

# Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects

*Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras*

Mariana T. C. Baioni<sup>1</sup>, Celia R. Ambiel<sup>2</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Relatar as recentes descobertas genéticas e moleculares, juntamente com as perspectivas futuras, para o tratamento da atrofia muscular espinhal, auxiliando, dessa forma, os profissionais da área da saúde a fazerem um rápido diagnóstico e proporcionarem um suporte terapêutico correto e precoce.

**Fontes de dados:** As informações foram coletadas a partir de artigos científicos publicados nas duas últimas décadas, pesquisados nas bases de dados SciELO, PubMed e MEDLINE.

**Síntese dos dados:** A atrofia muscular espinhal é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. É causada por uma deleção homocigótica do gene de sobrevivência do motoneurônio. Essa alteração genética resulta na redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio, levando à degeneração de motoneurônios alfa da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva simétrica. Sabe-se que alguns cuidados básicos referentes à nutrição, respiração e fisioterapia podem ser importantes para retardar o progresso da doença e prolongar a vida dos pacientes. Vários medicamentos estão sendo testados, alguns novos, outros já conhecidos, como o ácido valproico, sendo que a paralisia pode ser estacionada, mas não revertida.

**Conclusões:** A atrofia muscular espinhal é uma desordem de difícil diagnóstico, por ser pouco conhecida, e de tratamento ainda incerto. Os tratamentos farmacológicos e as terapias de suporte existentes ainda não são capazes de recuperar os motoneurônios ou as células musculares que já foram perdidos, mas têm o objetivo de retardar o progresso da doença e melhorar a função muscular residual dos pacientes, bem como oferecer uma melhor qualidade e expectativa de vida.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(4):261-270: Atrofia muscular espinhal, motoneurônio, terapia, gene SMN1, proteína SMN, ácido valproico.*

## Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. É a principal desordem fatal com esse caráter genético depois da fibrose cística (1:6.000), com uma incidência de 1:6.000 a 1:10.000 nascimentos<sup>1</sup>. A frequência de indivíduos portadores (heterozigotos) da doença é de um para cada 40 a 60 indivíduos<sup>2</sup>.

A doença é causada por uma deleção ou mutação homocigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio

## Abstract

**Objective:** To report on recent genetic and molecular discoveries and on future prospects for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA), thereby helping healthcare professionals to make a quick diagnosis and provide appropriate and timely therapeutic support.

**Sources:** Information was collected from scientific articles published in the last 2 decades, retrieved from the databases SciELO, PubMed, and MEDLINE.

**Summary of the findings:** SMA is a neurodegenerative disorder with autosomal recessive genetic heredity. It is caused by a homozygous deletion of the survival motor neuron (SMN<sub>1</sub>) gene. This genetic alteration results in reduced levels of the SMN protein, leading to degeneration of alpha motor neurons of the spinal cord and resulting in muscle weakness and progressive symmetrical proximal paralysis. It is known that basic nutritional and respiratory care and physiotherapy can be important to delaying disease progression and prolonging patients' lives. Several drugs are being tested, some new, others, such as valproic acid, already known; paralysis can be halted, but not reversed.

**Conclusions:** SMA is a difficult to diagnose disorder, because it is little known, and treatment is uncertain. Pharmacological treatments and supportive therapies are not yet able to recover motor neurons or muscle cells that have already been lost, but are aimed at delaying disease progression and improving patients' residual muscle function, as well as offering better quality of life and life expectancy.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(4):261-270: Spinal muscular atrophy, motor neuron, therapy, SMN1 gene, SMN protein, valproic acid.*

(SMN<sub>1</sub>), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN<sub>2</sub>), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença<sup>3</sup>.

Essa alteração genética no gene SMN<sub>1</sub> é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). O gene SMN<sub>2</sub> não compensa completamente a ausência da expressão do SMN<sub>1</sub> porque produz apenas 25% da proteína SMN<sup>4</sup>. A falta da proteína SMN leva à degenera-

1. Especialista, Fisiologia Humana, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR.  
2. Doutora, Biologia Celular. Professora, Fisiologia Humana, UEM, Maringá, PR.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Baioni MT, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):261-270.

Artigo submetido em 26.08.09, aceito em 14.10.09.

doi:10.2223/JPED.1988

ção de motoneurônios alfa ( $\alpha$ ) localizados no corno anterior da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica<sup>2</sup>.

A classificação clínica da AME é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, sendo então dividida em: 1) severa (tipo I, AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffmann); 2) intermediária (tipo II ou AME crônica); 3) branda (tipo III, AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander); e 4) tipo IV (AME adulta)<sup>3</sup>. Outros autores<sup>5-7</sup> classificam a AME em apenas três categorias: severa, intermediária e branda.

A AME é uma desordem de difícil diagnóstico e de tratamento ainda incerto. Seu diagnóstico é dado pela evidência, tanto eletrofisiológica como histológica, de desnervação do músculo<sup>3</sup>. Para confirmar o diagnóstico, é feita atualmente uma análise molecular, que é dada pela detecção da ausência do éxon 7 do gene SMN<sub>1</sub><sup>2</sup>.

Por ser uma doença neurodegenerativa progressiva, o paciente acometido pela AME necessita de vários cuidados especiais, que podem estacionar o progresso da doença e prolongar a vida do mesmo. Assim, este artigo de revisão bibliográfica teve por objetivo descrever o perfil clínico e laboratorial dos pacientes portadores de AME, bem como relatar as recentes descobertas genéticas e moleculares, juntamente com as perspectivas futuras para o tratamento dessa patologia, auxiliando, dessa forma, os profissionais da área da saúde a fazerem um rápido diagnóstico e proporcionar um suporte terapêutico correto e precoce.

## **Desenvolvimento**

### **Classificação da AME**

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

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), pela falta de habilidade de sentar sem apoio e pela curta expectativa de vida (menor que 2 anos)<sup>3</sup>. Crianças assim diagnosticadas têm pouco controle da cabeça, com choro e tosse fracos. Antes de completar 1 ano de idade, não são mais capazes de engolir e se alimentar. 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. O risco de mortalidade precoce está usualmente associado com disfunção bulbar e complicações respiratórias<sup>8</sup>. Apesar de essas crianças 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<sup>9</sup>.

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<sup>3</sup>. Os pacientes melhor desenvolvidos conseguem ficar em pé quando apoiados, entretanto, não adquirem a habilidade de andar independentemente. A fra-

queza bulbar, combinada com dificuldade de engolir, pode levar a baixo ganho de peso em algumas crianças. Além disso, esses pacientes podem ter dificuldades para tossir e limpar secreções provenientes da traqueia, ter tremores finos (chamados de miofasciculações) e ser acometidos por escoliose e contraturas ao longo dos anos<sup>8</sup>. A expectativa de vida gira em torno de 10 a 40 anos<sup>3,8</sup>.

AME tipo III: (também chamada de AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander) aparece após os 18 meses, porém a idade de início varia muito. De acordo com Wirth et al.<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>. 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<sup>3</sup>.

AME tipo IV: não existe um consenso quanto à idade de início desse tipo de AME. Russman<sup>3</sup> descreve que ela se desenvolve após os 10 anos de idade, enquanto Wang et al.<sup>8</sup> relatam que o início da fraqueza ocorre normalmente na segunda ou terceira década de vida ou por volta dos 30 anos. 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<sup>3,8</sup>.

### **Aspectos clínicos da AME**

Como ocorre perda progressiva apenas dos motoneurônios  $\alpha$ , a função prejudicada é apenas a da motricidade, ficando os neurônios sensoriais intactos. Essa perda de função leva à fraqueza e à atrofia simétrica progressiva dos músculos voluntários proximais de pernas, braços e, eventualmente, de músculos do tronco durante o progresso da doença<sup>8</sup>.

Vários aspectos clínicos incomuns são observados na AME. Um deles é o padrão de distribuição da fraqueza muscular, que é mais compatível com uma desordem miopática do que neurogênica<sup>12</sup>. Os músculos proximais estão mais envolvidos que os distais, as pernas são mais afetadas que os braços, e estes são mais acometidos do que face e diafragma<sup>8,12</sup>. Ou seja, não ocorre uma distribuição homogênea da fraqueza e atrofia muscular. Quase sempre, a severidade da fraqueza está relacionada com a idade de início, sendo que a criança com o tipo mais grave da doença (AME tipo I) pode parecer normal ao nascimento, mas no decorrer de poucos meses apresenta fraqueza muscular<sup>8</sup>.

Adicionalmente, o curso clínico da AME para os indivíduos que sobrevivem além da infância mostra que a perda de força muscular é normalmente mais notável no início da doença, e depois a potência muscular residual pode se estabilizar durante meses a anos<sup>12,13</sup>.

**Base genética molecular da AME**

Estudos genéticos revelam que a AME é causada pela ausência do gene SMN<sub>1</sub>, localizado na porção telomérica do cromossomo 5<sup>12,14,15</sup>. Esse gene foi identificado em 1995 por Lefebvre et al.<sup>16</sup>; contém nove éxons que codificam a proteína SMN. Todos os pacientes retêm ao menos uma cópia de um gene muito semelhante a ele, o SMN<sub>2</sub>, que está localizado na parte centromérica desse mesmo cromossomo. A ausência de SMN<sub>1</sub> é causada pela sua deleção ou, então, devido a uma conversão gênica que transforma SMN<sub>1</sub> em SMN<sub>2</sub><sup>7</sup> (Figura 1).

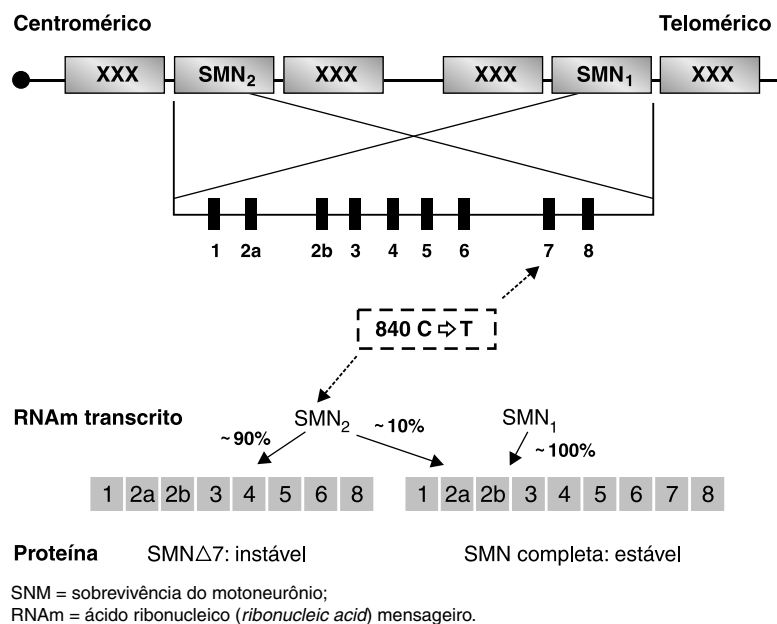
O gene SMN<sub>1</sub> é responsável pela síntese completa da proteína SMN. No entanto, o gene SMN<sub>2</sub> não é capaz de sintetizá-la totalmente, sendo responsável por parte de sua produção. SMN<sub>2</sub> produz 10 a 25% da proteína funcional, enquanto os outros 75% dão origem a uma proteína truncada e instável (SMNΔ7), que é rapidamente degradada (Figura 1)<sup>10,15,17,18</sup>.

Outro ponto importante a ser destacado é o fato de que a quantidade de cópias intactas de SMN<sub>2</sub> é determinante para a severidade da doença. Na Figura 2, está esquematizado o genótipo de indivíduos não-afetados e afetados pela AME, caracterizando os pacientes tipos I, II e III. Está também representada a quantidade de proteína SMN sintetizada, de acordo com cada genótipo. Em consequência do aumento no número de cópias de SMN<sub>2</sub>, é produzida uma quantidade maior da proteína SMN funcional, o que reduz a severidade da doença<sup>5,7,10,19</sup>. Também se pode observar, na mesma figura, o fato de que eventos de conversão gênica são responsáveis pelos fenótipos mais suaves da doença, enquanto os de deleção do gene SMN<sub>1</sub> dão origem às formas mais graves da AME<sup>7,20,21</sup>.

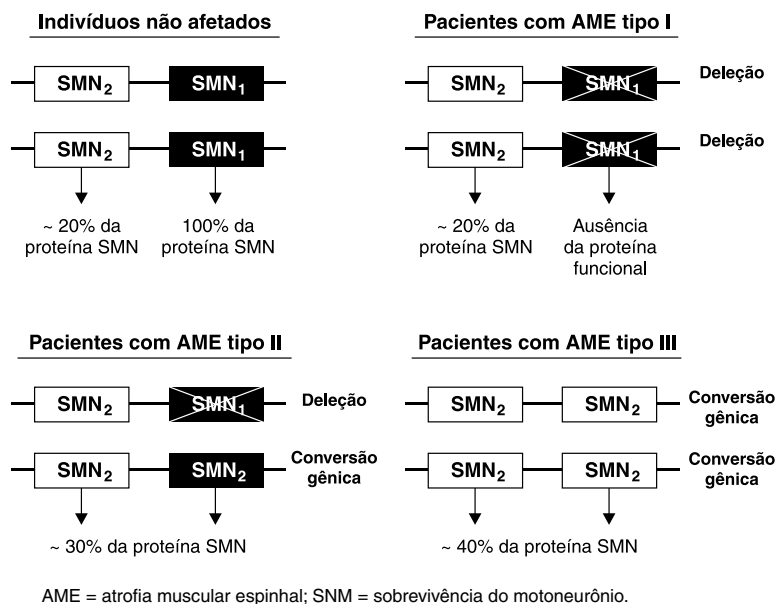
A proteína SMN está amplamente distribuída em todas as células do corpo<sup>18,22</sup>. Está presente tanto no citoplasma quanto no núcleo da célula, sendo que, no núcleo, se une a determinadas estruturas envolvidas com a remoção de sequências não-codificantes (íntrons) do pré-RNAm [ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*) mensageiro]. Adicionalmente, parece que a SMN também tem participação na regulação da transcrição e na expressão de determinados genes<sup>18,10</sup>.

Apesar dos avanços no conhecimento da bioquímica da SMN, não está claro como sua redução em todos os tipos celulares causa especificamente degeneração dos motoneurônios α. Isso levanta a questão da possibilidade de a SMN apresentar uma função adicional restrita a esses neurônios. Nesse contexto, estudos imuno-histoquímicos têm localizado a SMN em dendritos, cones de implantação e axônios de motoneurônios, sugerindo um papel no transporte de RNA ao longo dos axônios<sup>10</sup>. Adicionalmente, tem sido observado que os motoneurônios de camundongos e peixes-zebra SMN-*knockout* mostram falhas em alcançar a placa motora, apresentando axônio com ramificações aberrantes, indicando uma forte evidência de um importante papel da SMN no desenvolvimento morfológico e na migração axonal<sup>23</sup>. Por outro lado, a proteína SMN também é encontrada pós-sinápticamente na junção neuromuscular e dentro das bandas Z do músculo estriado, indicando que a patogênese não envolve exclusivamente o corpo celular do motoneurônio, podendo afetar também a própria fibra muscular<sup>24</sup>.

Casos de indivíduos com ausência completa da proteína SMN, isto é, pacientes com AME e que apresentam também ausência do gene SMN<sub>2</sub>, nunca foram reportados. Isto porque, provavelmente, esse genótipo seja incompatível com a



**Figura 1** - Estrutura do gene SMN no cromossomo 5



**Figura 2** - Genótipo de indivíduos não-afetados e afetados pela AME

vida, podendo a proteína SMN ter um papel essencial durante o desenvolvimento embrionário<sup>19,25,26</sup> ou apresentar uma função moduladora na apoptose neuronal<sup>27</sup>.

**Diagnóstico**

Por ser uma desordem neurológica de baixa incidência, o diagnóstico da AME é difícil. Entretanto, pelo fato da AME evoluir progressivamente, a rapidez em se estabelecer um diagnóstico preciso é imprescindível.

A manifestação de sinais clínicos característicos na criança, como hipotonia, paresia, arreflexia e miofasciculações, devem ser investigados com cautela<sup>1</sup>, uma vez que esses sinais clínicos podem estar presentes em outras neuropatologias (Tabela 1).

Por outro lado, como as doenças neuromusculares são as principais causas de hipotonia na infância<sup>28</sup> e, dentre elas, as que acometem as crianças com maior frequência são a AME e as distrofias<sup>28,29</sup>, a Tabela 2<sup>30</sup> apresenta um resumo dos principais aspectos que as diferenciam. Contudo, é preciso enfatizar que nem sempre todos os aspectos aqui descritos estarão presentes nos pacientes, visto que estes variam de acordo com o estágio da doença em que cada indivíduo se encontra ao ser avaliado.

De uma forma geral, o diagnóstico da AME é dado pela evidência de desnervação muscular, constatada na eletromiografia e na biópsia muscular<sup>3</sup>. Como exame confirmatório, é feita também uma análise molecular, que é dada pela detecção da ausência do éxon 7 do gene SMN<sub>1</sub>, independente de sua classificação clínica<sup>2</sup>.

**Tabela 1** - Causas mais frequentes de hipotonia muscular na infância

Principais causas de aparecimento da hipotonia muscular de acordo com a idade

Ao nascimento

- Doenças neuromusculares
  - Distrofia miotônica congênita
  - Atrofia muscular espinhal tipo I

Outras causas

- Doenças sistêmicas devido à septicemia
- Comprometimento pulmonar
- Patologias intracranianas
- Infecções do sistema nervoso central
- Afecções dos nervos periféricos
- Doença da junção neuromuscular
- Síndrome de Prader-Willi
- Intoxicação por drogas durante a gestação ou parto

Após 6 meses de idade

- Doenças neuromusculares
  - Atrofia muscular espinhal tipos II e III
  - Polineuropatias
  - Miastenia grave infantil
  - Distrofias musculares
  - Miopatias metabólicas

Outras causas

- Cardiopatias congênitas
- Desnutrição
- Raquitismo
- Doenças metabólicas
- Nefropatias
- Pneumopatias

**Tabela 2** - Principais diferenças entre a atrofia muscular espinhal e as distrofias musculares

Aspectos clínicos	Atrofia muscular espinhal	Distrofia muscular
Sintomas	Fraqueza	Fraqueza
Sinais	Atrofia dos músculos, falta de reflexos profundos, miofasciculações, movimentos involuntários rápidos e discretos dos músculos, como tremores	Pseudo-hipertrofia da panturrilha, reflexos profundos podem estar normais, diminuídos ou ausentes, de acordo com o grau de fraqueza muscular
Exames complementares	Enzimas musculares normais ou reduzidas, eletroneuromiografia neurogênica, biópsia muscular com aspecto atrófico	Enzimas musculares muito elevadas, eletroneuromiografia miopática, biópsia muscular com aspecto distrófico
Diagnóstico definitivo	Genético com deleção do gene SMN <sub>1</sub> localizado no cromossomo 5	Genético com deleção do gene da distrofina no cromossomo X ou pela demonstração da ausência ou deficiência da distrofina na biópsia (aqui nos referimos apenas às distrofias de Duchenne e Becker, as mais comuns)
Mecanismo da doença	Degeneração das células nervosas localizadas no corno anterior da medula espinhal	Degeneração das células musculares
Herança genética	Autossômica recessiva (a doença pode se manifestar tanto em meninos quanto em meninas, os pais são ambos portadores e têm risco de 25% em cada gestação de ter filhos com a doença)	Ligada ao cromossomo X (a doença aparece em meninos, as mães são portadoras e têm risco de 50% de ter filhos homens com a doença, sendo o mesmo risco para que suas filhas sejam portadoras)
Tratamento	O principal é a fisioterapia (mais aspectos serão descritos no decorrer do texto)	O principal é a fisioterapia (pode ser utilizado corticoide)
Complicações mais comuns	Problemas respiratórios, escoliose, contraturas	Problemas respiratórios, cardíacos, escoliose e contraturas
Evolução natural da doença	É uma doença progressiva; de acordo com o tipo da AME, a degeneração é mais ou menos rápida	É uma doença progressiva; de acordo com a forma da distrofia (Duchenne, Becker, etc.), a degeneração é mais ou menos rápida

AME = atrofia muscular espinhal; SMN = sobrevivência do motoneurônio.

A creatinofosfoquinase (CPK) pode estar normal ou reduzida em até cinco vezes<sup>1</sup>. A dosagem sérica da CPK pode diferenciar uma doença neurogênica, como é o caso da AME, de doenças miopáticas, como as distrofias, nas quais as lesões musculares fazem com que os níveis da CPK se elevem.

#### Eletromiografia

Através da eletromiografia, pode-se distinguir se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção mioneural ou da fibra muscular<sup>29</sup>.

A AME possui uma evidência eletrofisiológica de desnervação, com averiguação intacta de condução dos nervos motor e sensorial<sup>1,10</sup>. São observados potenciais de fibrilação no repouso em casos de desnervação, seja ela localizada tanto no corno anterior quanto no nervo periférico, bem como são ainda encontrados potenciais de unidade motora de duração e amplitude aumentadas e pode haver redução da velocidade de condução motora nas formas mais precoces da AME<sup>1</sup>.

#### Biópsia muscular

Em pacientes com AME, podem ser encontradas diversas alterações musculares. Algumas alterações histopatológicas são características, como a presença de fibras musculares atroficas, tanto do tipo I quanto do tipo II, hipertrofia de fibras tipo I ou agrupamento de tipo de fibras<sup>1,10</sup>. Entretanto, essas alterações podem também ser encontradas em outros casos de desnervação<sup>31</sup>. Dessa forma, esse tipo de exame não pode ser confirmatório para AME, e sim mais um dado clínico a ser considerado.

Nas formas de evolução mais lenta, a interposição de alterações miopáticas secundárias, como fibras angulares, núcleos centrais, fendas e desarranjo miofibrilar, aumenta com a evolução da doença<sup>32</sup>.

#### Investigação genética

Os estudos de genética molecular são definitivos para o diagnóstico da AME e poderiam até mesmo ser os únicos

realizados. Através de uma investigação genética, detecta-se a ausência completa do éxon 7 do gene SMN<sub>1</sub> (com ou sem deleção do éxon 8)<sup>2,8</sup>. Como o gene SMN<sub>2</sub> não possui esse éxon, sua ausência determina também a nulidade do gene SMN<sub>1</sub>.

Se o paciente com suspeita de ter AME possuir uma cópia do gene SMN<sub>1</sub>, neste caso, deve-se investigar se essa cópia remanescente contém mutações brandas, como mutações pontuais, inserções e deleções, promovendo uma disfunção homocigótica desse gene<sup>8</sup>.

O diagnóstico genético-molecular é mais preciso e menos invasivo que os outros dois exames descritos, porém não está amplamente disponível no Brasil. É enfatizado que a pesquisa de deleção no gene SMN é capaz de dirimir situações de dúvida diagnóstica<sup>1</sup>.

Alternativamente, Kolb et al.<sup>33</sup> desenvolveram uma técnica de medida da própria proteína SMN em células mononucleares (linfócitos e monócitos), obtidas de amostras sanguíneas de pacientes com AME. Como esperado, os níveis da proteína SMN apresentaram-se significativamente reduzidos nos pacientes em relação aos indivíduos controles. Os autores<sup>33</sup> enfatizam que esse ensaio poderá ser usado futuramente no acompanhamento de testes clínicos que buscam aumentar o nível do RNAm e/ou da própria proteína SMN, mas não seria a melhor escolha para o diagnóstico da AME.

## **Tratamento**

Pelo fato de estarmos diante de uma patologia neurodegenerativa progressiva, a AME necessita de vários cuidados especiais, que podem estacionar o progresso da doença e prolongar a vida do indivíduo. Esses cuidados abrangem principalmente a terapia de suporte, já que, infelizmente, ainda não existe tratamento farmacológico para a doença.

### *Terapia de suporte*

Envolve uma equipe multidisciplinar responsável por prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes<sup>24</sup>. Os cuidados abrangem suporte tanto respiratório quanto nutricional, além de cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos, para que a criança não tenha um prejuízo postural.

#### a) Cuidados respiratórios:

Doenças pulmonares são a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com AME tipos I e II e podem ocorrer em uma pequena parte dos pacientes com AME tipo III<sup>8</sup>.

Por causa da gravidade da fraqueza muscular e pelo fato de ficarem sempre deitados ou se levantarem muito pouco, esses pacientes apresentam uma capacidade limitada de tossir e limpar secreções presentes nas vias aéreas inferiores. Em consequência disso, podem ocorrer infecções recorrentes, que exacerbam a fraqueza muscular (principalmente dos músculos respiratórios)<sup>8</sup>, podendo também resultar em atelectasia e colapso pulmonar<sup>24</sup>. Além disso,

essas crianças podem apresentar hipoventilação noturna e subdesenvolvimento dos pulmões e parede torácica<sup>8,24</sup>.

Os cuidados ao paciente incluem um rápido acesso às intervenções clínicas especiais e suporte respiratório quando necessário (incluindo desde ventilação não invasiva até traqueostomia e ventilação mecânica). Técnicas de limpeza das vias aéreas e de mobilização das secreções são muito úteis e incluem fisioterapia pulmonar e drenagem postural. Também deve ter um rápido acesso à antibioticoterapia, além de o paciente fazer parte de uma rotina de imunizações, abrangendo diversas vacinas contra agentes que podem causar infecções pulmonares graves<sup>8,24,34</sup>.

Tanto a atrofia quanto a hipotonia musculares exercem influência direta no comprometimento respiratório e motor de pacientes com AME. Neste contexto, a fisioterapia se destaca dentro da equipe multidisciplinar, atuando na prevenção e no tratamento de deformidades ósseas e nos distúrbios respiratórios, dando sua contribuição na prevenção do progresso dessa doença e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes<sup>13</sup>.

#### b) Cuidados nutricionais:

As crianças com AME podem apresentar vários problemas gastrointestinais, como refluxo gastroesofágico, constipação, distensão abdominal e esvaziamento gástrico retardado<sup>8,24</sup>. O refluxo é um fator determinante de morbimortalidade, pois pode estar associado com aspiração silenciosa, o que pode resultar em pneumonia por aspiração e agravar ainda mais o quadro. Alimentos muito gordurosos devem ser evitados, pois estes atrasam o esvaziamento gástrico e aumentam o risco de ocorrer refluxo<sup>8</sup>.

A constipação, que tem origem multifatorial, pode ocorrer em consequência da motilidade anormal do trato gastrointestinal, ingestão reduzida de alimentos ricos em fibras e de água, além da baixa tonicidade dos músculos da parede abdominal<sup>8,34</sup>. Adicionalmente, a redução dos movimentos intestinais nesses pacientes pode acarretar distensão abdominal<sup>8</sup>.

Os cuidados ao paciente incluem um tratamento farmacológico para o refluxo gastroesofágico, envolvendo neutralizantes para o ácido gástrico e/ou inibidores da secreção gástrica, como os inibidores da bomba de prótons e os bloqueadores da histamina<sup>8</sup>, além dos agentes pró-cinéticos<sup>24</sup>.

A avaliação da alimentação por um nutricionista pode ser realizada. Vale destacar que os pacientes com AME podem ter uma massa gorda aceitável para seu corpo, entretanto podem ser classificados como tendo um peso abaixo do normal, baseado no critério peso/altura, em consequência da sua reduzida massa corporal. Isto poderia levar a uma recomendação dietética inapropriada, o que acarretaria obesidade<sup>8</sup>.

Em casos graves, em que a criança não consegue se alimentar por via enteral, uma suplementação calórica via parenteral deve ser considerada para evitar o catabolismo muscular, principalmente em crianças com estoque reduzido de gordura<sup>8</sup>.

### c) Cuidados ortopédicos:

Os principais problemas decorrentes da limitação da função motora de tronco e membros provocada pela fraqueza muscular incluem a deformidade postural (escoliose), limitação da mobilidade e da execução de atividades diárias, risco aumentado de dor, osteopenia e fraturas<sup>4, 8, 24</sup>. Iannaccone<sup>34</sup> relata que a escoliose é rara antes do primeiro ano, assim, não é normalmente vista em crianças com AME tipo I, mas é comum em pacientes com AME tipo II e menos comum nos indivíduos tipo III. Devido à fraqueza dos músculos paraespinhais, a escoliose progride lentamente e deve ser monitorada com periodicidade<sup>24</sup>.

O paciente com AME do tipo I também apresenta dificuldades relacionadas com a limitação de controle da cabeça, postura e alinhamento. Nos pacientes do tipo II, contraturas, disfunção respiratória e escoliose caracterizam os principais problemas. Já a combinação de fraqueza muscular proximal e prejuízo de equilíbrio nos pacientes com AME tipo III resultam na ocorrência de quedas frequentes e fadiga anormal durante a execução de atividade física<sup>8</sup>.

As intervenções que podem ser feitas para evitar piores consequências são o controle postural, controle de dores e contraturas, adaptação das atividades diárias, mobilidade com cadeira de rodas ou andador, órteses nos membros e terapias que incentivem o desenvolvimento da mobilidade, prolongando a sobrevivência dessas crianças, além de aliviar o peso da doença<sup>8</sup>.

Exercícios regulares, como a natação ou outros esportes adaptados, são importantes para recuperar a auto-estima dessas crianças, introduzi-las num contexto social, além de serem importantes para a manutenção da forma física. Swoboda et al.<sup>13</sup> relatam que a prática de exercícios regulares pode ser benéfica para desenvolver músculos e articulações, aumentar a densidade óssea, melhorar a motilidade intestinal, além de prover uma sensação geral de bem-estar.

Grondard et al.<sup>35</sup> estudaram os benefícios da prática de exercícios regulares em ratos mutantes com AME do tipo II e obtiveram resultados positivos em suas avaliações. Eles notaram que os ratos mutantes que eram forçados a correr em uma roda apresentavam um aumento expressivo do tempo de sobrevivência em relação aos ratos não-treinados, além de observarem uma redução da morte dos motoneurônios medulares. Tais resultados sugerem que a prática regular de exercícios físicos deveria estar associada à terapia farmacológica, para testar a possibilidade de efeitos benéficos cumulativos contra o progresso da doença.

Finalmente, Oskoui & Kaufmann<sup>24</sup> alertam que deveriam ser feitas modificações dentro da casa onde essas crianças moram a fim de garantir sua segurança e permitir sua independência.

### Farmacológico

Infelizmente, nenhum tratamento farmacológico para a AME encontra-se hoje disponível. No entanto, em virtude do progresso no entendimento das bases genéticas e da fisiopatologia da AME, tentativas em potencial para o seu tratamento estão emergindo<sup>36,37</sup>. Algumas drogas que es-

tão sendo testadas no tratamento de pacientes com AME têm como alvo terapêutico o gene SMN<sub>2</sub>. Estratégias que aumentam a transcrição desse gene ou que estabilizam a proteína formada a partir dele parecem promissoras<sup>37,38</sup>. A seguir, estão descritas algumas drogas com essa perspectiva terapêutica.

#### a) Drogas inibidoras da enzima histona desacetilase:

Essa classe de drogas tem sido investigada no tratamento da AME devido a sua habilidade em ativar a transcrição do gene SMN<sub>2</sub>, pois quando a histona encontra-se acetilada (histona desacetilase inibida), os fatores de transcrição passam a ter uma maior acessibilidade a vários genes (dentre eles o SMN<sub>2</sub>), favorecendo a transcrição dos mesmos.

Drogas clinicamente conhecidas, como o ácido valproico, o butirato de sódio e o fenilbutirato são exemplos de compostos que apresentam uma ação inibidora sobre a enzima histona desacetilase. Essa propriedade as tornam candidatas em potencial para o tratamento da AME, principalmente o ácido valproico<sup>17,38,39</sup> e o fenilbutirato<sup>40</sup>, que apresentam uma melhor capacidade de penetração no SNC, aliada ao fato de terem seu perfil farmacocinético e de segurança já descritos.

O ácido valproico é o inibidor da histona desacetilase mais investigado em testes pré-clínicos e clínicos em que é analisada sua eficácia no tratamento da AME<sup>17,38,39</sup>. A eficácia do ácido valproico em induzir aumento nos níveis da proteína SMN foi demonstrada em culturas de fibroblastos de pacientes com AME I<sup>17,39</sup>, fatias de hipocampo<sup>39</sup> e em culturas de motoneurônios<sup>38</sup> de ratos apresentando um modelo de AME I. Nos estudos *in vivo*, a administração de ácido valproico no bebedouro de camundongos com modelo de AME III, além de elevar os níveis da proteína SMN na medula espinhal, também induziu melhora na função motora, com potenciais motores evocados maiores, menor degeneração dos neurônios da medula espinhal e uma melhor inervação da junção neuromuscular quando comparados com os animais SMA controles<sup>41</sup>.

A partir desses estimulantes resultados pré-clínicos, iniciaram-se as investigações clínicas. Os estudos clínicos realizados por Tsai et al.<sup>42</sup> e Wehl et al.<sup>43</sup> com pequeno número de pacientes, não-randomizados e sem placebo-controlados demonstraram uma modesta melhora na força muscular e na função subjetiva. As doses do ácido valproico utilizadas nesses estudos são aquelas preconizadas para o tratamento da epilepsia (15 a 50 mg/kg/dia). Recentemente, foi publicado por Swoboda et al.<sup>44</sup> o primeiro estudo clínico fase II com ácido valproico administrado (15 a 50 mg/kg/dia) a 42 pacientes portadores de AME tipo I, II ou III, com idade de 2 a 31 anos. Os resultados são, de certa forma, inconclusivos, devido provavelmente à heterogeneidade da amostra, onde não foi possível observar uma interferência clara da droga no progresso da doença, além de alguns pacientes apresentarem ganho de peso e depleção de carnitina. Os próprios autores<sup>44</sup> enfatizam a necessidade de ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos, a fim de permitirem uma investigação mais apurada da eficácia do ácido valproico no tratamento da AME.

Por outro lado, um trabalho ainda no prelo da revista *Neurology of Disease*, executado por Rak et al.<sup>38</sup>, mostra que culturas de motoneurônios de camundongos portadores de AME I, tratadas com ácido valproico, também aumentam a expressão da proteína SMN. Porém, inesperadamente, foi constatada uma redução da excitabilidade dos terminais axonais, decorrentes de uma ação inibitória da droga nos canais de  $Ca^{+2}$  voltagem-dependentes e, possivelmente, em outros canais adicionais que contribuem para a excitabilidade dos motoneurônios. A partir desses achados, os autores advertem que o ácido valproico poderia agravar alguns sintomas da doença no paciente com AME.

Outras drogas que estão em fase de estudo pré-clínico e clínico são a hidroxiureia<sup>37,45</sup> e as quinazolonas<sup>37</sup>, que têm a capacidade de ativar a transcrição do gene SMN<sub>2</sub> através de mecanismos que não interferem na atividade da enzima histona desacetilase.

#### b) Drogas estabilizadoras da proteína SMN $\Delta$ 7:

Pertencem a esse grupo, o indoprofeno<sup>46</sup> (anti-inflamatório não-esteroidal) e alguns antibióticos aminoglicosídeos, como a amicacina e a tobramicina<sup>47</sup>. Essas drogas têm a habilidade de aumentar a eficiência do processo de tradução da proteína derivada do gene SMN<sub>2</sub>, resultando em uma proteína mais estável. Infelizmente, tanto o indoprofeno quanto os aminoglicosídeos têm uma pobre penetração no SNC<sup>37</sup>. A síntese de compostos que retêm essa atividade estabilizadora e que sejam capazes de atravessar a barreira hematoencefálica é aguardada com grande expectativa.

### **Perspectivas futuras para o diagnóstico e o tratamento da AME**

Existem ainda várias incógnitas sobre a AME que precisam ser solucionadas. Wang et al.<sup>8</sup> preconizam que, em vista dos avanços terapêuticos recentes, é possível que no futuro a AME possa ser tratada mais eficientemente em pacientes pré-sintomáticos, diagnosticados tão brevemente quanto o início do desenvolvimento da doença, bem como que a interrupção do progresso se inicie antes mesmo de a fraqueza se tornar aparente.

Dados preliminares de estudos eletrofisiológicos que incluem a estimulação de unidades motoras em crianças com AME sugerem que a perda de motoneurônios é mais significativa no período pós-natal para a maioria dos pacientes<sup>13</sup>. Por isso, seria necessário o estabelecimento de exames para diagnóstico neonatal, ou até mesmo para a detecção pré-natal da AME, a fim de se antecipar o acesso a cuidados médicos especiais. Wirth et al.<sup>10</sup> relatam que, em famílias com risco de ter uma criança com AME, poderia ser oferecido um diagnóstico pré-natal através da análise de amostras da vilosidade coriônica (10<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana de gestação) ou do fluido amniótico (14<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semana de gestação).

No Brasil, o Centro de Estudos do Genoma Humano, na Universidade de São Paulo (CEGH-USP), oferece um diagnóstico pré-natal a casais que já tiveram um filho com AME, já que estes correm um risco de 25% em cada gestação de ter outro filho com a mesma doença. Não se deve interpre-

tar um diagnóstico de doença genética positivo como fator determinante para se interromper a gestação, e sim apenas como chave para a introdução de uma terapêutica antes mesmo que o bebê desenvolva sintomas relacionados com a enfermidade.

Assim, também vale comentar que de nada adianta um diagnóstico pré-natal se não houver uma terapêutica adequada, que tenha uma resposta positiva sem provocar efeitos colaterais deletérios tanto para a gestante como para o seu filho. No entanto, isto será possível apenas a partir do momento em que houver um projeto universal para recém-nascidos, infra-estrutura necessária para incluí-los em ensaios clínicos, além da regulamentação ética aprovada para tratamento dessas crianças pré-sintomáticas<sup>24</sup>.

Da mesma forma, a utilização das células-tronco vem sendo estudada como fonte celular promissora para o tratamento de desordens relacionadas com a perda dessas células exclusivas, como é o caso da AME<sup>48</sup>. É importante destacar que existem vários obstáculos que os pesquisadores devem superar a fim de comprovarem a utilização eficaz das células-tronco. Dentre eles, podemos citar: a produção de uma grande quantidade de motoneurônios diferenciados obtidos das células-tronco<sup>49</sup>; a permanência de células parcialmente diferenciadas no sistema nervoso após seu implante; as células têm que ter a capacidade de estender seus axônios e criar sinapses; e, por último, todas elas devem resultar em uma recuperação funcional significativa<sup>24</sup>. Assim, num futuro não tão próximo, as células-tronco poderão ser utilizadas na recuperação de desordens neuromusculares.

Finalmente, substâncias com ação neuroprotetora (como a cardiotrofina-1)<sup>50</sup>, bem como a conversão genética do gene SMN<sub>2</sub> em SMN<sub>1</sub><sup>51</sup>, também são propostas terapêuticas em estudo.

### **Considerações finais**

Tanto o acompanhamento médico quanto os cuidados paliativos são importantes durante toda a vida dos pacientes com AME. Tais cuidados abrangem suporte tanto respiratório quanto nutricional, além de cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos para que a criança não tenha um prejuízo postural. Além destes, também podemos citar tratamentos farmacológicos, que ainda estão em estudo, tanto com drogas novas como drogas já conhecidas.

Não se deve esperar que os tratamentos farmacológicos em estudo possam recuperar os motoneurônios ou as células musculares que já foram perdidas por causa da atrofia. Em vez disso, o objetivo é retardar o progresso da doença e melhorar a função muscular residual dos pacientes com AME. Infelizmente, a paralisia pode ser estacionada, mas não revertida. Entretanto, através dos cuidados médicos e de reabilitação, muitos pacientes com AME podem desfrutar completamente e de forma produtiva suas vidas e frequentemente ter uma expectativa de vida normal.

Finalmente, outro ponto importante a ser ressaltado é que, pelo fato da AME ser uma desordem de origem genética recessiva, o aconselhamento genético é um componente essencial para as famílias desses pacientes. Através do acon-



selhamento genético, os pais, que são portadores da AME, devem ser motivados a terem cautela em planejar futuras gestações, visto que o risco de se ter filhos com a mesma herança genética não se extingue.

## Referências

- Araújo AP, Ramos VG, Cabello PH. *Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal*. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:145-9.
- Prior TW. *Spinal muscular atrophy diagnostics*. J Child Neurol. 2007;22:952-6. Review.
- Russman BS. *Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity*. J Child Neurol. 2007;22:946-51.
- 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;22:967-73.
- Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. *Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy*. Am J Hum Genet. 2002;70:358-68.
- 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;98:9808-13.
- 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;61:40-50.
- 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;22:1027-49.
- Oskoui 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;69:1931-6.
- Wirth B, Brichta L, Hahnen E. *Spinal muscular atrophy: from gene to therapy*. Semin Pediatr Neurol. 2006;13:121-31. Review.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. *Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications*. Arch Neurol. 1995;52:518-23.
- Sumner CJ. *Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy*. J Child Neurol. 2007;22:979-89.
- Swoboda KJ, Kissel JT, Crawford TO, Bromberg MB, Acsadi G, D'Anjou G, et al. *Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy*. J Child Neurol. 2007;22:957-66.
- 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.
- Meldrum C, Scott C, Swoboda KJ. *Spinal muscular atrophy genetic counseling access and genetic knowledge: parents' perspectives*. J Child Neurol. 2007;22:1019-26.
- Lefebvre S, Bürglen 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.
- 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.
- 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.
- Monani UR, Sendtner M, Coovet DD, Parsons DW, Andreassi C, Le TT, et al. *The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in Smn(-/-) mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy*. Hum Mol Genet. 2000;9:333-9.
- Burghes AH. *When is a deletion not a deletion? When it is converted*. Am J Hum Genet. 1997;61:9-15. Review.
- McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. *Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number*. Am J Hum Genet. 1997;60:1411-22.
- Coovet 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.
- McWhorter ML, Monani UR, Burghes AH, Beattie CE. *Knockdown of the survival motor neuron (Smn) protein in zebrafish causes defects in motor axon outgrowth and pathfinding*. J Cell Biol. 2003;162:919-31.
- Oskoui M, Kaufmann P. *Spinal muscular atrophy*. Neurotherapeutics. 2008;5:499-506. Review.
- Kolb SJ, Battle DJ, Dreyfuss G. *Molecular functions of the SMN complex*. J Child Neurol. 2007;22:990-4.
- Beattie CE, Carrel TL, Mcwhorter ML. *Fishing for a mechanism: using zebrafish to understand spinal muscular atrophy*. J Child Neurol. 2007;22:995-1003.
- Kerr DA, Nery JP, Traystman RJ, Chau BN, Hardwick JM. *Survival motor neuron protein modulates neuron-specific apoptosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:13312-17.
- Diz MA, Diz MC. *Hipotonia na infância*. An Prod Acad Doc. 2007;1:184-9.
- Reed UC. *Doenças neuromusculares*. J Pediatr (Rio J). 2002;78 Suppl 1:S89-S103.
- ABRAME – Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal. *Diferenças entre Atrofias e Distrofias*. [http://www.atrofiaespinhal.org/oque\\_atrofia\\_distrofia.php](http://www.atrofiaespinhal.org/oque_atrofia_distrofia.php). Acesso: 12/05/2008.
- Pons R, Andreetta F, Wang CH, Vu TH, Bonilla E, DiMauro S, et al. *Mitochondrial myopathy simulating spinal muscular atrophy*. Pediatr Neurol. 1996;15:153-8.
- Mastaglia FL, Walton JN. *Histological and histochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome)*. J Neurol Sci. 1971;12:15-44.
- Kolb SJ, Gubitza AK, Olszewski RF Jr, Ottinger E, Sumner CJ, Fischbeck KH, et al. *A novel cell immunoassay to measure survival of motor neurons protein in blood cells*. BMC Neurol. 2006;6:6.
- Iannaccone ST. *Modern management of spinal muscular atrophy*. J Child Neurol. 2007;22:974-8.
- Grondard C, Biondi O, Armand AS, Lécolle S, Della Gaspera BD, Pariset C, et al. *Regular exercise prolongs survival in a type 2 spinal muscular atrophy model mouse*. J Neurosci. 2005;25:7615-22.
- Lunke S, El-Osta A. *The emerging role of epigenetic modifications and chromatin remodeling in spinal muscular atrophy*. J Neurochem. 2009;109:1557-69.
- Sumner CJ. *Therapeutics development for spinal muscular atrophy*. NeuroRx. 2006;3:235-45. Review.
- Rak K, Lechner BD, Schneider C, Drexler H, Sendtner M, Jablonka S. *Valproic acid blocks excitability in SMA type I mouse motor neurons*. Neurobiol Dis. 2009;36:477-87.
- Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehnrubl 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;12:2481-9.
- Brahe C, Vitali T, Tiziano FD, Angelozzi C, Pinto AM, Borgo F, et al. *Phenylbutyrate increases SMN gene expression in spinal muscular atrophy patients*. Eur J Hum Genet. 2005;13:256-9.
- 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:e8-9.

43. Wehl CC, Connolly AM, Pestronk A. [Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy](#). *Neurology*. 2006;67:500-1.
44. Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP, Prior TW, LaSalle B, Sorenson SI, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2009;4:e5268.
45. Liang WC, You CY, Chang JG, Chen YC, Chang YF, Wang HY, et al. [The effect of hydroxyurea in spinal muscular atrophy cells and patients](#). *J Neurol Sci*. 2008;268:87-94.
46. Lunn MR, Root DE, Martino AM, Flaherty SP, Kelley BP, Covert DD, et al. [Indoprofen upregulates the survival motor neuron protein through a cyclooxygenase-independent mechanism](#). *Chem Biol*. 2004;11:1489-93.
47. Wolstencroft EC, Mattis V, Bajer AA, Young PJ, Lorson CL. [A non-sequence-specific requirement for SMN protein activity: the role of aminoglycosides in inducing elevated SMN protein levels](#). *Hum Mol Genet*. 2005;14:1199-210.
48. Lee H, Shamy GA, Elkabetz Y, Schofield CM, Harrision NL, Panagiotakos G, et al. [Directed differentiation and transplantation of human embryonic stem cell-derived motoneurons](#). *Stem Cells*. 2007;25:1931-9.
49. Nayak MS, Kim YS, Goldman M, Keirstead HS, Kerr DA. [Cellular therapies in motor neuron diseases](#). *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762:1128-38.
50. Lesbordes JC, Cifuentes-Diaz C, Miroglia A, Joshi V, Bordet T, Kahn A, et al. [Therapeutic benefits of cardiotrophin-1 gene transfer in a mouse model of spinal muscular atrophy](#). *Hum Mol Genet*. 2003;12:1233-9.
51. DiMatteo D, Callahan S, Kmiec EB. [Genetic conversion of an SMN2 gene to SMN1: a novel approach to the treatment of spinal muscular atrophy](#). *Exp Cell Res*. 2008;314:878-86.

Correspondência:  
Celia Regina Ambiel  
Rua Carlos Roberto Seghezzi 668  
CEP 87140-000 - Paçandu, PR  
E-mail: crasilva@uem.br