

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA - UFU
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA - FAEFI

FELIPE OTÁVIO DE MATTOS

**ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL EM CRIANÇAS COM A
SÍNDROME DE PELIZAEUS-MERZBACHER: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

UBERLÂNDIA

2026

FELIPE OTÁVIO DE MATTOS

**ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL EM CRIANÇAS COM A
SÍNDROME DE PELIZAEUS-MERZBACHER: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da
Universidade Federal de Uberlândia, como
requisito parcial para obtenção do título
Graduado em Fisioterapia.

Orientadora: Prof. Dr. Jadiane Dionísio

UBERLÂNDIA

2026

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (SPM/DPM) é uma leucodistrofia rara de origem genética, associada ao cromossomo X, causada por mutações no gene PLP1, que afetam a proteína proteolipídica — componente essencial da mielina no sistema nervoso central —, comprometendo a mielinização e gerando alterações estruturais e funcionais com déficits neurológicos desde o período neonatal. **Objetivo:** Investigar a literatura atualizada sobre a doença, para compreender como a síndrome afeta a vida de crianças e adolescentes e como o conhecimento sobre o assunto foi organizado no Brasil. **Metodologia:** Produziu-se uma revisão de literatura narrativa, por ser um método que contribui em investigações nas quais existem escassez de recursos. A referida metodologia oferece um escopo mais amplo e menos delimitado. Nesse tipo de revisão, a seleção dos estudos ocorre de modo mais subjetivo, permitindo ao autor desenvolver uma reflexão própria embasada em produções científicas. As bases de dados utilizadas para realizar as buscas foram o Google Acadêmico, a PubMed e o Periódico Capes. **Resultados:** Considerando os critérios de inclusão os anos de 2020 a 2025, identificou-se três estudos de caso, uma revisão narrativa e uma revisão integrativa de literatura, isto é, cinco artigos. Percebeu-se que os estudos focaram duas metodologias predominantes: o estudo de caso e a revisão de literatura. A literatura analisada aponta que a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher apresenta quadro neuroevolutivo grave e progressivo, com importante atraso no desenvolvimento neuropsicomotor desde os primeiros meses. Ainda, observa-se o impacto funcional e social para paciente e família, com necessidade de acompanhamento contínuo e integrado por equipe multiprofissional, visando qualidade de vida. **Conclusão:** Diante da escassez de evidências específicas de reabilitação, recomenda-se ampliar estudos clínicos e translacionais, assim como longitudinais e transversais sobre protocolos de cuidado, possibilidades terapêuticas (incluindo perspectivas de terapia gênica) e comparação de estratégias conforme as diferentes formas da doença, além de modelos de cuidado interdisciplinar e domiciliar.

Palavras-chave: Doença de Pelizaeus-Merzbacher, revisão narrativa, intervenção fisioterapêutica, avaliação e tratamento multidisciplinar.

INTRODUÇÃO

A ciência médica enfrenta desafios contínuos para compreender e enfrentar diversas enfermidades, especialmente as de base genética e neurodegenerativa (Koplan *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2023). Entre elas, destaca-se a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (SPM, DPM ou do inglês *PMD*), uma leucodistrofia rara decorrente de mutações no cromossomo X que afetam o gene responsável pela proteína proteolipídica (PLP), principal componente estrutural da mielina no sistema nervoso central. A *PMD* compromete o processo de mielinização, resultando em múltiplas alterações estruturais e funcionais (Garbern; Hobson, 1998).

A Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher foi descrita pela primeira vez em 1885 pelo neurologista alemão Friedrich Pelizaeus, que relatou um distúrbio neurológico hereditário em cinco meninos de uma mesma família, caracterizado por nistagmo, espasticidade dos membros e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Esse conjunto de manifestações clínicas levantou, à época, a hipótese de uma condição genética ainda não documentada (Borges *et al.* 2022). Cerca de vinte e cinco anos depois, em 1910, Ludwig Merzbacher aprofundou o estudo desse quadro ao demonstrar que todos os indivíduos afetados, também crianças, pertenciam à mesma linhagem materna, isto é, compartilhavam um ancestral feminino comum. Esse achado foi essencial para estabelecer o padrão de herança ligada ao cromossomo X (Inoue, 2019).

Posteriormente, Merzbacher também realizou descrições detalhadas da neuropatologia de 14 crianças com DPM, evidenciando alterações características no sistema nervoso central. A partir das contribuições combinadas de Pelizaeus e Merzbacher, consolidou-se a compreensão da síndrome como uma condição marcada por hipomielinização difusa do sistema nervoso central (SNC), com déficits neurológicos desde o período neonatal. Notou-se um padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, além de diversos tipos de mutações no gene *PLP1*, responsável pela codificação da proteína proteolipídica 1. Esses elementos hoje ajudam a caracterizar a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (Borges *et al.*, 2022). Ao perceber a incidência na infância e seu caráter hereditário, ressalta-se a necessidade de compreender o ciclo de vida infantil e adolescente, pois a referida síndrome impede que o indivíduo se desenvolva plenamente até a idade adulta.

A DPM, segundo Osório e Goldman, (2018), é uma doença genética rara pertencente ao grupo das leucodistrofias, condições que afetam a mielina, a camada que reveste e protege os neurônios do SNC. De acordo com Borges *et al.* (2022), Garbern e Hobson (1998), Singh e Samanta (2024), a incidência global da SPM é variável, com estimativas que vão de 1 para 90.000 a 1 para 750.000 nascidos vivos, enquanto em países desenvolvidos, como os Estados

Unidos, são registrados cerca de 1,9 casos por 100.000 meninos. No Brasil, entretanto, os dados epidemiológicos permanecem escassos e imprecisos, evidenciando uma lacuna no conhecimento científico nacional.

Por se tratar de uma doença rara, ela é de difícil investigação e exige uma série de exames especializados para sua identificação adequada — procedimentos geralmente complexos e de alto custo, como exames de imagem, testagem genética e uma anamnese adequada. Devido ao caráter multifacetado da Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher, o cuidado aos pacientes requer uma abordagem multiprofissional. A equipe inclui neurologista, gastroenterologista, pneumologista, geneticista e fisioterapeuta, cada um contribuindo para manejar os diferentes comprometimentos — neurológicos, respiratórios, alimentares, genéticos e motores — característicos da *PMD* (Borges *et al.*, 2022).

A síndrome impõe considerável impacto sobre as famílias e os sistemas de saúde, devido à complexidade e aos custos associados ao cuidado. Compreender sua etiologia, manifestações clínicas e estratégias de manejo é fundamental para aprimorar o diagnóstico precoce, orientar o aconselhamento genético e avançar no desenvolvimento de terapias que contribuam para a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Com isso, o principal objetivo da pesquisa consiste em investigar a literatura mais atualizada sobre a doença e como ela afeta o ciclo de vida durante a infância e a adolescência, para compreender como o conhecimento sobre o assunto foi sistematizado no Brasil. A metodologia utilizada foi uma revisão narrativa de literatura, com a proposta de avaliar como a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher foi discutida nos artigos científicos.

METODOLOGIA

Ao notar a escassez de estudos acerca da *PMD* no Brasil devido à raridade da doença, decidiu-se desenvolver uma revisão narrativa de literatura para identificar e organizar o que sabemos sobre a doença, levantando um estado da arte com o intuito de propagar o conhecimento acerca do assunto. A busca pelos artigos e textos acadêmico-científicos foi realizada entre 2024 e 2025. Como critérios de inclusão, buscou-se artigos entre 2020 e 2025, com o intuito de analisar a atualidade dos estudos sobre a doença.

Em relação ao método de revisão narrativa, Cordeiro *et al.* (2007) comenta que também é chamada de revisão tradicional. Apresenta um escopo mais amplo e menos delimitado sobre determinado assunto. Em geral, não parte de uma pergunta específica e não exige a aplicação de um protocolo rígido de elaboração. A busca por fontes não segue critérios pré-definidos,

sendo, muitas vezes, menos abrangente. Além disso, a seleção dos estudos ocorre de forma mais subjetiva, possibilitando que o autor desenvolva uma reflexão de pesquisa por meio de sua percepção individual autoral. Vale ressaltar que a inferência realizada é de base científica, pautada na observação e análise de textos científicos. Seus principais objetivos são, portanto, organizar um certo conhecimento, refletir sobre ele, e difundi-lo no meio científico, a fim de ampliar a percepção sobre o tema.

Decidiu-se investigar a doença em crianças e adolescentes, considerando que sua gravidade impede de se desenvolver plenamente até a fase adulta. A adolescência, para Sawyer *et al.* (2018), é uma fase de transição entre a infância e a vida adulta, mas sua definição varia conforme o período histórico, a cultura e o contexto social. Ao longo do tempo, diferentes instituições estabeleceram limites etários distintos: a Organização Mundial da Saúde (OMS) relacionou a adolescência ao período entre 10 e 20 anos, enquanto a Organização das Nações Unidas (ONU) a define atualmente entre 10 e 19 anos. Já o termo juventude costuma abranger dos 15 aos 24 anos, e conceitos como vida adulta jovem ou adulez emergente compreendem, geralmente, a faixa dos 18 aos 26 anos.

Sawyer *et al.* (2018) considerou a adolescência o período dos 10 aos 24 anos, para integrar tanto as noções popular, biológica e social dessa etapa do desenvolvimento. A infância, por sua vez, também faz parte da adolescência, sendo um período de maior dependência, marcado do nascimento até aproximadamente os 18 anos. Percebe-se que infância e adolescência são etapas cruzadas, em que uma influencia a outra. Assim, ao aplicar a noção de infância e adolescência à Doença de Pelizaeus-Merzbacher, salienta-se o quanto ela pode impedir o desenvolvimento biológico e social dessas duas etapas, sendo necessário investigá-las nesses períodos evolutivos.

Para realizar a coleta de artigos científicos, as bases de dados utilizadas para a pesquisa foram as gratuitas, a saber: PubMed, Google Acadêmico e o Portal de Periódicos Capes. Para organizar a informação, foi construída uma tabela ilustrando os autores, os anos, os objetivos, as metodologias empregadas e os resultados encontrados em cada texto. A palavra-chave utilizada foi: Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher. Notou-se que diferentes áreas da saúde foram encontradas, como medicina, genética e fisioterapia. Em seguida, associou-se o termo “fisioterapia” na pesquisa, para delimitar os achados. Selecionou-se os artigos revisados por pares, para garantir um maior rigor científico. Observou-se uma certa escassez de artigos em língua portuguesa, sendo mais comuns os textos em língua inglesa e em espanhol. Em resultados, apresentou-se os artigos publicados em periódicos brasileiros, escritos em língua portuguesa.

RESULTADOS

Na tabela a seguir, destacou-se os artigos publicados em periódicos brasileiros e de acesso gratuito.

Tabela 1 – relação de artigos encontrados

Autor	Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados	Características, tratamento e implicações
Silva <i>et al.</i>	2023	Relatar um caso clínico de uma criança de 3 anos com atraso do desenvolvimento (perceptível desde os 8 meses), destacando evolução e achados relevantes do acompanhamento pediátrico.	Estudo de caso.	Atualmente, não existe tratamento definitivo para a doença, sendo necessário realizar um tratamento sintomático multidisciplinar.	O menino de três anos apresentou atraso do desenvolvimento desde os oito meses de idade. Entre as principais manifestações associadas à doença estão atraso motor, espasticidade, ataxia, alterações visuais e déficits cognitivos. Como não existe cura ou tratamento definitivo, o manejo é sintomático e multidisciplinar, direcionado ao controle das manifestações clínicas, à prevenção de complicações e à melhoria da funcionalidade e da qualidade de vida do paciente.
Borges <i>et al.</i>	2022	Reunir e sintetizar a literatura científica sobre a DPM.	Revisão narrativa de literatura.	As opções de tratamento para a DPM ainda estão em investigação. Não há uma terapêutica definitiva estabelecida. O tratamento se concentra principalmente no controle dos sinais e sintomas apresentados pelo	A SPM é uma doença genética rara, ligada ao cromossomo X e associada principalmente a alterações no gene <i>PLP1</i> . Inicia-se na infância e pode causar comprometimentos motores, neurológicos, cognitivos, visuais,

				paciente, enquanto novas abordagens são estudadas e introduzidas com o objetivo de proporcionar melhor qualidade de vida.	respiratórios e alimentares. O tratamento é sintomático e multiprofissional. Embora terapias com células-tronco e transplante de sangue do cordão umbilical apresentem resultados promissores, ainda não há tratamento definitivo.
Bragante e Yazbek	2024	Levantar os dados científicos para promover uma atualização acerca da doença.	Revisão integrativa de literatura.	A Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher tem prevalência mundial estimada entre 1:90.000 e 1:70.000, sendo muito rara. As manifestações iniciais são predominantemente neurológicas, com início geralmente sutil, e o diagnóstico é desafiador devido ao caráter variável e inespecífico dos sinais clínicos. A combinação de ressonância magnética e testes genéticos permite chegar a um diagnóstico definitivo. Os estudos sobre reabilitação são escassos e, na prática, o manejo descrito foca sobretudo no controle de sintomas e em cuidados paliativos.	É uma leucodistrofia que compromete proteína proteolipídica 1, afetando a substância branca do sistema nervoso central. O diagnóstico é realizado por avaliação clínica, ressonância magnética e testes genéticos. Como não há cura, o tratamento é sintomático e multidisciplinar, voltado à prevenção de complicações e à preservação da qualidade de vida. A doença pode reduzir significativamente a autonomia e a participação do paciente nas atividades cotidianas.
Macagnan <i>et al.</i>	2023	Apresentar o caso clínico de um recém-nascido.	Estudo de caso.	O tratamento da DPM é predominantemente sintomático, com suporte multidisciplinar para otimizar a qualidade de vida. Apesar de não existir cura, há	O paciente nasceu sem intercorrências e com exame físico inicial normal. No entanto, aos seis meses, desenvolveu estrabismo convergente e, aos

				pesquisas em andamento (especialmente em terapia gênica e outras abordagens) buscando opções de tratamento mais específicas e eficazes.	dez meses, apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 14, fez ressonância magnética, o que trouxe o diagnóstico. Como não existe cura, o tratamento foi sintomático e multidisciplinar, voltado ao controle das manifestações e à prevenção de agravamentos.
Anciães <i>et al.</i>	2020	Descrever o caso de um paciente do setor pediátrico, que recebeu atendimento em fisioterapia. O paciente foi classificado por meio do modelo de Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).	Estudo de caso com interpretação qualitativa dos prontuários e classificação segundo o CIF.	A CIF aponta que, no exame físico, o paciente não apresentou habilidades motoras esperadas para a idade em múltiplas posições e na marcha. Nas Estruturas do Corpo predominam qualificadores 2 e 3 (deficiência moderada a grave), nas Funções do Corpo prevalece o qualificador 3 (deficiência grave) e, em Atividade e Participação, há predominância do qualificador 4, indicando dificuldade completa.	O paciente de quatro anos apresentou grave comprometimento neurológico, motor e respiratório. O tratamento foi realizado semanalmente nas áreas de neuropediatria, hidroterapia e pneumologia ambulatorial. Apesar do acompanhamento multidisciplinar voltado à prevenção de complicações e à melhoria da qualidade de vida, o paciente faleceu em decorrência de complicações respiratórias e parada cardiorrespiratória.

Fonte: o autor (2026).

Notou-se, com a coleta, que a Doença de Pelizaeus-Merzbacher é uma condição genética rara, com manifestações neurológicas, variáveis e frequentemente inespecíficas, o que dificulta seu diagnóstico. A confirmação diagnóstica ocorre principalmente pela associação entre ressonância magnética e testes genéticos. Os relatos clínicos evidenciam comprometimentos motores importantes, com deficiências moderadas a graves nas estruturas e funções corporais, além de limitações significativas nas atividades e na participação social. Até o momento, não

existe cura ou tratamento definitivo, e o manejo permanece sintomático, multidisciplinar e direcionado à melhora da qualidade de vida e aos cuidados paliativos. Embora pesquisas envolvendo terapia gênica e outras abordagens estejam em desenvolvimento, ainda são escassos os estudos sobre tratamentos específicos e estratégias de reabilitação. Na seção discussão, os artigos foram discutidos com maior profundidade, comparando-se as metodologias utilizadas e os resultados encontrados.

DISCUSSÃO

Percebeu-se que as principais metodologias encontradas eram estudo de caso e revisão de literatura. Encontrou-se, em língua portuguesa, três estudos de caso, uma revisão especificamente narrativa e outra integrativa de literatura. Percebe-se como os estudos em língua portuguesa, no contexto brasileiro, ainda são muito escassos, principalmente quando consideramos o período entre 2020 e 2025. Ou seja, há pouca atualização e documentação científica sobre a síndrome. Em parte, essa escassez pode estar associada à raridade da doença, assim como ao baixo investimento em pesquisa no Brasil.

Segundo o relatório Bori-Elsevier (2024), os anos de 2021 a 2023 foram marcados por uma queda constante na produção de pesquisa. O relatório calculou, na área de ciências médicas, 30.136 artigos no ano de 2021, que caiu para 27.812 em 2022 e para 24.977 em 2023. Essa queda representa um percentual aproximado de menos 10% em produção de artigos, ou seja, menos de aproximadamente 5.000 pesquisas foram publicadas. Segundo o relatório, a área de ciências médicas foi uma das mais afetadas, sendo uma das causas citadas a pandemia da COVID-19 além da tendência de queda dos investimentos públicos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). A partir desses achados, estimula-se o investimento em pesquisa, educação e saúde no Brasil, considerando a infra-estrutura tanto educacional como institucional de saúde para que esse dado possa ser melhorado ao longo dos anos.

Ao comparar-se os artigos científicos que fizeram uma revisão de literatura, Borges *et al.* (2022) realizou uma do tipo narrativa, similar a presente pesquisa. Os autores discorreram sobre a doença a partir de seu histórico, epidemiologia, etiologia/fisiopatologia, quadro clínico/sinais e achados clínicos, diagnóstico e tratamento. Ressaltaram algumas investigações, como as de Gruenenfelder *et al.* (2020), Wishnew *et al.* (2014) e Hobson *et al.* (2012), em que pesquisas em animais indicam que células-tronco podem contribuir para restaurar a mielina e proteger axônios. Ainda, a pesquisa de Wishnew *et al.* (2014) realizou um acompanhamento de sete anos em dois irmãos com DPM submetidos a transplante de sangue de cordão umbilical.

O transplante mostrou melhora cognitiva e motora. Apesar disso, as pesquisas entram em consenso sobre o manejo atual da doença, que é principalmente sintomático, com novas terapias sendo investigadas para melhorar a qualidade de vida.

Bragante e Yazbek (2024), por sua vez, utilizaram palavras-chave em inglês para realizar a busca e consideraram um período de 20 anos de publicações científicas sobre o tema. Encontraram 1.602 artigos, entretanto, após filtragem, analisaram 23 artigos. De modo similar a Borges *et al.* (2022), apresentaram as características da doença em seus diversos aspectos. O diferencial da pesquisa é que apresentaram, com mais profundidade, alguns tipos específicos da síndrome, a saber: a conatal, a clássica e a transitória.

A forma conatal, causada por mutação missense, se inicia no período neonatal e foi considerada a mais grave, com grande comprometimento motor e intelectual. Apresenta sintomas como dificuldades alimentares, hipotonia intensa, problemas respiratórios, espasticidade progressiva e possíveis convulsões, além de baixa chance de deambulação ou desenvolvimento da fala e alta mortalidade ainda na infância/adolescência (Bragante; Yazbek, 2024).

A DPM clássica, comumente por duplicação do PLP1 ou mutação missense, aparece nos primeiros meses de vida com hipotonia, nistagmo e atraso motor. Com o crescimento da criança, o comprometimento das vias corticoespinais e o controle inibitório tornam-se mais evidentes. Essas vias funcionam como “estradas” que levam os comandos do cérebro até a medula espinhal e os músculos. Quando seu funcionamento está prejudicado, o cérebro perde parte da capacidade de controlar os reflexos e o tônus muscular. Por isso, os músculos podem se tornar excessivamente rígidos, causando espasticidade, aumento dos reflexos e dificuldade para realizar movimentos voluntários.

Assim, a hipotonia não se transforma diretamente em espasticidade. As duas condições são manifestações diferentes do comprometimento do sistema nervoso: inicialmente, predomina a dificuldade de ativar e controlar os músculos; posteriormente, tornam-se mais evidentes a rigidez muscular e a falta de controle dos reflexos. Com isso, a ataxia também é um sintoma que aparece. Em alguns casos, observa-se a preservação da cognição e da linguagem, permitindo que algumas crianças caminhem com assistência. Possui uma progressão mais lenta ao fim da primeira década, com expectativa de vida que varia entre adolescência e início da vida adulta (Bragante; Yazbek, 2024).

Já a DPM transitória pode decorrer de duplicação/triplicação, mutação missense ou deleção do PLP1. Ela combina características das formas clássica e conatal e tende a começar por volta dos 10 anos, com espasticidade progressiva (sobretudo em membros inferiores),

paraplegia espástica, sinais cerebelares e alterações cognitivas, com expectativa de vida geralmente até a idade adulta (Bragante; Yazbek, 2024).

Bragante e Yazbek (2024) resumiram os tipos de SPM em três categorias, como a classificação conatal, associada à mutação missense. Manifesta-se no período neonatal e apresenta como principais características clínicas atraso no desenvolvimento das habilidades motoras, problemas relacionados à alimentação, hipotonia extrema, sibilância, insuficiência respiratória, espasticidade progressiva, deformidades articulares, disartria, ataxia, convulsões e epilepsia. A expectativa de vida nesses casos geralmente se estende até a infância ou início da adolescência.

A forma clássica, relacionada à duplicação ou mutação missense, costuma manifestar-se nos primeiros meses de vida. Entre as características clínicas observadas estão hipotonia, nistagmo, atraso no desenvolvimento das habilidades motoras, espasticidade, ataxia e espasmos involuntários. A expectativa de vida varia da adolescência até a idade adulta jovem.

Já a forma transitória, associada à duplicação ou triplicação, mutação missense e deleção, manifesta-se geralmente na primeira década de vida. Clinicamente, caracteriza-se por espasticidade progressiva dos membros inferiores, paraplegia espástica e sintomas relacionados ao cerebelo, além de disfunções cognitivas. Nesses casos, a expectativa de vida costuma alcançar a idade adulta.

Percebe-se a gravidade da doença, devido ao quão cedo os sintomas se expressam, ao mesmo tempo que perduram por toda a vida. Ainda, nota-se uma relativa baixa expectativa de vida entre as pessoas que são acometidas, pois não foram observados registros, nestas pesquisas, de idosos com a síndrome.

UMA COMPARAÇÃO ENTRE OS ESTUDOS DE CASO

Os dados dos artigos de revisão de literatura nos levam a refletir sobre os estudos de caso. Todos os estudos de caso apresentam uma característica em comum: foram realizados em crianças que se encontravam no estágio da primeira (0-2 anos) e segunda infância (2-6 anos). Os sintomas apareceram desde a primeira infância e persistiram, o que revela a gravidade da doença e como ela pode afetar a vida escolar e geral da criança e da família.

Em relação às características do caso relatado por Silva *et al.* (2023), a criança nasceu com 2.800 gramas, 50 centímetros de altura e 36 centímetros de perímetro cefálico. Já no caso de Macagnan *et al.* (2023), 3.100 gramas com 33 centímetros de perímetro cefálico, com escores de Apgar de 8 e 9 aos 1 e 5 minutos. No caso de Anciães *et al.* (2020), a criança nasceu

com 48 centímetros de comprimento, 2.620 gramas e 36 centímetros de perímetro cefálico. Dados até então dentro do esperado. Entretanto, ao longo do desenvolvimento e dos exames clínicos, os sintomas foram aparecendo.

Silva *et al.* (2023, p. 21432) comenta que, a partir dos 8 meses de idade, a criança teve acompanhamento pediátrico para observar um retardo no desenvolvimento. Notaram que o cognitivo da criança estava prejudicado significativamente, com sinais de espasticidade, falta de controle da cabeça e desenvolvimento motor estagnado. Ainda, apresentou “hipotonia, hiperreflexia, nistagmo vertical e insuficiente ganho de peso e crescimento”. O resultado da tomografia computadorizada não revelou anormalidades, mas a ressonância magnética mostrou um atraso na mielinização do sistema nervoso central.

Macagnan *et al.* (2023) menciona em seu relato que, aos 6 meses, a família percebeu estrabismo convergente. No acompanhamento, identificou-se atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com baixo controle cervical e hipotonia axial aos 10 meses, além de ausência de crescimento do perímetro cefálico. Aos 14 meses, a ressonância magnética mostrou mielinização tardia. No mesmo ano, o teste genético detectou mutação na região Xq22 do gene PLP1, confirmando a forma clássica da Doença de Pelizaeus-Merzbacher.

Anciães *et al.* (2020) relatam que, até os 6 meses, a criança não tinha o controle de cabeça, embora mantivesse contato visual, reconhecesse vozes, sorrisse, rolasse na cama e pegasse objetos levando-os à boca. Após a vacina da gripe, a mãe relatou hipotonia e prostração, com baixa atividade e alimentação por cerca de 30 dias, com melhora lenta. Aos 8 meses, observou-se ausência de controle cervical, estagnação do crescimento do perímetro cefálico e indícios de espasticidade. A tomografia computadorizada foi considerada normal. Aos 12 meses, a ressonância magnética mostrou atraso na mielinização do sistema nervoso central. Com 13 meses, houve crise convulsiva, e depois a família notou abalo nistagmiforme do olhar. No mês seguinte (14 meses), possuía perímetro cefálico de 43 cm e bregma fechado, apresentou desaceleração do crescimento craniano, movimentos lentos contra a gravidade, tetraparesia espástica com hiperextensão de tronco, nistagmo pendular e titubeio intermitente da cabeça, sem controle cervical, sem preensão manual, com sucção dificultada e baixo ganho pômdero-estatural. Evoluiu a óbito em 30/08/2017, com uma média de quatro anos, por complicações respiratórias e parada cardiorrespiratória. Foi o único caso que mencionou a morte da criança em idade tão nova.

Anciães *et al.* (2020) ainda trouxe dados do exame físico, no qual percebeu-se que, com base no prontuário do paciente, referentes às avaliações anuais de 2015, 2016 e 2017, em todos os anos constatou-se ausência de reações de equilíbrio, retificação e extensão protetora dos

braços, além da persistência dos reflexos de preensão plantar, Moro e cutâneo plantar. O desenvolvimento motor foi examinado em várias posições (supino, prono, sentado, ajoelhado, semi-ajoelhado e em pé), incluindo avaliação de espasticidade e encurtamento muscular, com a evolução registrada em tabelas específicas. Este caso parece se encaixar no tipo conatal, o mais grave, devido ao óbito e a intensa falta de movimento e desenvolvimento.

Percebe-se, ao correlacionar os casos, como o primeiro ano de vida é importante, com ênfase para os primeiros 6 meses, que já manifestam sintomas da doença. Os sintomas foram similares, no entanto se mostraram mais agressivos no terceiro caso. Para avaliar o nível de gravidade da doença, Anciães *et al.* (2020) incluiu a Classificação Internacional de Funcionalidade e Incapacidade e Saúde (CIF), um sistema de classificação da OMS, integrado ao conjunto de classificações internacionais. Desenvolvida para uso em diferentes áreas e setores, foi consolidada em 2001 após versões e testes, com o objetivo de codificar diversas informações relacionadas à saúde (como diagnóstico, funcionalidade/incapacidade e motivos de contato com serviços), usando uma linguagem padronizada que facilita a comunicação global. Além disso, a CIF evoluiu de uma classificação focada nas consequências da doença para outra centrada nos componentes da saúde, passando a enfatizar o que constitui a saúde e não apenas o impacto da doença.

A avaliação pela CIF, segundo Anciães *et al.* (2020), inclui componentes como funções e estruturas do corpo, deficiências, atividade e participação, além de limitações de atividade, restrições de participação e fatores ambientais. A CIF-CJ (para Crianças e Jovens) é derivada e compatível com a CIF (OMS, 2001) e descreve características de indivíduos menores de 18 anos, trazendo maior detalhamento para funções/estruturas, atividade, participação e ambientes relevantes a diferentes fases do desenvolvimento. Anciães *et al.* (2020) ressalta que o uso desse modelo ajuda o fisioterapeuta a traçar um perfil funcional individual, registrar dados, definir objetivos de intervenção, documentar desfechos e favorecer a alocação de recursos de acordo com as necessidades reais da pessoa.

A GENÉTICA DA SÍNDROME DE PELIZAEUS-MERZBACHER

A SPM, como Borges *et al.* (2022) apontam, é uma leucodistrofia hipomielinizante do sistema nervoso central, descrita no fim do século XIX a partir da observação de meninos de uma mesma família com nistagmo, paresia espástica, ataxia e atraso no desenvolvimento. Com o passar dos anos, definiu-se seu padrão de herança como recessivo ligado ao cromossomo X. A doença decorre de diferentes mutações no gene PLP1, o que explica a variabilidade de

gravidade dos quadros clínicos, e o conhecimento sobre leucodistrofias é importante para o diagnóstico diferencial.

Com o avanço das técnicas de neuroimagem, genética e histopatologia, novas doenças passaram a ser identificadas e classificadas dentro das leucodistrofias. Apesar disso, como Borges *et al.* (2022) ressaltam, ainda há poucos estudos nessa área, em parte porque esses distúrbios são raros. Contudo, há indícios de que sua incidência pode ser maior do que se imaginava, devido à falta de um protocolo de classificação mais preciso. Assim, os autores sugerem que sejam realizados mais estudos sobre a distribuição das leucodistrofias para sustentar o apoio à pesquisa com base em sua relevância para a saúde pública, especialmente considerando que a adoção clínica da ressonância magnética acelerou o reconhecimento dessas condições e que melhorias no diagnóstico genético já permitem identificar a causa específica em mais da metade dos casos.

Retomando-se a discussão genética sobre a SPM, como Silva *et al.* (2023) comentam, a síndrome resulta de mutações no gene PLP1, localizado em Xq22 no cromossomo X, que codifica a principal proteína estrutural da mielina compacta. Esse gene é amplamente expresso em oligodendrócitos, responsáveis pela produção de mielina que envolve os axônios, melhora a velocidade de transmissão sináptica e fortalece conexões no SNC (Wang *et al.*, 2015). A forma mais comum da PMD (cerca de 60–70% dos casos) decorre da duplicação de um segmento do cromossomo X que inclui o PLP1; evidências em modelos animais indicam que o aumento da dosagem/expressão de PLP1 é determinante para a doença. Como homens possuem apenas um cromossomo X, uma alteração em sua única cópia de PLP1 tende a levar ao desenvolvimento da condição, com quadro clínico relacionado ao tipo específico de alteração (Osorio; Goldman, 2018).

Segundo Borges *et al.* (2022), a hipomielinização difusa (HDL) mais comum é a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), cuja incidência é estimada em cerca de 1 a 2 casos por 100.000 homens. Como mencionado anteriormente, por ser uma condição recessiva ligada ao cromossomo X, os homens são os mais afetados, enquanto as mulheres podem não apresentar sintomas. Em geral, portadoras heterozigotas tendem a ser assintomáticas, mas algumas podem desenvolver manifestações neurológicas na vida adulta, especialmente em famílias em que os homens apresentam fenótipos mais leves (como paraplegia espástica tipo 2 – SPG2) ou em determinados perfis de alteração do PLP1, podendo haver maior chance de expressão clínica quando ocorre inativação do X desfavorável que facilite a manifestação da doença.

AValiação e Diagnóstico

Borges *et al.* (2022) mencionam a evolução histórica do conhecimento sobre a avaliação da SPM: em 1964, foi sugerida a relação com uma proteína proteolípídica e, em 1989, mutações no gene PLP1 foram reconhecidas como causa da doença, reforçando a heterogeneidade das leucodistrofias e a dificuldade diagnóstica. Clinicamente, sinais como nistagmo nos primeiros dois anos, hipotonia inicial e alterações de substância branca, somados a padrão compatível na Ressonância Magnética e história familiar sugestiva de herança ligada ao X, devem levantar suspeita. Os exames de imagem são essenciais: a Tomografia Computadorizada (TC) pode mostrar atrofia progressiva e atenuação da substância branca, mas a RM é mais precisa por evidenciar hipomielinização e auxiliar na diferenciação de formas clínicas.

Na DPM, há falha na maturação da mielina, com hiperintensidades em T2, difusas na forma conatal e mais irregulares em outros fenótipos, afetando regiões como cápsula interna, radiações ópticas e corona radiata. A confirmação genética ocorre pela identificação de variantes patogênicas no PLP1 (hemizigóticas em homens e, em mulheres, geralmente heterozigóticas com sinais e história familiar). Borges *et al.* (2022) ainda citam que a síndrome pode estar associada a outros genes (como GJA12/GJC2), e reforça que estudos familiares e análise por exoma são importantes para detectar diferentes tipos de mutações, apoiar epidemiologia e patogênese e fechar o diagnóstico frente aos diferenciais da síndrome.

Como Bragante e Yazbek (2024) e Borges *et al.* (2022) explicam, o diagnóstico da Doença de Pelizaeus-Merzbacher é desafiador porque o quadro clínico é variável e inespecífico. Por isso, os padrões na ressonância magnética (RM), associados aos testes genéticos, são fundamentais, embora possa não haver alterações no exame de alguns pacientes com suspeita antes dos dois anos. Em geral, a RM pode mostrar hipomielinização difusa e alterações em estruturas como cápsula interna, cerebelo e lemniscos, além de aumento do corpo caloso e atrofia cerebral. Com o tempo, ocorre redução lenta do volume de substância branca e atrofia generalizada, especialmente cerebelar. Imagens comparativas também sugerem padrões de hipomielinização associados aos tipos clínicos: na forma clássica, há diminuição progressiva da substância branca subcortical e da cápsula interna. Na forma transitória, a substância branca subcortical é fina e há alterações de sinal no lobo temporal e cápsula interna. Na forma conatal, observa-se redução da substância branca subcortical e da cápsula interna, alterações nos lobos temporais e dilatação dos ventrículos laterais.

CARACTERÍSTICAS DO DESENVOLVIMENTO MOTOR

O desenvolvimento motor na PMD pode ser comprometido de formas variadas conforme a gravidade, o estágio da síndrome e a idade do indivíduo. Por afetar diretamente o SNC, a condição pode levar a problemas no desenvolvimento neurológico, incluindo atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), com prejuízos na aquisição de marcos como controle de cabeça, rolar, sentar-se, engatinhar e andar (Silva *et al.*, 2023). Uma das causas do ADNPM é a hipotonia, que dificulta a manutenção da tensão muscular adequada em repouso e em movimento, gerando problemas de postura, equilíbrio, além de instabilidade articular e movimentos lentos e imprecisos (Inoue, 2019). Também podem ocorrer hipertonía elástica/espasticidade, que compromete o controle motor e postural (Garbern; Hobson, 1998), bem como ataxia, tremores e espasmos musculares associados à desmielinização no SNC. Em conjunto, essas alterações resultam em déficits de coordenação e prejuízo na transmissão dos sinais nervosos (Silva *et al.*, 2023).

Na PMD, estruturas cerebrais essenciais ao controle da respiração, como o tronco cerebral, podem ser comprometidas. A desmielinização progressiva e a degeneração neuronal podem causar disfunção respiratória central, levando a hipoventilação, apneia central e outras irregularidades que prejudicam significativamente a função pulmonar (Silva *et al.*, 2023). Além disso, a progressão da doença pode provocar fraqueza dos músculos respiratórios (incluindo o diafragma) por disfunção neuromuscular, aumentando o trabalho respiratório e, em casos graves, exigindo suporte ventilatório para manutenção da vida. Com isso, a insuficiência respiratória pode se tornar uma importante causa de mortalidade (Robinson; Harrington, 2021).

Também é frequente a ocorrência de arritmias cardíacas na PMD, relacionadas tanto à baixa mielinização e à regulação inadequada do ritmo cardíaco pelo sistema nervoso autônomo como às complicações pulmonares crônicas que favorecem hipóxia. A hipóxia prolongada pode desencadear arritmias como fibrilação atrial e taquicardia ventricular. Em situações mais raras, podem surgir alterações estruturais do miocárdio por estresse fisiológico prolongado e desregulação autonômica, aumentando ainda mais o risco de arritmias (Silva *et al.*, 2023).

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher, como discutido anteriormente, é uma doença genética rara que afeta o sistema nervoso central e compromete a formação da mielina, prejudicando a transmissão dos impulsos nervosos. As principais consequências da não formação da mielina envolvem: o comprometimento neurológico progressivo, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldades no controle muscular, alterações na

coordenação motora, hipotonia inicial e espasticidade progressiva, podendo evoluir para dificuldades de locomoção. Também podem ocorrer alterações cognitivas e dificuldades de comunicação. Nas formas mais graves, há ainda problemas respiratórios e de alimentação. Como não há cura, o tratamento é baseado no manejo dos sintomas e no acompanhamento multidisciplinar, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir complicações associadas à doença.

Considerando a escassez de evidências específicas para reabilitação nessa condição, são necessários novos estudos clínicos, translacionais, longitudinais e transversais que investiguem protocolos, práticas de intervenção, possibilidades medicamentosas, além de comparação de estratégias considerando as diferentes expressões da doença (clássica, conatal e transicional). Considera-se que estudos que avaliam modelos de cuidado interdisciplinar e domiciliar também são essenciais, de modo a fortalecer recomendações mais precisas e eficazes para a prática.

SOBRE O TRATAMENTO

Embora ainda não exista uma terapia específica para a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), pesquisas têm avançado com novas abordagens, especialmente a terapia gênica e a terapia com células-tronco, esta última voltada à remielinização e ao reparo dos danos da desmielinização, já que essas células podem se diferenciar em tipos celulares produtores de mielina e contribuir para restaurar funções nervosas comprometidas (Borges *et al.*, 2022).

Contudo, tais estratégias ainda estão em fases iniciais e demandam mais estudos pré-clínicos e clínicos para comprovar segurança, eficácia e viabilidade. Considerando a complexidade da PMD, o uso isolado de medicamentos não é suficiente, sendo essencial uma abordagem multiprofissional. A fisioterapia se destaca por prevenir deformidades, promover funcionalidade e participação, com avaliações detalhadas para intervenções individualizadas conforme a heterogeneidade clínica (Bragante; Yazbek, 2024).

A terapia ocupacional auxilia no desenvolvimento de habilidades motoras finas e nas atividades diárias, com adaptações no ambiente e na rotina; em alguns casos, órteses ou talas podem ajudar na postura, prevenir contraturas e favorecer uma marcha mais estável. A fonoaudiologia é indicada para dificuldades de comunicação e distúrbios alimentares associados à deglutição. Assim, uma rede de apoio composta por profissionais como fonoaudiólogos, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e médicos especialistas (ortopedistas, cardiologistas, pneumologistas) é fundamental para a reabilitação e inclusão

social de pessoas com *PMD*, com ênfase no papel da fisioterapia nesse processo (Bragante; Yazbek, 2024).

O tratamento fisioterapêutico na *PMD* busca melhorar a capacidade funcional de modo progressivo, elevando a qualidade de vida do paciente e da família e favorecendo a inclusão social. Para isso, inclui estímulos sensoriais, fortalecimento muscular, modulação do tônus, ganho/manutenção de amplitude de movimento, preservação da função motora, otimização do controle motor e do desenvolvimento neuropsicomotor, o que repercute positivamente na execução de atividades e na participação social (Bragante; Yazbek, 2024).

POSSIBILIDADES DE INTERVENÇÃO

A intervenção começa com avaliação inicial e anamnese, reunindo história clínica, queixas do paciente e da família, condições atuais, antecedentes, cirurgias, medicações, hábitos de vida e nível de atividade física, seguida de um exame detalhado das funções, limitações e condições físicas para orientar um plano terapêutico e exercícios personalizados voltados à independência e funcionalidade. Além disso, a equipe multiprofissional deve orientar atividades específicas, adaptações do ambiente e envolver a família para potencializar resultados. Apesar dos desafios, o avanço das pesquisas aponta perspectivas promissoras para ampliar opções terapêuticas futuras, com potencial de se tornarem mais eficazes e acessíveis (Bragante; Yazbek, 2024).

Anciães *et al.* (2020) mencionam a importância de alguns tipos de atendimentos, que devem ser frequentes, isto é, semanais com aproximadamente uma hora, nas áreas de neuropediatria, hidroterapia e pneumologia ambulatorial. Na neuropediatria, pode ser realizada a cinesioterapia com alongamentos passivos lentos de diversos grupos musculares, mobilizações articulares, técnicas de *tapping* para estímulo de controle cervical e de tronco, exercícios de descarga de peso em membros e estímulos ao desenvolvimento motor por pontos-chave proximais. Na hidroterapia, pode-se induzir o meio aquático pelo método *Halliwick*, com exercícios passivos de tronco, alongamentos, técnicas de relaxamento (*Watsu*), estímulos táteis e mobilizações, aproveitando as propriedades da água aquecida (aproximadamente 35°C). Na pneumologia, podem ser realizadas manobras de higiene brônquica (vibrocompressão, percussão e estímulo para tosse) ajustadas conforme a ausculta pulmonar, visando melhorar a

qualidade de vida diante de pneumonias recorrentes e internações frequentes, que impactam negativamente a saúde e podem levar o paciente a óbito.

A IMPORTÂNCIA DA FISIOTERAPIA PARA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME

A fisioterapia é fundamental no cuidado à Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher por atuar na avaliação funcional e no manejo dos sintomas, com foco em maximizar funcionalidade, atividade e participação. Como Anciães *et al.* (2020) descrevem, por meio de uma avaliação sistematizada, o fisioterapeuta caracteriza o perfil funcional, identifica limitações no desenvolvimento neuropsicomotor, no controle postural e nas reações de equilíbrio, além de mensurar alterações de tônus, amplitude de movimento e riscos musculoesqueléticos.

Como Bragante e Yazbek (2024) comentam, os estudos sobre reabilitação ainda são escassos e se concentram no manejo de sintomas e em cuidados paliativos, já que não há tratamento curativo. A reabilitação deve começar o mais cedo possível, especialmente nos dois primeiros anos de vida, período crucial para melhores resultados. A fisioterapia contribui e direciona intervenções para melhorar alinhamento e controle motor, manejar hipotonia/espasticidade, prevenir contraturas, deformidades e dor, orientar posicionamento e uso de órteses e tecnologia assistiva, além capacitar cuidadores para a continuidade do cuidado.

Com isso, a fisioterapia busca manter capacidades funcionais e desenvolver novas habilidades, melhorando qualidade de vida, força muscular, coordenação e mobilidade. A reabilitação inclui aprimoramento motor e cognitivo, aumento da capacidade funcional, treino de equilíbrio, adequação do tônus e, quando necessário, fisioterapia respiratória (por exemplo, em casos de pneumonia), relevante diante do risco de acúmulo de secreções e complicações pulmonares, contribuindo para higiene brônquica, expansão pulmonar e assistência à tosse. Também é destacada a orientação aos familiares para garantir cuidados domiciliares adequados, prevenir complicações e otimizar o tratamento. Assim, em uma condição sem terapia curativa, a fisioterapia se destaca por apoiar a prevenção de complicações, com acompanhamento longitudinal e promoção da qualidade de vida do paciente e de sua família.

CONCLUSÃO

Ao correlacionar os dados levantados com os objetivos propostos, em relação aos textos encontrados, observou-se uma escassez de artigos no contexto brasileiro, relacionado

potencialmente à (1) dificuldade de diagnosticar a doença e (2) raridade da síndrome. Quanto ao efeito no ciclo de vida infantil e adolescente, observou-se que a referida síndrome apresenta danos significativos ao longo da infância e adolescência, impedindo o desenvolvimento na idade adulta e frequentemente resultando em óbito.

Percebeu-se que a Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher apresenta um quadro neuroevolutivo grave, com repercussões amplas e progressivas sobre o desenvolvimento neuromotor e sobre a função respiratória. Desde os primeiros meses de vida, observou-se atraso significativo do desenvolvimento neuropsicomotor, com ausência de controle cervical, hipotonia axial e, posteriormente, sinais de espasticidade, além de alterações oculomotoras (estrabismo/nistagmo) e ocorrência de crise convulsiva. Os exames de imagem contribuíram para a caracterização do comprometimento do sistema nervoso central, evidenciando atraso de mielinização, e a confirmação diagnóstica foi estabelecida por teste genético, com identificação de mutação no gene PLP1 (Xq22).

Notou-se como o atraso no desenvolvimento impacta diretamente a participação social e a realização de atividades do dia a dia, tanto do paciente como da família. Como a mielinização cerebral não está completa no início da vida, os sinais podem surgir apenas semanas ou meses após o nascimento, fazendo com que muitas crianças pareçam normais ao nascer e passem a apresentar atrasos progressivos no controle ocular, da cabeça, das mãos e do tronco. Com isso, destaca-se a importância do diagnóstico precoce, aliado à uma abordagem multidisciplinar e intervenções adequadas. A análise genética, assim, se apresenta como uma etapa central para identificar mutações e confirmar o diagnóstico. Avanços em terapia gênica são necessários e alimentam a perspectiva de tratamentos mais eficazes no futuro.

Diante disso, as investigações analisadas apontam que os pacientes necessitam de acompanhamento contínuo e integrado na área da saúde, com atenção multiprofissional (incluindo fisioterapia e suporte clínico) voltada à maximização da qualidade de vida, prevenção de complicações secundárias e manejo das limitações funcionais e respiratórias que tendem a agravar o prognóstico. Ressaltou-se, nesta pesquisa, o papel da fisioterapia, que se mostra essencial para todas as etapas de avaliação, tratamento e intervenção em DPM. Sugere-se que mais pesquisas, com diferentes metodologias, sejam realizadas no contexto brasileiro, para ampliar o conhecimento sobre esse tipo de doença.

REFERÊNCIAS

ANCIÃES, J. da C. *et al.* Síndrome de pelizaeus-merzbacher – relato de caso e classificação no modelo biopsicossocial proposto pela classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde (CIF). *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 43501–43519, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n7-098. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/12695>. Acesso em: 5 dez. 2025.

BORGES, E. D. *et al.* Um desafiante diagnóstico diferencial para Síndrome Pelizaeus - Merzbacher: uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 13, p. e256111335315, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i13.35315. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35315>. Acesso em: 21 out. 2024.

BORI-ELSEVIER. 2023: ano de queda na produção científica de 35 países, inclusive o Brasil. [S. l.]: Bori; Elsevier, 2024. Disponível em: <https://abori.com.br/relatorios/producao-cientifica-no-br-cai-em-2023/>. Acesso em: 5 dez. 2025.

BRAGANTE, L. P.; YAZBEK, M. L. de A. R. Síndrome de Pelizaeus Merzbacher: uma revisão de literatura integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso em Fisioterapia. Curso de Fisioterapia do Centro Universitário São Camilo, 2024. Disponível em: <http://repo.saocamilo-sp.br:8080/dspace/handle/123456789/2261>. Acesso em: 5 dez. 2025.

CORDEIRO, Alexander Magno *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do colégio brasileiro de cirurgias**, v. 34, p. 428-431, 2007.

GARBERN, J. Y.; HOBSON, G. M. Pelizaeus-Merzbacher Disease: Genetic and Cellular Pathogenesis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 54, p. 56-65, 1998.

GRUENENFELDER, F. I. *et al.* Neural stem cells restore myelin in a demyelinating model of Pelizaeus-Merzbacher disease. **Brain**, 143(5), 1383-1399, 2020.

HOBSON, G. M., & GARBERN, J. Y. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. In: *Seminars in neurology*, **Thieme Medical Publishers** v. 32, n. 01, p. 062-067, 2012.

INOUE, K. Pelizaeus-Merzbacher Disease: Molecular and Cellular Pathologies and Associated Phenotypes. **Adv Exp Med Biol**, p. 201-216. 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9636-7_13.

KOPLAN, J. P. *et al.* Towards a Common Definition of Global Health. **The Lancet**, [S. l.], v. 373, n. 9679, p. 12, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60332-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60332-9)

MACAGNAN, A. C. *et al.* Doença de Pelizaeus-Merzbacher: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 22134–22141, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-248. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63210>. Acesso em: 5 dez. 2025.

OSÓRIO, M. J.; GOLDMAN, S. A. Neurogenetics of Pelizaeus–Merzbacher disease. **Handbook of clinical neurology**, vol. 148, p. 701-722, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64076-5.00045-4>.

ROBINSON, P. G.; HARRINGTON, J. W. Mortality in Pelizaeus-Merzbacher Disease: The Role of Respiratory Failure. **Journal of Clinical Neurology**, 224, p. 311-318, 2021.

SAWYER, S. M. *et al.* The age of adolescence. **Lancet Child Adolesc Health**, v. 2, n. 3, p. 223-228, 2018.

SILVA, A. L. *et al.* Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 21429–21437, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-171. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63094>. Acesso em: 20 nov. 2025.

SINGH, R.; SAMANTA, D. Pelizaeus-Merzbacher Disease, atualizado em 4 jul. 2023. **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560522/>. Acesso em: 06 out. 2024.

WANG, S. *et al.* Regulação transcricional de PLP1 e DM20 na doença de Pelizaeus-Merzbacher. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 18, p. 5186-5198, 2015.

WISHNEW, J. *et al.* Umbilical cord blood transplantation to treat Pelizaeus-Merzbacher Disease in 2 young boys. **Pediatrics**, 134(5), e1451-e1457, 2014.