

SÍNDROME DE ANGELMAN: DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Maria Júlia da Silveira Marques¹, Sandra Cristina Catelan-Mainardes²

¹Acadêmica do Curso de Medicina, UNICESUMAR – Universidade Cesumar, Maringá (PR). Bolsista PIBIC^{MED}/ICETI-UniCesumar.
maria_marques@alunos.unicesumar.edu.br

²Orientadora, Mestre, Docente da UNICEUMAR, Maringá (PR). sandra.mainardes@unicesumar.edu.br

RESUMO

A Síndrome de Angelman (AS) é uma doença de ordem neurológica, causada pela não funcionalidade do gene UBE3A de origem materna. É caracterizada por severo atraso cognitivo, disfunção motora e convulsões frequentes. Para o tratamento dessa condição são utilizados medicamentos, os quais podem trazer malefícios para o desenvolvimento das pessoas com AS. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo compreender a fisiopatologia da Síndrome de Angelman (AS), investigar o efeito de anticonvulsivantes em pacientes com a síndrome e analisar as consequências da farmacoterapia na AS. A metodologia utilizada classifica-se como descritiva-analítica com abordagem quantitativa, realizada respeitando o contexto de pandemia da COVID-19. O instrumento utilizado foi a coleta de dados via plataforma Google Forms, por meio de um questionário enviado via internet a grupos de pais de crianças com necessidades especiais. O questionário era composto de 21 questões que teve como critério de inclusão na pesquisa mães, pais, cuidadores de portador da Síndrome de Angelman promovendo um direcionamento para a temática, respeitando a privacidade do informante. A relevância da presente pesquisa é devida uma escassez de informações sobre tratamentos para AS sejam eles medicamentosos ou não. Sendo assim, observou-se com a finalização da coleta que há necessidade uma terapêutica integral, envolvendo o tratamento clínico das condições agudas, bem como medicamentoso e outras práticas para as condições crônicas, sendo estas necessárias para melhorar a qualidade de vida dos portadores de Síndrome de Angelman e de seus familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Angelman; farmacoterapia; efeitos colaterais.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Angelman (AS) foi descrita pela primeira vez em 1965, pelo pediatra inglês Harry Angelman, e é uma condição genética causada, na maioria dos casos, pela mutação do gene UBE3A presente no cromossomo 15 de origem materna. Por conta disso, seus portadores apresentam severo atraso motor e cognitivo, ausência de fala, epilepsia e problemas de sono. Além desses, ainda apresentam hipotonia e, conseqüentemente, dificuldade de sucção e deglutição, implicando em sua alimentação ao longo dos anos (MARIS; TROTT, 2011; ADAMS *et al.*, 2020).

Aparentemente, ao nascimento, os bebês que apresentam a AS são saudáveis. Segundo Maris e Trott (2011), somente entre 6 meses e 1 ano começa a ser evidente o retardo em seu desenvolvimento. Com isso, uma das primeiras manifestações observadas é o riso excessivo, muitas vezes incontrolável, sempre que há algum tipo de estímulo. Esse sintoma levou à primeira denominação da síndrome “happy puppet syndrome” (síndrome da marionete feliz), no entanto, essa nomenclatura foi considerada pejorativa e houve a mudança para Síndrome de Angelman, posteriormente.

Ainda, outras características as quais permitem identificar a Síndrome de Angelman são, de acordo com Maranga *et al.* (2020), estrabismo, hipopigmentação da pele, olhos e cabelo, comportamento anormal relacionado à alimentação e língua protusa.

Dentre outras, a epilepsia é uma das principais manifestações clínicas da AS, e com certeza a mais preocupante, por causar sequelas neurológicas como a isquemia seguida de necrose do tecido nervoso. É definida, segundo Rang *et al.* (2016), por convulsões decorrentes de despolarizações neuronais episódicas.

As convulsões, na AS, costumam se desenvolver entre o primeiro e o terceiro ano de vida de seus portadores, de acordo com Buiting *et al.* (2016), sem contemplar um fenótipo

específico em exames de eletroencefalograma (EEG). Apesar disso, encontrou-se anormalidades nos padrões de EEG mesmo quando não há convulsões. Além disso, os exames de imagem obtidos por ressonância magnética (MRI) mostram sinais de atraso na mielinização e microcefalia em indivíduos com Síndrome de Angelman.

O tratamento para a AS constitui principalmente de intervenções comportamentais e tratamento farmacológico para os sintomas. Os fármacos antiepiléticos são a base do tratamento da epilepsia. O seu uso deve propiciar uma melhor qualidade de vida, controlar as crises e com um mínimo de efeitos adversos.

Rang *et al.*, (2016) destaca que os medicamentos utilizados para o tratamento dessa condição têm como locais de ação os canais de cálcio, canais de sódio e receptores GABAA, principalmente. Esses fármacos, apesar de evitarem convulsões, podem interferir em mecanismos essenciais para o desenvolvimento neurológico dos usuários e causar dependência. Heus *et al.* (2019) afirma que é comum e até exacerbada a utilização de medicamentos anticonvulsivantes pelos portadores da AS, o que acaba por interferir, por exemplo, no desenvolvimento ósseo do infante com essa condição, agravando o atraso motor já causado pela doença.

De acordo com Hirtz *et al.* (2003), os efeitos colaterais observado em crianças são divididos entre comportamentais e cognitivos, e sistêmicos. Em um estudo realizado com 116 crianças em uso de carbamazepina (CBZ) e fentoína (PHT), ambos medicamentos antiepiléticos, 29 delas apresentaram mudanças cognitivas ou comportamentais, moderadas a severas. Também, um estudo randomizado crianças em uso de fenobarbital (PB) em comparação com crianças e uso de ácido valproico (VPA), aquelas em uso de PB apresentaram menor rendimento em quatro testes da função cognitiva, além de problemas comportamentais, como hiperatividade. Em complemento, efeitos colaterais sistêmicos foram observados em um estudo com pacientes em uso de CBZ ou PHT, em em que 24 de 116 apresentaram efeitos como náusea e vômito, ataxia, erupções cutâneas, hiperplasia gengival ou tontura (HIRTZ *et al.*, 2003).

Segundo Maranga *et al.* (2020), para outros sintomas como privação de sono e troca de períodos de sono e vigília é utilizado uma terapêutica com melatonina, um hormônio produzido na glândula pineal, porém encontrado em poucas quantidades em crianças portadoras de AS e, portanto, utilizada no tratamento.

Além de tratamentos medicamentosos, a nutrição é utilizada para ajudar em sintomas como convulsões, distúrbios comportamentais e, também, problemas de sono. Isso através da dieta cetogênica e dietas com pouco açúcar (BUIRING *et al.*, 2016).

Por fim, muitos dos sintomas são tratados individualmente, não existindo uma terapêutica que aborda todos eles de uma maneira integrada e contínua, para que os portadores dessa síndrome possam enfrentar essa situação, desde o início, com mais tranquilidade e saúde, tanto física quanto psicológica.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MATERIAIS E MÉTODOS

O delineamento amostral foi aleatório, utilizando como critério de inclusão homens e mulheres, pais ou cuidadores de crianças com AS e, como critério de exclusão, os formulários que não estiverem preenchidos na íntegra ou repetidos. A pesquisa contou com uma participação voluntária, mediante a assinatura virtual do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A coleta de dados foi realizada em uma etapa única nos meses de novembro e dezembro de 2020 e janeiro de 2021, por intermédio de uma plataforma online: *Google Forms*, por meio do envio direto do *link* via redes sociais, em que foi aplicado um

questionário com um roteiro semiestruturado, relacionando o uso de medicamentos e os seus efeitos colaterais, delineando o perfil de cada participante. Os documentos preenchidos foram codificados com o intuito de preservar o anonimato dos entrevistados.

Por fim, o tratamento dos resultados, a inferência e a interpretação dos principais achados se basearam nas respostas do questionário e serão colocados em quadros descritivos, tabulados com auxílio do *software Microsoft Excel*, por meio de planilhas, que possibilitou o manejo de dados e integridade as informações coletadas. A análise dos resultados foi feita por meio da estatística descritiva, construindo-se gráficos, tabelas e medidas descritivas, no qual são acrescentadas inferências sobre o conteúdo de acordo com a literatura específica, pertinente e atual sobre o tema.

O projeto foi encaminhado para aprovação pelo Comitê Permanente em Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ensino Superior de Maringá (Unicesumar) (CAAE: 36570320.6.0000.5539). Os participantes antes das entrevistas foram esclarecidos quanto ao objetivo do estudo e a seus direitos, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e neste momento assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de maneira online.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O questionário, proposto na metodologia dessa pesquisa aplicada, foi respondido por 36 pessoas, sendo que uma pessoa respondeu duas vezes, totalizando, então, 35 respostas para análise. Considerando que a incidência da Síndrome de Angelman é de 1 em cada 15.000 a 1 em cada 20.000, segundo Bonello *et al.* (2017), a abrangência do questionário foi de 525.000 a 700.000 pessoas.

Dito isso, a maioria das pessoas que respondeu questionário é do sexo feminino (80%), enquanto o restante (20%) é do sexo masculino. Segundo Guerra *et al.* (2015) essa porcentagem pode demonstrar o maior envolvimento da figura materna em questões referentes aos filhos, portadores da síndrome. No item “idade dos pais” obtivemos a faixa etária entre 24 e 71 anos. De acordo com Oliveira (2015), pode-se evidenciar as diversas dificuldades de acordo com a faixa etária, como o maior impacto da não-deambulação de um filho com AS para pais com 60 anos do que para pais com 30 anos, por exemplo.

Na seção que incluía os dados das pessoas portadoras da Síndrome de Angelman (AS), foi encontrada uma porcentagem equiparada de portadores do sexo feminino (48,6%) e do sexo masculino (51,4%). De acordo com Heus *et al.* (2019), apontando a não-dependência do sexo como característica da síndrome. Ainda, suas idades variaram de 1 a 44 anos, demonstrando a longevidade dos portadores da AS, que aparenta ser normal, porém Bonello *et al.* (2017) ressalta que a expectativa de vida pode ser diminuída por conta das convulsões frequentes.

Sobre os diagnósticos, a maioria absoluta das respostas foi de que o mesmo teria sido feito por um médico e por meio de investigação genômica para análise de anomalias cromossômicas como exoma, método FISH (Hibridização *In Situ* Fluorescente) e Hibridização Genômica Comparativa por Microarranjo (CGH Array).

De acordo com Bonello *et al.* (2016) embora as características físicas dos portadores da AS, como atraso no desenvolvimento neuromotor, risos frequentes, podem servir como predição de um diagnóstico, existem outras síndromes, como a Síndrome de Rett, que possuem similaridades com a AS, demonstrando a importância de um diagnóstico realizado tanto por uma abordagem citogenética quanto testes moleculares. O primeiro método consiste na análise de cromossomos os quais se encontra rearranjada ou deletada a região 15q11-13, o que pode ser encontrado em menos de 1% dos pacientes, se mostrando pouco eficiente no caso da Síndrome de Angelman. Já o segundo método procura identificar as possíveis causas da AS, como deleção cromossômica, mutação do gene UBE3A, dissomia uniparental, mostrando-se uma forma mais eficiente de obter-se um diagnóstico.

Apenas uma resposta apontou que o diagnóstico tenha sido feito pelos pais, baseado no fenótipo característico das crianças com Angelman: sorriso constante, hipopigmentação da pele e cabelos, epilepsia, conforme destaca Maranga *et al.* (2020).

O impacto do diagnóstico de Síndrome de Angelman (AS) foi, certamente, marcante para grande maioria das famílias que responderam ao questionário (85,7%), sendo que o restante respondeu que foi mínimo esse impacto ou que não houve algum. Para a maioria dos pais o diagnóstico foi esclarecedor, mas para outros foi algo que trouxe medo e insegurança, pois o conhecimento que se tem sobre a síndrome ainda é escasso. Ainda, alguns portadores haviam sido diagnosticados erroneamente com autismo ou paralisia cerebral, assim, o diagnóstico de AS foi um alívio para famílias que estariam tratando condições que seus filhos não tinham, de acordo com Oliveira (2018).

Quando perguntadas sobre a aceitação da Síndrome de Angelman (AS), algumas famílias relataram a difícil aceitação no início, seguida de um desconhecimento da condição, por falta de pesquisas envolvendo essa síndrome no Brasil. Oliveira (2018) aponta que a aceitação é essencial e inevitável para que se dê continuidade à busca por tratamentos e terapias que melhorem a qualidade de vida de seus filhos. Por fim, os entrevistados relataram se temia as dificuldades ao longo do tempo, pelo alto grau de dependência da pessoa portadora da síndrome.

Concomitantemente a isso, existe a vontade por parte dos pais de buscar inovações em tratamentos e novos medicamentos para seus filhos, porém Adams *et al.* (2019) destaca que há uma certa insegurança de que um novo medicamento ou tratamento faça regredir o progresso já alcançado.

Ainda, há um problema logístico que implica na falta de locais para o auxílio e educação pedagógica dos portadores de Síndrome de Angelman, além da falta de capacitação de profissionais para atender as crianças excepcionais, de acordo com Mendes *et al.* (2019). Apesar de 74,3% dos filhos frequentarem instituições de ensino como APAEs (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais), 25,7% dos portadores da síndrome que participaram da pesquisa não frequentam nenhuma instituição de ensino, pública ou privada, como ilustrado no Gráfico 1.

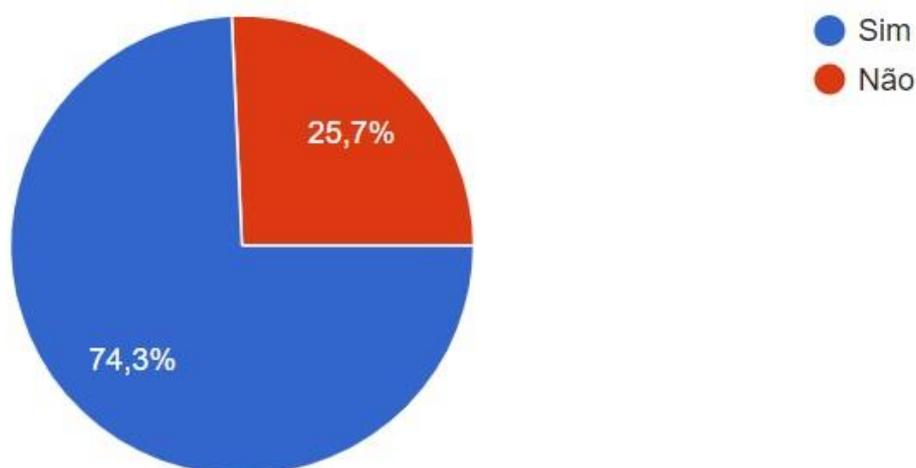


Gráfico 1: Utilização de instituições de ensino por parte dos portadores de AS.

Fonte: Dados da pesquisa

Em contrapartida, 88,6% dos pais responderam que seus filhos fazem acompanhamento médico, psicológico ou outro tipo de terapia em alguma instituição, sendo a maioria em clínicas privadas de neurologia, hidroterapia, fisioterapia e outras. O que

corroborar a afirmação de Mendes *et al.* (2019), que faltam serviços públicos especializados no tratamento de crianças com síndromes e desordens neurológicas.

Portanto, a família como um todo vivencia a síndrome de forma completa desde o diagnóstico: consultas periódicas, exames e rotinas diárias. Adams *et al.* (2019) ressalta que a demanda física e psicológica de ter uma pessoa portadora da AS na família é muito grande, necessitando, então, de uma rede de apoio e, muitas vezes, de ajuda profissional.

Dentre os sinais e sintomas apresentados pelos portadores da Síndrome de Angelman, foram relatados no questionário hipotonia severa, crises epilépticas, atraso no desenvolvimento, falta de sono, estrabismo, risos constantes, ausência de fala e tremores. Esses dados corroboram com Buiting *et al.* (2016), como sendo apresentações clínicas típicas da AS.

Sobre a terapia medicamentosa, Costa *et al.* (2020) indica que o Ministério da Saúde possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) com orientações sobre o diagnóstico, tratamento e monitorização da epilepsia. Para o tratamento dessa condição, o PCDT preconiza os seguintes fármacos: carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina que constam na lista de medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2020 (RENAME), estes e outros fármacos como ácido valpróico e levetiracetam.

Na coleta dos dados 3 respostas apontaram a não utilização de medicamentos, uma outra resposta foi que não se tinha conhecimento do uso de medicamentos e 31 respostas foram positivas para essa forma de tratamento. Dessas 31 repostas, 29 relataram a utilização de medicamentos anticonvulsivantes, antipsicóticos e estabilizadores de humor, como expressa o Quadro 1. Costa *et al.* (2020) e Heus *et al.* (2019) ressaltam que a primeira indicação de tratamento para a epilepsia em geral é o uso de monoterapia, se não apresentar resposta satisfatória, realizar mais duas tentativas de monoterapia seguida de combinação.

Quadro 1: Utilização de fármacos por portadores da AS.

	MEDICAMENTO	UTILIZAÇÃO
ANTICONVULSIVANTES, ANTIPSICÓTICOS, ESTABILIZADORES DE HUMOR	ÁCIDO VALPROICO	15
	TOPIRAMATO	4
	LAMOTRIGINA	4
	PERICIAZINA	2
	RISPERIDONA	5
	HALOPERIDOL	1
	ARIPRIPRAZOL	1
	CLOZAPINA	1
	CLOBAZAM	12
	CLONAZEPAM	2
	NITRAZEPAN	1
	FENOBARBITAL	6
	LEVETIRACETAM	12
	LACOSAMIDA	1
	VIGABATRINA	1
	LEVOMEPRIMAZINA	1
	CARBAMAZEPINA	1
OXCARBAZEPINA	1	
CANABIDIOL	2	
CONTROLE DO REFLUXO E DO FLUXO INTESTINAL, MELHORA DA INSÔNIA etc.	POLIETILENOGLICOL 4000	2
	SULFATO FERROSO	1
	VITAMINA D	1
	MELATONINA	2
	ESOMEPRASOL MAGNÉSICO	1
	LEVOTIROXINA	1
	ÔMEGA 3	2

Fonte: Dados da pesquisa

O Gráfico 2 destaca que 65,7% dos pais observaram mudanças comportamentais ou cognitivas nos filhos após a introdução de fármacos anticonvulsivantes. Essas mudanças, segundo os pais, foram tanto de ordem positiva, como a diminuição de crises convulsivas e diminuição do estresse, quanto de ordem negativa: aumento nos tremores, aumento de peso, salivação excessiva, aumento da ataxia, irritabilidade. Costa *et al.* (2020) reforça que tanto os sintomas positivos bem como os negativos apontados são esperados em vigência do uso desta classe farmacológica.

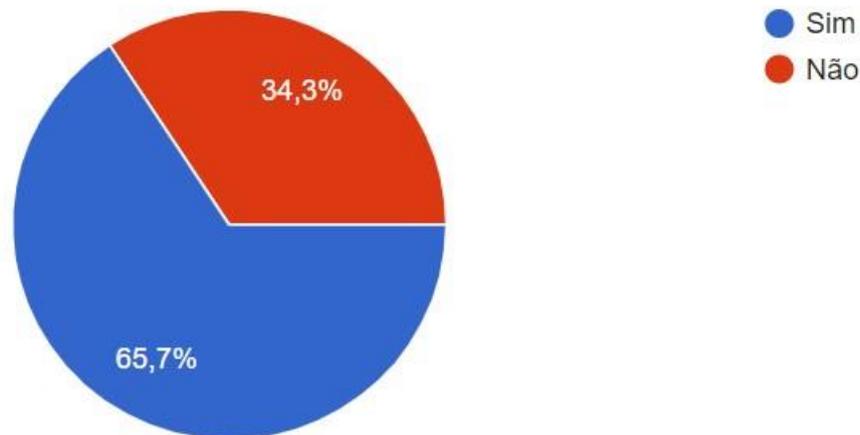


Gráfico 2: Percepção de mudanças cognitivas ou comportamentais com o uso de medicamentos antiepilépticos.

Fonte: Dados da pesquisa

Dessa maneira, a utilização dos medicamentos anticonvulsivantes é necessária, apesar de seus efeitos adversos. Cabe, então, aos pais e aos médicos decidirem qual via de tratamento é mais satisfatória para a qualidade de vida dos portadores da Síndrome de Angelman, visando a diminuição dos efeitos causados pela utilização de fármacos antiepilépticos e o aumento de atividades que amenizem as condições crônicas, como hipotonia e perda de sono, causadas pela síndrome.

3 CONCLUSÃO

A falta de auxílio pedagógico adequado para crianças excepcionais é um dos grandes desafios para a educação de crianças, adolescentes e adultos com Síndrome de Angelman (AS), sendo mais um empecilho para que esses recebam um tratamento integral para sua condição. A presença de um quadro complexo como a AS demanda necessidades clínicas de alta complexidade, as quais, ao não serem atendidas, culminam em casos com pouca evolução favorável ao longo dos anos.

Ainda, a pouca ou nenhuma oferta de fisioterapia, fonoterapia e terapia ocupacional pelo Sistema Único de Saúde (SUS) incumbindo os pais de contratarem serviços privados para o tratamento de seus filhos, o que compromete a renda familiar e muitas vezes pode acarretar dívidas.

Por fim, não foi evidenciado, nessa pesquisa, uma linha exclusiva de tratamento para a Síndrome de Angelman, mas sim um conjunto de tratamentos que, unidos, podem trazer mais qualidade de vida aos portadores da síndrome.

Por isso, deve ser ofertado às pessoas portadoras de AS uma terapêutica integral que viabilize a diminuição de seus sintomas agudos, como convulsões, e a melhora em condições crônicas como a hipotonia muscular e problemas alimentares, e ainda a extinção de efeitos adversos causados pelo uso de medicamentos. Nessa perspectiva, sugere-se que mais estudos sejam realizados explorando esse tema, utilizando outros métodos e ampliando a pesquisa.

4 AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI) de pela bolsa concedida pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC Med), a qual possibilitou o amadurecimento acadêmico e conhecimento oferecido durante a realização deste trabalho.

Agradeço também a todos que participaram dessa pesquisa e foram solícitos para responder o questionário, sua ajuda foi fundamental para o desenvolvimento da pesquisa.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Dawn; ROCHE, Laura; HEUSSLER, Helen. **Parent perceptions, beliefs, and fears around genetic treatments and cures for children with Angelman syndrome.** American Journal Of Medical Genetics Part A, [S.L.], v. 182, n. 7, p. 1716-1724, 25 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61631>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.a.61382>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BONELLO, Daniela et al. **Angelman Syndrome: identification and management.** Neonatal Network, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 142-151, 2017. Springer Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.36.3.142>. Disponível em: <https://connect.springerpub.com/content/sgrnn/36/3/142>. Acesso em: 23 fev. 2021.

BUITING, Karin; WILLIAMS, Charles; HORSTHEMKE, Bernhard. **Angelman syndrome — insights into a rare neurogenetic disorder.** Nature Reviews Neurology, [s.l.], v. 12, n. 10, p. 584-593, 12 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.133>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615419>. Acesso em: 18 abr. 2020.

COSTA, Lílian Lúcia de Oliveira; BRANDÃO, Erayne Camapum; SEGUNDO, Luiz Márcio de Brito Marinho. **Atualização em epilepsia.** Revista de Medicina, [S.L.], v. 99, n. 2, p. 170-181, 24 abr. 2020. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412/160306>. Acesso em: 27 fev. 2021.

GUERRA, Camilla de Sena; DIAS, Maria Djair; FILHA, Maria de Oliveira Ferreira; ANDRADE, Fábila Barbosa de; REICHERT, Altamira Pereira da Silva; ARAÚJO, Verbena Santos. **From the dream to reality: experience of mothers of children with disabilities.** Texto & Contexto - Enfermagem, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 459-466, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015000992014>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072015000200459&lng=en&tlng=en. Acesso em: 24 fev. 2021.

HEUS, Karen G. C. B. Bindels-De et al. **An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome.** American Journal Of Medical Genetics Part A, [S.L.], v. 182, n. 1, p. 53-63, 15 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61382>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.a.61631>. Acesso em: 23 fev. 2021.

HIRTZ, D.; BERG, A.; BETTIS, D.; CAMFIELD, C.; CAMFIELD, P.; CUMRINE, P.; GAILLARD, W. D.; SCHNEIDER, S.; SHINNAR, S. **Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society.** Neurology, [s.l.], v. 60, n. 2, p. 166-175, 28 jan. 2003. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000033622.27961.B6>. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/60/2/166.full>. Acesso em: 04 jul. 2020.

MARANGA, Carina; FERNANDES, Tiago G.; BEKMAN, Evguenia; ROCHA, Simão Teixeira da. **Angelman syndrome: a journey through the brain. : a journey through the brain.** The Febs Journal, [s.l.], p. 1-22, 14 mar. 2020. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/febs.15258>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32087041>. Acesso em: 07 mar. 2020.

MARIS, Angelica Francesca; TROTT, Alexis. **A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman.** Jornal Brasileiro de Psiquiatria, [s.l.], v. 60, n. 4, p.321-330, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852011000400014>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852011000400014. Acesso em: 07 mar. 2020.

MENDES, Encéia Gonçalves et al. **A política de educação inclusiva e o futuro das instituições especializadas no Brasil.** Education Policy Analysis Archives, [S.L.], v. 27, n. 22, p. 221-27, 18 mar. 2019. Education Policy Analysis Archives.
<http://dx.doi.org/10.14507/epaa.27.3167>. Disponível em:
<https://epaa.asu.edu/ojs/article/view/3167/2217>. Acesso em: 23 fev. 2021.

OLIVEIRA, Ágatha Lúcia Santana de. **Dificuldades dos pais na aceitação da deficiência de seus filhos frente a descoberta do diagnóstico.** Psicologia.pt - O Portal dos Psicólogos. *Online*, 2018. Disponível em:
<https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1202.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2021. ISSN 1646-6977.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.