos em inglês.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos publicados nos últimos dez anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, delineamento do estudo sendo ensaios clínicos e relato de casos, que abordassem sobre a atuação da Fisioterapia motora e respiratória, a eficácia das técnicas e a população estudada sendo pacientes com Atrofia Muscular Espinhal tipo I.

Foram excluídos artigos de revisão de literatura, sobre outras doenças neuromusculares, aqueles que não relataram a eficácia dos recursos fisioterapêuticos e estudos em pacientes diagnosticados com AME tipo II, III e IV.

Após a leitura do título e resumo de todos os artigos encontrados, foram selecionados para a pesquisa somente aqueles que obedeceram aos critérios de inclusão, com qualidade metodológica e mensuração dos resultados.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Atrofia Muscular Espinhal

Atrofia Muscular Espinhal (AME) ou Amiotrofia Espinhal (AE) é uma doença genética, neurodegenerativa e autossômica recessiva, isto é, atinge ambos os sexos na mesma proporção e há manifestação da doença devido a presença de dois genes recessivos, herdados do pai e da mãe. Depois da fibrose cística, é a principal desordem fatal em crianças, considerada uma doença rara (SAÚDE, 2018).

Existem dois genes praticamente iguais encontrados no braço curto do cromossomo 5 na região 5q13, o SMN1 e SMN2, que são genes de sobrevivência dos motoneurônios (SMN), responsáveis por produzirem a proteína com 254 aminoácidos capazes de manter a função e condução dos motoneurônios inferiores. Quando há mutação nas duas cópias do gene SMN1, herdadas do pai e da mãe, a criança tem 25% de chance de manifestar a doença e só há confirmação se menos de 50% da proteína SMN é produzida (SILVINATO; BERNARDO, 2018).

Para auxiliar na fabricação desta proteína, o gene SMN2 presente nos pacientes com AME, é capaz de diminuir a degeneração das células nervosas, porque apresenta uma sequência de codificação similar ao SMN1. Apesar disso, não é suficiente para manter a função e sobrevivência dos motoneurônios, devido a quantidade de proteína produzida ser menor em comparação ao SMN1, correlacionando diretamente o número de cópias de SMN2 ao fenótipo da doença. Este número pode variar de 0 a 8 nos indivíduos e esta quantidade determina a gravidade da doença, sendo que quanto menor, pior o prognóstico (FINDEL et al., 2017).

Com a ausência do SMN1 e a deficiência na produção da proteína haverá degeneração nos corpos dos neurônios motores inferiores localizados no corno anterior da medula espinhal e do tronco encefálico, resultando em fraqueza na musculatura proximal dos membros apendiculares e do tronco de maneira progressiva com conseqüente atrofia músculo esquelética, respiratória e bulbar. A gravidade da doença é variável de acordo com o tipo de AME apresentado (CHIRIBOGA et al., 2016).

4.1.1 Variações clínicas

As manifestações clínicas podem ser subdivididas em 4 tipos, que variam pela idade de início, função motora máxima adquirida e o número de cópias do SMN2 detectado na investigação genética (SAÚDE, 2018).

A AME tipo I, também denominada severa ou doença de Werdnig-Hoffmann tem início precoce variando de 0 a 6 meses de idade. É percebida pelos cuidadores e familiares através do desenvolvimento atípico destas crianças que apresentam incapacidade de controle cervical e tronco, não sendo possível sentar sem apoio. Costumam ser chorosas, tosse com frequência, porém de maneira ineficaz, decorrente da fraqueza na musculatura abdominal. A maior causa de óbito se dá pelas complicações respiratórias decorrentes da ineficiência da mecânica respiratória com diminuição de força muscular em intercostais e diafragma, que contribui para a respiração paradoxal e deformações de caixa torácica, com presença de tórax em sino e *pectus excavatum* (MERCURI et al., 2018).

Antes dos 12 meses de idade já não são mais capazes de deglutir alimentos de qualquer espessura, tendo a expectativa de vida reduzida a 2 anos. As intubações e a necessidade por ventilação mecânica ocorrem com a progressão da doença. Além disso, a disfunção bulbar causa refluxo gastroesofágico, aumentando as infecções respiratórias por pneumonias aspirativas, se fazendo necessária a gastrostomia por consequência da dificuldade na deglutição (KIM; JIM; KIM, 2019).

A tipo II ou crônica, manifesta-se por volta dos 6 aos 18 meses de vida, mas pode ter início precoce. Os músculos da cintura pélvica e membros inferiores são os mais acometidos, por isso, são incapazes de realizar a marcha independente e os menos graves conseguem permanecer em ortostatismo quando apoiados. Alguns pacientes conseguem sentar sozinhos, enquanto outros, somente sentam com apoio. As complicações respiratórias estão presentes, como a hipoventilação noturna, a estase mucociliar, miofasciculações principalmente em língua e escolioses graves com ângulo de Cobb maior que 40°, predispondo à restrição pulmonar influenciando diretamente na mecânica ventilatória (KOLB; KISSEL, 2015).

Devido a imobilidade evoluem na fase da adolescência com contraturas e deformidades musculoesqueléticas, prejudicando o cuidado e a função. A fraqueza muscular estende-se para os músculos bulbares, dificultando a deglutição que interfere diretamente no ganho ponderal. A expectativa de vida varia de 10 a 40 anos, dependendo da progressão da doença e da assistência ao cuidado destes pacientes (BAIONI; AMBIEL, 2010).

A AME tipo III, juvenil ou doença de Kugelberg-Welander, inicia-se após os 18 meses, porém não há um consenso de quando ela se manifesta, podendo ser classificada como tipo III até surgirem os sinais e sintomas aos 20 anos. Se o quadro clínico iniciar até os 3 anos de idade é classificada como tipo III a, enquanto que, após esse período, é denominada tipo III b. O que difere os dois subtipos é a preservação da habilidade da marcha, sendo que os pacientes com o tipo III a conseguem andar até os 20 anos, enquanto os que tem a tipo III b permanecem com essa habilidade durante toda vida. Apresentam fraqueza muscular proximal progressiva com predominância nos membros inferiores, corroborando com a necessidade de aditamento durante a marcha. São menos comuns os problemas bulbares, respiratórios e osteomioarticulares, mas podem ocorrer. A expectativa de vida é normal (KOLB; KISSEL, 2015).

O tipo I afeta aproximadamente um para 10.000 nascidos vivos; os tipos II e III afetam um para 24.000 nascimentos. A frequência de portadores é de 1 em cada 50 indivíduos. A mortalidade e a morbidade são relacionadas diretamente com a idade do início das manifestações (PEREZ et al., 2011, p.3).

O último tipo de AME, a tipo IV, pode aparecer após os 10 anos, sendo comum na segunda ou terceira década de vida, porém não existe um consenso quanto a idade de início. A função motora é levemente prejudicada, porém não interfere de maneira significativa nas atividades básicas e instrumentais diárias. Não há problemas na deglutição e no sistema respiratório. Conseguem andar normalmente e a expectativa de vida é igual a de um indivíduo sem a patologia (BAIONI; AMBIEL, 2010).

De maneira geral, os pacientes não apresentam comprometimento sensitivo (superficial e profundo), a cognição encontra-se preservada, sendo a vivacidade e a inteligência um contraponto à inatividade motora (SOARES et al., 2006).

Para resumir as variações clínicas, segue a Tabela 1, retirada do Ministério da Saúde (2018) sobre os tipos de Atrofia Muscular Espinhal, a quantidade de cópias da proteína SMN2, a idade de início e as características clínicas de cada tipo de AME.

Tipo de AME	Nº de cópias de SMN2	Idade de início	Características
AME 5q tipo I	1 ou 2	Antes dos seis meses de vida	Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia severa e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de 24 meses.
AME 5q tipo II	2 ou 3	Entre seis e 18 meses	Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.
AME 5q tipo III	3 ou 4	A partir de 18 meses	Pacientes capazes de andar até a vida adulta, mas perdem gradativamente essa habilidade com o aumento da idade.
AME 5q tipo IV	≥4	Segunda ou terceira década de vida	Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa.

Tabela 1: Classificação dos tipos de Atrofia Muscular Espinhal (SAÚDE, 2018).

Após o Consenso Internacional de Atrofia Muscular Espinhal do ano de 2017 e 2018, que reuniu as diretrizes sobre diagnóstico, cuidados, assistência multiprofissional e terapia medicamentosa, houveram modificações quanto a classificação das variações clínicas (FINKEL et al., 2018). As crianças do tipo I são denominadas como *non-sitters*, aquelas com diagnóstico de AME tipo II, são chamadas de *sitters* e as que manifestam o tipo III, *ambulants* ou *walkers*. Sendo assim, não existe mais a variação clínica do tipo IV, estes fazem parte do grupo das *ambulants* (MERCURI et al., 2018).

Há também autores que citam a AME tipo 0, para estes é a classificação mais grave, em que a criança vai a óbito em poucos dias ou meses de vida, devido a falha do sistema respiratório. Não se incluem como tipo I, porque a gravidade do quadro clínico é mais acentuada, podendo ser observada a diminuição da movimentação espontânea intraútero e a hipotonia severa logo após o nascimento (REED; ZANOTELI, 2018).

4.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico é difícil pela baixa incidência da patologia e a semelhança com outras doenças neuromusculares. É investigada e confirmada após análise das manifestações clínicas, exame de eletroneuromiografia, biópsia muscular e investigação genética (CASTIGLIONI et al., 2011).

É caracterizada por perda na conexão entre a placa motora e o músculo decorrente da morte dos motoneurônios inferiores, explicação para a fraqueza muscular tão acentuada. O quadro clínico típico é hipotonia generalizada com comprometimento da musculatura proximal dos membros apendiculares, predominância pelos membros inferiores, desenvolvimento atípico, atrofia muscular, ausência de reflexos profundos e superficiais, miofasciculações na língua e tremor fino em extremidades. Nos pacientes tipo I e II, além destas características, também há disfunções bulbares e ineficiência na mecânica respiratória (PEREZ et al., 2011).

A ausência de comprometimento sensitivo e cognitivo auxilia no diagnóstico, descartando outras doenças. A gravidade da patologia irá interferir nos sinais e sintomas, diferindo para cada tipo de AME e cada paciente, dependendo da assistência que foi dada até a confirmação diagnóstica (TALBOT; TIZZANO, 2017).

No exame de eletroneuromiografia as crianças com AME tipo I e II apresentam sinais de desnervação e re-inervação crônica com fibrilações e nas unidades motoras, os potenciais de ação tiveram amplitude e duração aumentada, porém com recrutamento muscular diminuído. Os pacientes tipo III têm sinais de reinervação crônica com potenciais de ação nas unidades motoras de grandes amplitudes (CASTIGLIONI et al., 2011).

A biópsia muscular é utilizada para verificar as alterações histopatológicas no músculo. Há presença de atrofia muscular tanto nas fibras tipo I (oxidativas de resistência) quanto nas fibras tipo II (glicolíticas de força), porém em alguns pacientes é possível visualizar hipertrofia das fibras de resistência, um conjunto de fibras agrupadas e fascículos com o mesmo tipo de fibra muscular, o que torna este exame duvidoso para o diagnóstico. Não é preciso, pois existem outras doenças neuromusculares que apresentam essa característica (PEREZ et al., 2011).

Atualmente, a confirmação é dada pela investigação genética, por ser um exame padrão ouro, que apresenta apenas uma única desvantagem, o alto custo. Aproximadamente 95% a 98% dos pacientes com diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal apresentam deleção/ausência do éxon 7 nas duas cópias do SMN1, classificados como homozigotos (Figura 1). Apenas 2% a 5% são heterozigotos compostos, tendo a deleção do éxon 7 em um alelo e mutação gênica do SMN1 no outro alelo. Aqueles que possuem o gene e tem suspeita de AME, são investigados para encontrar mutações de qualquer ordem na proteína de sobrevivência dos motoneurônios (TALBOT; TIZZANO, 2017).

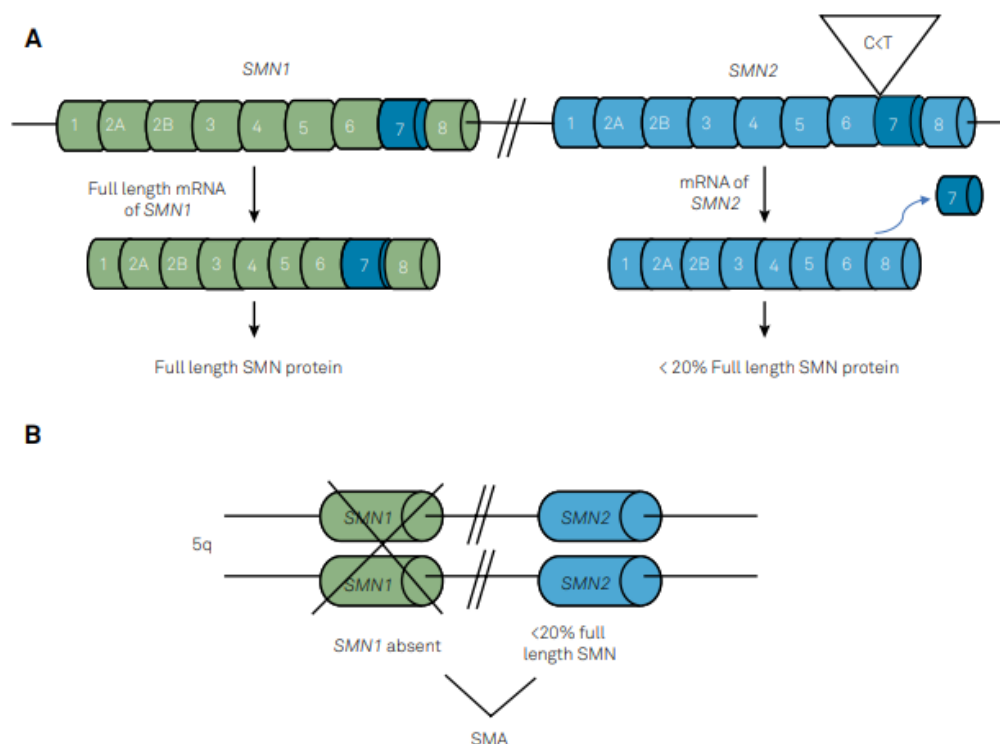


Figura 1: Ilustração genética da ausência da proteína SMN1 devido a falta do éxon 7 no cromossomo 5q (REED; ZANOTELI, 2018).

4.1.3 Tratamento farmacológico

Por ser uma doença neurodegenerativa de caráter progressivo, não há nenhuma terapia farmacológica responsável pela cura, porém são utilizadas algumas classes medicamentosas para minimizar os sintomas decorrentes das repercussões funcionais e recentemente, foram desenvolvidos medicamentos capazes de retardar a progressão da patologia (BAIONI; AMBIEL, 2010).

4.1.3.1 Ácido Valpróico

O Ácido Valpróico, muito utilizado também no tratamento de epilepsia, foi uma das primeiras terapias medicamentosas utilizadas nas crianças com AME tipo I e II. Esse medicamento tem ação inibitória na enzima histona desacetilase e induz o aumento nos níveis da proteína de sobrevivência dos motoneurônios através da ativação na transcrição do gene SMN2 para melhorar a sintomatologia, minimizando a severidade da doença. É capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica e agir diretamente no SNC (NUNES et al., 2016).

A eficácia foi demonstrada em culturas de fibroblastos de pacientes graves, no hipocampo e em modelos animais, que verificou o aumento nos níveis da proteína SMN. Os resultados foram inconclusivos não sendo possível observar uma interferência do medicamento na progressão da doença, além de alguns pacientes apresentarem efeitos colaterais (BAIONI; AMBIEL, 2010).

4.1.3.2 Nusinersena

O medicamento que está em maior ascensão e pesquisa para o tratamento da AME é o Nusinersena, conhecido comercialmente como Spinraza®. O primeiro país a fazer uso do medicamento foram os Estados Unidos em 2016, seguido da União Europeia e do Brasil em 2017. Este medicamento é um oligonucleotídeo anti-sentido sintético desenvolvido para se ligar ao pré-RNA mensageiro do SMN2 e promover a inclusão do éxon 7, aumentando a quantidade funcional produzida da proteína de sobrevivência dos motoneurônios, compensando o defeito genético no SMN1 (Figura 2) (FINKEL et al., 2017). O intuito é retardar a progressão da doença, minimizar as complicações respiratórias, ortopédicas e gastrointestinais que prejudicam a qualidade de vida destes indivíduos (MERCURI et al., 2018).

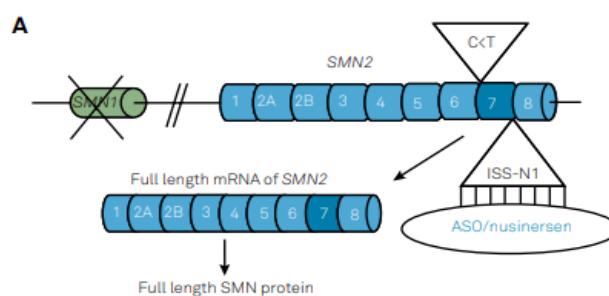


Figura 2: Ilustração sobre a inclusão do éxon 7 com o medicamento Nusinersena (REED; ZANOTELLI, 2018).

É administrado após a punção lombar com uma injeção intratecal diretamente na medula, atingindo o líquido cefalorraquidiano, de onde é distribuído para todo o SNC. Por ser um ativo com alto peso molecular, não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica, justificando a via de administração. A punção lombar geralmente é segura, mas pode gerar efeitos colaterais como, dor de cabeça, dor nas costas e vazamento transitório ou persistente do líquido cefalorraquidiano (síndrome pós-punção lombar), principalmente em crianças com escolioses graves, ângulo de Cobb maior que 40°, além de ser mais desafiador sua execução (MANON et al., 2016).

O protocolo consiste em 3 doses iniciais, denominadas doses de ataque, com intervalo de 14 dias, sendo a primeira dose no dia 0, a segunda dia 14 e a última, dia 28. Depois, será administrada 1 dose a cada 4 meses, chamadas de doses de manutenção. O tratamento deve prosseguir se o medicamento estiver fazendo o efeito desejado, sem reações adversas que compliquem ou minimizem o bem-estar do paciente (CHRUN et al., 2017).

A reserva funcional neuromuscular está presente nesses pacientes, até nos mais comprometidos, tendo o medicamento o objetivo de estimular o recrutamento muscular, manter a funcionalidade, mesmo em casos avançados da doença, porém o marcador de sucesso da terapia medicamentosa é ser aplicado na fase pré-sintomática (TALBOT; TIZZANO, 2017).

4.1.3.3 Risdiplam

É um medicamento recente para o tratamento dos sintomas da AME que tem como peculiaridade ser uma molécula pequena capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atuar em outros tecidos. A maior diferença entre o Risdiplam e o Spinraza® é que devido suas características pode ser administrado via oral, com um pico de concentração de 30 dias. É um modificador do *splicing* SMN2, se conecta ao éxon 7 em 2 sítios de ligação, que aumenta a proteína final funcional. Além disso, é capaz de potencializar a concentração de SMN2 nos motoneurônios inferiores, prolongando a expectativa de vida dos pacientes (ROCHE, 2019).

Existem 4 estudos em andamento sobre esse medicamento, o *Firefish*, *Sunfish*, *Jewelfish* e *Rainbowfish*. O *Firefish* incluiu apenas crianças com AME tipo I; o *Sunfish* foi realizado com crianças do AME tipo II e III; o *Jewelfish* está estudando pacientes de todos os tipos, na faixa etária de 6 aos 60 anos, que já haviam utilizado outro medicamento e que agora irão tomar o Risdiplam; e o *Rainbowfish* é um novo estudo em crianças com AME tipo I, na fase pré-sintomática da doença. Pesquisas estão sendo feitas sobre a administração do medicamento, analisando a possibilidade da via intratecal, sugerindo o aumento da concentração farmacológica com consequentes ganhos funcionais mais expressivos (ROCHE, 2019).

4.1.3.4 Zolgensma

Fármaco ainda em estudo, se difere dos outros por ser uma terapia genética. Administrado via intravenosa, entrega uma cópia do SMN1 em um sorotipo viral - AAV9, podendo este ser um rinovírus, adenovírus ou adenovírus modificado, o último está sendo mais utilizado, por retirarem em laboratório a carga de virulência, diminuindo a resposta autoimune (Figura 3) (MENDELL, 2017).

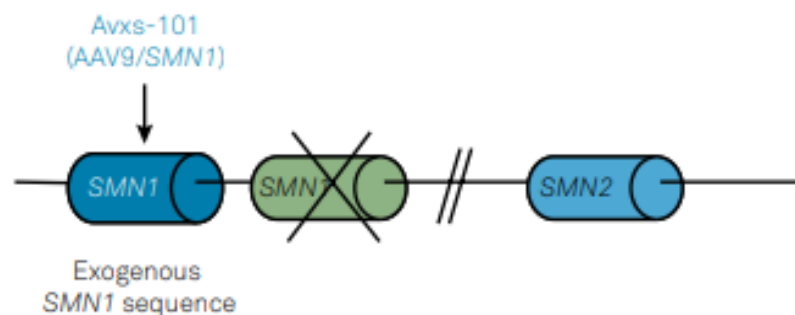


Figura 3: Mecanismo de inclusão do SMN1 ausente na AME através do sorotipo viral AAV9 (REED; ZANOTELI, 2018).

Essa abordagem induz a expressão de SMN em neurônios motores e tecidos periféricos, é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir os neurônios do SNC em todas as regiões da medula espinhal, afetando múltiplos sistemas como o autônomo, digestivo, cardiovascular e endócrino (pâncreas). Alguns riscos já foram encontrados nesse método terapêutico, tais como: o surgimento de tumores e hepatotoxicidade, porém ainda estão estudando para que os benefícios sejam maiores que os malefícios (MENDELL, 2017).

4.1.4 Tratamento fisioterapêutico

A Fisioterapia atua na prevenção dos agravos à saúde, com enfoque na musculatura esquelética e respiratória, por serem as mais acometidas nos pacientes com AME. O objetivo central é prevenir e manter a integridade das funções que serão perdidas a longo prazo, utilizando conhecimentos e recursos próprios com base nas condições psico-físico-sociais individuais, que promove e adapta o indivíduo de acordo com a situação atual (PALOMINO; CASTIGLIONI, 2018). A prescrição de órteses e equipamentos de assistência e suporte, podem contribuir para melhora da expectativa de vida e faz parte da atuação fisioterapêutica, devendo ser reavaliado com frequência as necessidades atuais (FEITOSA; SILVA; CUNHA, 2014).

Por ser uma doença de caráter progressivo são empregadas estratégias com objetivo de minimizar as complicações que podem surgir e interferir diretamente na funcionalidade. Deve-se atentar aos exercícios propostos e grupos musculares recrutados, observar o posicionamento tanto no leito quanto na cadeira de rodas realizando os ajustes necessários. A atenção deve ser minuciosa a qualquer piora súbita e se houver presença de sinais e sintomas divergentes da normalidade, encaminhá-lo a um pronto atendimento, afim de prevenir agravos à saúde (MELO; DUARTE; COUTINHO, 2017).

O planejamento dos exercícios terapêuticos deve respeitar o quadro clínico atual, bem como a gravidade da patologia. A intensidade dos exercícios devem ser de leve a moderada, com objetivo de melhorar o desempenho motor e prevenir a atrofia muscular por desuso, mas não deve, de maneira alguma, fadigar a musculatura por excesso de utilização, para que não haja degeneração dos neurônios motores remanescentes (BULUT et al., 2019).

A hidroterapia é amplamente indicada por ser um recurso lúdico, facilitar o manuseio do terapeuta, diminuir a sobrecarga nas articulações, propiciar movimentos que fora do meio líquido não é possível, manter a força muscular através dos exercícios realizados, contribuindo para a manutenção da funcionalidade (BARTELS et al., 2019).

5 RESULTADOS

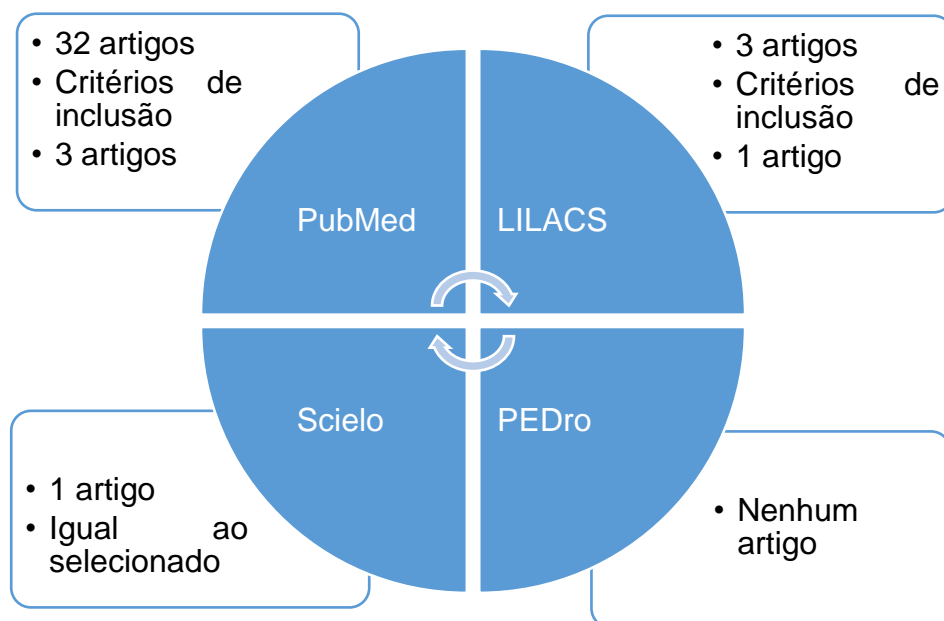
Foram encontrados no PubMed 32 artigos, ao reduzir a pesquisa para artigos com até 10 anos de publicação, encontrou-se 22 artigos. Os que tinham como desenho de estudo ensaios clínicos ou relato de casos, 11 artigos. Estes foram submetidos a leitura dos resumos e apenas 3 artigos se enquadraram no tema central de estudo, os outros, abordavam a atuação da Fisioterapia em pacientes com AME tipo II e III ou discorriam sobre os efeitos medicamentosos no sistema motor e respiratório de crianças com AME tipo I.

Na base de dados LILACS foram encontrados 3 artigos, porém um deles foi publicado há mais de 10 anos e o outro abordava sobre doenças neuromusculares em geral, sendo incluído 1 artigo.

Na biblioteca eletrônica Scielo apenas 1 artigo foi encontrado e este era o mesmo selecionado da base de dados LILACS. A PEDro não possuía nenhum estudo relacionado aos descritores.

Devido à pouca quantidade de artigos encontrados, foi feita a busca livre e após a leitura dos estudos foram encontrados 17 artigos, porém apenas 1 artigo se relacionava aos critérios de inclusão.

Este fluxograma representa a busca dos estudos e os achados após a pesquisa nas bases de dados.





Os 5 artigos selecionados foram apresentados através da Tabela 2, separada por autor, objetivo do estudo, intervenção realizada, duração da pesquisa e os resultados encontrados.

Autor	Objetivo	Intervenção	Duração	Resultados
Lima et al., 2010.	Relatar o caso de um paciente com doença de Werdnig-Hoffmann, focando nas principais complicações, atuação da Fisioterapia e seus benefícios.	Respiratória: técnicas de higiene brônquica (aspiração de secreções e manobras desobstrutivas), drenagem postural e terapia de expansão pulmonar. Motora: alongamentos passivos, mobilização articular apendicular e de tronco, dissociação de cinturas pélvica e escapular, cinesioterapia passiva, descarga de peso em membros superiores e	Os dados colhidos foram de agosto de 2007 à março de 2008. As condutas fisioterapêuticas foram realizadas diariamente, duas vezes ao dia.	A atuação da Fisioterapia na Síndrome de Werdnig-Hoffmann apresentou resultados favoráveis, com o aparecimento de movimento espontâneo da criança.

		inferiores, bombeamento tibiotalárico, estímulo ao controle cervical e à linha média, treino de sedestação, estimulação funcional, enfaixamento em 8, uso de órtese de posicionamento, estímulo proprioceptivo e ortostatismo.		
Chatwin; Bush; Simonds, 2011.	Informar as equipes médicas e aos pais sobre as opções disponíveis para o manejo respiratório de crianças com AME tipo I.	Inclui estudos durante o sono, fornecimento de Ventilação Não Invasiva por Pressão Positiva (NIPPV) para suporte ventilatório, realização de Fisioterapia e uso de equipamentos mecânicos para Tosse.	A pesquisa foi realizada por 18 meses.	A NIPPV foi essencial para a alta hospitalar em pacientes que precisam de suporte ventilatório e que utilizam como prevenção de infecções respiratórias. As deformidades da caixa torácica obtiveram

				melhora.
Keating et al., 2011.	Relatar sobre uma criança com AME tipo I que tinha muitas secreções mesmo com a máquina de tosse (<i>Cough Assist</i> ®), e qual a experiência com o oscilador de alta frequência na Ventilação Mecânica Não Invasiva.	Higiene das vias aéreas com <i>Cough Assist</i> ®, percussão manual, aumento da pressão nas vias aéreas e aspiração nasofaríngea ou oral, realizada 4 vezes ao dia, incluindo à noite. Foi incluído o oscilador de alta frequência como forma de desobstrução das vias aéreas utilizado em combinação com a Ventilação Não Invasiva antes das sessões de Fisioterapia.	Foram realizadas 4 sessões com o oscilador de alta frequência, todos os dias por 2 semanas, até se obter melhora do quadro.	A higiene brônquica foi mais eficaz, removendo maior volume de secreções. 14 dias após o início do oscilador de alta frequência, a paciente conseguiu respirar sozinha por 5 horas. Porém, é necessária uma avaliação minimalista para verificar a eficácia da técnica em mais pacientes com AME tipo I.
Magalhães et al.,	Divulgar a relevância da	Tosse mecanicamente	Após 8 meses da alta	Observou-se que a

2015.	manutenção de saúde do paciente com AME tipo I estudado, sem prótese ventilatória invasiva e com protocolo de Fisioterapia individual, melhorando a qualidade de vida e integração com seus familiares.	assistida com o aparelho <i>Cough Assist</i> ®, associados à aceleração do fluxo expiratório e aspiração nasotraqueal. Terapia de expansão pulmonar, posicionamento em prono e VNI durante o sono.	hospitalar, a criança tinha três anos e um mês e permaneceu em internação domiciliar de alta complexidade sendo acompanhada por um fisioterapeuta, 2 vezes ao dia, sem necessidade de hospitalizações pós-intervenção.	atuação da Fisioterapia na AME 1 e o uso de dispositivos respiratórios auxiliares não invasivos apresentaram resultados satisfatórios, permitindo a transferência da criança para internação domiciliar.
Saquetto et al., 2015.	Investigar os efeitos e a segurança da mobilização funcional para ganho de flexibilidade em crianças com Síndrome de Werdnig-Hoffmann	As 2 crianças foram submetidas ao protocolo de mobilização funcional, baseado no desenvolvimento motor. A flexibilidade foi avaliada semanalmente por meio de medidas goniométricas para flexão dos	Período de oito semanas, durante 30 minutos, cinco vezes por semana.	Na avaliação inicial a criança (A) com cinco anos e a criança (B) com três anos, possuíam severa hipotonia. Após oito semanas de

	ventiladas de maneira crônica.	cotovelos, extensão dos joelhos e dorsiflexão dos tornozelos. A segurança da mobilização foi avaliada antes, durante e após o procedimento através das medidas da frequência cardíaca, respiratória e a saturação de oxigênio.		mobilização funcional, observou-se ganho na amplitude de movimento articular.
--	--------------------------------	--	--	---

Tabela 2: Resumo dos 5 artigos encontrados contemplando informações sobre autor, objetivo, intervenção, duração e resultados.

6 DISCUSSÃO

Dos 5 artigos encontrados, 3 discorriam sobre as técnicas utilizadas pela Fisioterapia respiratória, 1 associava as condutas motoras e respiratórias e o último estudo somente abordou a reabilitação motora.

O artigo de Lima et al., (2010) é um relato de caso de uma menina de 2 anos de idade com diagnóstico de Doença de Werdnig-Hoffmann ou Atrofia Muscular Espinhal tipo I. Aos 3 meses a mãe notou atraso no desenvolvimento de sua filha sendo encaminhada ao Fisioterapeuta pela Médica Neuropediatra. Quando tinha 7 meses, recebeu o diagnóstico de AME. O objetivo do estudo foi verificar a atuação da Fisioterapia e seus benefícios.

Foi internada 2 vezes por pneumonia e 1 vez por insuficiência respiratória quando tinha 14 meses e acabou necessitando de suporte ventilatório invasivo via traqueostomia (TQT) no modo Binível. A paciente estava em internação domiciliar com a Pressão Inspiratória (Pins) de 23 cmH₂O, Pressão Positiva Expiratória Final (PEEP) de 6 cmH₂O, frequência respiratória (FR) de 30 irpm.

O sistema musculoesquelético era bem comprometido, com quadro de hipotonia generalizada, déficit no controle cervical e de tronco, diminuição da força muscular global, ausência de movimentação espontânea, cifoescoliose torácica e pés equinos. Permanecia em decúbito dorsal na postura de abandono e membros superiores com o cotovelo em leve flexão. As condutas fisioterapêuticas foram realizadas diariamente, 2 vezes ao dia, por um período de 8 meses, com o intuito de manter a mobilidade, evitando contraturas e deformidades osteomioarticulares para preservar a funcionalidade e evitar complicações motoras. Foram realizados alongamentos passivos, mobilização articular e de tronco, dissociação de cinturas pélvica e escapular, cinesioterapia passiva, descarga de peso em membros superiores e inferiores, bombeamento tíbio-társico, estimular os marcos motores não adquiridos, como: controle cervical, linha média e sedestação; enfaixamento em 8, uso de órtese de posicionamento, estímulo proprioceptivo e treino de ortostatismo. O posicionamento no leito foi corrigido e orientado aos cuidadores sobre as mudanças de decúbito.

No sistema respiratório, foi objetivo da Fisioterapia manter as vias aéreas pérvias, evitando o acúmulo de secreções. Para este fim, as técnicas utilizadas foram, aspiração, manobras desobstrutivas e drenagem postural. A terapia de reexpansão pulmonar foi realizada com o aumento da PEEP para 10 cmH₂O durante 15 minutos. Os autores apenas verificaram os benefícios da Fisioterapia motora, não descrevendo os efeitos das técnicas respiratórias aplicadas.

A paciente depois de 2 meses de intervenção iniciou movimentação ativa de rotação cervical, flexão das falanges das mãos e singelas contrações nos membros inferiores. Após 4 meses, obteve ganhos funcionais em quadril, sendo avaliada com grau 2 da Escala Modificada de Ashworth. Com 1 ano e 10 meses, já conseguia manter a posição de flexão do quadril e joelhos em cadeia fechada e sustentava a contração durante 1 minuto.

Os autores concluíram que a Fisioterapia auxiliou no desenvolvimento motor, porém ainda faltam estudos científicos que comprovem a eficácia do tratamento fisioterapêutico.

O artigo de Magalhães et al., (2015) é um estudo de caso de um menino com AME tipo I que aos 11 meses evoluiu para o quadro de insuficiência respiratória, sendo necessário a intubação orotraqueal (IOT) e após 8 dias, optaram pela TQT. No 22º dia, foi substituída a TQT por IOT onde permaneceu até o 76º dia, quando houve o desmame da VMI. Conectado a VNI, com interface nasal no modo Assistido Controlado (A/C) os parâmetros eram: Pressão Positiva Inspiratória (PIP) de 20 cmH₂O, Pressão Positiva Expiratória Final (PEEP) de 6 cmH₂O, Fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 21% e FR de 18 ipm. O objetivo do estudo era divulgar a importância da manutenção respiratória e da Fisioterapia na qualidade de vida do paciente com AME tipo I.

As técnicas utilizadas para higiene brônquica foram o uso do *Cough Assist*® para auxiliar a tosse, realizando 5 ciclos de insuflação e desinsuflação mecânica com pressões de +40 cmH₂O e -40 cmH₂O, associados a aceleração do fluxo expiratório (AFE) e aspiração nasotraqueal. A terapia de reexpansão pulmonar foi realizada com elevação e tracionamento dos membros superiores em conjunto com a VNI, aumentando a PIP em 5 cmH₂O por 10 minutos, seguido de diminuição de 1

em 1 cmH₂O a cada 5 ciclos respiratórios. Por fim, a última conduta fisioterapêutica foi posicionamento em prono e utilização de VNI durante o sono com os parâmetros já citados.

A Figura 4 mostra o protocolo de Fisioterapia respiratória utilizado no paciente, elaborado pelos autores com a colaboração da equipe multiprofissional envolvida no caso.

Fases	Técnica	Parâmetros/Descrição	Número de repetições/ Tempo de aplicação
Fase 1 Terapia Desobstrutiva	Tosse assistida mecanicamente (Cough Assist; Philips Respironics, Murrysville, PA, EUA)	Insuflação +40 cmH ₂ O e Exsuflação-40 cmH ₂ O	Cinco ciclos de Insuflação e Exsuflação Mecânica
	Aceleração de fluxo expiratório (associada à fase exsufatória do Cough Assist)	Movimento tóracoabdominal sincronizado, gerado pelas mãos do fisioterapeuta sobre o tempo expiratório que se inicia após o platô inspiratório	Cinco
	Aspiração nasotraqueal	Sucção no trato respiratório por meio de uma sonda via nasotraqueal	Proporcional à quantidade de secreção
Fase 2 Terapia Reexpansiva	Tracionamento torácico manual	Elevação e tracionamento dos membros superiores após apiração nasotraqueal	Cinco
	Terapia de expansão pulmonar com pressão positiva	Aumento da Pressão Positiva Inspiratória em 5 cmH ₂ O: 25cmH ₂ O	Tempo de aplicação de 10 minutos, sendo diminuída de 1 em 1 cmH ₂ O a cada 5 ciclos respiratórios
Fase 3 Assistência Mecânica Ventilatória Não Invasiva	Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva via interface nasal, modo assistido controlado (A/C)	Pressão Positiva Inspiratória: 20 cmH ₂ O; Pressão Positiva Expiratória Final: 6 cmH ₂ O; fração inspirada de oxigênio: 21% e frequência respiratória: 18ipm	Durante o sono (aproximadamente 8 horas)
	Drenagem Postural	Criança posicionada em prono	Durante o sono (aproximadamente 8 horas)

Figura 4: Protocolo de Fisioterapia respiratória para o paciente com AME tipo I desenvolvido pelos autores (MAGALHÃES et al., 2015).

Após 131 dias de internação, foi realizado o desmame da VNI para a transferência do paciente para o cuidado domiciliar, utilizando os mesmos parâmetros ventilatórios utilizados no âmbito hospitalar e atendimento fisioterapêutico com o protocolo estabelecido.

Passados 8 meses da alta hospitalar, a criança já com 3 anos e 1 mês permanecia em internação domiciliar de alta complexidade com acompanhamento fisioterapêutico 2 vezes ao dia, sem histórico de hospitalizações posteriores. Utilizava o *Cough Assist*® (cinco ciclos de +40 cmH₂O; -40 cmH₂O) e VNI durante o sono e 2 horas durante o dia (PIP: 20 cmH₂O; PEEP: 6 cmH₂O; FiO₂: 21%; FR: 18 ipm).

Os resultados foram satisfatórios, observou-se que o uso de dispositivos respiratórios auxiliares não invasivos são eficazes no cuidado do sistema respiratório, bem como as técnicas fisioterapêuticas utilizadas, prevenindo internações e complicações do sistema respiratório.

O estudo de Saquetto et al., (2015) teve como delineamento o relato de dois casos de pacientes com Síndrome de Werdnig-Hoffmann, também conhecida como Atrofia Muscular Espinhal tipo I. Ambos estavam internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital público de Vitória da Conquista na Bahia. O objetivo era investigar os efeitos e a segurança da mobilização funcional visando o ganho de flexibilidade nestas crianças que são ventiladas cronicamente. A intervenção durou 2 meses, o protocolo era realizado 5 vezes por semana, com duração de 30 minutos cada sessão.

Os pacientes foram monitorados no pré e pós-conduta, mensurando a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e a frequência cardíaca (FC) com o Monitor Digital Dixtal®. Para avaliar a flexibilidade, foi utilizado o goniômetro verificando a amplitude de movimento do cotovelo para flexão, extensão de joelhos e dorsiflexão de tornozelos. As medidas foram coletadas ao final de cada semana de intervenção.

Paciente A, sexo masculino, tinha 5 anos e 8 meses de idade e estava internado na UTI pediátrica desde os 2 meses fazia uso do suporte ventilatório invasivo. Foi observada hipotonia severa em tronco, membros superiores e inferiores, com ausência de contrações musculares, impossibilitando a movimentação ativa das articulações. A flexibilidade das articulações de cotovelos, joelhos e tornozelos era diminuída.

Paciente B, sexo masculino, com 3 anos e 6 meses de idade, internado na UTI pediátrica há 3 anos, necessitava de suporte ventilatório invasivo desde sua

admissão. Na avaliação inicial apresentou leves contrações sem movimentação ativa nos membros inferiores, mas os membros superiores tinham movimentação ativa em cotovelos e punhos, porém com redução da força muscular. A amplitude de movimento foi avaliada e observou-se restrições de flexibilidade na articulação do cotovelo esquerdo, dos joelhos e tornozelos.

Ambos os pacientes tinham gastrostomia para alimentação e medicação, e utilizavam o modo Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada (SIMV). O protocolo de mobilização funcional era composto por transferência passiva das posturas de decúbito dorsal para sedestação realizando descarga de peso nos membros inferiores, transferência da postura de sedestação para 4 apoios na bola suíça e evolução da posição de 4 apoios para ajoelhada, semi-ajoelhada e ortostatismo.

As manobras de higiene brônquica eram realizadas antes do protocolo e após as condutas motoras, se necessário. Cada transferência acontecia em apenas um dia da semana, a fim de evitar fadiga. A descarga de peso em membros superiores e inferiores, bem como a mobilidade articular era preconizada durante as posturas.

Os autores observaram que após o período de intervenção os 2 pacientes obtiveram aumento da amplitude de movimento em todos os segmentos avaliados e que os parâmetros de SpO2 e FC, não se alteraram no momento pós conduta, demonstrando estabilidade hemodinâmica e respiratória durante o protocolo. O paciente B, por ser mais novo, obteve maiores ganhos em comparação com o paciente A, demonstrando que quanto mais precoce é a intervenção, maiores são os ganhos obtidos (Figura 5).

Paciente A	1ª semana		2ª semana		3ª semana		4ª semana		5ª semana		6ª semana		7ª semana		8ª semana	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Flexão do Cotovelo	132º	124º	134º	124º	136º	128º	138º	132º	138º	134º	141º	136º	143º	136º	145º	136º
Extensão do Joelho	30º	45º	28º	42º	28º	38º	26º	32º	26º	32º	23º	30º	21º	28º	18º	28º
Flexão dorsal do tornozelo	62º	58º	64º	60º	66º	60º	68º	62º	70º	64º	74º	66º	78º	68º	80º	70º
Paciente B	1ª semana		2ª semana		3ª semana		4ª semana		5ª semana		6ª semana		7ª semana		8ª semana	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Flexão do Cotovelo	170º	156º	170º	158º	170º	158º	170º	160º	170º	162º	170º	162º	170º	164º	170º	164º
Extensão do Joelho	30º	32º	18º	22º	16º	20º	16º	18º	14º	16º	12º	16º	10º	14º	8º	14º
Flexão dorsal do tornozelo	106º	104º	108º	106º	110º	110º	112º	110º	112º	110º	112º	110º	112º	110º	112º	110º

D = Lado Direito; E = Lado Esquerdo.

Figura 5: Resultados obtidos antes e após a intervenção dos pesquisadores (SAQUETTO et al., 2015).

O artigo de Chatwin, Bush e Simonds, (2011) é um estudo de coorte descritivo sobre 13 crianças com diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal tipo I que utilizavam Ventilação Mecânica Não Invasiva com Pressão Positiva (VNIPP) domiciliar para suporte ventilatório e melhora da mecânica respiratória. O objetivo deste estudo foi informar as equipes médicas e os pais sobre as opções disponíveis para o manejo respiratório de crianças com AME tipo I.

Normalmente estas crianças desenvolvem deformidades de caixa torácica pela fraqueza muscular acentuada de intercostais e diafragma, evoluindo com a respiração paradoxal e *pectus excavatum*. Os pacientes foram tratados com VNIPP para a correção da hipoventilação noturna, melhora/ estabilização do padrão respiratório paradoxal e promover a depuração das secreções presentes nas vias aéreas. Todos os pacientes foram submetidos à monitorização da SpO₂ durante a noite com o oxímetro de pulso e monitoramento transcutâneo do dióxido de carbono (TcCO₂) utilizando o mesmo oxímetro e o eletrodo TINA.

Para ser caracterizado com hipoventilação noturna foi definido o resultado de TcCO₂ > 6,5 kPa por mais de dois terços da noite. O protocolo consistia em introduzir a VNIPP com a interface de primeira escolha sendo a máscara nasal, permitindo que as secreções da cavidade oral fossem facilmente removidas. Em alguns casos que não houve uma boa acoplagem da máscara nasal, o uso da máscara facial era a segunda opção de escolha.

Em lactentes as pressões foram baixas, sendo a Pressão Inspiratória Positiva das vias aéreas (IPAP) de 12 cmH₂O e a Pressão Expiratória Positiva das vias aéreas (EPAP) de 4 cmH₂O, com um *backup* entre 18 a 35 respirações por minuto, dependendo da frequência respiratória e do tempo inspiratório do paciente. Esses parâmetros eram aumentados para garantir uma boa mecânica respiratória e minimizar a respiração paradoxal.

A seguir, imagens retiradas do artigo, demonstrando a melhoria do padrão respiratório paradoxal após 12 meses com uso contínuo da VNI (Figura 6).

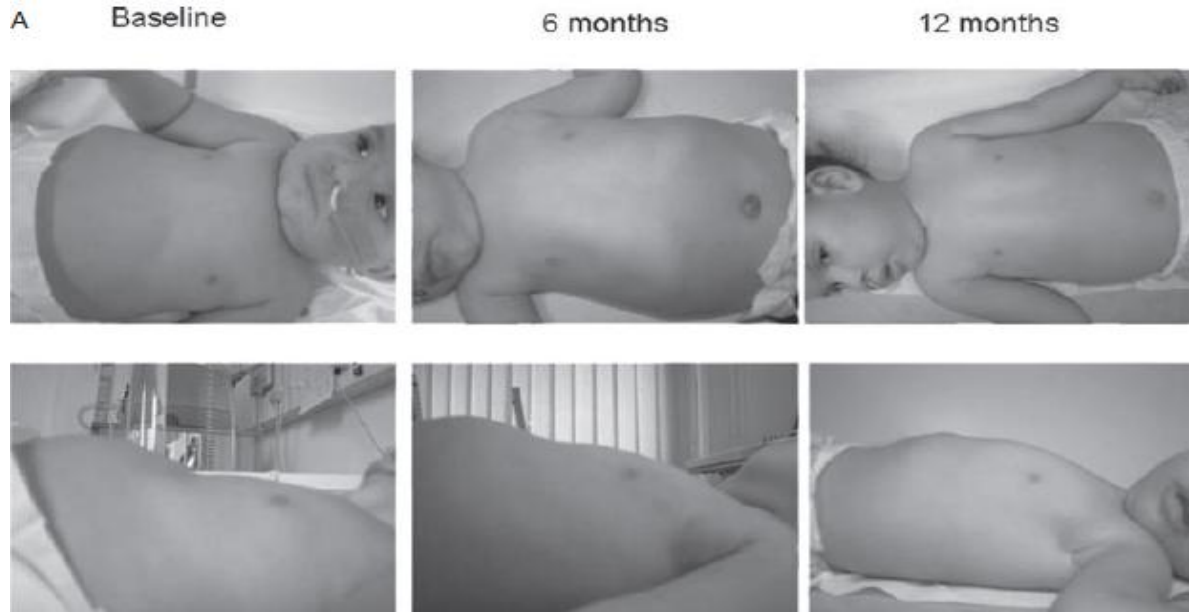


Figura 6: Imagens do tórax de uma criança que iniciou a VNIPP precoce e de maneira intermitente, não havendo deformidade da caixa torácica (CHATWIN; BUSH; SIMONDS, 2011).

Pacientes que haviam sido intubados por infecções respiratórias reversíveis e transitórias foram extubados para a VNIPP. Antes da extubação, foi verificada a saturação arterial de oxigênio e a quantidade de dióxido de carbono presente no sangue, para descartar uma acidose respiratória e prevenir uma possível falha na extubação. Quando o paciente tinha necessidade de oxigenoterapia para manter a SpO₂ maior que 95%, foi utilizada a máquina de tosse (*Cough Assist*®) para a remoção de secreções e manter o quadro estável, reinstalando a VNI.

As famílias foram orientadas a realizar diariamente a remoção das secreções das vias aéreas garantindo que não houvesse acúmulo de secreções e para evitar infecções respiratórias. A educação dos pais sobre os cuidados dos seus filhos com AME foi de extrema importância para a manutenção das repercussões funcionais apresentadas com a progressão da doença, por esse motivo os autores tiveram o cuidado de explicar sobre a importância da higiene brônquica em casos de queda de SpO₂ menor que 95%, sendo desnecessária a suplementação de oxigênio, porque muitas vezes essas crianças dessaturam pelo excesso de secreção nas vias áreas corroborando com o colapso alveolar e diminuição das trocas gasosas.

A Fisioterapia respiratória era composta por técnicas como a tapotagem, aspiração nasofaríngea, tosse assistida com o *Cough Assist*® nas pressões iniciais de +30 a -30 cmH₂O em casos de pacientes com dificuldades para expectoração devido fraqueza acentuada dos músculos abdominais. As pressões foram ajustadas de acordo com a boa expansibilidade torácica e a eficácia da eliminação das secreções. Os autores concluíram que a VNIPP pode ser usada para facilitar a alta hospitalar e pode aumentar a expectativa de vida, permitindo tratamento eficaz durante os quadros de infecções do trato respiratório. O *Cough Assist*® também permitiu que essas crianças recebessem assistência domiciliar e, em alguns casos, impediu a necessidade de intubação e ventilação invasiva.

O artigo de Keating et al., (2011) é um estudo de caso sobre uma criança com AME tipo I, 21 meses de idade, sexo feminino, que tinha com frequência acúmulo de secreções traqueobrônquicas mesmo com a intervenção fisioterapêutica e uso do *Cough Assist*®. Portanto, o objetivo foi relatar os efeitos no paciente após a utilização do oscilador de alta frequência na caixa torácica acoplado à VNI. A pressão era transmitida externamente através de uma jaqueta de plástico que formava uma vedação ao redor do tronco, gerando uma pressão negativa.

Com este aparelho (Figura 7) é permitido ventilar nos modos controlado e sincronizado; possui a função tixotrópica nas secreções através das vibrações, além da modalidade de tosse, que prolonga a fase inspiratória com alta pressão, seguida de um curto período expiratório. O modo de tosse interrompe o modo de vibração, de acordo com a frequência estabelecida pelo terapeuta. Os parâmetros utilizados estão na Figura 8.



Figura 7: A imagem mostra o ventilador não invasivo de pressão negativa. As pressões são transmitidas externamente, através da couraça (KEATING et al., 2011).

	Frequency	Inspiratory Pressure (cm H ₂ O)	Expiratory Pressure (cm H ₂ O)	Inspiratory/Expiratory Ratio
Vibration mode	360 cycles/min	15	15	1:1
Cough mode	10 coughs/min	15	25	2:1

Figura 8: Parâmetros utilizados no aparelho nos dois modos disponíveis: vibração e tosse (KEATING et al., 2011).

Com 12 meses de idade, foi admitida no hospital e necessitou de IOT para a Ventilação Mecânica (VM) devido ao quadro de infecção respiratória. Após as manobras de higiene brônquica, foi extubada e permaneceu com VNI, associada ao aumento das pressões ventilatórias, tapotagem manual e insuflação/desinsuflação mecânica para a depuração das vias aéreas com o aparelho *Cough Assist*®.

Depois de um longo período de recuperação, recebeu alta da VNI contínua, passando a utilizar apenas no período noturno, com os parâmetros de PIP: 16 cmH₂O e PEEP: 6 cmH₂O em uso domiciliar. Teve 4 internações posteriores e cada dia se tornava mais dependente da VNI.

Aos 21 meses de idade, foi internada novamente com aumento do volume de secreções e desconforto respiratório. Dependente da VNI para respirar, parâmetros de PIP:18 cmH₂O e PEEP: 8 cmH₂O, necessitava de oxigênio suplementar a 4 L/min. Verificou-se atelectasias em lobo inferior direito e broncogramas aéreos no raio X, sugerindo infecção respiratória. Foi realizada a Fisioterapia 4 vezes ao dia, utilizando o *Cough Assist*®, percussão manual e aumento da pressão ventilatória. Como não houve melhora, o oscilador de alta frequência foi introduzido antes das sessões de Fisioterapia padrão. Ao total foram 4 sessões por dia, durante 2 semanas e após 14 dias, a paciente conseguia respirar sozinha durante 5 horas consecutivas. A radiografia de tórax demonstrou resolução do quadro e a mesma foi encaminhada para casa. Os autores concluíram que o estudo é limitado, já que não se pode atribuir a melhora do quadro clínico ao dispositivo utilizado, porque estava sendo realizada diversas técnicas fisioterapêuticas em conjunto que contribuíram para a desospitalização.

7 CONCLUSÃO

A Fisioterapia tem fundamental importância na equipe multiprofissional do cuidado aos pacientes com Atrofia Muscular Espinhal tipo I, atuando diretamente nas repercussões respiratórias e motoras apresentadas por eles. O sistema respiratório, por ser o mais acometido e colaborar com a redução da expectativa de vida, é o principal alvo dos estudos científicos. As técnicas realizadas como a aspiração nasotraqueal e orotraqueal, aceleração do fluxo expiratório, drenagem postural, percussão manual e equipamentos disponíveis no mercado como o *Cough Assist*® e o oscilador de alta frequência, tem como finalidade a remoção das secreções traqueobrônquicas, através da modificação da reologia do muco, tornando mais fácil a expectoração, para diminuir os quadros de infecções respiratórias e o número de internações. As manobras de reexpansão pulmonar e o uso da Ventilação Mecânica Não Invasiva auxilia na reversão de microatelectasias, melhora a oxigenação, previne a fadiga da musculatura respiratória, contribuindo para o aumento da expectativa de vida. No sistema musculoesquelético, a cinesioterapia proporcionou ganhos motores como o controle cervical e torácico; os alongamentos, mobilizações e órteses, auxiliaram na manutenção da amplitude de movimento, mantendo a funcionalidade.

O recurso mais citado e utilizado nos estudos para as repercussões respiratórias foi o aparelho *Cough Assist*®, que permite a eliminação da secreção de maneira eficaz, indolor e rápida. A Ventilação Mecânica Não Invasiva nestes pacientes se torna peça fundamental para a sobrevivência, corrigindo a hipoventilação, estabiliza a musculatura respiratória e diminui a fadiga muscular. Nas repercussões motoras foi de comum acordo a cinesioterapia, com a estimulação das etapas do desenvolvimento motor, além de orientações aos cuidadores quanto ao posicionamento no leito, a necessidade por um dispositivo locomotor e a utilização de órteses para prevenir contraturas e deformidades articulares.

REFERÊNCIAS

- AGENCY, European Medicines. Spinraza. **European Medicines Agency**, London, p.1-3, jan. 2018.
- BAIONI, Mariana T. C.; AMBIEL, Celia R. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p.261-270, 2010.
- BARTELS, Bart et al. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. **The Cochrane Library**, Netherland, p.1-45, 2019.
- BULUT, Numan et al. The effect of two different aerobic training modalities in a child with spinal muscular atrophy type II: a case report. **Journal Of Exercise Rehabilitation**, Korean, v. 2, n. 15, p.322-326, jan. 2019.
- CASTIGLIONI, Claudia et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. **Revista de Medicina do Chile**, Chile, v. 139, n. 1, p.197-204, jan. 2011.
- CHATWIN, Michelle; A BUSH; SIMONDS, A K. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. **Archives Disease Child**, Londres, v. 96, p.426-432, 2011.
- CHRUN, Lucas Rossato et al. Spinal muscular atrophy type I: clinical and pathophysiological aspects. **Revista de Medicina**, São Paulo, v.96, n.4, p 281-286, out. 2017.
- CHIRIBOGA, Claudia A. et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. **American Academy Of Neurology**, Nova Iorque, v. 86, n. 1, p.890-897, 2016.
- COSTA, Francisco da Cruz Pontes Martins da. **Nusinersen: uma mudança de paradigma na evolução natural da atrofia muscular espinal?** 29 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2018.
- FEITOSA, W.F.F; SILVA, M.G.P.; CUNHA, K.J.B. Perfil de crianças com atrofia muscular espinal em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista Interdisciplinar**, Teresina, v. 7, n. 1, p. 173-182, 2014.

FINKEL, R.S. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **The New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 18, n. 377, p.1723-1732, nov. 2017.

FINKEL, Richard S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. **Neuromuscular Disorders**, Itália, v. 28, p.197-207, mar. 2018.

KEATING, Joanna M et al. High-Frequency Chest-Wall Oscillation in a Noninvasive-Ventilation-Dependent Patient With Type 1 Spinal Muscular Atrophy. **Respiratory Care**, Reino Unido, v. 56, n. 11, p.1840-1843, nov. 2011.

KIM, A Young; JIN, Hye Young; KIM, Yoo-mi. Diagnostic Odyssey and Application of Targeted Exome Sequencing in the Investigation of Recurrent Infant Deaths in a Syrian Consanguineous Family: a Case of Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1. **The Korean Academy Of Medical Sciences**, Coreia, v. 9, n. 11, p.1-6, mar. 2019.

KOLB, Stephen J.; KISSEL, John T. Spinal Muscular Atrophy. **Neurology Clinic**, Ohio, v. 33, n. 4, p.831-846, nov. 2015.

LIMA, Mariana Barbosa de et al. Atuação da Fisioterapia na doença de Werdnig-Hoffmann: relato de caso. **Revista Neurociências**, Bahia, v. 18, n. 1, p.50-54, 2010.

MAGALHÃES, Paulo André Freire et al. Dispositivos ventilatórios não invasivos em criança portadora de amiotrofia espinhal do tipo 1: relato de caso. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 15, n. 4, p.435-440, dez. 2015.

MANON, Heché M.D et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. **Journal Of Child Neurology**, Nova Iorque, v. 31, n. 7, p.899-906, 2016.

MÉLO, Thaynara do Monte; DUARTE, Paulo Henrique Meira; COUTINHO, Bertran Gonçalves. Atuação fisioterapêutica na Atrofia Muscular Espinhal: uma Revisão de Literatura. **II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, João Pessoa, p.1-8, 2017.

MENDELL, J.R. et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. **The New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 377, n. 18, p.1713-1722, nov. 2017.

MERCURI, E. et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **The New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 7, n. 378, p.625-635, fev. 2018.

MERCURI, Eugenio et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, Itália, v. 28, p.103-115, mar. 2018.

NUNES, Juan Carlos Moreira Gomes et al. O uso de fármacos no tratamento da atrofia muscular espinhal: uma revisão bibliográfica. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**, Manhuaçu, p.1-10, jul. 2016.

PALOMINO, María Angélica; CASTIGLIONI, Claudia. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinhal: cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. **Revista Chilena Pediatría**, Chile, v. 89, n. 6, p.685-693, nov. 2018.

PEREZ, A.B.A et al. Amiotrofia Espinhal: Diagnóstico e Aconselhamento Genético. **Academia Brasileira de Neurologia**, São Paulo, p.1-8, jul. 2011.

REED, Umbertina Conti; ZANOTELI, Edmar. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 76, n. 4, p.265-272, 2018.

ROCHE. Roche presents data from the risdiplam pivotal firefish and sunfish studies in spinal muscular atrophy at the 2019 AAN Annual Meeting. **Roche**, Suíça, p.1-5, 2019.

SAQUETTO, Micheli B et al. Efeito e segurança da mobilização funcional em crianças com Síndrome de Werdnig-Hoffmann: relato de caso. **Revista Neurociências**, Bahia, v. 23, n. 3, p.451-456, 2015.

SAÚDE, Ministério da. Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. **Conitec.**, Brasília, p.1-56, ago. 2018.

SILVINATO, Antônio; BERNARDO, Wanderley M. Spinal muscular atrophy 5Q – Treatment with nusinersen. **Brazilian Medical Association**, São Paulo, v. 64, n. 6, p.484-491, maio 2018.

SOARES, Janaína A. et al. Fisioterapia e qualidade de vida de paciente com amiotrofia espinal progressiva tipo I – Relato de Caso. **Arquivo Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 13, n. 1, p.44-47, jan. 2006.

TALBOT, K; TIZZANO, E.F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. **Gene Therapy**, Oxford, v. 24, n. 1, p.529-533, 2017.