



**O uso de fármacos no tratamento da atrofia muscular espinhal: uma revisão  
bibliográfica**

**The drug use in the treatment of spinal muscular atrophy : a literature REVIEW**

Juan Carlos Moreira Gomes Nunes<sup>1</sup>, Thalles Henrique Nunes Magalhães<sup>2</sup>, Victor Dos Santos Butchers<sup>3</sup>,  
Edineuza Aparecida de Freitas e Freitas<sup>4</sup>

**RESUMO**

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva, que tem como característica a lesão de motoneurônios alfa, localizados na coluna anterior da medula espinhal. Em decorrência desta degeneração neuronal observa-se as principais manifestações clínicas: atrofia, fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica. A classificação clínica da AME é dada pela idade de início dos sintomas e gravidade da fraqueza muscular, sendo então dividida em: tipo I, II, III e IV. É de fundamental importância o conhecimento dos principais fármacos que podem ser terapias promissoras para o tratamento da AME bem como, o mecanismo de ação destes agentes farmacológicos sobre as bases moleculares desta alteração genética. Portanto, faz-se necessário uma revisão da literatura a fim de descrever os principais fármacos que vem sendo utilizados no tratamento da AME. Frente a este contexto o objetivo principal deste trabalho é explanar dentro da literatura vigente os principais fármacos utilizados no tratamento da AME em todas as suas formas, bem como o mecanismo de ação dos mesmos. Descrever as principais manifestações clínicas da doença e procedimentos fisioterápicos, ortopédicos e nutricionais empregados como terapias sintomáticas. Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura científica disponível. Pode ser inferido que a literatura aponta como agente farmacológico principal no tratamento da AME o ácido valproico. Estudos são necessários para descobrir, fundamentar e elucidar os mecanismos de ação de outros fármacos que podem reduzir o progresso da doença.

**Palavras chave:** Fármacos. Medula Espinhal. Atrofia Muscular Espinhal

**ABSTRACT**

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease with autosomal recessive genetic inheritance, which is characterized by the alpha motor neurons from injury located in the anterior column of the spinal cord. As a result of this neuronal degeneration observed the clinical manifestations: atrophy, weakness and progressive symmetrical proximal muscle paralysis. Clinical classification of SMA is given by the age of onset of symptoms and severity of muscle weakness, and then divided into: type I, II, III and IV. It is vital knowledge of the main drugs that can be promising therapies for the treatment of SMA as well as the mechanism of action of these pharmacological agents on the molecular basis of this genetic alteration. Therefore, a review of the literature it is necessary in order to describe the main drugs that have been used in the treatment of SMA. Given this context, the aim of this paper is to explain within current literature the main drugs used to treat AME in all its forms, as well as the mechanism of action thereof. To describe the clinical manifestations of the disease and physiotherapy procedures, orthopedic and nutritional employed as symptomatic therapies. A literature review of available scientific literature was conducted. It can be inferred that the literature indicates as the primary agent in the treatment of AME valproic acid. Studies are needed to substantiate and clarify the mechanisms of action of other pharmacological agents in potential and that can influence the course of the disease.

**Key words:** Drugs. Spinal cord. Spinal Muscular Atrophy.



## INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva, que tem como característica a lesão de motoneurônios alfa localizados na coluna anterior da medula espinhal (ARAÚJO et al., 2005; LEFEBVRE et al., 1995).

Com incidência média de 1: 8.000 nascimentos, a AME é uma das principais desordens fatais. A frequência de indivíduos portadores do gene da doença é de 1:40 a 1:60 (BARBOSA NEVES et al., 2014).

A AME é causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 que é responsável pela síntese da proteína de sobrevivência dos motoneurônios alfa, ou seja, gene (SMN1). Esta alteração genética tem como consequência uma redução nos níveis da proteína de sobrevivência dos motoneurônios (SMN). Com os níveis de SMN reduzidos é instalado um quadro de degeneração dos motoneurônios alfa localizados na coluna anterior da medula espinhal. Em decorrência desta degeneração neuronal observam-se as principais manifestações clínicas: atrofia, fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica (PRIOR, 2007).

A classificação clínica da AME é dada pela idade de início dos sintomas e gravidade da fraqueza muscular, sendo

então dividida em: 1) Severa (tipo I, AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffman) é uma forma grave da doença e é evidente no momento do nascimento ou durante os primeiros meses de vida; 2) Intermediária (tipo II, AME crônica) é caracterizada por fraqueza muscular que se desenvolve em crianças entre as idades de 6 e 12 meses; 3) Branda (tipo III, AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander) tem características mais leves que normalmente se desenvolvem entre a infância e adolescência; 4) Tipo IV (AME adulta) os sinais e sintomas deste tipo de AME muitas vezes ocorrem depois de 30 anos de idade (ARAÚJO et al., 2005).

Quanto ao diagnóstico da AME este é difícil e deve ser o mais breve possível, haja vista que a evolução desta doença é progressiva. Seu diagnóstico portanto, é realizado por meio de exames eletrofisiológicos e histológicos que constata a deservação do músculo. Como exame confirmatório, é feita também uma análise molecular, que é dada pela detecção da ausência do éxon 7 do gene SMN1 (PRIOR, 2007).

No tocante às formas de tratamento para esta disfunção, observa-se que por ser uma doença neurodegenerativa, o seu tratamento não se deve restringir a uma só forma de terapia. É fundamental a implementação de terapias associadas como os agentes



farmacológicos, procedimentos fisioterápicos e nutricionais para estacionar o progresso da doença bem como, prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Por se tratar de uma doença em que as manifestações clínicas acometem preferencialmente o sistema muscular, as pesquisas vigentes têm direcionado seus estudos para as intervenções fisioterápicas e ortopédicas, intervenções estas que minimizam as complicações motoras, sendo, portanto, terapias sintomáticas sem, contudo, de acordo com a literatura disponível, não apresentam nenhuma interferência no processo molecular que envolve a etiopatogênese da AME (BAIONE & AMBIEL, 2010).

Face ao exposto, é de fundamental importância o conhecimento dos principais fármacos que vem sendo utilizados como terapia no tratamento da AME bem como, o mecanismo de ação destes agentes farmacológicos sobre as bases moleculares desta alteração genética. Portanto, faz-se necessário uma revisão da literatura a fim de descrever os principais agentes farmacológicos utilizados como proposta terapêutica no tratamento da AME.

Frente a este contexto o objetivo principal deste trabalho é explanar dentro da literatura vigente os principais fármacos utilizados no tratamento da AME em todas as suas formas, bem como o

mecanismo de ação dos mesmos. Não obstante, descrever as principais manifestações clínicas da doença assim como, procedimentos fisioterápicos, ortopédicos e nutricionais empregados como terapias sintomáticas.

Sendo, pois, uma revisão bibliográfica, espera-se encontrar contingente referencial suficiente para se obter os principais fármacos que vem sendo empregados no tratamento da AME, seja no campo pré-clínico ou clínico. Pode ser inferido também, que a literatura pesquisada não seja suficiente para apregoar quais fármacos são utilizados como terapia promissora bem como, o mecanismo de ação dos mesmos.

## **METODOLOGIA**

Foram utilizados para o trabalho proposto: livros, revistas científicas e banco de dados SCIELO e Google Acadêmico científicos.

Este trabalho é uma revisão bibliográfica da qual foi realizada entre agosto de 2015 a novembro de 2015, obtendo-se 67 artigos que foram publicados entre 1990 a 2015. Destes, apenas os publicados nos últimos 20 anos foram selecionados para a revisão, dos quais vinte e oito apresentavam relevância dentro da temática envolvida

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Inicialmente a AME era descrita como uma doença de fraqueza progressiva que se iniciava na infância,



resultando em morte, com idade variável, e caracterizada patologicamente por perda de células. Em 1961, a partir de um estudo envolvendo uma grande série de pacientes com AME, foi constatado que existia um amplo espectro no tempo de vida bem como, nas manifestações clínicas motoras (SUMNER, 2006).

Com estudos sistemáticos, a fim de conhecer as manifestações clínicas, pesquisas subsequentes conseguiram delimitar e classificar a AME, tendo como critérios de classificação a idade de início dos sintomas bem como, o grau de comprometimento motor (RUSSMAN, 2007).

De acordo com Wang (2007) e Baione & Ambiel (2010) a AME tipo I também denominada AME severa, doença de Werdnig-Hoffmann ou AME aguda se caracteriza pelo início precoce (de 0 a 6 meses de idade) e dificuldades relacionadas com o controle da cabeça e alinhamento do tronco, apresentam expectativa de vida menor que 2 anos. Crianças assim diagnosticadas, antes de completar 1 ano de idade, não são mais capazes de engolir. A fraqueza de tronco e membros normalmente se dirige para os músculos intercostais, o que dificulta o desenvolvimento normal do ciclo respiratório. Apesar dos músculos intercostais serem afetados, o diafragma inicialmente é poupado (BAIONE & AMBIEL, 2010; RUSSMAN, 2007; WANG et al., 2007).

O risco de mortalidade precoce neste tipo de AME está usualmente associado a complicações respiratórias (WANG et al., 2007). Apesar de crianças com AME tipo I apresentarem historicamente uma curta expectativa de vida (menos de 2 anos), graças à melhora dos cuidados clínicos nos últimos anos, tem sido observado um aumento da sobrevivência (OSKOUI et al., 2007).

Observa-se, pois, que a principal terapia utilizada para melhorar e retardar o progresso da AME tipo I são cuidados clínicos relacionados com a atuação da fisioterapia, principalmente a fisioterapia respiratória, haja vista que apresentam dificuldade de tossir e expelir secreções das vias aéreas superiores, devido a fraqueza muscular. Cuidados nutricionais são também de grande relevância em virtude de apresentarem refluxo gastroesofágico e retardo no esvaziamento gástrico (WANG et al., 2007).

Quanto à terapia medicamentosa empregada neste tipo de AME, o ácido valpróico vem se destacando no campo das pesquisas uma vez que esta substância pode induzir aumento nos níveis da SMN, como foi demonstrado em culturas de fibroblastos de pacientes com AME tipo I (SUMMER et al., 2003), fatias de hipocampo (BRICHTA, 2003) e em culturas de motoneurônios de ratos apresentando AME tipo I (RAK et al., 2009). O ácido valpróico tem a habilidade em ativar a transcrição do gene SMN2 que



também é responsável pela síntese da SMN.

Há dois genes que codificam a transcrição da SMN, sendo o gene SMN1 e o gene SMN2. O principal gene responsável pela síntese da SMN é o gene SMN1, porém, o gene SMN2 participa secundariamente. Quando há algum comprometimento no gene SMN1 como é no caso da AME, o gene SMN2 passa a ser fundamental para a manutenção dos níveis de SMN. A quantidade de gene SMN2 transcrito determina a gravidade da AME, ou seja, quanto maior a quantidade de gene SMN2 transcrito, maior será os níveis de SMN e, portanto, menor será o comprometimento clínico da AME. Logo, se um agente farmacológico consegue ativar a transcrição do gene SMN2 significa que este fármaco aumenta a quantidade de SMN, reduzindo assim, a severidade da doença (TSAlet al., 2007).

Shanmugarajan (2007) descreve que a AME tipo II (ou AME crônica) é sintomática por volta dos 6 a 18 meses de vida, mas pode se manifestar mais precocemente. Alguns pacientes assim classificados conseguem sentar sozinhos enquanto outros o fazem somente quando posicionados. Os pacientes com um menor comprometimento muscular conseguem ficar em pé quando apoiados, entretanto, não adquirem a habilidade de andar independentemente. Além disso, esses pacientes podem ter dificuldades para tossir e limpar secreções

provenientes da traquéia, apresentar tremores finos (chamados de miofasciculações) e serem acometidos por escoliose e contraturas musculares ao longo dos anos. A expectativa de vida gira em torno de 10 a 40 anos.

A literatura vigente reporta também, como terapia sintomática de tratamento da AME tipo II as intervenções fisioterápicas e ortopédicas que podem ser feitas para evitar piores consequências sendo: o controle postural, adaptação das atividades diárias, ensino de transferências com cadeira de rodas ou andador, órteses nos membros inferiores assim como, cuidados nutricionais já que apresentam uma mobilidade intestinal reduzida (WANG et al., 2007).

Consoante com a aplicação de fármacos na AME tipo II são candidatas em potencial o ácido valpróico (SUMMER et al., 2003) e o Fenilbutirato (BRAHE et al., 2005), ambas aumentam a transcrição do gene SMN2, além de que, apresentam uma melhor capacidade de penetração no sistema nervoso central (SNC) o que as coloca como substâncias promissoras para o desenvolvimento de novas pesquisas.

No terceiro tipo da AME, também chamada de AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander, os sinais clínicos aparecem após os 18 meses, porém a idade de início varia muito. O aparecimento da doença antes dos 3 anos de idade é classificado como AME tipo



IIIa, enquanto que, após essa idade, é reconhecido como AME tipo IIIb. O que difere as duas é a preservação da capacidade de andar, sendo que os indivíduos com o tipo IIIa são capazes de andar até os 20 anos, enquanto os pacientes do tipo IIIb da mesma idade permanecem com essa habilidade durante a vida toda. Dificuldades de engolir, tossir ou hipoventilação noturna são menos frequentes do que nos pacientes com o tipo II, mas podem ocorrer. Com o passar dos anos, esses indivíduos podem desenvolver escoliose. A principal característica desses pacientes é que eles conseguem andar independentemente, e a expectativa de vida é indefinida (BAIONE & AMBIEL, 2010; RUSSMAN, 2007).

Quanto às modalidades de terapia empregadas na AME tipo III, a literatura descreve os procedimentos fisioterápicos como exercícios para melhorar o equilíbrio postural, fortalecimento de músculos paravertebrais, orientações de atividades da vida diária, além de orientações nutricionais quanto à dieta (RUSSMAN, 2007).

No que tange ao uso de fármacos no tratamento da AME tipo III, estudos demonstram o efeito da administração do ácido valpróico. Em um estudo in vivo a administração de ácido valpróico no bebedouro de camundongos com modelo de AME tipo III, além de elevar os níveis da proteína SMN na medula espinhal,

também induziu melhora na função motora, menor degeneração dos neurônios da medula espinhal e uma melhor inervação da junção neuromuscular quando comparados com os animais controles (TSAI et al., 2008).

A literatura reporta o ácido valpróico como um candidato promissor no tratamento da AME, no entanto, alguns estudos demonstram resultados controversos. Um estudo clínico desenvolvido por Swoboda (2009), em que foi utilizado ácido valpróico no tratamento de 42 pacientes portadores de AME tipo I, II ou III, com idade de 2 a 31 anos, revelou ser de certa forma, inconclusivo devido provavelmente à heterogeneidade da amostra, onde não foi possível observar uma interferência clara da droga no progresso da doença. Os autores enfatizam a necessidade de ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos, a fim de permitirem uma investigação mais apurada da eficácia do ácido valpróico no tratamento da AME

Concernente a AME tipo IV não existe um consenso quanto à idade de início desse tipo de AME. Russman (2007) descreve que ela se desenvolve após os 10 anos de idade, enquanto Wang et al., (2007) relatam que o início da fraqueza ocorre normalmente na segunda ou terceira década de vida. O prejuízo motor é suave e não ocorrem problemas de deglutição ou respiratórios. Esses



indivíduos conseguem andar normalmente e possuem uma expectativa de vida normal (BAIONE & AMBIEL, 2010).

A partir das inferências, verifica-se uma escassez de pesquisas envolvendo pacientes com AME tipo I e intervenção farmacológica, haja vista que o tempo de vida de pacientes portadores da AME tipo I é relativamente curto e somado ao fato da dificuldade e demora de se realizar um diagnóstico. Portanto, quando se estabelece realmente um diagnóstico definitivo o paciente muitas das vezes pode estar na fase terminal. Então, pode ser constatado que há uma grande dificuldade em se conseguir um grupo experimental com uniformidade na evolução da doença. Quanto as principais manifestações clínicas apresentadas por pacientes com AME tipo I a literatura apresenta consenso na descrição da sintomatologia.

No tocante as AME tipo II e tipo III, observa-se que as pesquisas envolvendo o uso de fármacos, em geral, utilizam-os nas formas II e III. Uma possível explicação para este fato é o maior tempo de vida dos pacientes. A descrição da sintomatologia de ambas as formas apresenta consenso entre as referências. Os procedimentos fisioterápicos e orientações nutricionais são bem estabelecidos.

Consoante ao tipo IV, a literatura apresenta algumas controvérsias quanto ao início da sintomatologia. Neste tipo,

por ser quase que assintomático, não foi observado entre as referências o emprego de terapia sintomática como a fisioterapia e orientações nutricionais, bem como o uso de algum fármaco.

Os fármacos mais utilizados no tratamento da AME de acordo com a literatura, foram o ácido valpróico e Fenilbutirato. Ambos os agentes farmacológicos têm o potencial de aumentar a transcrição do gene SMN2, gene que é responsável pela síntese da SMN. Sabe-se, no entanto, que a severidade da sintomatologia da AME está na dependência da quantidade de SMN. Logo, quando há uma alteração genética no gene SMN1 que codifica a proteína SMN, o gene SMN2 assume então, um papel de extrema relevância na síntese de SMN. Quanto maior a quantidade de transcrição do gene SMN2, maior será a quantidade de SMN e menos grave será a AME.

Outras drogas como a hidroxiuréia, indoprofeno, aminoglicosídeos e as guinazonas, também apresentam a capacidade de ativar a transcrição do gene SMN2, porém apresentam uma pobre penetração no SNC o que as coloca em desvantagem como substâncias de escolha para o desenvolvimento de novas pesquisas (BAIONE & AMBIEL, 2010).

## CONCLUSÃO

Frente ao exposto, pode-se inferir que AME é uma doença neurodegenerativa, de herança genética



e recessiva em que se observa o comprometimento do gene SMN1, gene este que é responsável pela síntese da SMN. Quando há lesão dos neurônios na coluna anterior da medula observam-se manifestações como atrofia e fraqueza muscular progressivas, caracterizando a sintomatologia da AME.

De acordo com o início dos sintomas e intensidade dos mesmos é feita a classificação da AME. As principais modalidades de tratamento são as terapias sintomáticas como a fisioterapia e orientações nutricionais. Quanto ao uso de drogas no tratamento da AME, o ácido valpróico de acordo com a literatura, é a substância mais empregada, uma vez que tem alta penetração no SNC. A ação principal do ácido valpróico está em aumentar a transcrição do gene SMN2. Portanto, a terapia medicamentosa tem como principal benefício uma redução na progressão da AME, uma vez que aumenta os níveis da SMN.

No entanto, é necessário que novas pesquisas com homogeneidade nas amostras sejam estabelecidas, para se conseguir delimitar com exatidão o mecanismo de ação de outros agentes em potencial para o tratamento da AME, tratamento este baseado na estabilização ou regressão dos sintomas, e possivelmente na cura desta alteração genética.

## REFERÊNCIAS

ALEXANDER M. Sy, Jagbir Sandhu, and Theodore LENOX. Salmonella enterica Serotype Choleraesuis Infection of the Knee and Femur in a Nonbacteremic Diabetic Patient. Case Reports in Infectious Diseases, vol. 2013, Article ID 506157, 3 pages, 2013.

ALTERTHUM, F.; TRABULSI, L. R. Microbiologia. 5. ed. São Paulo. Atheneu, 2008.

BAMBACE, A. M. J.; BARROS É. J. A.; SANTOS, S. S. F. et al. Eficácia das soluções aquosas de clorexidina para desinfecção de superfícies. Revista Biociências, v.9 (Supl. 2), p.73-81, 2003.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 14 de 28 de fevereiro de 2007, Regulamento Técnico Para Produtos Saneantes com Ação antimicrobiana.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 59 de 17 de dezembro de 2010, Dispõe sobre os procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes e dá outras providências.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 184 de 22 de outubro de 2001, O Registro de Produtos Saneantes Domissanitários e Afins, de Uso Domiciliar, Institucional e Profissional é efetuado levando-se em conta a avaliação e o gerenciamento do risco.

Brasil, 2008. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade ARAUJO, Alexandra Prufer de Q-C.;





RAMOS, Vivianne Galante e CABELLO, Pedro Hernán. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq. Neuro-Psiquiatria*. [online]. 2005, vol.63, n.1, pp. 145-149. ISSN 1678-4227.

BAIONI, Mariana T. C. and AMBIEL, Celia R.. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr. (Rio J.)* [online]. 2010, vol.86, n.4, pp. 261-270. ISSN 0021-7557. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jped/v86n4/a04v86n4.pdf> acesso em 23 set 2015.

BRAHE C, VITALI T, TIZIANO FD, ANGELOZZI C, PINTO AM, BORGIO F, ET AL. Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patients. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:256-9.

BRICHTA L, HOFMANN Y, HAHNEN E, SIEBZEHRUBL FA, RASCHKE H, BLUMCKE I, et al. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2003.

BURGHES AH, BEATTIE CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:597-609.

BURGHES AH. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet*. 1997;61:9-15. Review.

CAMPBELL L, POTTER A, IGNATIUS J, DUBOWITZ V, DAVIES K. Genomic variation and gene conversion in spinal

muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet*. 1997.

CHANG JG, HSIEH-LI HM, JONG YJ, WANG NM, TSAI CH, LI H. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001.

COOVERT DD, LE TT, MCANDREW PE, STRASSWIMMER J, CRAWFORD TO, MENDELL JR, ET AL. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1205-14.

EDUARDO BORBA NEVES, EDDY KRUEGER, MICHELE CAROLINE DOS SANTOS CIÓLA, ANA CLÁUDIA MARTINS SZCZYPIOR COSTIN, CLAUDIANA RENATA CHIARELLO, MARCELO DE OLIVEIRA ROSÁRIO. Terapia Neuromotora Intensiva na Reabilitação da Atrofia Muscular Espinhal: Estudo de Caso. doi: 10.4181/RNC.2014.22.917.9p

FELDKÖTTER M, SCHWARZER V, WIRTH R, WIENKER TF, WIRTH B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time light Cycler PCR: fast and reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002.

LEE H, SHAMY GA, ELKABETZ Y, SCHOFIELD CM, HARRISON NL, PANAGIOTAKOS G, ET AL. Directed differentiation and transplantation of human embryonic stem cell-derived motoneurons. *Stem Cells*. 2007;25:1931-9.

LEFEBVRE S, BÜRGLIN L, REBOULLET S, CLERMONT O, BURLET P, VIOLLET L, ET



- AL. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155-65.
- HEIER CR, GOGLIOTTI RG, DIDONATO CJ. SMN transcript stability: could modulation of messenger RNA degradation provide a novel therapy for spinal muscular atrophy? *J Child Neurol*. 2007;22:1013-8.
- KOLB SJ, BATTLE DJ, DREYFUSS G. Molecular functions of the SMN complex. *J Child Neurol*. 2007;22:990-4.
- OSKOU M, LEVY G, GARLAND CJ, GRAY JM, O'HAGEN J, DE VIVO DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007.
- PERRIER AL, TABAR V, BARBERI T ET AL. Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:12543-12548.
- PRIOR TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol*. 2007;22:952-6. Review.
- RAK K, LECHNER BD, SCHNEIDER C, DREXL H, SENDTNER M, JABLONKA S. Valproic acid blocks excitability in SMA type I mouse motor neurons. *Neurobiol Dis*. 2009.
- RUSSMAN BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007.
- SHANMUGARAJAN S, SWOBODA KJ, IANNACCONe ST, RIES WL, MARIA BL, REDDY SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *J Child Neurol*. 2007.
- SUMNER CJ. Therapeutics development for spinal muscular atrophy. *NeuroRx*. 2006;3:235-45. Review
- SUMNER CJ, HUYNH TN, MARKOWITZ JA, PERHAC JS, HILL B, COOVET DD, ET AL. Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells. *Ann Neurol*. 2003;54:647-54.
- SWOBODA KJ, SCOTT CB, REYNA SP, PRIOR TW, LASALLE B, SORENSON SL, ET AL. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2009;4:5268.
- TABAR V, PANAGIOTAKOS G, GREENBERG ED ET AL. Migration and differentiation of neural precursors derived from human embryonic stem cells in the rat brain. *Nat Biotechnol* 2005; 23:601-606.
- TSAI LK, TSAI MS, TING CH, LI H. Multiple therapeutic effects of valproic acid in spinal muscular atrophy model mice. *J Mol Med*. 2008;86:1243-54.
- TSAI LK, YANG CC, HWU WL, LI H. Valproic acid treatment in six patients with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol*. 2007;14:8-9.
- WANG CH, FINKEL RS, BERTINI ES, SCHROTH M, SIMONDS A, WONG B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007.

**Recebido em: 10/05/2015**

**Revisões Requeridas: 23/10/2015**

**Aceito em: 04/03/2016**

**Publicado em: 21/07/2016**