

## ARTIGO DE REVISÃO

**ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**  
**LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS**

Renan Nogueira Bertazzi<sup>1</sup>, Fernanda Resende Martins<sup>1</sup>, Samir Zacarias Zica Saade<sup>1</sup>, Virgílio Ribeiro Guedes<sup>2</sup>.

**RESUMO**

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma desordem neurodegenerativa dos neurônios motores, invariavelmente progressiva e incapacitante. Sua complexidade e multifatorialidade são determinantes para a dificuldade de tratamentos específicos, embora este cenário tenha mudado nos últimos anos. OBJETIVOS: realizar uma revisão de literatura acerca da ELA, utilizando os agregadores de conteúdo PubMed, BVS e ScieLo. EPIDEMIOLOGIA: A ELA é rara, com predominância de 2:1 em gênero masculino e possui incidência estimada em 1 para 105 habitantes, com prevalência constante. ETIOPATOGENESE: Verificadas alterações genéticas em SOD1, FUS, ANG, proteínaopatias em TDP-43, dentre outras, que associadas a fatores como exotocidade, fatores quimiotáticos de neutrófilos, estresse oxidativo, distúrbios intracelulares do metabolismo do cálcio, lesão mitocondrial, fatores ambientais, infecções e autoimunidade parecem estar implicadas na lesão neuronal. SINTOMATOLOGIA: A entidade progride para perda dos movimentos refinados de preensão, deglutição e fala, acompanhados de miastenia, fasciculações e câimbras, alentecimento motor, e efeitos pseudobulbares com perda do controle do riso/choro, poupando as funções sensitivas, mantendo a propriocepção do doente. TRATAMENTO: somente o riluzol é aprovado para uso específico, porém outras drogas podem ser usadas: anti-inflamatórios, antiapoptose, anticitotóxicos, antioxidantes e mais os inibidores da SOD1. Intervenções cirúrgicas vêm sendo experimentadas, algumas com resultados promissores. O tratamento de suporte deve permear o cuidado com a sialorréia, efeitos pseudobulbares, distúrbios do sono, insuficiência respiratória, fadiga, dor, espasticidade e o laringoespasm. CONCLUSÃO: Nas últimas décadas, em especial, vimos avanços na determinação dos diferentes elementos da patologia, contudo a terapêutica específica continua restrita. A visibilidade midiática foi importante na implementação de novos estudos.

**Palavras-chave:** Esclerose Amiotrófica Lateral, Doença do Neurônio Motor.



ACESSO LIVRE

**Citação:** Bertazzi RN, Martins FR, Saade SZZ, Guedes VR (2017) Esclerose Lateral Amiotrófica. Revista de Patologia do Tocantins, 4(3): 54-65.

**Instituição:** <sup>1</sup>Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil; <sup>2</sup>Docente, Médico Patologista, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

**Autor correspondente:** Renan Nogueira Bertazzi; renan.bertazzi2@gmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 26 de setembro de 2017.

**Direitos Autorais:** © 2017 Bertazzi et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

**ABSTRACT**

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder of motor neurons, invariably progressive and incapacitating. Your complexity and multifactoriality are determinant for the difficulty of specific treatments, although this scenario has changed in recent years. OBJECTIVES: Make a literature review on ALS using the PubMed, BVS and ScieLo. EPIDEMIOLOGY: ALS is a rare condition, with a predominance of 2:1 in men and has an estimated incidence of 1 to 105 inhabitants, with a constant prevalence. ETHIOPATHOGENESIS: The presence of genetic alterations in SOD1, FUS, ANG, TDP-43, and others, have been verified, such as exotoxicity, neutrophil chemotactic factors, oxidative stress, intracellular disorders of calcium metabolism, mitochondrial damage, environmental factors, infections and autoimmunity appear to be implicated in neuronal injury. SYMPTOMATOLOGY: The entity progresses to loss of refined movements of the press, swallowing and speech, accompanied by myasthenia, fasciculations and cramps, motor eningement, and pseudobulbar effects with loss of control of laughter/crying, sparing the sensory functions, preserving the proprioception of the patient. TREATMENT: Only riluzoleis approved for specific use, but other drugs may be used: anti-inflammatories, anti-apoptosis, anti-cytotoxic agents, antioxidants, and SOD1 inhibitors. Surgical interventions have been tried, some with promissory results. The supportive treatment should permeate the care with sialorrhea, pseudobulbar effects, sleep disturbers, respiratory failure, fatigue, pain, spasticity and laryngospasm. CONCLUSION: In the last decades, in particular, we have seen some advances in the determination of the different elements of the pathology, however the specific therapy remains restricted. The media visibility was important in the implementation of new studies.

**Keywords:** Lateral Amyotrophic Sclerosis. Motor Neuron Disease.

## INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada por perda de neurônios motores na medula espinhal, tronco cerebral e córtex motor que reduz drasticamente a expectativa de vida do doente (NAGANSKA; MATYJA, 2011).

O processo degenerativo desta doença tem uma etiologia complexa e multifatorial. As hipóteses atuais sobre os mecanismos patológicos subjacentes desta entidade sugerem que há uma interação complexa entre os vários mecanismos, incluindo fatores genéticos, danos oxidativos, acúmulo de agregados intracelulares, disfunção mitocondrial, defeitos de transporte axonal, patologia das células gliais e excitotoxicidade (LINDEN-JUNIOR et al., 2013).

A etiologia da doença é complexa e multivetorial, mas estudos recentes permeiam sua explicação por fatores como: (1) Genéticos; (2) Exotocidade; (3) Fatores quimiotáxicos de neutrófilos; (4) Estresse oxidativo; (5) Lesão Mitocondrial; (6) Fatores ambientais; (7) Infecções Viróticas e (8) Auto Imunidade (QUADROS et al., 2008)

O diagnóstico da doença baseia-se nos seus sinais clínicos, observando seu acometimento em neurônios motores superiores, inferiores ou de tronco cerebral, devendo-se também diferenciá-la nas suas diversas formas: Esclerose Lateral Primária, Paralisia Bulbar Progressiva e Esclerose Lateral Amiotrófica Fanca. (QUADROS et al., 2008)

Os sintomas clínicos, diferenciados pela sua localização e origem, associados aos exames diagnósticos – em geral: ressonância magnética, eletroneuromiografia e estudos de condução nervosa – são tabulados para gerar um algoritmo diagnóstico que diferencia a doença em suspeita, possível, provável e definida.

O tratamento, infelizmente, consiste em uma única droga específica – o riluzol – embora várias outras drogas sejam utilizadas, tanto experimentalmente como para tratamento sintomático, na terapêutica da ELA. Dentre as classes de drogas podemos citar: (1) Anti-inflamatórios; (2) Antiapoptóticos; (3) Anticitotóxicos; (4) Antioxidantes; (5) Inibidores da enzima superóxido desmutase zinco/cobre dependente (SOD1). (VIEIRA et al., 2015)

O tratamento de suporte é baseado no controle dos principais sintomas, como a sialorreia, os efeitos bulbares sobre a labilidade emocional, os distúrbios do sono, a insuficiência respiratória, dor, fadiga, espasticidade muscular, o laringoespasma e a constipação crônica. (ATATLAND et al., 2015)

O trabalho exposto propõe uma revisão bibliográfica acerca da doença, utilizando como palavras-chave Amyotrophic Lateral Sclerosis, em base de dados PubMed; Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (VBS).

## EPIDEMIOLOGIA

Embora ELA seja considerada uma doença de incidência rara, com pouco mais de 1 caso para 100.000 pessoas/ano, ela representa um grande impacto pessoal e socioeconômico para o indivíduo e para a sociedade. Com exceção de um pequeno foco no Pacífico Ocidental, onde a ELA assumiu uma forma epidêmica, a frequência da patologia

é similar em todo o mundo. Aparentemente, a frequência tem aumentado uniformemente e não parece ter relação com a maior habilidade dos médicos em reconhecer a doença (QUADROS et al., 2013).

Sua frequência é relativamente uniforme em todo o mundo, com uma incidência e prevalência calculadas de 1,5-2,6 / 100,000 / ano e 0,8-8,5 / 100,000, respectivamente. A incidência varia entre 0,31 no Japão e 2,6 na Suécia, por 100.000 pessoas/ano, com exceção de algumas regiões do Pacífico Ocidental, onde esta é maior. A variação nas incidências relatadas tem sido atribuída quer ao pequeno tamanho das populações do estudo, quer às diferenças na verificação dos casos (BETTINI et al., 2011)

Deve-se considerar para efeito de estudos epidemiológicos as três formas de apresentação da doença: ELA esporádica (forma clássica); ELA familiar e ELA do Pacífico Oeste. A ELA familiar tem uma forma de herança autossômica dominante e o quadro clínico é indistinguível da forma esporádica. A ELA do Pacífico Oeste, mais precisamente na Ilha de Guam, 2.400km ao sul do Japão e 2.000 km a leste das Filipinas, a maior das Ilhas Marianas, a ELA apresenta uma prevalência 50 a 100 vezes mais elevada que em outros lugares do globo terrestre. (BOGAERT et al., 2010; QUADROS et al., 2013).

Os estudos de incidência, que têm menor variabilidade, pois só podem ser conduzidos sob condições ideais de documentação da doença, mostram uma variação entre 1,5 e 2,5 casos por 100.000 pessoas por ano. No entanto, a maioria dos estudos epidemiológicos são realizados na América do Norte e na Europa (LINDEN-JUNIOR et al., 2013).

A disparidade nas taxas entre os estudos de incidência e prevalência de ELA pode ser atribuída às diferenças no desenho do estudo ou verdadeiras variações na demografia da população, como idade e geografia, incluindo fatores ambientais e predisposição genética. Estudos em grande escala que usam métodos padronizados de verificação de casos são necessários para avaliar com maior precisão a verdadeira carga global da ELA (CHIÓ et al., 2013)

Em análise dos resultados por gênero, encontramos uma maior prevalência de ELA para homens (5,2/100.000) em relação às mulheres (4,8/100.000). No entanto, esta diferença é muito pequena, com uma relação homem/mulher de 1,08. Vários estudos relataram uma maior prevalência de ELA em homens. Estudos realizados na França, na Itália, no Japão, nos Estados Unidos e na Índia relataram relação masculino/feminino variando de 1,05 a 3,0 (NOONAN et al., 2005; LINDEN-JUNIOR et al., 2013).

Alguns estudos epidemiológicos sugerem uma associação do trabalho agrícola e exposição a pesticidas com algum grau de doença degenerativa dos neurônios motores, embora os resultados sejam conflitantes. Apesar da estabilidade estatística limitada das estimativas de risco, esses resultados parecem indicar que a exposição ocupacional a pesticidas pode ser um fator de risco para a ELA, sugerindo a necessidade de investigar mais aprofundadamente essa hipótese. (BONVICINI et al., 2010; KANG et al., 2014).

Foi relatada que a exposição a pesticidas está associada ao risco de ELA em algumas investigações, mas outras não encontraram essa relação. Uma possível explicação

para essas inconsistências pode ser baixa potência estatística, uma vez que o número de casos disponíveis para estudo é tipicamente limitado no caso de doenças raras como a ELA (KANG et al., 2014).

Na América do Sul há pouca informação disponível sobre a ocorrência de ELA. No Brasil, o maior país sul-americano, até o momento não foi realizado nenhum estudo sobre a frequência de ELA com base em uma população grande e sobre os critérios de El Escorial para Esclerose Lateral Amiotrófica estabelecidos na década de 1990 (LINDEN-JUNIOR et al., 2013).

Apesar da extensa pesquisa neurobiológica, molecular e genética no início do século XXI, a ELA continua a ser uma das doenças neurodegenerativas mais devastadoras devido à falta de estratégias terapêuticas eficazes. O desenvolvimento de estudos epidemiológicos na área pode ser de grande valia para o entendimento sistemático dessa intrigante doença.

## PATOGÊNESE

A ELA é uma doença neurológica progressiva, invariavelmente fatal, resultante da degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, que normalmente se desenvolve durante a sexta ou sétima década de vida e é diagnosticada com base em critérios clínicos padrão. Sua causa subjacente permanece indeterminada. A doença pode ocorrer com maior frequência dentro de certas famílias, muitas vezes em associação com mutações genômicas específicas, enquanto alguns casos esporádicos têm sido associados a toxinas ambientais ou traumatismos (ALFAHAD; AVINDRA, 2013).

Houve identificação de inclusões citoplasmáticas de proteína TDP-43 ubiquitinada na maioria dos casos de ELA e mais da metade dos pacientes com demência frontotemporal, o que despertou um interesse na interposição entre ELA e outras síndromes neurodegenerativas progressivas. (NEUMANN et al., 2006)

A ELA é predominantemente idiopática, contudo os genes envolvidos na doença familiar e potencialmente esporádica estão sendo identificados. Atualmente, verificou-se que as mutações em SOD1 (superóxido dismutase 1), TDP43 (proteína 43 de ligação ao DNA-TAR), FUS, UBQLN, OPTN, VCP e C9orf72 contribuem para a doença em seres humanos. (BOER, DE; EGGAN, 2015).

A maioria dos casos de ELA é esporádica (SALS). Aproximadamente 5-10% dos casos são a forma familiar da doença (FALS), em que 20% têm uma mutação no gene SOD1 e aproximadamente 2-5% têm mutações no gene TARDBP (proteína de ligação a ADN de TAR, TDP-43). Além disso, mutações nesse gene também ocorrem em SALS (QUADROS et al., 2008; BOGAERT et al., 2010).

Outros genes, tais como a fusão em lipossarcoma maligno/translocados em lipossarcoma (FUS/TLS), angiogenina (ANG), a proteína associada à vesícula associada à proteína B (VAPB), a senataxina (SETX), foram identificados em pacientes com ELA. Estas correspondentes mutações genéticas são responsáveis pelas formas de doença ALS1 a ALS8, XALS, ALS/FTD1 e ALS/FTD2 (CALVO et al., 2014).

Em particular, o gene C9orf72 - quadro aberto de leitura 72 do cromossomo 9 - foi definido como a mutação mais comum em SALS e FALS, representando até 6% e até 40% respectivamente, com ou sem demência frontotemporal (FTD). Essa expansão mostra uma percentagem variável de penetrância, que está diretamente correlacionada com a idade do doente. Do ponto de vista molecular, o RNA mensageiro transcrito a partir da expansão do C9orf72 diminui o pool de proteínas de ligação de RNA, desregulando finalmente o metabolismo de ácido ribonucléico (CALVO et al., 2014).

Existe uma correlação direta entre o perfil dos genes mutados em formas esporádicas e familiares, destacando o papel principal do gene C9orf72 nas formas clínicas associadas ao espectro de demência frontotemporal. (SOUZA, DE et al., 2015). Os diferentes genes relacionados às formas familiar e esporádica representam um avanço importante na fisiopatologia da doença e perspectivas terapêuticas genéticas, como a terapia Antisense, que consiste numa forma de terapia gênica, possivelmente útil tratamento de distúrbios genéticos, na qual o RNAm produzido por uma sequência de DNA sabidamente aberrante é inativado, através de oligonucleotídeos (AON) que são pareados ao RNAm e causam hibridização do binômio RNAm/AON, desmantelando-o e causando perda de função. (KOLE et al., 2012; FAROOQI et al., 2014; EVERS et al., 2015)

Os novos dados sugerem que a TDP-43 é uma das três proteínas que processam RNA implicadas na degeneração do neurônio motor. Os pesquisadores encontraram a TDP-43 nos mesmos agregados que a FUS, outra proteína de regulação do RNA, produzida a partir de outro gene vinculado a ELA. O excesso de TDP-43 também alterou a localização da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN) – esta proteína de processamento de RNA é codificada por um gene envolvido na atrofia muscular espinal (AME), outra doença do neurônio motor (QUADROS et al., 2008).

Outros genes candidatos que foram descritos em estudos de associação ao genoma da ELA, como o neurofilamento, a periferina, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), angiogenina e o gene relacionado à hemocromatose (HFE) (CALVO et al., 2014).

Apesar dos amplos dados genéticos e bioquímicos referentes aos seus mecanismos fisiopatológicos, a doença do neurônio motor desenvolve-se sob uma complexa rede de mecanismos não restritos às funções únicas dos neurônios motores alfa, mas que envolvem, de fato, diversas funções de interação da célula glial (SOUZA et al., 2016).

As descobertas genéticas na ELA têm um impacto significativo na decifração dos mecanismos moleculares da degeneração do neurônio motor. A análise cuidadosa da patologia da ELA adicionou peças valiosas ao enigma da doença. A partir desse esforço conjunto, surgiram os principais caminhos patogênicos. Considerando que os estudos envolvendo TDP43, FUS e C9orf72 apontaram para o possível envolvimento da biologia do RNA na sobrevivência de neurônios motores, reorientando a investigação sobre as vias de degradação de proteínas (AJROUD-DRISS; SIDDIQUE, 2015).

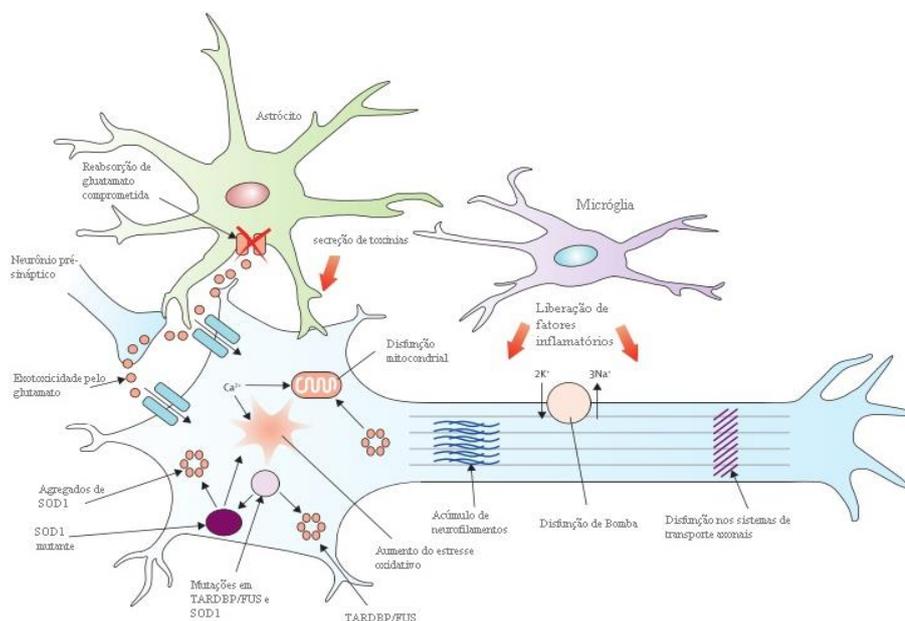
A morte seletiva do neurônio motor, que é a marca registrada desta doença, neurodegenerativa parece estar relacionada a uma série de características intrínsecas desses

neurônios. A maioria dessas características refere-se à entrada de cálcio e ao tratamento desse metal nos neurônios motores, uma vez que as concentrações livres de cálcio intracelular aumentam rapidamente devido a um elevado influxo de  $Ca^{++}$  induzido pelo glutamato em combinação com uma baixa capacidade tampão de  $Ca^{++}$ . O influxo de cálcio elevado é devido à presença de receptores de glutamato (AMPA) permeáveis ao  $Ca^{++}$ , enquanto uma baixa expressão de proteínas de ligação de cálcio explica a baixa capacidade de tamponamento desse íon. Na ausência dessas proteínas, as mitocôndrias desempenham um papel importante para remover o cálcio do citoplasma (BOGAERT et al., 2010).

Embora todas essas características tornem, pelo menos, uma subpopulação de neurônios motores intrinsecamente muito propensos à excitotoxicidade mediada pelo receptor AMPA, essa vulnerabilidade é ainda aumentada pelo processo da doença. Os genes mutados, bem como fatores desconhecidos, não apenas influenciam as características intrínsecas dos neurônios motores, mas também as propriedades dos astrócitos circundantes. Em conclusão, a excitotoxicidade permanece um intrigante caminho fisiopatológico que poderia não só explicar a seletividade da morte do neurônio motor, mas também o papel das células não neuronais circundantes na ELA (BOGAERT et al., 2010; GORDON, 2013; SABERI et al., 2015). De modo geral, os efeitos tóxicos causados pela mutação da SOD1, a inclusão de agregação anormal de proteínas, a desorganização dos filamentos intermediários, a mudança de transporte axonal anterógrada e retrógrada, a ativação microglial, a excitotoxicidade mediada pelo glutamato e as anormalidades na regulação do cálcio intracelular são os principais fatores considerados em sua patogênese.

Na figura 1 temos um esquema de um neurônio e suas diferentes variáveis suscetíveis a erros que estão envolvidos na patogênese da ELA. Já na tabela 1 temos os principais genes implicados, bem como sua função e com qual tipo de doença neurodegenerativa ele se correlaciona.

**Figura 1.** desenho esquemático de um neurônio e suas várias interações com o microambiente, demonstrando celular e molecularmente o processo de degeneração na ELA.



## SINTOMATOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS

Os sintomas clássicos da ELA desenvolvem-se a partir de uma perda progressiva tanto dos neurônios motores superiores (NMS), localizados no córtex cerebral, quanto dos neurônios motores inferiores (NMI), localizados no tronco cerebral e corno anterior da medula espinhal. Contudo, a ELA tem sido atualmente considerada uma doença neurodegenerativa multissistêmica, na qual neurônios motores são afetados, mas não exclusivamente. (KIERNAN et al., 2011; SIMON et al., 2014)

O termo Esclerose Lateral Amiotrófica é reservado para as formas da doença que envolvem tanto NMS quanto NMI. Se houver manifestação apenas em neurônios inferiores, a entidade é chamada de Atrofia Muscular Progressiva (AMP). Nos casos em que somente os neurônios superiores são acometidos, a doença é classificada como Esclerose Lateral Primária (ELP). Ocasionalmente, se a doença estiver restrita a sintomas bulbares é chamada de paralisia bulbar progressiva (PBP). (PICON et al., 2009)

No decorrer da doença, os sintomas costumam ser leves e delicados e passar despercebidos na maioria dos casos. O seu desenrolar se apresenta com fraqueza muscular em mãos, braços, pernas e na musculatura responsável pela fala, deglutição ou respiração (MILLER et al., 2009; ROSENFELD; STRONG, 2015). A fraqueza muscular é um marco inicial muito comum da entidade, ocorrendo em mais de 60% dos pacientes.

Essa miastenia é acompanhada de fasciculações e câimbras musculares, em especial nos músculos da mão e pé, avançando inexoravelmente para fraqueza e paralisia progressivas. Respirações curtas e breves e dificuldade de deglutição são sintomas comuns na evolução da doença. Contudo, nem todos os pacientes apresentam os mesmos padrões de acometimento muscular, porém, quando os músculos auxiliares da respiração são afetados o paciente necessitará de suporte ventilatório permanente (PICON et al., 2009).

Na medida em que a ELA afeta predominantemente os neurônios motores, os sentidos da visão, audição, paladar e olfato estão preservados. Em muitos doentes, a musculatura dos olhos e da bexiga não está envolvida. A doença não prejudica a personalidade, inteligência ou memória do indivíduo afetado. (STROMBERG, 2006)

Como resultado, a degeneração dos neurônios motores inferiores resulta em: (1) câimbras musculares, mesmo antes do aparecimento da fraqueza; (2) atrofia dos músculos acometidos e (3) fraqueza. Já o acometimento dos neurônios motores superiores culmina em: (1) movimentos alentecidos e fracos; (2) perda da coordenação motora, em especial movimentos finos; (3) tônus espástico; (4) aumento dos reflexos tendinosos profundos, muitas vezes com espasmos e mioclônias e (5)

**Tabela 1.** Principais alterações gênicas encontradas nas diversas formas de ELA e seu tipo clínicas.

GENE	Localização cromossômica	Via desregulada	Características clínicas
ANG - angiogenina	14q11.2	Angiogênese	ELA esporádica
APEX1 – endonuclease de reparo de DNA	14q11.2-q12	Stress oxidativo	ELA esporádica
C9orf72 – quadro aberto de leitura 72 do cromossomo 9	9p21.2	Metabolismo de RNA	ELA familiar, ELA esporádica e FTD
CHMP2B – cromatina modificadora da proteína 2B	3q11.2	Trânsito endossomal	ELA familiar, FTD
CNTF – fator ciliar neutrofilico	11q12.2	Inflamação, fatores ativadores de neutrófilos	ELA esporádica
DCTN1 – dinactina 1	2q13	Desregulação do transporte axonal retrógrado de vesículas e organelas	Desordens de neurônios motores inferior
FIG4 – domínio de contenção da proteína SAC	6q21	Tráfico endossomal de vesículas	ELA juvenil de progressão lenta
FUS/TLS – proteína ligante de DNA e RNA	16q12.1-12.2	Regulação transcricional, ligação e transporte de cadeias de RNA	ELA familiar e esporádica
HFE – gene da hemocromatose	6q21.3	Metabolismo do ferro	ELA esporádica
MAPT – proteína <i>TAU</i> associada ao microtúbulo	17q21	Estrutura dos neurofilamentos e alterações na integridade do axônio	ELA síndrome com demência e Parkinson
NEFL, NEFM, NEFH – cadeias de neurofilamentos	8q21; 22q12.1-q13.1	Estrutura dos neurofilamentos e alterações na integridade do axônio	ELA esporádica
PGRN - progranulina	17q21.32	Indução do processo de ubiquitinação, FTD proteína- <i>TAU</i> negativo	ELA esporádica
PON – paraoxonase	7q21.2-q22.1	Falha na desintoxicação por organofosfatos e neurotoxinas	ELA esporádica
PRPH – periferina, filamento intermediário tipo III	12q12-q13	Alterações filamentosas em nervos autonômicos e neurônios sensitivos periféricos	ELA esporádica
SETX – senataxina, helicase envolvida no reparo do DNA e produção de RNA	9q34	Processamento de DNA e RNA	ELA esporádica
SMN – gene de sobrevivência de neurônio motor	5q13.3	Atrofia muscular espinal de surgimento precoce	Doença de neurônios motores inferiores
SOD1 – superóxido desmutase 1 de cobre/zinco	21q22.1	<i>Up-regulation</i> da proteína tirosina quinase; erros de ligação de metais; <i>up-regulation</i> de cininas inflamatórias; formação de agregados intracelulares; disfunção mitocondrial; expressão reduzida de transportadores de glutamato; defeitos na homeostase do cálcio; ativação de apoptose	ELA familiar
SPGII - Spatacsina	15q15.1-21.1	Transporte axonal	ELA juvenil de progressão lenta
TARDBP – proteína <i>TAR</i> de ligação de DNA	1q36.22	Degeneração neuronal, de oligodendritos e astrócitos	ELA familiar e esporádica
VEGF – fator endotelial de crescimento celular	6p12	Angiogênese; permeabilidade vascular	ELA esporádica

perda do controle sobre choro/riso (efeito pseudo-bulbar). Já a degeneração dos neurônios não motores pode produzir: (1) distúrbios executivos; (2) demência frontotemporal; (3) parkinsonismo (acometimento dos gânglios da base) e (4) perda sensorial. (MCCULLAGH et al., 1999; PANDYA et al., 2013)

A Federação Mundial de Neurologia (FMN) utiliza um algoritmo para diagnóstico que utiliza critérios clínicos e em alguns casos critérios eletrofisiológicos para expressar o grau de ELA ao momento do diagnóstico, revisado e validado. (MITCHELL, 2000)

Os termos distintos para classificação diagnóstica revisada de ELA são:

- ELA definida: acometimento dos NMS e NMI, em três regiões;
- ELA provável: acometimento dos NMS e NMI, em duas regiões;
- ELA provável com suporte laboratorial: NMS e NMI envolvendo uma região ou sinais em NMS com evidência eletroneuromiográfica de acometimento em dois ou mais membros;
- ELA possível: Envolvimento de NMS e NMI em uma região apenas;
- ELA suspeita: sinais de acometimento dos NMI apenas ou acometimento dos NMS, apenas.

**TESTES DIAGNÓSTICOS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico é baseado nos sinais progressivos de disfunção dos neurônios superiores e inferiores, associada a exclusão de outras patologias neurológicas com sinais e sintomas semelhantes. Um sinal clínico interessante que pode ser usado como marcador para a patologia é o Sinal da Língua Brilhante.(SOUZA, DE et al., 2014) É importante salientar que não existe teste ou procedimento diagnóstico preciso para confirmar ou excluir a ELA. O cronograma de elucidação diagnóstica inclui testes eletrofisiológicos como a eletromiografia (EMG) e estudo de condução nervosa (ECN). Para possuir valor diagnóstico, as alterações EMG devem ser estabelecidas em três níveis com fasciculação em nível assintomático. Ademais, a velocidade de transmissão neuronal está geralmente diminuída nos portadores de ELA.(CHIEIA et al., 2010)

Outros testes devem ser realizados pra exclusão de outras várias desordens que podem mimetizar a ELA. A ressonância nuclear magnética pode ser utilizada para visualização de acometimento expansivo de medula espinal ou tronco cerebral. Triagens sanguíneas devem ser utilizadas a fim de detectar anormalidades hormonais, endócrinas ou toxicológicas. O exame líquido também deve ser utilizado para estabelecer anormalidades genéticas, (CALVO et al., 2014)

Algumas condições neurológicas devem ser consideradas, em particular, no diagnóstico diferencial de ELA, como: (1) mielopatia cervical; (2) tumores de medula espinal; (3) seringomielia e (4) polineuropatias. No desenvolvimento da doença, sintomas atípicos de ELA podem se manifestar, tais como parestesias e disfunções esfinterianas. Em tais situações, a RNM deve ser realizada para elucidação diagnóstica. O processo diagnóstico deve envolver exames

clínicos seriados para avaliar a progressão da doença, bem como exames de neuroimagem e/ou eletromiográficos repetidos para exclusão de outras desordens estruturais. A tabela 2 especifica os principais diagnósticos diferenciais da ELA e suas respectivas investigações apropriadas.

É relativamente comum uma longa demora para estabelecimento do diagnóstico preciso, particularmente pelo aparecimento insidioso dos sintomas, com tempo médio para diagnóstico de aproximadamente 14 meses (BROOKS, 1994). Apresentações clínicas atípicas, baixo índice de suspeição e interpretação inexata dos achados neurofisiológicos e neuroimagenológicos são causas comuns de diagnóstico incerto. Infelizmente, o atraso diagnóstico pode levar a terapias inapropriadas, demora em iniciar tratamento farmacológico e sintomático e problemas na lida com as demandas psicossociais inerentes da doença. O diagnóstico de ELA é devastador para o portador e para a família, devendo ser conduzido de maneira humana e sensível.

**Tabela 2.** Principais diagnósticos diferenciais na investigação da ELA e seus principais testes elucidativos

Desordens de neurônios motores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia muscular espinal – ensaio de deleção do gene SNM</li> <li>• Atrofia muscular spinobulbar ligada ao X – Doença de Kennedy, aumento de códons CAG em testes DNA de sangue periférico</li> <li>• Poliomielite ou síndrome pós-pólio – histórico, eletromiografia e ECN</li> <li>• Deficiência de hexosaminidase A (doença de Tay-Sachs) – teste enzimático de células brancas</li> </ul>
Desordens dos nervos motores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia motora multifocal – ECN, eletromiografia, anticorpos GM1</li> <li>• Neuropatia desmielinizante inflamatória crônica – ECN, punção lombar</li> <li>• Síndrome da fasciculação benigna – ECN, EMG</li> <li>• Neuromiotonia – anticorpos contra canais voltagem-dependentes de potássio</li> <li>• Paraparesia espástica hereditária – teste para mutação específico</li> <li>• Neuropatia motora hereditária com componentes piramidais</li> <li>• Radiculoplexopatia – ECN, RNM, EMG</li> <li>• Síndrome paraneoplásica – marcadores sorológicos, exames de imagem, biópsia de medula óssea</li> <li>• Intoxicação por metais pesados – triagem urinária e hematológica</li> <li>• Mionerite múltipla – ECN, EMG, sorologias</li> </ul>
Desordens da junção neuromuscular (JNM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miastenia Gravis – anticorpos anti Ach, anticorpos anti MuSK, EMG de fibra única.</li> <li>• Síndrome miastênica de Lambert-Eaton</li> <li>• Seringomielia ou seringobulbia – RNM</li> <li>• Tabes dorsalis (mielopatia sífilítica) – sorologia específica</li> </ul>
Lesões estruturais em córtex neuronal e medula espinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerose múltipla – RNM, triagem para gamopatias</li> <li>• Doença de Lyme – sorologia específica</li> <li>• HIV – sorologia específica</li> </ul>
Miopatias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miosites por corpos de inclusão – EMG, CK, biópsia muscular.</li> <li>• Polimiosite – EMG, CK, biópsia muscular</li> <li>• Dermatomiosite – EMG, CK, biópsia cutâneo muscular</li> </ul>
Endócrinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tireotoxicose – função tireoideana, EMG, biópsia</li> <li>• Hiperparatireoidismo – testes de função específicos</li> <li>• Doença celíaca – testes específicos, biópsia intestinal</li> </ul>

**TRATAMENTO**

**1.Tratamento farmacológico específico**

Apesar dos recentes avanços no entendimento da etiopatologia da doença, bem como no desenvolvimento de novas diretrizes terapêuticas, em especial após a viralização da campanha “The ice bucket challenge”, a doença ainda permanece incurável (EDWARD LOFTIN, 2014).

Existe apenas um agente aprovado pela Food and Drug Administration FDA que comprovadamente alentece a progressão da doença: o riluzol (BOGAERT et al., 2010). Acredita-se que essa droga diminui o dano no neurônio motor por decrescer a liberação de glutamato. Não há evidência de que o riluzol reverta o dano neuronal já instituído, e os pacientes em uso devem ser monitorados para possíveis danos renais, com elevação de aminotransferases, náuseas e vertigens, granulocitopenia e astenia. (BENSIMON et al., 1994; LACOMBLEZ et al., 1996).

Vários ensaios clínicos já foram realizados com diferentes agentes neuroprotetores, tais como: memantina, tamoxifeno, ceftriaxona, creatina, celecoxib, vitamina B-12, oxandrolona, topiramato, indinavir, buspirona e vários outros, sendo que nenhum deles possui recomendação absoluta para tratamento eficaz dos portadores de ELA (PHUKAN; HARDIMAN, 2009).

Dentre os principais grupos farmacológicos que já são usadas ou ainda são aventadas como possíveis terapias para ELA, temos: (1) Anti-inflamatórios; (2) Antiapoptose; (3) Anticitotóxico; (4) Antioxidante; (5) Inibidores da superóxido desmutase 1 (SOD1). A tabela 3 relaciona os principais grupos farmacológicos dos medicamentos utilizados no tratamento da ELA.

**Tabela 3.** principais grupos farmacológicos e seus representantes utilizados no arsenal envolvido na ELA.

Antiinflamatórios	Antiapoptose	Anticitotóxicos	Antioxidantes	Inibidores SOD1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Celecoxib</li> <li>Nimesulida</li> <li>Glatirâmer</li> <li>Interferon β-1-a</li> <li>Talidomida</li> <li>N-Acetil-L-Triptofano</li> <li>Eritropoietina</li> <li>NP001: regulador imune de monócitos e macrófagos</li> <li>Melitina</li> <li>Metilprednisolona lipossomal</li> <li>Withaferin-A: Inibidor de fator nuclear Kappa-β</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pentoxifilina</li> <li>Minociclina</li> <li>Ceftriaxona</li> <li>Inibidor de caspase TCH-346</li> <li>Fenibutirato de sódio</li> <li>Tamoxifeno</li> <li>Desatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riluzol</li> <li>Talampanel</li> <li>Memantina</li> <li>Glutaciona</li> <li>Inibidor de NAALADASE (enzima Dipeptidase Ácida α-Ligada N-Acetilada)</li> <li>Canabinóides</li> <li>Gaciclidina</li> <li>Ácido valpróico</li> <li>Carbonato de lítio</li> <li>Vitamina-D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>N-Acetil-L-cisteína</li> <li>Ácido lipólico</li> <li>Ômega 3</li> <li>Arimoclomol</li> <li>Olesoxima</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edavarona</li> <li>Pirimetamina</li> <li>Guanabenz</li> </ul>

## 2.Terapêutica de manipulação celular

O uso de células tronco, as quais têm potencial para diferenciação em qualquer tipo celular guarda uma grande esperança na determinação de patogênese da doença, uma vez que estas células podem ser isoladas e expandidas em culturas, permitindo sua diferenciação em neurônios e células gliais.(BOER, DE; EGGAN, 2015). O transplante de células tronco per se também tem grande visibilidade investigativa, uma vez que efeitos positivos foram observados em modelos animais. (VERCELLI et al., 2008)

Ensaio para transplante de células tronco em portadores de ELA já foram realizados, para a avaliação da infusão direta destas unidades pluripotentes diretamente em medula espinal era seguro para os doentes, bem como se diminuiria a progressão da degeneração motora. Os resultados são conflitantes. (MAZZINI et al., 2003; SILANI et al., 2010; COVA; SILANI, 2010)

Relatos de casos controversos foram publicados por Rafael et al. em Lima, no Peru. Estes autores suspeitam que a ELA não seja um distúrbio neurodegenerativo, e sim uma desordem neurológica de origem isquêmica no território anterior das artérias ventrais intraparenquimatosas, isquemia ligada à degeneração aterosclerótica. Este grupo vem testando desde 2009 uma técnica cirúrgica que consiste em transplante de omento na face anterior da medula oblonga. Resultados animadores foram encontrados, incluindo pacientes com remissão completa dos sintomas.(RAFAEL, 2010, 2014, 2016; RAFAEL et al., 2013)

## 3.Terapêutica de suporte

Várias são as possibilidades de suporte para o doente portador de ELA, a seguir descrevemos as principais medidas adotadas frente ao problema clínico apresentado.

- Sialorreia: Sintoma que causa embaraço social, podendo evoluir para pneumonia aspirativa, causa mais comum de morte na ELA, depois da falência respiratória per se. Muitos pacientes acabam por usar babadores ou introduzir tecidos em suas bocas para absorver a saliva. A Academia Americana de Neurologia recomenda medidas não farmacológicas, como a aspiração/sucção, bem como medidas farmacológicas, como uso de anticolinérgicos, glicopirrolato e amitriptilina. A aplicação de toxina botulínica tem despontado como nova terapêutica contra sialorreia nesses pacientes, com resultados satisfatórios. Em casos refratários, a radioterapia pode ser proposta. (PORTA et al., 2001; ANDERSEN et al., 2001; RADUNOVIĆ et al., 2007; GORDON, 2013).

- Efeitos pseudo-bulbares: Afeta entre 20-50% dos portadores, especialmente aqueles com a forma bulbar da doença. Esses efeitos incluem choro e riso incontroláveis. Podem ser usados inibidores seletivos da serotonina, antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina-epinifrina. Uma nova combinação de dextrometorfano e sulfato de quinidina mostrou ser eficaz em ensaio randomizado multicêntrico fase 3. (McCULLAGH et al., 1999; BROOKS et al., 2004).

- Distúrbios do sono: A ansiedade e a depressão são condições constantes no portador de ELA. A hipoventilação noturna também perfaz essa dificuldade de descanso, diminuindo o tempo total de sono. Mudança postural e utilização de colchões pneumáticos podem auxiliar o doente. A mirtazapina mostrou-se especialmente eficaz. Outros benzodiazepínicos também podem ser usados, bem como hipnóticos, como o zolpidem. (ALMEIDA et al., 2010)

- **Insuficiência Respiratória:** Pacientes portadores de ELA podem evoluir para insuficiência respiratória franca devido à perda de força e tônus da musculatura diafragmática e intercostal, perfazendo a necessidade de avaliação pulmonar dos portadores da entidade a cada três meses, em especial pela espirometria. (MILLER et al., 2009). Quando o volume expiratório forçado encontra-se abaixo de 50% do esperado, a ventilação não-invasiva deve ser iniciada. (LYALL et al., 2001; LECHTZIN et al., 2002; PINTO et al., 2003; BOURKE et al., 2006; D'OTTAVIANO et al., 2013)
- **Fadiga:** É encontrada entre 50-80% dos portadores e tem etiologia multifatorial, incluindo os distúrbios do sono, queixas noturnas como noctúria e câimbras, estado nutricional, capacidade vital, depressão e uso de medicamentos, inclusive o riluzol. (RAMIREZ et al., 2008; MCELHINEY et al., 2009; COCO, LO; BELLA, LA, 2012). O modafinil apresentou resultados significativamente importantes quando comparado ao placebo na diminuição da fadiga dos portadores de ELA. (RABKIN et al., 2009)
- **Dor:** Sintoma descrito entre 60-70% dos doentes, e geralmente envolve extremidades, pescoço, tronco e costas. Podem ser utilizados anti-inflamatórios, agentes não opiáceos, agentes opiáceos, relaxantes musculares, quinina, gabapentina, esteróides, toxina botulínica e terapia física. (BRETTSCHEIDER et al., 2008; CHIÒ et al., 2012)
- **Espasticidade:** Pode ser um limitador de mobilidade e função para o paciente. Estudos investigando especificamente a espasticidade em portadores de ELA são escassos. As drogas mais utilizadas para este sintoma incluem o baclofeno, tizanidinas, benzodiazepínicos e dantrolene. Hidroterapia, crioterapia, calor e ondas de choque também podem ser utilizados na espasticidade muscular (DRORY et al., 2001; MCCLELLAND et al., 2008)
- **Laringoespasm:** É entendido como a sensação súbita de que o ar não pode entrar nem sair das vias respiratórias, geralmente durando alguns segundos e acompanhado de estridor inspiratório, respirações audíveis e contrações rápidas e forçadas dos músculos adutores laríngeos. Medidas não farmacológicas podem ajudar o doente: mudança para posição ortostática, fixação dos braços para estabilização do tronco, respiração nasal, engolir repetidamente. Benzodiazepínicos podem ser usados como adjuvantes nessa terapêutica. (SPERFELD et al., 2005; KÜHNLEIN et al., 2008; LÓPEZ GÓMEZ et al., 2011)
- **Constipação e urgência urinária:** Sintomas que despontam em até 30% dos doentes, geralmente envolvem trato geniturinário e digestivo. Sua etiologia é multifatorial e está relacionada com a mobilidade reduzida, ingestão de fluidos e sólidos reduzida, uso de medicamentos, fraqueza na musculatura abdominal. O tratamento tem início com implementação de uma dieta rica em fibras, líquidos e sucos laxativos. Estimulantes e laxativos como Senna, Cascara sagrada e bisacodil devem ser usados com ressalva, em doses baixas, evitando-se seu uso crônico. Lactulose e polietilenoglicol podem ser usados como agentes osmóticos. (ROCHA et al., 2005) O aumento da frequência urinária é muito comum nos portadores de ELA. Medidas não farmacológicas incluem: evitar cafeína, álcool e uso de sonda de Foley. Medicamentos anticolinérgicos podem ser utilizados,

como a oxibutinina, tolderodina, darifenacina e soliferacina. (NÜBLING et al., 2014)

## CONCLUSÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica, apesar de sua raridade, implica em grande sacrifício social e econômico, visto sua progressão implacável, levando à incapacitação motora absoluta do portador. A comunidade científica se inebria tamanha complexidade e variabilidade genética associada à doença, utilizando essa enigmática como combustível para novas descobertas.

Na última década, em especial, vimos avanços na determinação dos diferentes elementos da patologia, contudo a terapêutica específica continua restrita a uma única droga, apesar de a terapia de suporte ser particularmente eficaz em ampliar a qualidade de vida do indivíduo portador

Observa-se maior conhecimento da população em geral sobre o tema: tivemos ações midiáticas voltadas para a exposição da doença, acompanhadas de esclarecimento e maior interesse da população em geral por essa doença tanto intrigante, por suas sutilezas e especificidades, quanto assustadora, por sua inevitável incapacitação motora, contudo mantendo as capacidades sensoriais e psíquicas, tornando o portador prisioneiro de seu próprio corpo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AJROUD-DRISS, S.; SIDDIQUE, T. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1852, n. 4, p. 679–684, 2015. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.08.010>>..
2. ALFAHAD, T.; AVINDRA, N. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res*, v. 99, n. 2, p. 180–187, 2013.
3. ALMEIDA, S. R. M.; SILVA, L. B. C.; GUERREIRO, C. A. M.; NUCCI, A. Amyotrophic lateral sclerosis: prospective study on respiratory parameters. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 68, n. 2, p. 258–262, 2010.
4. ANDERSEN, P. M.; GRÖNBERG, H.; FRANZEN, L.; FUNEGÅRD, U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 191, n. 1–2, p. 111–114, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11677000>>.
5. ATATLAND, J.; BAROHON, R.; MCVEY, A.; KATZ, J. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease & Clinical Diagnosis of Sporadic ALS. *Neurol Clin*, v. 57, n. 6, p. 742–768, 2015.
6. BENSIMON, G.; LACOMBLEZ, L.; MEININGER, V. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 330, n. 9, p. 585–591, 1994. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199403033300901>>.
7. BETTINI, M.; GARGIULO-MONACHELLI, G. M.; RODRÍGUEZ, G.; et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis patients in a centre in Buenos Aires. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 69, n. 6, p. 867–870, 2011.

8. BOER, A. S. DE; EGGAN, K. A perspective on stem cell modeling of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Cycle*, v. 14, n. 23, p. 3679–3688, 2015.
9. BOGAERT, E.; D'YDEWALLE, C.; BOSCH, L. VAN DEN. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS & neurological disorders - drug targets*, v. 9, n. 3, p. 297–304, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406181>>.
10. BONVICINI, F.; MARCELLO, N.; MANDRIOLI, J.; PIETRINI, V.; VINCETI, M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, v. 46, n. 3, p. 284–287, 2010. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-25712010000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-25712010000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.
11. BOURKE, S. C.; TOMLINSON, M.; WILLIAMS, T. L.; et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised controlled trial. *Lancet Neurology*, v. 5, n. 2, p. 140–147, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426990>>. Acesso em: 28/2/2017.
12. BRETTSCHEIDER, J.; KURENT, J.; LUDOLPH, A.; MITCHELL, J. D. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. (J. Brettschneider, Ed.) *Cochrane database of systematic reviews Online*, v. 2012, n. 3, p. CD005226, 2008. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646122>>.
13. BROOKS, B. . El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and th. *J. Neurol. Sci*, v. 124 Suppl, n. 800, p. 96–107, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631652>>.
14. BROOKS, B. R.; THISTED, R. A.; APPEL, S. H.; et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology*, v. 63, n. 8, p. 1364–1370, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505150>>.
15. CALVO, A. C.; MANZANO, R.; MENDONÇA, D. M. F.; et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Focus on Disease Progression. *BioMed Research International*, v. 2014, 2014.
16. CHIEIA, M. A.; OLIVEIRA, A. S. B.; SILVA, H. C. A.; GABBAI, A. A. Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 68, n. 6, p. 837–42, 2010.
17. CHIÒ, A.; CANOSA, A.; GALLO, S.; et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based controlled study. *European Journal of Neurology*, v. 19, n. 4, p. 551–555, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972798>>. Acesso em: 28/2/2017.
18. CHIÓ, A.; LOGROSCINO, G.; TRAYNOR, B. J.; et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, v. 41, n. 2, p. 118–130, 2013.
19. COCO, D. LO; BELLA, V. LA. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, v. 19, n. 5, p. 760–763, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233269>>.
20. COVA, L.; SILANI, V. Amyotrophic lateral sclerosis: applications of stem cells - an update. *Stem cells and cloning : advances and applications*, v. 3, p. 145–156, 2010. Dove Press. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198520>>.
21. D'OTTAVIANO, F. G.; LINHARES FILHO, T. A.; ANDRADE, H. M. T. DE; ALVES, P. C. L.; ROCHA, M. S. G. Vídeoescopia da deglutição na esclerose lateral amiotrófica. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 79, n. 3, p. 349–353, 2013.
22. DRORY, V. E.; GOLTSMAN, E.; GOLDMAN REZNIK, J.; MOSEK, A.; KORCZYN, A. D. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 191, n. 1–2, p. 133–137, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11677004>>.
23. EDWARD LOFTIN. Fundraising goes viral: The icebucket challenge and social media. *BBB wise giving alliance*, 2014.
24. EVERS, M. M.; TOONEN, L. J. A.; ROON-MOM, W. M. C. VAN. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29. Jun. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797014>>.
25. FAROOQI, A. A.; UR REHMAN, Z.; MUNTANE, J. Antisense therapeutics in oncology: Current status. *OncoTargets and Therapy*, Nov. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395862>>.
26. FOERSTER, B. R.; FELDMAN, E. L. 25 Years of Neuroimaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nat Rev Neurol.*, v. 9, n. 9, p. 513–524, 2013.
27. FORNAL, F.; LONGONE, P.; CAFARO, L.; et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 105, n. 6, p. 2052–7, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250315>>.
28. GORDON, P. H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis*, v. 4, n. 5, p. 295–310, 2013. JKL International LLC. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124634>>.
29. GROLEZ, G.; MOREAU, C.; DANIEL-BRUNAUD, V.; et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC neurology*, v. 16, n. 1, p. 155, 2016. *BMC Neurology*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567641>> <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5002331>>.
30. ITO, H.; WATE, R.; ZHANG, J.; et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. *Experimental Neurology*, v. 213, n. 2, p. 448–455, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718468>>.

31. KANG, H.; CHA, E. S.; CHOI, G. J.; LEE, W. J. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894358>>. Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: A systematic review. *Journal of Korean Medical Science*, v. 29, n. 12, p. 1610–1617, 2014.
32. KIERNAN, M. C.; VUCIC, S.; CHEAH, B. C.; et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, v. 377, n. 9769, p. 942–955, 2011. Elsevier Ltd. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61156-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7)>.
33. KOLE, R.; KRAINER, A. R.; ALTMAN, S. RNA therapeutics: Beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 11, n. 2, p. 125–140, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262036>>.
34. KÜHNLEIN, P.; GDYNIA, H.-J.; SPERFELD, A.-D.; et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*, v. 4, n. 7, p. 366–374, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560390>>.
35. LACOMBLEZ, L.; BENSIMON, G.; LEIGH, P. N.; GUILLET, P.; MEININGER, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*, v. 347, n. 9013, p. 1425–31, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676624>>.
36. LECHTZIN, N.; WIENER, C. M.; SHADE, D. M.; CLAWSON, L.; DIETTE, G. B. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*, v. 121, n. 2, p. 436–442, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834654>>.
37. LINDEN-JUNIOR, E.; BECKER, J.; SCHESTATSKY, P.; et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre, in Southern Brazil. *Arq neuropsiquiatr*, n. May, p. 959–962, 2013.
38. LÓPEZ GÓMEZ, J. J.; BALLESTEROS POMAR, M. D.; VÁZQUEZ SÁNCHEZ, F.; et al. Efecto del soporte nutricional sobre la supervivencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Nutricion Hospitalaria*, v. 26, n. 3, p. 515–521, 2011.
39. LYALL, R. A.; DONALDSON, N.; FLEMING, T.; et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology*, v. 57, n. 1, p. 153–6, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445650>>.
40. MARTIN, L. J. Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs: the investigational drugs journal*, v. 13, n. 8, p. 568–580, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721828>>.
41. MAZZINI, L.; FAGIOLI, F.; BOCCALETTI, R.; et al. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases, v. 4, n. 3, p. 158–161, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129802>>.
42. MCCLELLAND, S.; BETHOUX, F. A.; BOULIS, N. M.; et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle and Nerve*, v. 37, n. 3, p. 396–398, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894358>>.
43. MCCULLAGH, S.; MOORE, M.; GAWEL, M.; FEINSTEIN, A. Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: An association with prefrontal cognitive dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 169, n. 1–2, p. 43–48, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540006>>.
44. MCELHINEY, M. C.; RABKIN, J. G.; GORDON, P. H.; GOETZ, R.; MITSUMOTO, H. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 80, n. 10, p. 1146–1149, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762902>>.
45. MILLER, R. G.; JACKSON, C. E.; KASARSKIS, E. J.; et al. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*, v. 73, n. 15, p. 1218–1226, 2009. American Academy of Neurology. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822872>>.
46. MITCHELL, J. D. Guidelines in motor neurone disease (MND)/amyotrophic lateral sclerosis (ALS)—from diagnosis to patient care. *Journal of neurology*, v. 247, n. S6, p. 7–12, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714406>>.
47. NAGANSKA, E.; MATYJA, E. Amyotrophic lateral sclerosis - Looking for pathogenesis and effective therapy. *Folia Neuropathologica*, v. 49, n. 1, p. 1–13, 2011.
48. NEUMANN, M.; SAMPATHU, D. M.; KWONG, L. K.; et al. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, v. 314, n. 5796, p. 130–133, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023659>>.
49. NOONAN, C. W.; WHITE, M. C.; THURMAN, D.; WONG, L.-Y. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969–1998. *Neurology*, v. 64, n. 7, p. 1215–1221, 2005.
50. NÜBLING, G. S.; MIE, E.; BAUER, R. M.; et al. Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, v. 15, n. 3–4, p. 174–9, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479577>>.
51. PANDYA, R. S.; ZHU, H.; LI, W.; et al. Therapeutic neuroprotective agents for amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Life Science*, v. 70, n. 24, p. 4729–4745, 2013.
52. PHUKAN, J.; HARDIMAN, O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 17. Feb. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224316>>.
53. PICON, P. D.; GADELHA, M. I. P.; BELTRAME, A. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas habilidade. Esclerose Lateral Amiotrófica. *Revista Neurociencias*, p. 277–291, 2009.
54. PINTO, A.; CARVALHO, M. DE; EVANGELISTA, T.; LOPES, A.; SALES-LUÍS, L. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotrophic lateral sclerosis and*

- other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases, v. 4, n. 1, p. 31–35, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12745616>>.
55. PORTA, M.; GAMBA, M.; BERTACCHI, G.; VAJ, P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 70, n. 4, p. 538–40, 2001. BMJ Group. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11254784>>.
56. QUADROS, A. A. J.; OLIVEIRA, A. S. B.; FERNANDES, É.; et al. Esclerose Lateral Amiotrófica. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA) - Livretos - Informativo, p. 1–48, 2013.
57. QUADROS, A. A. J.; OLIVEIRA, A. S.; NISHIMURA, A. XIX Simpósio Internacional de ELA/DNM. 2008.
58. RABKIN, J. G.; GORDON, P. H.; MCELHINEY, M.; et al. Modafinil treatment of fatigue in patients with ALS: A placebo-controlled study. *Muscle and Nerve*, v. 39, n. 3, p. 297–303, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208404>>.
59. RADUNOVIĆ, A.; MITSUMOTO, H.; LEIGH, P. N. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology*, Oct. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884681>>.
60. RAFAEL, H. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis . A clinical analysis. *Rev Hosp Jua Mex*, v. 77, n. 3, p. 224–227, 2010.
61. RAFAEL, H. Omental transplantation for neurodegenerative diseases. *American journal of neurodegenerative disease*, v. 3, n. 2, p. 50–63, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4162586&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
62. RAFAEL, H. Omental transplantation in a patient with mild ALS. *American journal of neurodegenerative disease*, v. 5, n. 3, p. 153–7, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27508110>> <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4965616>> <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27508110>> <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4965616>>.
63. RAFAEL, H.; DAVID, J. Ó.; VILCA, A. S.; et al. Esclerose Lateral Amiotrófica. Experiência quirúrgica em 13 pacientes. *Acta Med Per* 30(2) 2013, v. 30, n. 2, p. 79–85, 2013.
64. RAMIREZ, C.; PIEMONTE, M. E. P.; CALLEGARO, D.; SILVA, H. C. A. DA. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: frequency and associated factors. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, v. 9, n. 2, p. 75–80, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17924237>>.
65. ROCHA, J. A.; REIS, C.; SIMÕES, F.; FONSECA, J.; MENDES RIBEIRO, J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *Journal of Neurology*, Dec. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362828>>.
66. ROSENFELD, J.; STRONG, M. J. Challenges in the Understanding and Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Motor Neuron Disease. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 2, p. 317–325, 2015.
67. SABERI, S.; SATAUFFER, J.; SCHULTE, D. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurol Clin*, v. 22, n. 2, p. 134–139, 2015.
68. SILANI, V.; CALZAROSSA, C.; COVA, L.; TICOZZI, N. Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: motor neuron protection or replacement? *CNS & neurological disorders drug targets*, v. 9, n. 3, p. 314–324, 2010. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5273&volume=9&issue=3&spage=314>>. Acesso em: 28/2/2017.
69. SIMON, N. G.; TURNER, M. R.; VUCIC, S.; et al. Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, v. 76, n. 5, p. 643–657, 2014.
70. SOUZA, P. V. S. DE; PINTO, W. B. V. DE R.; CHIEIA, M. A. T.; OLIVEIRA, A. S. B. Clinical and genetic basis of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 12, p. 1026–1037, 2015.
71. SOUZA, P. V. S. DE; PINTO, W. B. V. DE R.; OLIVEIRA, A. S. B. Bright tongue sign: a diagnostic marker for amyotrophic lateral sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 72, n. 7, p. 572, 2014.
72. SOUZA, P. V. S. DE; PINTO, W. B. V. DE R.; REZENDE, F. M. F.; OLIVEIRA, A. S. B. Far beyond the motor neuron: the role of glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 74, n. 10, p. 849–854, 2016.
73. SPERFELD, A.-D.; HANEMANN, C. O.; LUDOLPH, A. C.; KASSUBEK, J. Laryngospasm: an underdiagnosed symptom of X-linked spinobulbar muscular atrophy. *Neurology*, 64, 753–754. doi:10.1212/wnl.54.4.753. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728312>>.
74. STROMBERG, S. F. Depression and quality of life issues in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, Sep. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901380>>.
75. SUERO-GARCÍA, C.; MARTÍN-BANDERAS, L.; HOLGADO, M. Á. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, v. 56, n. 2, p. 77–87, 2015. Disponível em: <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2340-98942015000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.
76. VERCELLI, A.; MEREUTA, O. M.; GARBOSSA, D.; et al. Human mesenchymal stem cell transplantation extends survival, improves motor performance and decreases neuroinflammation in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*, v. 31, n. 3, p. 395–405, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586098>>.
77. VIEIRA, F. G.; PING, Q.; MORENO, A. J.; et al. Guanabenz treatment accelerates disease in a mutant SOD1 mouse model of ALS. (T. H. Gillingwater, Ed.) *PLoS ONE*, v. 10, n. 8, p. e0135570, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288094>>. Acesso em: 28/2/2017.
78. ZHAO, Y.; CUDKOWICZ, M. E.; SHEFNER, J. M.; et al. Systemic pharmacokinetics and cerebrospinal fluid uptake of

intravenous ceftriaxone in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 54, n. 10, p. 1180–1187, 2014. SAGE Publications Inc. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771634>>.