



ISSN: 2230-9926

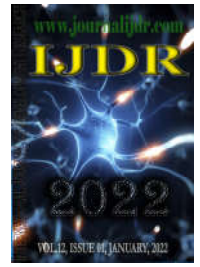
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 01, pp. 53342-53346, January, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23672.01.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

HIPOTONIA NEONATAL: REVISÃO DE LITERATURA SOBRE SUAS CAUSAS E PROPEDEÚTICA DIAGNÓSTICA

¹Miriã Almeida dos Santos Mendonça and ²Paulo Jorge Ribeiro Varjão

¹Residente em Pediatria. Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA

²Neuropediatria. Preceptor da Residência de Pediatria na área de Neuropediatria do Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA

ARTICLE INFO

Article History:

Received 20th October, 2021

Received in revised form

10th November, 2021

Accepted 11th December, 2021

Published online 30th January, 2022

Key Words:

Hipotonia muscular. Recém-nascido.

Diagnóstico. Deficiências do desenvolvimento.

*Corresponding author: *Fernanda Rebelo*,

ABSTRACT

A hipotonia neonatal se manifesta entre o nascimento e os primeiros 28 dias de vida, tendo geralmente um quadro de sucção débil, alterações nos reflexos primitivos e importante comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor. Trata-se de um diagnóstico complexo, por ser a hipotonia um sinal clínico inespecífico, mas que geralmente cursa associado à doença grave. Dada a relevância do diagnóstico precoce e manejo adequado dos neonatos hipotônicos que não apresentam regressão espontânea do quadro, este estudo teve como objetivo verificar a partir de uma pesquisa bibliográfica as características e peculiaridades do neonato hipotônico, bem como os desafios no diagnóstico precoce dos casos existentes. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, com abordagem qualitativa do tema. Optou-se por utilizar um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE), por esta voltar-se ao cuidado clínico e ensino fundamentado no conhecimento e qualidade da evidência. Para o levantamento de artigos na literatura científica, foi realizada uma busca qualificada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (*Medline*), e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados para a busca de artigo foram: hipotonia muscular AND neonatos e seus equivalentes nos idiomas inglês e espanhol. A hipotonia neonatal se apresenta comumente associada à manifestações clínicas diferenciadas, sendo caracterizada como parte integrante de síndromes genéticas diversas. O percurso diagnóstico envolve desde análise de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais, como também investigação de história familiar, e exposição à agentes teratogênicos ou traumas. A conduta diagnóstica apresenta nos estudos busca descartar quadros infecciosos, metabólicos, e ainda qualificar a hipotonia conforme sua origem central ou periférica. Destaca-se ainda que a abordagem diagnóstica irá depender ainda dos recursos disponíveis, e estabilidade clínica do paciente e/ou necessidade de exposição à exames mais invasivos. A maior parte dos estudos selecionados apontam para necessidade de estudo genético-molecular quando há um quadro sindrômico ainda não definido e/ou falha no controle sintomatológico.

Copyright © 2022, *Miriã Almeida dos Santos Mendonça and Paulo Jorge Ribeiro Varjão*. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: *Miriã Almeida dos Santos Mendonça and Paulo Jorge Ribeiro Varjão*. "Hipotonia neonatal: revisão de literatura sobre suas causas e propedêutica diagnóstica", *International Journal of Development Research*, 12, (01), 53342-53346.

INTRODUCTION

Mesmo em repouso a musculatura apresenta um estado de tensão constante, denominado tônus muscular, que confere resistência ao músculo frente ao estiramento. O tônus muscular pode ser do tipo fásico, decorrente de uma contração rápida, envolvendo estruturas apendiculares, ou ainda postural, resultante de uma contração prolongada das fibras musculares. Para uma manutenção de tônus muscular normal há interação de funções cerebrais, medulares, nervosas e neuromusculares.

Conceitua-se hipotonia como a redução do tônus muscular, sendo geralmente um sintoma associada a ocorrência de disfunção neurológica. Assim, uma criança hipotônica, ou seja, que apresenta redução do tônus muscular, poderá ter maior dificuldade para sustentação do corpo contra a gravidade, instabilidade postural e importante comprometimento do desenvolvimento motor (ALBANJI *et al.*, 2020; MILLICHAP, 2008). Embora o reconhecimento da hipotonia no neonato possa ser relativamente simples, a determinação de sua causa representa um importante desafio (SPARKS, 2015). Os primeiros relatos de hipotonia congênita foram feitos em 1891 e 1893 por Werdnig e Hoffman respectivamente descrevendo bebês

aparentemente saudáveis ao nascimento, com subsequente quadro de hipotonia e insuficiência respiratória. Ambos os pesquisadores correlacionaram a condição clínica com possível atrofia muscular espinhal. Anos mais tarde foi relatado uma série de casos de crianças hipotônicas e hiporreflexas, com regressão espontânea do quadro, o que Oppenheim descreveu como “*myatonia congênita*”, posteriormente renomeado “*amyotonia congênita*”. Para tais casos casos Walton, em 1957, designou o termo de “hipotonia congênita benigna”. Iniciava-se então a discussão entre a diferenciação dos quadros com “prognóstico sombrio” (amyotonia congênita), e os quadros ditos benignos (hipotonia congênita benigna) (PICHON; SHAPIRO, 2015). Um ponto importante destacado pela literatura é a diferença conceitual existente entre “hipotonia” e “fraqueza”. Um bebê que apresenta um estado de fraqueza, ou seja, redução da potência máxima (força muscular) que pode ser gerada será invariavelmente hipotônico, contudo, pode haver um estado hipotônico, sem associação com o quadro de fraqueza. Em quadros de hipotonia sem fraqueza associada se incluem as causas associadas ao SNC, doenças do tecido conjuntivo, quadros endócrinos e metabólicos, dentre outros. Já os quadros de hipotonia associados à fraqueza estão usualmente correlacionados às condições neuromusculares (LONG *et al.*, 2019a). O quadro de hipotonia pode ser de origem primária, decorrente de alterações na própria unidade motora (nervos periféricos, músculos, raízes, motoneurônio medular), ou ainda secundária à lesões no Sistema Nervoso Central (SNC), doenças sistêmicas, síndromes genéticas, doenças metabólicas ou situações que alterem o tecido conjuntivo. A depender do tipo de hipotonia (primária ou secundária) a criança apresentará manifestações clínicas específicas e irá requerer também abordagens diferenciadas (MILLICHAP, 2008; PICHON; SHAPIRO, 2015). Hipotonias neonatais associadas à causas centrais comumente envolvem sinais de letargia, predominância axial da fraqueza, conservação da força muscular, hiper-reatividade reflexa ou reflexos normais, malformações associadas, alterações do padrão respiratório, e convulsões. Já nos casos de hipotonia de origem periférica (neuromuscular) o bebê geralmente apresenta-se alerta, com padrões regulares de sono-vigília, destacando-se a hiporreflexia ou arreflexia, fasciculações da língua, insuficiência respiratória e dificuldades de alimentação (ROYAL CORNWALL HOSPITALS, 2019).

Em neonatos a hipotonia é referida como um sintoma relativamente comum, e com amplo diagnóstico diferencial, compreendendo miopatias congênitas e doenças neuromusculares (GELARDI, 2018). Dados da literatura apontam que na maior parte dos bebês a hipotonia é uma condição benigna de resolução espontânea, entretanto, pode haver um distúrbio neurológico e/ou periférico subjacente que precisa ser categoricamente descartado na propedêutica diagnóstica (RYAN, 2018). A condição hipotônica geralmente possui clínica inespecífica, o que acaba por dificultar o diagnóstico e abordagem clínica precoce dos neonatos em tal condição. Estima-se que 60-88% dos casos de hipotonia sejam de origem central, enquanto 15-30% decorram de causas periféricas (MESQUITA *et al.*, 2018). A determinação exata da causa do quadro hipotônico é essencial para identificar morbidades associadas, prognóstico do bebê e ainda risco de recorrência, considerando aspectos maternos e genéticos. Se por um lado, com já referido anteriormente alguns quadros regredem espontaneamente, por outro, grande parte dos bebês hipotônicos que não apresentam tal regressão irão necessitar de manejo multiprofissional precoce para minimizar déficits neuropsicomotores (SPARKS, 2015). Dada a relevância do diagnóstico precoce e manejo adequado dos neonatos hipotônicos que não apresentam regressão espontânea do quadro, este estudo teve como objetivo verificar a partir de uma pesquisa bibliográfica as características e peculiaridades do neonato hipotônico, bem como os desafios no diagnóstico precoce dos casos existentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, com abordagem qualitativa do tema. Optou-se por utilizar um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE), por esta voltar-se ao cuidado clínico e ensino

fundamentado no conhecimento e qualidade da evidência. Para o levantamento de artigos na literatura científica, foi realizada uma busca qualificada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (*Medline*), e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados para a busca de artigo foram: hipotonia muscular AND neonatos e seus equivalentes nos idiomas inglês e espanhol. A coleta, bem como a análise de dados se deu de forma criteriosa e descritiva, com a leitura dos resumos resultantes da busca, com posterior leitura dos estudos na íntegra. Após a leitura, foram elaboradas fichas de leitura de cada estudo selecionado. A organização das fichas de leitura obedeceu à similaridade de questões abordadas nos artigos. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos estudos foram: artigos originais publicados nos idiomas inglês, português e espanhol; indexados nos últimos cinco anos (2016-2021); estudos com acesso irrestrito ao seu conteúdo e que na íntegra trataram a temática estudada. Foram excluídos dos resultados estudo de revisão literária, publicados há mais de cinco anos, e que apresentassem restrição de acesso ao conteúdo, ou ainda critérios metodológicos não descritos adequadamente. Posteriormente à leitura dos textos foi realizada a análise de conteúdo, e os resultados categorizados de acordo com o eixo temático, para melhor abordagem das evidências. A pesquisa descrita neste estudo respeitou os aspectos éticos estabelecidos no decreto nº 8.469/2015.14, dado que o estudo se caracteriza como uma revisão bibliográfica de literatura (BRASIL, 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos estudos encontrados apontaram como possíveis causas da hipotonia neonatal a ocorrência de mutações gênicas. O período neonatal é compreendido como o intervalo entre o nascimento e o vigésimo dia de vida. Neste período destacam-se condições sindrômicas como a Síndrome de Prader-Willi, miopatias congênitas, atrofia muscular espinhal, miastenia neonatal, síndrome de Zellweger, síndrome de Down, além de condições genéticas de maior raridade. No período neonatal as causas centrais são mais prevalentes, sendo a encefalopatia hipóxico-isquêmica a principal causa central referida pela literatura. Há ainda, dentro de etiologias de origem central: hemorragias intracranianas, malformações do Sistema Nervoso Central (SNC) causas infecciosas como meningite/encefalite e TORCH, cromossopatias (Trissomia 21 e 18), Doenças genéticas como a Síndrome de Prader-Willi e Síndrome de Lowe, Doenças metabólicas como a Doença Pompe, CDG, Doenças mitocondriais, endocrinopatias, além de causas traumáticas (traumatismo medular) e exposição à agentes teratogênicos ou tóxicos (AIKMAN *et al.*, 2020; LYNN; SIMON; KASI, 2020; NEURAY *et al.*, 2020). Dentre as etiologias de origem periférica temos doença do neurônio motor (atrofia muscular espinhal Tipo 1), neuropatias hereditárias como a neuropatia desmielinizante congênita e Déjerine-Sottas, quadros associados à disfunção na placa neuromuscular (miastenia neonatal transitória, síndromes miastênicas congênitas e intoxicação por magnésio), além de distrofia miotônica congênita, distrofias musculares congênitas e miopatias congênitas (ÖZLÜ *et al.*, 2019).

Propedêutica diagnóstica: Na avaliação de um recém-nascido hipotônico deve-se atentar para a análise minuciosa de história pré-natal (exposição à agentes teratogênicos ou drogas; redução dos movimentos fetais, polidramnios, restrição de crescimento intrauterino), perinatal (tipo de parto, apresentação anômala, traumas, asfíxia perinatal, Índice de Apgar e necessidade de reanimação) e neonatal (apneias, uso de ventilação mecânica, convulsões e/ou dificuldades alimentares) (BEARDMORE, 2018; SAVALL *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2018). Outros pontos importantes a serem observados envolvem os antecedentes familiares (idade materna, consanguinidade, história familiar de doenças neurológicas, história de natimortos ou mortes perinatais) (BRUNET *et al.*, 2020; CARTER; MALCHODI; MARCHEGANI, 2019; HOGE *et al.*, 2019). No exame físico busca-se analisar a presença de dismorfismos característicos de doenças genéticas/Cromossomopatias, ou ainda a existência de fácies miopático (CONVERSANO *et al.*, 2020; GUERRERO *et al.*, 2019). Na figura 2 estão representadas

características fenotípicas que podem orientar o diagnóstico em crianças que cursam com hipotonia neonatal.

Características Fenotípicas	Palato em ogiva	Doenças neuromusculares
Artrogripose		Doenças neurogênicas Doenças miopáticas
Fasciculações da língua		Envolvimento medular - como anterior
Macroglossia Organomegalias		Doenças de armazenamento
Alterações oftalmológicas como catarata e retinopatia pigmentar		Doenças peroxissomais
Lipodistrofia		Síndromes metabólicas
Mamilos invertidos		Alterações da glicosilação
Sinais de insuficiência cardíaca		Doença de Pompe

Fonte: Autoria própria baseado em dados da literatura.

Figura 1. Características fenotípicas associadas à hipotonia neonatal e possíveis etiologias

No exame neurológico busca-se avaliação do contato visual, resposta a estímulos, estado de consciência, ptose palpebral ou movimentos oculares atípicos. O tônus precisa ser avaliado buscando a análise postural e distinção entre hipotonia generalizada ou predomínio axial (LONG *et al.*, 2019b; MERCURI; PERA; BROGNA, 2019a). Na análise de força muscular do recém-nascido observa-se a atividade motora, e caso haja fraqueza muscular deve-se analisar predomínio distal, característico de neuropatias, ou predomínio proximal, que pode estar associado à miopatias ou doenças que afetem o corno anterior da medula. Em casos de hipotonia central os reflexos osteotendinosos estarão normais ou aumentados, enquanto na hipotonia periférica verifica-se hiporreflexia ou arreflexia (AMES *et al.*, 2020; MERCURI; PERA; BROGNA, 2019b). No quadro de etiologia central o neonato comumente apresenta nível de consciência reduzido, crises convulsivas, um predomínio axial da hipotonia, hiperreflexia tendinosa, e reflexos primitivos anômalos. Já no quadro de origem periférica observa-se um recém-nascido atendo e com bom contato/interatividade, hipomobilidade, fraqueza muscular, podendo ainda estar presentes fasciculações da língua, artrogripose, dificuldades alimentares e respiratórias (BRUNET *et al.*, 2020; FRYE; HARTSELL; NAGAPPAN, 2020; SÁNCHEZ-RUIZ *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2021). Estudo retrospectivo incluindo a revisão de 164 prontuários de neonatos hipotônicos evidenciou a importância de estudos metabólicos na vigência de hipotonia ao nascimento, embora os autores admitam que na grande maioria dos centros ainda haja grande limitação de recursos para investigação diagnóstica mais aprofundada (DJORDJEVIC *et al.*, 2020).

Os exames complementares iniciais buscam excluir doenças sistêmicas como quadros sépticos e cardiopatias, ou outras situações metabólicas, como desequilíbrios iônicos e hipoglicemias (DJORDJEVIC *et al.*, 2020; KRAVLJANAC *et al.*, 2020). O rastreio de infecções deve ser feito a partir da análise, a depender de cada caso, do hemograma, PCR, urocultura, hemocultura e cultura do líquido cefalorraquidiano. Soma-se ao rastreio de infecções exames de glicemia, avaliação de função renal, hepática, tireoidiana, além de análise do equilíbrio iônico (OPE *et al.*, 2020), gasometria com lactato, e sumário de urina. Sorologias para TORCH, ecocardiograma, ressonância magnética também foram descritos como parte da propedêutica diagnóstica, além da análise genética e molecular, cariótipo e estudo neuro-imaginológico. (ecografia transfontanela, tomografia computadorizada) (DE MINGO ALEMANY *et al.*, 2020; VAN DER HEUL *et al.*, 2020). Na avaliação diagnóstica de causas periféricas da hipotonia neonatal foram descritos pela literatura estudos eletrofisiológicos, biopsia muscular, teste de Tensilon (suspeita de miastenia), estudos de DNA, e análise da creatina quinase (na elevação desta sugere-se considerar biopsia muscular), eletromiograma (VAN DER HEUL *et al.*, 2020).

Alterações Mutacionais triagem diagnóstica: Diversas alterações genéticas estão associadas à ocorrência de hipotonia neonatal, tendo também diferentes apresentações clínicas. O quadro hipotônico

geralmente apresenta-se ao nascimento, com sucção débil, redução do desenvolvimento neuropsicomotor e maior predisposição à infecções do trato respiratório. No Quadro 1 são apresentados os diferentes quadros mutacionais relatados em alguns dos estudos selecionados e triagem diagnóstica conduzida. Estudo abordando a deficiência da proteína D-bifuncional decorrente da mutação do gene HSD17B4 referiu quadro de lactente com 15 dias de idade, apresentando convulsões repetidas desde o segundo dia de vida, tendo como principais manifestações clínicas: convulsões não controladas, hipoergia, dificuldades de alimentação, hipotonia de membros e deficiência auditiva bilateral. Ao exame neurofisiológico foi possível observar uma redução do potencial evocado auditivo de tronco encefálico bilateralmente e padrão de supressão de explosão no eletroencefalograma. Exames laboratoriais demonstraram ainda aumento de C26 no soro (ácido graxo de cadeia muito longa). Por fim, foi realizado teste genético, evidenciando uma mutação heterozigótica de composto patogênico, c.101C>T (p.Ala34Val) e c.1448_1460del (p.Ala483Aspfs * 37), no gene HSD17B4, cromossomo 5q23.1. Tal mutação resulta em deficiência de proteína D-bifuncional (DBPD) (YANG *et al.*, 2021). A DBPD é uma doença genética rara, de deficiência de enzima peroxissomal, tal deficiência resulta em acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA), ácido di-hidroxi e trihidroxicoístico (DHCA e THCA) e ácido pristânico e fitânico no plasma. Em casos de suspeita diagnóstica de deficiência de D-BP é sugerido ainda pela literatura a realização de ressonância magnética cerebral (RNM), sobretudo nos casos em que não haja anormalidades plasmáticas detectáveis, ou ainda apresentação leve de tais anormalidades. Geralmente, observa-se quadros sem história de asfíxia perinatal, e que apresentam ao nascimento convulsões refratárias, sucção deficiente e hipotonia. Fazem parte da abordagem diagnóstica ainda: bioquímica sanguínea (incluindo VLCFA sérico), indicadores de infecção, exame de líquido cefalorraquidiano e quando disponível pesquisa genética (YANG *et al.*, 2021).

No caso apresentado de DBPD observou-se que o grande desafio foi o controle das convulsões utilizando-se levetiracetam e oxcarbazepina. Após 15 dias de uso de altas doses foi observado declínio plaquetário importante, considerado efeito adverso do levetiracetam. Feitos os ajustes de medicação, e controle das crises epiléticas mesmo após 11 meses a criança do estudo apresentava hipotonia importante, com desenvolvimento neuropsicomotor seriamente prejudicado, havendo inclusive incapacidade de sustentação cervical (YANG *et al.*, 2021). Outra síndrome descrita nos estudos selecionados foi a “Síndrome cérebro-pulmão-tireóide”, desencadeada por mutações ocorridas no gene NKX2-1. O gene é responsável pela codificação do fator 1 da transcrição da tireóide e cursa com hipotonia neonatal, hipotireoidismo, além de distúrbios respiratórios e movimentos coréicos. Outras manifestações neurológicas também presentes incluem mioclonias, ataxia, distonia, disartria e atraso no desenvolvimento motor. Por sua associação com o quadro de hipotonia muitos pacientes cursam com a sintomatologia desde o nascimento, e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor importante, não atingindo os marcos de desenvolvimento esperados (LYNN; SIMON; KASI, 2020). A Síndrome de Prader-Willi também se apresenta com quadro hipotônico no período neonatal, dificuldades de sucção e hipogenitalismo. Observa-se ainda no período neonatal em cerca de 75% dos pacientes um estreitamento do diâmetro bifrontal, estrabismo, ponte nasal baixa, fissuras palpebrais amendoadas, além de lábio superior característicos, com cantos curvados para baixo. pelo quadro hipotônico o recém-nascido apresenta choro fraco, redução dos reflexos primitivos, e dificuldades de ganho de peso pela sucção débil. Por ser uma hipotonia de origem central os estudos neuromusculares por biópsia geralmente apresentam-se inespecíficos ou normais. Ressalta-se ainda que a síndrome é uma importante causa de obesidade na infância entre os indivíduos acometidos (CANO DEL ÁGUILA *et al.*, 2017). Destaca-se que o quadro de hipotonia neonatal é descrito como extremamente significativo e demanda investigação específica, mesmo em outros sinais e sintomas. Estima-se que 94% dos pacientes com a Síndrome de Prader-Willi apresentem hipotonia neonatal (LUDWIG *et al.*, 2016; MEADER *et al.*, 2020).

Autor/Ano	Mutação	Resultante/Síndrome	Quadro clínico	Triagem diagnóstica
(YANG et al., 2021)	gene HSD17B4	Deficiência da proteína D-bifuncional	Início após parto, iniciando no 2º dia de vida com convulsões repetidas por 14 dias. Quadro clínico: convulsões não controladas, hipoergia, dificuldades de alimentação, hipotonia de membros e deficiência auditiva bilateral.	Exames sanguíneos de rotina (Hemograma, função hepática e renal, enzimas miocárdicas, PCR, TORCH) Neurofisiologia clínica Eletroencefalograma Medição de ácidos graxos de cadeia longa Teste genético
(LYNN; SIMON; KASI, 2020)	gene homeobox 1 (NKX2-1) NK2	síndrome cérebro-tireoide-pulmão (BTL)	Insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar no período neonatal, hipotireoidismo congênito, hipotonia leve, infecções respiratórias recorrentes, hipoxemia e alimentação por sonda nasogástrica.	Exames sanguíneos, incluindo hormônios tireoidianos, RX Tórax, Biópsia muscular, estudo genético molecular
(CANO DEL ÁGUILA et al., 2017; LUDWIG et al., 2016; MEADER et al., 2020)	Imprinting na região cromossômica 15q11.2-q13, cromossomo 15	Síndrome de Prader-Willi	Hipotonia central, insuficiência adrenal central, hipogonadismo hipogonadotrófico, deficiência do hormônio do crescimento.	Exames de cultura Gasometria com lactato Eletroencefalografia Biópsia muscular Estudo do cariótipo Índices de creatino-quinase Teste de metilação
(BRUNET et al., 2020)	MYO18B	Síndrome de Klippel-Feil (KFS)	Miopatia congênita, dismorfismo facial, hipotonia, pescoço curto, movimento cervical limitado Ultrassonografia pré-natal apresentando cistos cervicais laterais bilaterais	Exames sorológicos, cultura, Ressonância magnética, avaliação pré-natal com ultrassonografia e biópsia da vilosidade coriônica, Estudo do cariótipo Análise metabólica, tomografia computadorizada da coluna cervical e torácica

Fonte: Elaboração própria baseado em dados da literatura.

Figura 2. Mutações gênicas, quadro clínico e triagem diagnóstica estabelecida

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipotonia neonatal se apresenta comumente associada à manifestações clínicas diferenciadas, sendo caracterizada como parte integrante de síndromes genéticas diversas. Um grande desafio na prática clínica é justamente conseguir definir a associação entre o caso clínico apresentado e possíveis etiologias, face a limitação de recursos diagnósticos em muitos centros médicos. A maior parte dos estudos selecionados apontam para necessidade de estudo genético-molecular quando há um quadro sindrômico ainda não definido e/ou falha no controle sintomatológico. As alterações neurológicas mais descritas na literatura em associação com o quadro de hipotonia neonatal foram crises convulsivas, movimentos coreicos, bem como maior predisposição à infecções do trato respiratório. Em geral a conduta clínica baseou-se no controle dos sintomas associados à hipotonia, tratamento de suporte e abordagem multiprofissional visando ganho neuropsicomotor para atenuar o atraso no desenvolvimento e potencializar ganhos motores. O percurso diagnóstico envolve desde análise de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais, como também investigação de história familiar, e exposição à agentes teratogênicos ou traumas. A conduta diagnóstica apresenta nos estudos busca descartar quadros infecciosos, metabólicos, e ainda qualificar a hipotonia conforme sua origem central ou periférica. Destaca-se ainda que a abordagem diagnóstica irá depender ainda dos recursos disponíveis, e estabilidade clínica do paciente e/ou necessidade de exposição à exames mais invasivos.

REFERÊNCIAS

- AIKMAN, I. et al. Microcephaly, Hypotonia, and Intracranial Calcifications in an 11-Week-Old Boy. *Pediatrics*, v. 146, n. 3, 2020.
- ALBANJI, M. H. et al. Utility of Hypotonia Diagnostic Investigations: A 12-year Single Center Study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, v. 25, p. 100665, 2020.
- AMES, E. G. et al. Clinical Reasoning: A 12-month-old child with hypotonia and developmental delays. *Neurology*, v. 95, n. 4, p. 184–187, 2020.
- BEARDMORE, D. Case 3: Acute Hypotonia, Hypothermia, and Altered Mental Status in a 10-month-old Girl. *Pediatr Rev*, v. 39, n. 6, p. 312, 2018.
- BRASIL. Decreto nº 8.469, de 22 de junho de 2015: Regulamenta a Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, e a Lei no 12.853, de 14 de agosto de 2013, para dispor sobre a gestão coletiva de direitos autorais. . 2015.
- BRUNET, T. et al. A novel pathogenic variant in MYO18B associating early-onset muscular hypotonia, and characteristic dysmorphic features, delineation of the phenotypic spectrum of MYO18B-related conditions. *Gene*, v. 742, p. 144542, 2020.
- CANO DEL ÁGUILA, B. et al. Síndrome de Prader-Willi: diagnóstico en el período neonatal. *Pediatr. aten. prim*, v. 19, n. 74, p. 151–156, 2017.
- CARTER, E.; MALCHODI, L.; MARCHEGANI, S. Hypotonia and Failure to Thrive in a 6-week-old Infant. *Pediatr Rev*, v. 40, n. Suppl 1, p. 31–33, 2019.
- CONVERSANO, E. et al. A Child With Self-Improving Hypotonia: Look at the Skin! *J Pediatr*, v. 225, p. 269–270, 2020.
- DE MINGO ALEMANY, M. C. et al. A de novo CACNA1D missense mutation in a patient with congenital hyperinsulinism, primary hyperaldosteronism and hypotonia. *Channels (Austin)*, v. 14, n. 1, p. 175–180, 2020.
- DJORDJEVIC, D. et al. Utility of metabolic screening in neurological presentations of infancy. *Ann Clin Transl Neurol*, v. 7, n. 7, p. 1132–1140, 2020.
- FRYE, E. L.; HARTSELL, A.; NAGAPPAN, S. Case 3: Hypotonia in the Infant: When the Source Is Unknown. *Pediatr Rev*, v. 41, n. 3, p. 145–147, 2020.
- GELARDI, L. Hypotonia at Birth: A Case Study of ACTA-1 Mutation, a Congenital Myopathy. *Neonatal Netw*, v. 37, n. 4, p. 212–217, 2018.
- GUERRERO, J. C. et al. A Case of Reversible Infantile Respiratory Chain Deficiency Presenting With Hypotonia,

- Hyperammonemia, and Failure to Thrive. *Pediatr Dev Pathol*, v. 22, n. 6, p. 590–593, 2019.
- HOGGE, M. K. *et al.* Case 1: Apnea and Hypotonia in a 1-month-old Infant. *Neoreviews*, v. 20, n. 10, p. e592–e593, 2019.
- KRAVLJANAC, R. *et al.* The improvement in diagnosis and epilepsy managing in children with progressive myoclonus epilepsy during the last decade - A tertiary center experience in cohort of 51 patients. *Epilepsy Behav*, v. 113, p. 107456, 2020.
- LONG, A. H. *et al.* Hypotonia and Lethargy in a Two-Day-Old Male Infant. *Pediatrics*, v. 144, n. 1, 2019a.
- LONG, A. H. *et al.* Hypotonia and Lethargy in a Two-Day-Old Male Infant. *Pediatrics*, v. 144, n. 1, 2019b.
- LUDWIG, N. G. *et al.* A boy with Prader-Willi syndrome: unmasking precocious puberty during growth hormone replacement therapy. *Arch. endocrinol. metab.* (Online), v. 60, n. 6, p. 596–600, 2016.
- LYNN, M. M.; SIMON, D.; KASI, A. S. Hypoxaemia and interstitial lung disease in an infant with hypothyroidism and hypotonia. *BMJ case reports*, v. 13, n. 12, 2020.
- MEADER, B. N. *et al.* Heterozygous Deletions in MKRN3 Cause Central Precocious Puberty Without Prader-Willi Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, v. 105, n. 8, 2020.
- MERCURI, E.; PERA, M. C.; BROGNA, C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol*, v. 162, p. 435–448, 2019a.
- MERCURI, E.; PERA, M. C.; BROGNA, C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol*, v. 162, p. 435–448, 2019b.
- MESQUITA, M. *et al.* Hipotonía neonatal: ¿entraña diagnóstico difícil? *Rev. neurol.* (Ed. impr.), v. 67, n. 8, p. 287–292, 2018.
- MILLICHAP, J. G. Diagnostic Approach to Neonatal Hypotonia. *AAP Grand Rounds*, v. 19, n. 6, 1 jun. 2008.
- NEURAY, C. *et al.* Early-infantile onset epilepsy and developmental delay caused by bi-allelic GAD1 variants. *Brain*, v. 143, n. 8, p. 2388–2397, 2020.
- OPE, O. *et al.* A homozygous truncating NALCN variant in two Afro-Caribbean siblings with hypotonia and dolichocephaly. *Am J Med Genet A*, v. 182, n. 8, p. 1877–1880, 2020.
- ÖZLÜ, S. G. *et al.* Mild hypotonia and recurrent seizures in an 8-month-old boy: Questions. *Pediatr Nephrol*, v. 34, n. 10, p. 1727–1728, 2019.
- PICHON, J.-B. LE; SHAPIRO, S. M. Neonatal Hypotonia. In: STEVENSON, D. K.; COHEN, R. S.; SUNSHINE, P. (Eds.). *Neonatology: Clinical Practice and Procedures*. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015.
- ROYAL CORNWALL HOSPITALS. Assessment of Neonatal Hypotonia Clinical Guideline. 1. ed. Treliske: Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, 2019. v. 3
- RYAN, M. The floppy baby: a diagnostic challenge. *Medicine Today*, v. 19, n. 4, p. 25–28, 2018.
- SÁNCHEZ-RUIZ, P. *et al.* Neonato con hipotonía y fasciculaciones linguales: no siempre es atrofia muscular espinal. *Rev. neurol.* (Ed. impr.), v. 67, n. 12, p. 513–514, 2018.
- SAVALL, A. *et al.* [A pernicious cause of infant hypotonia]. *Presse Med*, v. 47, n. 7- 8 Pt 1, p. 697–700, 2018.
- SPARKS, S. E. Neonatal Hypotonia. *Clinics in Perinatology*, v. 42, n. 2, jun. 2015.
- VAN DER HEUL, A. M. B. *et al.* Feeding and Swallowing Problems in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1: an Observational Study. *J Neuromuscul Dis*, v. 7, n. 3, p. 323–330, 2020.
- YANG, S.-M. *et al.* D-bifunctional protein deficiency caused by *HSD17B4* gene mutation in a neonate. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, v. 23, n. 10, p. 1058–1063, 2021.
- YILDIZ, Y. *et al.* Post-mortem detection of FLAD1 mutations in 2 Turkish siblings with hypotonia in early infancy. *Neuromuscul Disord*, v. 28, n. 9, p. 787–790, 2018.
