

## **Atrofia Muscular Espinal: a influência do diagnóstico precoce na sobrevivência do paciente**

### **Spinal Muscle Atrophy: the influence of early diagnosis on patient survival**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-157

Recebimento dos originais: 26/06/2023

Aceitação para publicação: 26/07/2023

#### **Luiza Machado Ribeiro da Glória**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: luizamachado@outlook.com

#### **Luiza Araujo Alves Borges**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: luizaborges1998@gmail.com

#### **Lucas Ribeiro de Andrade**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: andraderibeirolucas02@gmail.com

#### **Maria Clara Paiva de Lima**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: emailmariaclara22@gmail.com

#### **Luiza Cadaval Rocha**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: luizacadaval1@gmail.com

#### **Leticia Fernandes Cunha**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: lefernandescunha@gmail.com

**Lucas Pimentel Marinho**

Ensino Médio Completo

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Ezequiel Dias 275, Santa Efigenia, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: lucaspimentelmarinho@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa recessiva, que se caracteriza pela deleção ou mutação homozigótica do gene SMN<sub>1</sub>, responsável pela produção da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). Essa alteração genética de deficiência de produção da proteína acarreta degeneração dos motoneurônios alfa ( $\alpha$ ), gerando o quadro de fraqueza e paralisia muscular progressiva. **Objetivo:** Discutir a fisiopatologia da atrofia muscular espinhal e os possíveis tratamentos e estudos recentes acerca da doença. **Método:** Os dados foram coletados a partir de artigos do Scielo, PubMed e MEDLINE. **Resultados:** O tratamento para AME inclui nutrição, fisioterapia, cuidado respiratório e a terapia genica. **Conclusão:** Inúmeros quadros podem ser acometidos aos pacientes com AME, por isso o cuidado ao paciente é essencial para promover o melhor tratamento possível e uma boa qualidade de vida aos indivíduos.

**Palavras-chave:** Atrofia Muscular Espinhal, SMN<sub>1</sub>, SMN<sub>2</sub>, diagnóstico, sobrevivida, terapia gênica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Spinal muscular atrophy (SMA) is a recessive neurodegenerative disease characterized by the deletion or homozygous mutation of the SMN1 gene, responsible for the production of the motoneuron survival protein (SMN). This genetic alteration of protein production deficiency leads to degeneration of alpha ( $\alpha$ ) motoneurons, generating progressive muscle weakness and paralysis. **Objective:** To discuss the pathophysiology of spinal muscular atrophy and the possible treatments and recent studies about the disease. **Method:** Data were collected from Scielo, PubMed and MEDLINE articles. **Results:** Treatment for SMA includes nutrition, physiotherapy, respiratory care and gene therapy. **Conclusion:** Numerous conditions can be affected by SMA patients, so patient care is essential to promote the best possible treatment and a good quality of life for individuals.

**Keywords:** Spinal Muscular Atrophy, SMN1, SMN2, diagnosis, survival, gene therapy.

## 1 INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal é uma doença neurodegenerativa autossômica recessiva, que se caracteriza pela deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN<sub>1</sub>), localizado no braço longo do cromossomo 5. Esse gene possui outro semelhante, o SMN<sub>2</sub>, que será modulador da gravidade da doença (I, II ou III), dependendo do número de cópias que o indivíduo possui dele.

O gene SMN<sub>1</sub> está relacionado a síntese completa proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN), e falta dela é o que acomete o desenvolvimento da AME. A deficiência

da SMN promove a degeneração dos motoneurônios alfa ( $\alpha$ ), o que leva ao quadro de fraqueza e paralisia muscular progressivas. O gene SMN<sub>2</sub>, por sua vez, não é capaz de compensar a atividade do SMN<sub>1</sub>, uma vez que produz apenas 25% da SMN, enquanto os outros 75% são responsáveis pela produção de uma proteína instável (SMN $\Delta$ 7), que é degradada. Nesse sentido, alguns indivíduos possuem ausência do SMN<sub>1</sub>, por deleção, enquanto outros fazem a conversão gênica do SMN<sub>1</sub> em SMN<sub>2</sub>.

Em relação aos tipos de AME, normalmente o subtipo AME I tem associação com uma deleção homozigótica SMN<sub>1</sub>, o subtipo AME II é caracterizado pela deleção hemizigótica e conversão gênica no outro cromossomo e no subtipo AME III ocorre a conversão gênica nos dois cromossomos. O número de cópias do gene SMN<sub>2</sub> é o fator que influenciará na gravidade do fenótipo, os indivíduos que possuem AME I apresentam duas cópias do SMN<sub>2</sub>, os com AME II apresentam três cópias e os com AME III apresentam três ou quatro cópias. Desse modo pode-se concluir que há uma relação inversamente proporcional entre o número de cópias do SMN<sub>2</sub> e a gravidade da doença.

O diagnóstico de AME pode ser complicado, tendo em vista que é uma desordem de baixa incidência e possui sintomas parecidos com o de outras doenças neurodegenerativas, tais sintomas sendo hipotonia, paresia e arreflexia. Entretanto, é de fundamental importância que o diagnóstico seja feito quanto antes, já que a atrofia muscular espinhal trata-se de uma doença na qual a evolução é extremamente rápida, podendo levar a morte do indivíduo caso tal diagnóstico não seja precoce e preciso. O diagnóstico é normalmente feito pela evidência de desnervação muscular, que é averiguado por meio de eletromiografia e biópsia muscular. É possível, também, confirmar o diagnóstico por meio de um sequenciamento genético, no qual, caso o paciente possua a atrofia muscular espinhal, será observado a ausência do éxon 7 no gene SMN<sub>1</sub>.

Com relação às manifestações clínicas da doença, tendo em vista o quadro de fraqueza e atrofia muscular, o indivíduo com AME, dependendo da gravidade da doença,

possui muita dificuldade na realização de movimentos respiratórios e gastrointestinais. Por essa razão, as doenças pulmonares são a principal causa de morbimortalidade nos pacientes acometidos com a doença do tipo I e II. Esses dados evidenciam a importância do diagnóstico precoce para impedir o rápido progresso da doença e promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

A terapia gênica tem promovido a cura para a atrofia muscular espinhal, que consiste de um vetor viral carregando o gene SMN1 que contém o DNA codificante (cDNA). Este será inserido no paciente e ele passará a produzir a proteína SMN de forma adequada. É necessário

apenas uma dose deste medicamento. Entretanto tal tratamento é acessível para poucas pessoas ao redor do mundo, uma vez que custa em torno de 2,1 milhões de dólares, sendo considerado o medicamento mais caro do mundo.

## 2 OBJETIVO

Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar diferentes artigos em que foram abordados o diagnóstico da atrofia muscular espinhal, o mecanismo genético da doença e sua relação com sobrevida do paciente.

## 3 MÉTODO

O presente estudo se caracteriza como uma revisão integrativa, que tem como objetivo sintetizar e analisar diferentes fontes de dados acerca de determinado tema, proporcionando um artigo diversificado e conciso.

Para elaboração desta revisão, as seguintes etapas foram realizadas: escolha do tema, elaboração da pergunta norteadora em relação ao tema, busca bibliográfica, coleta de dados, análise dos estudos incluídos, discussão do resultado e apresentação da revisão. (1)

A coleta de dados para esta revisão integrativa foi feita nos meses de abril e maio de 2020 e foi realizada por meio das bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE).

Os descritores utilizados foram "Atrofia muscular espinhal", "SMN<sub>1</sub>", "SMN<sub>2</sub>"; "Diagnóstico" e "Sobrevida" e suas respectivas traduções padronizadas para a língua inglesa. Em primeiro lugar, foi feita a busca dos artigos por meio do descritor "Atrofia muscular espinhal" e, posteriormente foi usado "Atrofia muscular espinhal" AND "Diagnóstico".

Como critério de inclusão para a revisão utilizaram-se: artigos em inglês e português dos anos de 2009 a 2020, que estão completos, disponíveis e abordam a atrofia muscular espinhal, seu mecanismo genético e o diagnóstico. Como critério de exclusão utilizaram-se: livros, capítulos de livros, artigos que foram postados antes do ano de 2009 e artigos que não abordassem o diagnóstico da doença.

Na base de dados SCIELO, ao pesquisar os descritores, foram obtidos 42 resultados. A busca resultou em 8583 publicações no PUBMED. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram obtidos 58 resultados (9 no SCIELO e no 49 PUBMED).

## 4 RESULTADOS

A seguir, têm-se a tabela que contempla os principais objetivos e resultados dos 8 artigos originais escolhidos e analisados.

Tabela 1: Apresentação por meio de tópicos – autor/ano de publicação, título, objetivo(s) e dos artigos usados para construção desta revisão integrativa.

Autor/Ano de publicação.	Título do artigo.	Objetivo do artigo.	Principais resultados.
ALÍAS, Laura; BERNAL, Sara; CALUCHO, Maite et al./2018.	Utility of two <i>SMN1</i> variants to improve spinal muscular atrophy carrier diagnosis and genetic counselling.	Duas variantes do AME1 foram recentemente associadas a cromossomos que transportam duas cópias do AME1 em cis na população judaica Ashkenazi. Nesse artigo, essas variantes foram testadas em um grande conjunto de indivíduos espanhóis para confirmar sua utilidade para melhorar a identificação de transportadoras AME.	Em geral, as variantes estudadas estavam quase completamente ausentes nos cromossomos com uma única cópia do AME1 (0,33%), mas eram frequentemente detectadas naquelas portadoras de duas cópias do gene (18,75%).
PIRES, Mafalda; MARREIRO S, Humberto; SOUDO, Ana et al./2011.	ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: Análise Descritiva de Uma Série de Casos.	Estudar a população de doentes com o diagnóstico de AME (clínico e/ou genético) seguida na Consulta de Medicina Física e de Reabilitação (CMFR) do Hospital de Dona Estefânia (HDE) em Lisboa, no período de Janeiro de 2007 a Outubro de 2009.	Verificou-se que a gravidade da doença era inversamente proporcional à idade no início dos sintomas e à função motora máxima atingida pelo indivíduo durante o seu desenvolvimento. Todos os doentes apresentaram infecções respiratórias recorrentes e, nos óbitos ocorridos, verificou-se como causa de morte a insuficiência respiratória, complicada de paragem cardio-respiratória. As principais complicações ortopédicas foram o desenvolvimento de contracturas articulares das grandes articulações dos membros inferiores, bem como o desenvolvimento de escoliose. A disfagia foi a principal complicação gastroenterológica.

<p>FALSAPERRELA, et al.; VITALITI, G.; COLOTA, AD al./2018.</p>	<p>Electrocardiographic Evaluation in Patients With Spinal Muscular Atrophy: A Case-Control Study.</p>	<p>Este estudo teve como objetivo mostrar o comprometimento da condução cardíaca autonômica, causando bradicardia e / ou alterações eletrocardiográficas em crianças afetadas por atrofia muscular espinhal tipo 1 e 2 (SMA 1 e 2).</p>	<p>Em todos os pacientes, encontrou-se ondas PR e QRS mais longos (<math>P &lt; 0,05</math>), amplitudes mais baixas da onda P e do complexo QRS (<math>P &lt; 0,01</math>) e uma frequência cardíaca diminuída (<math>P &lt; 0,01</math>) em relação aos controles.</p>
<p>BOSE, Meruna; PARAB, Shrutika D; PATIL, Samidha M et al./2019.</p>	<p>Exploring spinal muscular atrophy and its impact on functional status: Indian scenario.</p>	<p>O estudo teve como objetivo descobrir o efeito de comprometimentos relacionados à doença no status funcional de indivíduos com atrofia muscular espinhal e identificar barreiras percebidas para a fisioterapia.</p>	<p>Os resultados revelaram que a dificuldade em sentar foi devido à escoliose (36%) e fraqueza muscular (23%), sendo que este último também contribuiu para a dificuldade de ficar em pé e andar (59%). Restrições econômicas (27%), dificuldade em viajar (17%) e falta de apoio e mobilidade familiar (14%) são barreiras percebidas para a fisioterapia.</p>
<p>SUGARMAN, Elaine A; NAGAN,</p>	<p>Pan-ethnic carrier screening and</p>	<p>Relatar dados de triagem da transportadora de 1A em 68 400 indivíduos ra&gt; stórico sem</p>	<p>Os dados do estudo permitem o aprimoramento das informações sobre a frequência da transportadora e a taxa de</p>

Narasimhan; ZHU, Hui et al./2011.	prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens.	familiar de SMA.	detecção de seis principais grupos étnicos e da população pan-étnica geral e atendem à necessidade de um estudo de rastreamento populacional em larga escala.
MONTES, J; RAO, AK; PODWIKA, Bet al./2019.	Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study.	Avaliar a relação entre fadiga percebida e fatigabilidade, função e qualidade de vida na AME.	Todos os participantes da AME relataram fadiga. Fadiga percebida não foi associada à função, qualidade de vida ou fadiga em pacientes ambulatoriais com AME. Nem idade, tipo nem status ambulatorial influenciaram a fadiga percebida.
BERTOLI, Simona; MASTELL A, Chiara; PIERI, Giulia et al./2017.	Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure?	Esse estudo demonstra como diferentes domínios funcionais neuromusculares na atrofia muscular espinhal dos tipos I e II (AMEI e AMEII) podem levar a diferenças na composição corporal e no gasto energético em repouso.	As crianças com AME apresentaram altos percentuais de gordura localizada e menor percentual de água corpórea total e água extracelular em comparação com os respectivos valores de referência para sexo e idade, enquanto as porcentagens de conteúdo mineral ósseo não diferiram, mesmo dividindo os dois fenótipos. Os valores medidos de metabolismo basal foram semelhantes, enquanto o metabolismo basal por unidade de massa gorda foi maior em crianças com AME I do que na AME II.
DEJSUPHONG, Donniphat; TAWEEWONGSOUNTON, Aruchalean; KHEMTHONG, Pollawat et al./2019.	Carrier frequency of spinal muscular atrophy in Thailand.	Neste estudo, analisou-se o DNA do sangue periférico de 505 adultos tailandeses saudáveis, usando a análise quantitativa do número de cópias do éxon 7 do gene SMN1 baseado em PCR.	O resultado identificou 9 amostras (1,78%) com deleção heterozigótica e 39 amostras com mais de 2 cópias do SMN1. Nenhuma deleção homozigótica foi detectada nas amostras.

Fonte: Autores

## 5 DISCUSSÃO

A AME pode ser classificada em quatro tipos, avaliando a idade de início da doença e a máxima função motora adquirida.

AME tipo I ou AME severa se caracteriza pelo aparecimento dos sintomas antes dos 6 meses de idade, curta expectativa de vida (2 anos), dificuldade de sentar sem apoio, pouco controle da cabeça e após o primeiro ano de vida perdem a capacidade de engolir e de se

alimentar. Os músculos intercostais e o bulbo são afetados dificultando o desenvolvimento normal da respiração.

AME tipo II é caracterizada pelo início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida. A capacidade de sentar sem auxílio está presente, em alguns casos, e os pacientes não adquirem a habilidade de andar. O paciente com a AME tipo II, devido a dificuldade de engolir apresenta perda de peso e dificuldade para tossir. A expectativa de vida está entre 10 e 40 anos. Escoliose e tremores finos podem estar presentes em alguns casos.

Em pacientes com AME tipo III os sintomas aparecem após os 18 meses de vida e antes dos 3 anos de idade. A AME tipo III é dividida em tipo IIIa e IIIb, sendo a diferença entre elas a habilidade de andar após os 20 anos. Pacientes com a AME tipo IIIa perdem a habilidade de andar após os 20 anos de idade, indivíduos com AME tipo IIIb mantém a habilidade de andar por toda a vida. Hipoventilação, dificuldade de engolir e tossir estão presentes em alguns casos, assim como a escoliose. A expectativa de vida não é definida.

A AME tipo IV apresenta baixo acometimento motor, sem prejuízos à respiração e deglutição. A expectativa de vida é normal.

Os aspectos clínicos gerais observados em pacientes com AME são acometimento exclusivamente motor, garantindo o funcionamento normal dos neurônios sensoriais. A perda progressiva dos neurônios alfa, gera fraqueza progressiva e atrofia simétrica dos músculos voluntários, iniciando-se nas pernas e braços evoluindo para um acometimento dos músculos do tronco. A fraqueza muscular evolui, na maioria dos casos, no início da vida e depois tende a se estabilizar.

A AME é difícil de ser diagnosticada. O que é um problema, pois essa doença tem evolução em progressão, e dessa forma, quanto mais precocemente for feito o diagnóstico mais fácil estacionar a doença e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Por ser uma neuropatia, existem diversos sinais clínicos e neurofisiológicos, como a hipotonia e arreflexia, que estão presentes no quadro de AME, mas que também estão presentes em outras doenças neuromusculares. No entanto, nem todos esses aspectos estarão presentes no paciente, já que essa doença apresenta estágios. Sendo assim, o diagnóstico é feito pela evidência da desnervação muscular, que pode ser confirmada pela eletromiografia e pela biópsia muscular, apresentando, assim, evidência eletrofisiológica e histológica da desnervação. Além disso, é indispensável a análise molecular para detectar a ausência completa do éxon 7 do gene SMN1, que caracteriza um diagnóstico definitivo para o paciente. Uma das vantagens da análise molecular é que é uma técnica pouco invasiva e precisa.

A eletromiografia permite ver o funcionamento neuromuscular, avaliando o comprometimento do músculo e de suas fibras, e se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção mioneural ou da fibra muscular. É importante ressaltar que a atrofia muscular pode estar mascarada em diversos casos, principalmente nos primeiros estágios da doença.

É comum a presença de níveis séricos mais baixos de creatinofosfoquinase (CPK), o que auxilia no diagnóstico diferencial, já que em doenças miopáticas é comum a elevação dos níveis de CPK em decorrência a lesões musculares frequentes.

As alterações histológicas clássicas da AME são a presença de fibras musculares atroficas do tipo I e do tipo II e hipertrofia das fibras tipo I. Entretanto, a biópsia muscular não é definitiva para o diagnóstico, uma vez que esses achados histopatológicos também estão presentes em outras doenças com desnervação.

É importante ressaltar que quanto antes o diagnóstico for realizado, maiores as chances de sobrevida do paciente, e de menores perdas funcionais, contribuindo para uma melhor qualidade de vida, o diagnóstico precoce permite uma atuação adiantada e mais eficaz. Os cuidados paliativos e o acompanhamento médico são imprescindíveis para o paciente portador de AME, passando por uma abordagem desde nutricional a respiratório. O tratamento farmacológico apresentando é conhecido como o remédio mais caro do mundo.

O tratamento da doença envolve uma atuação multidisciplinar que abrange suporte respiratório, nutricional, cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos. O suporte respiratório é necessário para prevenir infecções causadas por secreções, que devido à capacidade limitada de tossir e expelir secreções das vias aéreas, ficam acumuladas. A atuação do suporte nutricional abrange a prevenção de problemas gastrointestinais. Os cuidados ortopédicos tem como função a prevenção de deformidade postural (escoliose), limitação da mobilidade e da execução de atividades diárias, risco aumentado de dor, osteopenia e fraturas. Por fim, os cuidados fisioterapêuticos atuam na prevenção de prejuízos posturais. O tratamento farmacológico se baseia em estratégias que aumentam a transcrição do gene SMN1 ou que estabilizam a proteína formada a partir dele.

## 6 CONCLUSÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença rara, entretanto, devido a seu grande potencial degenerativo é de suma importância a realização de um diagnóstico precoce aliado ao início de cuidados para estacionar a doença. Tendo em vista que a doença possui quatro tipos,

que são classificados a partir da idade de início da doença e da perda de função motora, quanto antes diagnosticada, será mais fácil proporcionar qualidade de vida ao paciente.

Desse modo, pelo fato de a cura para a AME ser de difícil acesso, devido a seu alto valor, é de extrema importância o uso de práticas multidisciplinares para que o paciente e sua família tenham mais conforto.

## REFERÊNCIAS

- 1- ALÍAS, Laura; BERNAL Sara; CALUCHO, Maite; MARTÍNEZ, Elisabeth; MARCH, Francesca; GALLANO Pia; FUENTES-PRIOR, Pablo; ABULI Anna; SERRA-JUHE, Clara; TIZZANO, Eduardo F. Utility of two SMN1 variants to improve spinal muscular atrophy carrier diagnosis and genetic counselling. *European Journal of Human Genetics*. 2018;26(10):1554–1557.
- 2- BERTOLI S., De Amicis R., Mastella C., Pieri G., Giaquinto E., Battezzati A., et al. (2017). Spinal muscular atrophy, types I and II: what are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clin. Nutr.* 36 1674–1680. 10.1016/j.clnu.2016.10.020.
- 3- BOSE M, Parab SD, Patil SM, Pandey NA, Pednekar GV, Saini SS. Exploring spinal muscular atrophy and its impact on functional status: Indian scenario. *Indian J Public Health* 2019;63:254-78- 8-
- 4- DEJSUPHONG, D., Taweewongsounon, A., Khemthong, P. *et al.* Carrier frequency of spinal muscular atrophy in Thailand. *Neurol Sci* 40, 1729–1732 (2019).
- 5- DUNAWAY YOUNG S, Montes J, Kramer SS, Podwika B, Rao AK, De Vivo DC. Perceived fatigue in spinal muscular atrophy: a pilot study. *J Neuromuscul Dis.* 2018;6(1):109–117. doi: 10.3233/jnd-180342.
- 6- FALSAPERLA R, Vitaliti G, Collotta AD, Fiorillo C, Pulvirenti A, Alaimo S, et al. . Electrocardiographic evaluation in patients with spinal muscular atrophy: a case-control study. *J Child Neurol.* (2018) 33:487–92. 10.1177/0883073818767170.
- 7- MAFALDA PIRES et al, Atrofia muscular espinhal, *Acta Med Port.* 2011; 24(S2):95-102.
- 8- MESFIN, Addisu MD; Sponseller, Paul D. MD, MBA; Leet, Arabella I. MD Spinal Muscular Atrophy: Manifestations and Management, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*: June 2012 - Volume 20 - Issue 6 - p 393-401 doi: 10.5435/JAAOS-20-06-393.
- 9- SAFFARI A., Kölker S., Hoffmann G.F., Weiler M., Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018;6:197–205. doi: 10.1002/acn3.689.
- 10- SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo , v. 8, n. 1, p. 102-106, Mar. 2010.
- 11- SUGARMAN, E., Nagan, N., Zhu, H. *et al.* Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *Eur J Hum Genet* 20, 27–32 (2012).