



UAAlg FCT

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Esclerose Lateral Amiotrófica

Fisiopatologia e Novas Abordagens Farmacológicas

Sílvia Guerrero Cavaco

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade do Algarve para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Setembro 2016



UAAlg FCT

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Esclerose Lateral Amiotrófica

Fisiopatologia e Novas Abordagens Farmacológicas

Sílvia Guerrero Cavaco

Orientação:

Professor João Pedro Fidalgo Rocha

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve

Setembro 2016

Esclerose Lateral Amiotrófica

Fisiopatologia e Novas Abordagens Farmacológicas

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

A aluna,



(Sílvia Cavaco)

©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Ao professor João Rocha, pela sua disponibilidade e orientação prestada.

Ao neurologista, Dr. Motasem Shamasna, pela partilha de conhecimento.

A todos os professores do curso que contribuíram para a minha formação académica e por todo o conhecimento adquirido.

À minha mãe, o meu maior exemplo de vida. Agradeço todo o amor, confiança e esforço que me proporcionou chegar até este momento.

Aos meus colegas e amigos que me apoiaram ao longo deste período académico.

Resumo

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, rapidamente progressiva, e rara. É caracterizada pela degeneração dos neurónios motores (células do sistema nervoso central que controlam os movimentos voluntários dos músculos) do cérebro, da medula espinal e do tronco cerebral, levando a fraqueza muscular global. As funções sensitivas e cognitivas são preservadas durante todo o curso da doença. Afeta mais de 70 mil pessoas em todo o mundo, com uma incidência de 1-2 casos por 100.000 habitantes e prevalência de 3-8 casos por 100.000 habitantes. Geralmente, afeta indivíduos entre os 40 e 60 anos de idade, mas também pode desenvolver-se em indivíduos mais jovens ou mais velhos.

Em 90% dos casos de ELA, a doença acontece de forma esporádica, e cerca de 10% dos casos de ELA são familiares. A maioria dos autores defende que na base da degeneração dos neurónios motores que ocorre na ELA está uma interação complexa entre fatores genéticos e exógenos.

O mecanismo fisiopatológico da ELA, tal como outras doenças neurodegenerativas, não é único, mas um conjunto de alterações celulares e bioquímicas que acabam por desencadear a degeneração dos neurónios motores.

O diagnóstico de ELA é baseado na história clínica do doente, em estudos eletrofisiológicos, em estudos de neuroimagem, em estudos genéticos e em estudos laboratoriais apropriados.

Atualmente, não existe cura para a ELA e o tratamento passa pelo alívio da sintomatologia associada à doença, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do doente. O Riluzol é o único fármaco aprovado que demonstrou retardar a progressão da doença, em estudos científicos controlados. Tem um moderado efeito no aumento da esperança média de vida, no entanto, não diminui a taxa de mortalidade.

Termos Chave: esclerose lateral amiotrófica, forma esporádica e familiar, mecanismo fisiopatológico, diagnóstico, tratamento.

Abstract

The Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder, rapidly progressive, and rare. It is characterized by the degeneration of motor neurons (cells of the central nervous system that control voluntary muscle movements) of the brain, the spinal cord and the brain stem, leading to muscle weakness. The sensory and cognitive functions are preserved during the whole course of the disease. It affects more than 70,000 people worldwide, with an incidence of 1-2 cases per 100,000 inhabitants and prevalence of 3-8 cases per 100,000 inhabitants. Usually, affects individuals between 40 and 60 years of age, but can also develop in younger or older individuals.

In 90% of cases of ALS, the disease happens so sporadic, and about 10% of cases of ALS are familiar. Most authors support that on the basis of the degeneration of motor neurons that occurs in ALS is a complex interaction between genetic and exogenous factors.

The pathophysiological mechanism of ALS, such as other neurodegenerative diseases, is not only one, but a set of cellular and biochemical changes that end up triggering the degeneration of motor neurons.

The diagnosis of ALS is based on clinical history of the patient, in electrophysiological studies, neuroimaging studies, genetic studies and in appropriate laboratory studies.

Currently, there is no cure for ALS and treatment through the relief of symptoms associated with the disease, with the aim of improving the quality of life of the patient. The Riluzole is the only approved drug that demonstrated slow the progression of the disease, in controlled scientific studies. It has a moderate effect in increasing the average life expectancy, however, does not reduce the mortality rate.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, sporadic and familiar form, pathophysiological mechanism, diagnosis, treatment.

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Quadros	x
Índice de Tabelas	x
Índice de Abreviaturas	xi
Capítulo I – Introdução	1
1. Definição de Esclerose Lateral Amiotrófica	1
2. Dados epidemiológicos	3
2.1. Incidência e Prevalência	3
2.2. Índice de mortalidade	5
3. Fatores de risco	6
3.1. Fatores de risco exógenos	6
3.2. Fatores genéticos	8
4. Fisiopatologia	13
4.1. Stress oxidativo	14
4.2. Excitotoxicidade pelo glutamato	15
4.3. Disfunção mitocondrial	17
4.4. Disfunção axonal	18
4.5. Agregação proteica	19
4.6. Alteração da função dos astrócitos	20
4.7. Alterações neurovasculares	20
4.8. Processos inflamatórios	22
5. Manifestações clínicas	23
Capítulo II – Diagnóstico	26
1. Estudos eletrofisiológicos	27
1.1. Estudos de condução nervosa	27
1.2. Eletromiografia	28

2. Estudos de neuroimagem	29
3. Estudos genéticos	30
4. Estudos laboratoriais	30
5. Diagnóstico diferencial	31
Capítulo III – Estratégias terapêuticas	33
1. Tratamento não farmacológico	33
1.1. Controlo respiratório	33
1.2. Controlo nutricional	34
2. Tratamento farmacológico	35
2.1. Riluzol	37
3. Tratamento sintomático	38
Capítulo IV – Considerações Finais	41
Referências Bibliográficas	42
Anexo	49
Anexo 1.	49
Anexo 2.	50

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Percentagem de casos de ELA esporádica e familiar e percentagem de formas familiares	3
Figura 1.2 – Distribuição das mais importantes causas genéticas de ELA familiar de acordo com a idade de início dos sinais neurológicos e sintomas	9
Figura 1.3 – ELA causada pela interação de várias vias moleculares em neurónios motores e uma interação com as células vizinhas não-neuronais como microglia e astrócitos.....	12
Figura 1.4 – Produção de espécies reativas de oxigénio (ROS)	14
Figura 1.5 – Neurotransmissão glutamatérgica e excitotoxicidade.....	16
Figura 1.6 – Representação esquemática da fisiopatologia da ELA.....	23
Figura 1.7 – As 4 regiões ou níveis do corpo: bulbar; cervical; torácica; lombossacral.....	25
Figura 2.1 – Comparação da EMG normal com a EMG na ELA	28
Figura 2.2 – Sequência de fluidos de recuperação de inversão atenuada em T2 mostra a hiperintensidade do trato corticoespinal num doente com ELA, numa visão coronal	29
Figura 3.1 – Aparelho BiPAP.....	34
Figura 3.2 – Tubo de gastrostomia endoscópica percutânea	35
Figura 3.3 – Estrutura química do Riluzol	37
Figura 3.4 – Mecanismo de ação do Riluzol	38

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 – Países e regiões com estudos de ELA	5
Tabela 1.2 – Mutações na ELA	10
Tabela 2.1 – “Critérios El Escorial revistos” para o diagnóstico de ELA	26
Tabela 2.2 – “Critérios de Awaji” para o diagnóstico de ELA	27
Tabela 2.3 – Diagnóstico diferencial de ELA	31
Tabela 2.4 – Condições neurológicas parecidas com ELA e respectivos exames de diagnóstico	32
Tabela 3.1 – Tratamentos farmacológicos testados na ELA	36
Tabela 3.2 – Tratamentos sintomáticos da ELA	39

Índice de Abreviaturas

AMP – Atrofia muscular progressiva

AMPA – Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

Anti-GM1 – Anticorpo anti-gangliósido 1

Anti-Hu – Anticorpo anti-nuclear neuronal

Anti-Rach – Anticorpo anti-colinesterase

ATP – Trifosfato de adenosina

Bcl-2 – Célula-B de linfoma 2

Bcl-xL – Célula-B de linfoma extra grande

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE – Barreira hematoencefálica

BHM – Barreira hemato-medular

BMAA – β -metilamino-L-alanina

Ca²⁺ – Ião cálcio

CAG – Citocina/Adenina/Guanina

CECs – Células endoteliais circulantes

CGC – Citocina/Guanina/Citocina

Cho – Colina total

CK – Creatina quinase

CNTF – Fator neurotrófico ciliar

Cr – Creatina total

CVF – Capacidade vital forçada

DCTN1 – Proteína dinactina 1

DFT – Demência frontotemporal

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNM – Doença do neurónio motor

EAAT2 – Transportadores de aminoácidos excitatórios

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

ELP – Esclerose lateral primária

EMG – Eletromiografia

ENMG – Eletroneuromiografia

ENUM – Estimativa do número de unidades motoras

EPO – Eritropoietina

ERM – Espectroscopia de ressonância magnética

FAN – Fator antinuclear

FDA – Food and Drug Administration

Fe²⁺ – Ião ferroso

FUS – Proteína fundidade em sarcoma

G-CSF – Fator estimulante de colónias de granulócitos

GDNF – Fator neurotrófico derivado da glia

GEP – Gastrostomia endoscópica percutânea

H₂O – Água

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

IFN-γ – Interferão gama

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IL-6 – Interleucina-6

IL-10 – Interleucina-10

K⁺ – Ião potássio

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MCP-1 – Proteína quimioatratora de monócitos-1

MMPs – Metaloproteinases de matriz

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

Na⁺ – Ião sódio

NAA – N-acetilaspártato

NMDA – N-metil-D-aspártato

NMI – Neurónio motor inferior

NMS – Neurónio motor superior

NO – Óxido nítrico

NOS – Óxido nítrico sintase

O₂^{·-} – Radical livre de oxigénio

Odds ratio – Razão de probabilidades

OH[·] – Radical livre de hidroxilo

ONOO⁻ – Peroxinitrilo

OPTN – Optineurina

P – Fósforo

PBP – Paralisia bulbar progressiva

PIMMI – Pressão inspiratória máxima dos músculos inspiratórios

PPE – Pressão positiva expiratória

PPI – Pressão positiva inspiratória

PTH – Hormona da paratiróide

r-GSF – Fator estimulante de granulócitos humanos recombinantes

rh-IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, proteína recombinante

rh-HFG – Fator de crescimento de hepatócitos humanos recombinantes

RM – Ressonância magnética

RNA – Ácido ribonucleico

RR – Risco relativo

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SOD1 – Superóxido dismutase 1

SpO₂ – Saturação de oxigénio no sangue

TARDP-43 – Proteína de ligação a TAR DNA de 43 quilo-daltons

TCEFU – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TEP – Tomografia por emissão de positrões

TNF- α – Fator de necrose tumoral-alfa

TSH – Hormona estimuladora da tireóide

UBQLN2 – Ubiquilina 2

UPS – Sistema ubiquitina-proteassoma

VCP – Proteína contendo valosina

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

VHS – Velocidade de hemossedimentação

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VLTH – Vírus T-linfotrópicos humanos

VNI – Ventilação não-invasiva

VPP – Ventilação com pressão positiva

VPPIN – Ventilação com pressão positiva intermitente nasal

XIAP – Inibidor de apoptose ligado ao X

Capítulo I – Introdução

O tema desta monografia designa-se “Esclerose Lateral Amiotrófica - Fisiopatologia e Novas Abordagens Farmacológicas” e tem como finalidade apresentar conceitos introdutórios sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica – ELA (em inglês, *Amyotrophic Lateral Sclerosis – ALS*), como os seus dados epidemiológicos, fatores de risco, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, e estratégias terapêuticas. Destina-se a informar a importância dos vários profissionais de saúde, englobados numa equipa multidisciplinar, que desempenha um papel fulcral na prestação de cuidados de saúde e no melhoramento da qualidade de vida do doente com ELA.

O Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Acidentes Vasculares Cerebrais dos Estados Unidos tem apoiado as investigações biomédicas da ELA. Os objetivos destas investigações são encontrar a causa da ELA, compreender os mecanismos implicados no progresso da doença, e desenvolver um tratamento efetivo. Estas investigações incluem modelos animais. ⁽¹⁾

Este trabalho está organizado em quatro capítulos. O primeiro capítulo corresponde à introdução ao tema, onde se abordam vários conceitos inerentes ao mesmo, tais como: a definição da ELA; a incidência, prevalência e índice de mortalidade; os fatores de risco; a fisiopatologia; e as manifestações clínicas. O segundo capítulo refere-se ao diagnóstico da ELA, onde são abordados os estudos eletrofisiológicos (estudos de condução nervosa e eletromiografia); os estudos de neuroimagem; e os estudos genéticos. Neste capítulo salienta-se, ainda, a importância do diagnóstico diferencial, devido à existência de síndromes que se confundem com a ELA. O terceiro capítulo aborda as estratégias terapêuticas atuais utilizadas na ELA, destacando o tratamento não farmacológico e farmacológico. O quarto capítulo consiste nas considerações finais sobre o tema abordado.

1. Definição de Esclerose Lateral Amiotrófica

A ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva que atinge os neurónios motores do córtex cerebral, tronco encefálico e medula espinal. Os neurónios motores (neurónios eferentes) são responsáveis por transmitir o impulso nervoso do sistema nervoso central (SNC) para os músculos voluntários ou esqueléticos*. A ELA é caracterizada pela perda progressiva dos neurónios motores superiores e inferiores do SNC (encéfalo e medula espinal). ^(1,2)

Os neurónios motores superiores são células nervosas localizadas na parte frontal do cérebro (córtex motor) e estendem-se até à extremidade superior da medula espinal

* O músculo esquelético com o tecido conjuntivo associado compreende cerca de 40% do peso corporal e é responsável pela locomoção, expressão facial, postura, movimentos respiratórios e muitos outros movimentos corporais. As suas funções dependem em grande parte do controlo voluntário (ou consciente) pelo sistema nervoso. ⁽²⁾

(pirâmide), e os neurónios motores inferiores estendem-se da medula espinal para todo o tronco e membros, e ambos os neurónios servem como unidades de controlo e de ligação entre o sistema nervoso e os músculos voluntários do corpo. As mensagens dos neurónios motores cerebrais (chamados neurónios motores superiores) são transmitidos aos neurónios motores na medula espinal (chamados neurónios motores inferiores) e daqui a cada músculo em particular. ⁽³⁾ Na ELA, tanto os neurónios motores superiores como os inferiores se degeneram ou morrem e deixam de enviar mensagens aos músculos. Impossibilitados de funcionar, os músculos gradualmente debilitam-se e gastam-se (atrofia) e se contraem momentaneamente e involuntariamente (fasciculações). Eventualmente, perde-se a capacidade cerebral para iniciar e controlar o movimento voluntário. ⁽¹⁾

Na ELA ficam afetados todos os músculos sob controlo voluntário e os doentes perdem a força e a capacidade de mover os seus braços, pernas ou corpo. Quando falham os músculos do diafragma e os da parede torácica, os doentes perdem a capacidade de respirar sem um ventilador ou respirador artificial. A maioria dos indivíduos com ELA morrem de insuficiência respiratória, geralmente entre 3 a 5 anos após o começo dos sintomas. No entanto, por volta de 10% dos doentes com ELA sobrevivem 10 anos ou mais. ⁽¹⁾

Esta doença afeta apenas os neurónios motores, logo não deteriora a função cognitiva, ou seja, a atenção, a memória, a linguagem, e a perceção do indivíduo. Tão pouco afeta a função sensitiva, como os sentidos da visão, olfato, paladar, ouvido ou tacto. Os doentes, geralmente, mantêm o controlo dos músculos dos olhos e das funções da bexiga ou dos intestinos. ⁽¹⁾

A ELA foi primeiramente descrita em 1869 pelo neurologista francês *Jean-Martin Charcot* e a doença ficou muito conhecida nos Estados Unidos quando o jogador de baseball *Lou Gehrig* foi diagnosticado com a doença em 1939. ELA é também conhecida como doença de Charcot, em homenagem à primeira pessoa a descrever a doença, ou doença do neurónio motor (DNM), como é uma das cinco DNMs que afetam os neurónios motores. Existem quatro outras DNMs conhecidas: esclerose lateral primária (ELP), atrofia muscular progressiva (AMP), paralisia bulbar progressiva (PBP) e paralisia pseudobulbar. ⁽³⁾

Esclerose lateral significa cicatrização e endurecimento da porção lateral da medula espinal, causada pela morte dos neurónios motores. *Amiotrófica* refere-se ao enfraquecimento do músculo, devido à morte dos neurónios motores presentes na medula espinal e no tronco encefálico. ⁽⁴⁾

Aproximadamente 90-95% de ELA é classificada como esporádica, e 5-10% é classificada como familiar, baseada na história familiar (figura 1.1). ^(3,5) A maioria das formas familiares são devido a polimorfismos em genes para a superóxido dismutase 1 dependente de cobre e zinco (superoxide dismutase 1 - SOD1), a proteína de ligação a TAR DNA de 43 quilodaltos (TAR DNA-binding protein 43 - TARDBP-43), a ubiquilina 2 (ubiquilin 2 - UBQLN2),

ou uma elevada repetição da sequência “GGGGCC” no gene C9ORF2 do cromossoma 9. Fatores de risco estabelecidos para a ELA esporádica incluem aumento da idade, sexo masculino e tabagismo. Outros possíveis fatores de risco têm sido investigados, mas nenhum tem sido consistentemente associado a ELA esporádica. ⁽⁵⁾ O primeiro aparecimento dos sintomas é geralmente entre as idades de 50 e 65 anos. Os sintomas mais comuns que aparecem em ambos os tipos de ELA são fraqueza muscular e espasmos, causando o comprometimento dos músculos. Nos estágios mais avançados, os doentes com ELA desenvolvem sintomas de dispneia e disfagia. ^(3,5)

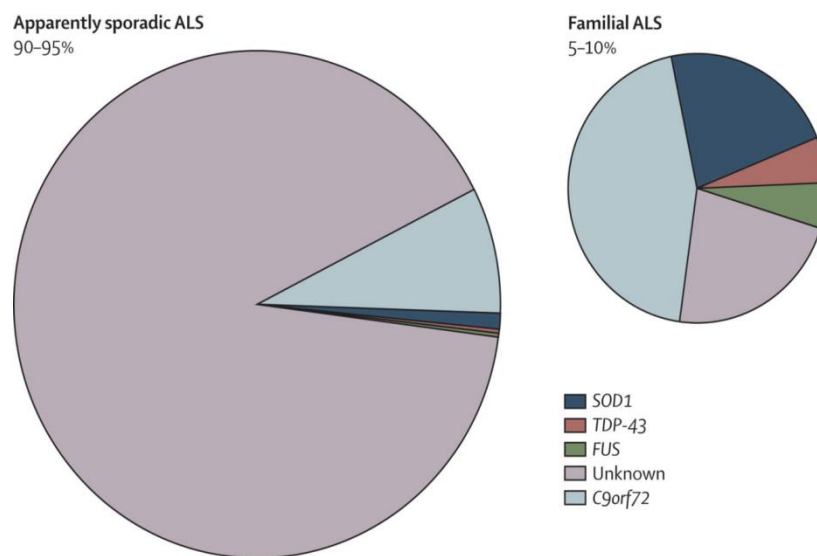


Figura 1.1 - Percentagem de casos de ELA esporádica e familiar e percentagem de formas familiares. Fonte: Turner ⁽⁶⁾

2. Dados epidemiológicos

2.1. Incidência e Prevalência

Apesar de ser uma doença rara, tem-se verificado uma incidência (número de casos novos) crescente da ELA nos últimos anos, fruto da melhor assistência médica à população em geral e da melhor acuidade no diagnóstico por parte dos profissionais de saúde. No entanto, não se pode excluir um aumento real da incidência, que se estima atualmente em 2,2/100.000 habitantes/ano na Europa ⁽⁷⁾, não havendo um valor exato determinado a nível mundial ⁽⁸⁾, contudo pensa-se que a incidência por ano, no mundo, seja de 2 casos por 100.000 habitantes. ⁽⁹⁾

Existem algumas regiões no mundo que chamam a atenção quanto à taxa de incidência por ser mais elevada, como na ilha de Guam na Nova Guiné Ocidental, e na Península de Kii no Japão (3,9/100.000 habitantes) ^(9,10), e menor na China (0,3/100.000 habitantes). ⁽¹⁰⁾ Acredita-se que o aumento da incidência de ELA nestas regiões seja devido a fatores

ambientais, especificamente um neurotóxico aminoácido não proteico, β -metilamino-L-alanina (β -Methylamino-L-alanine - BMAA), presente nas sementes da *Cycas micronesica* (espécie de cicadófito do género *Cycas* da família *Cycadaceae*), produzido por uma cianobactéria simbiótica nas raízes da cicadófito que são comumente encontradas nessas regiões. Esta elevada incidência deve-se à ingestão de alimentos locais contaminados com cianobactérias. ⁽¹¹⁾

Outros fatores chamam a atenção, como a exposição ao choque elétrico severo, atividade física extenuante, soldados que serviram na primeira Guerra do Golfo, e jogadores de futebol profissional. ^(5,12,13)

Os veteranos da guerra do Golfo apresentaram risco relativo (RR) de morrer de ELA 1,5 vezes maior do que os homens que não serviram. O aumento de mortalidade da ELA entre os homens que serviram o exército foi de RR= 1,54, a marinha de RR= 1,87, a força aérea de RR= 1,54 e a guarda costeira de RR= 2,2. Não foi encontrado aumento no risco nos homens que serviram o corpo de fuzileiros navais, embora houvesse somente 13.670 homens neste grupo. Os números mostraram que dos 281.874 homens que serviram as forças armadas dos EUA, 217 morreram de ELA, comparado a 63 dos 126.414 que não serviram. ^(12,14)

Num estudo de coorte de jogadores de futebol profissional italiano, verificou-se um grave aumento da incidência de ELA (18 casos em 7000 jogadores). Este estudo mostrou uma correlação entre as lesões na cabeça em jogadores de futebol e um risco aumentado de ELA (razão de possibilidades (*odds ratio*) =3,2). ⁽¹⁵⁾ Pensa-se que a ELA esteja relacionada com o exercício físico pesado, ao trauma em cabecear a bola ou à repetição dos traumas envolvendo os membros inferiores. ⁽¹³⁾

Na América do Norte são diagnosticados 5000 novos casos de ELA a cada ano, correspondendo, a 13 novos casos por dia, incidência de 2/ 100.000 habitantes. A média de sobrevida é por volta de 3 anos após o diagnóstico, e 20% vivem 5 anos ou mais, e até 10% sobrevivem mais de 10 anos. ⁽⁹⁾ Sejvar *et al.* (2005) sugeriram um maior risco para ELA em brancos quando comparados aos brancos latino-americanos e afro-americanos. ⁽¹⁶⁾

Estudos realizados na Noruega mostraram uma taxa de incidência média anual entre 1978 e 1988 de 1,60/100.000 habitantes, sendo maior em homens na faixa etária de 61 a 65 anos. ⁽¹⁰⁾

A ELA afeta geralmente mais homens do que mulheres (razão masculino:feminino = 1,5:1), embora estudos mais recentes mostram que ambos os géneros estão sendo afetados de forma semelhante. Este recente facto está relacionado com mudanças do estilo de vida, fazendo com que as mulheres sejam expostas a potenciais tóxicos, associados historicamente com os homens, como o fumo de tabaco e outras exposições ocupacionais. ⁽⁹⁾

A idade média de início da ELA varia de 50 a 65 anos com idade mediana de início de 64 anos de idade. Apenas 5% dos casos têm um início abaixo dos 30 anos de idade. A

incidência de ELA é mais pronunciada em indivíduos de 80 anos ou mais (10,2/100.000 em homens; 6,1/100.000 em mulheres).^(7,17)

No mundo, a prevalência da ELA tem vindo a aumentar, devido aos melhores cuidados de saúde disponíveis, em especial os suportes ventilatório e alimentar, para além dos cuidados médicos em geral.⁽¹⁸⁾ Contudo, continua baixa, de cerca de 3-8 casos por 100.000 habitantes, decorrente da curta sobrevida dos doentes.^(9,18)

Na tabela 1.1 encontram-se a incidência e prevalência da ELA por 100.000 habitantes, em alguns países e regiões do mundo.⁽⁸⁾ Nos anexos 1 e 2 encontram-se, respetivamente, a taxa de incidência bruta de ELA e a taxa de prevalência bruta de ELA, para vários países dos continentes europeu, americano e asiático.⁽¹⁹⁾

Tabela 1.1 - Países e regiões com estudos de ELA. Fonte: *Batista Pereira*⁽⁹⁾

Países/Regiões	Incidência (por 100 000 habitantes)	Prevalência (por 100 000 habitantes)	Ano de Publicação
Guam	3,9		2004
Líbia	3,4		2005
Austrália	2,9		2005
Irlanda	2,8	4,7	1999
Japão *	2,5	11,31 * Wakayama	2005
Finlândia	2,4		2006
EUA *	2,0	3 - 8	2004
Canadá *	2,0	6,7	2005
Estónia	1,9		2006
Noruega	1,9		2005
Inglaterra	1,7		2001
Itália *	1,7	4,03	2005
Brasil	1,5		1998
França *	1,5		2000
Grécia	1,3		2005
Polónia	0,8		2005
Chile	0,5		2005
México	0,4		2005
China	0,3		2006

* Média da incidência dos trabalhos realizados no país.

2.2. Índice de Mortalidade

O índice de mortalidade mundial da ELA ainda não está bem definido, no entanto, pode-se destacar os principais dados encontrados na literatura.⁽⁸⁾

As taxas totais de mortalidade nos EUA aumentaram de 1,25 para 1,82/100.000 habitantes, entre 1969 e 1998, representando um aumento de 46% durante um período de trinta anos. Durante este período de tempo, as taxas entre as mulheres aumentaram 60% e as dos homens aumentaram 35%. As taxas de mortalidade entre afro-americanos e

brancos latino-americanos foi aproximadamente 50% mais baixas do que as taxas em brancos. ^(8,16)

Na França, entre 1968 e 1982, as taxas de mortalidade eram 1,45/100.000 para homens e 0,90/100.000 para mulheres. Entre 1968 e 1971, a taxa de mortalidade era 1,11 para homens e 0,63 para mulheres. Num período posterior, entre 1979 e 1982, houve um aumento desta taxa passando a ser 1,92 para os homens e 1,12 para as mulheres. Atualmente, observa-se um aumento similar em ambos os sexos. ^(9,10)

Na Noruega, a mortalidade aumentou entre doentes acima de 60 anos de idade, com um pico na faixa etária entre 80 e 84 anos, entre 1978 a 1988. Este aumento foi maior nas mulheres do que nos homens. ^(9,10) Embora o aumento da mortalidade por ELA seja restrito à população com 65 anos ou mais, isto não pode ser explicado somente por um aumento da idade da população em geral, mas também pela presença de outros fatores de risco. ⁽¹⁰⁾

3. Fatores de risco

Existem inúmeros dados que apontam para a existência de fatores exógenos e endógenos relacionados com o início da doença e aumento da incidência de ELA em determinados grupos populacionais. ^(4,6)

Os fatores de risco exógenos que vêm sendo descobertos são em número cada vez maior, porém poucos têm demonstrado uma correlação forte para a gênese da doença. Por outro lado, os fatores de risco endógenos ou genéticos, que estão a ser cada vez mais explorados, têm ganho cada vez mais importância na origem da ELA. ^(4,6)

Apesar dos resultados de estudos serem promissores, ainda não se sabe o verdadeiro mecanismo fisiopatológico desta doença que é progressiva e fatal. ⁽⁶⁾

3.1. Fatores de risco exógenos

Existem estudos epidemiológicos que sugerem que os doentes com ELA esporádica podem ter sido expostos a toxinas ambientais. ⁽²⁰⁾ A exposição a fumos/fibras, atividade física, metais pesados, produtos químicos agrícolas, radiação/campos eletromagnéticos e o tipo de dieta foram estudados por se pensar estar associado ao risco de desenvolver ELA. ^(20,21) Seguidamente, será discutido o papel de cada um desses fatores de risco relativamente ao aumento de incidência de ELA.

Fumar

O fumo do cigarro foi associado ao aumento da probabilidade de desenvolver ELA por stress oxidativo, inflamação e neutotoxicidade provocado por metais pesados existentes no cigarro. ^(22,23) O risco de ELA é maior quando os fumadores ativamente começam a

fumar numa idade mais jovem. Para além disso, o fumo do cigarro exalado contém formaldeído que está associado com taxas de mortalidades elevadas em doentes com ELA.⁽²⁴⁾ Considera-se que o fumo do cigarro é o fator de risco exógeno mais consistente e provável para a ELA.^(23,24,25)

Atividade física

Os atletas têm maior risco de desenvolver ELA em comparação com a população em geral, no entanto, a atividade física em si ainda não está provada ser uma causa de ELA.⁽²⁶⁾ Os investigadores colocam em causa a existência de um perfil genético associado à prática de exercício físico, atuando como fator contribuinte para o aumento da suscetibilidade para o surgimento da doença.⁽²⁷⁾

Metais pesados e exposição a substâncias químicas

A exposição a químicos agrícolas, tais como pesticidas, fertilizantes, herbicidas, inseticidas e formaldeído, mostrou estar relacionado com o aparecimento de ELA.^(20,24) Num estudo prospetivo, verificou-se que as pessoas que relataram 4 ou mais anos de exposição a pesticidas/herbicidas podem ter um risco aumentado de desenvolver ELA, mas nenhuma associação foi encontrada entre a taxa de mortalidade e a quantidade de exposição. Este estudo também relatou que entre os indivíduos com longo período de exposição ao formaldeído, a taxa de mortalidade de ELA foi mais de duas vezes maior em comparação com aqueles que não foram expostos.⁽²⁰⁾ Como, anteriormente, mencionado o formaldeído é um subproduto do fumo do cigarro, e isto pode significar 10-25% de exposição de formaldeído no ar interior.⁽²⁴⁾

Estudos recentes encontraram uma correlação entre a exposição de chumbo e ELA. As profissões relacionadas com a soldagem demonstraram uma associação significativa com o desenvolvimento de ELA. Pensa-se que o papel do chumbo na ELA deve-se à sua capacidade para substituir o cálcio nas reações intracelulares, levando a danos nas mitocôndrias, dano oxidativo dos neurónios e a excitotoxicidade acentuada do glutamato. Porém, pouca ou nenhuma evidência foi encontrada que relacionasse a exposição ao chumbo e o aumento da incidência da ELA.⁽²⁸⁾

Radiação/campos eletromagnéticos

As exposições *in vitro* a ondas eletromagnéticas de baixa frequência, em estudos laboratoriais, demonstraram gerar uma maior quantidade de oxigénio reativo celular do que o normal.⁽²⁹⁾ Já *in vivo*, a mesma exposição produz stress oxidativo e desativa as propriedades antioxidantes das células que possam existir.⁽³⁰⁾ Este dano oxidativo pode levar ao aparecimento de ELA, desde que se sabe que o stress oxidativo leva à degeneração dos neurónios motores, tendo assim um papel importante na fisiopatologia da ELA.⁽³¹⁾

Dieta

Segundo Morozova *et al.* (2008) e Veldink *et al.* (2007) consumir níveis elevados de glutamato (queijo, tomate, cogumelos, leite e alimentos ricos em proteínas) e gordura pode ter efeitos adversos nos doentes com ELA, enquanto que ácidos gordos ómega 3, vitamina E, e fibras podem ter impacto positivo ou defensivo.^(21,32) A excessiva estimulação dos recetores de glutamato leva a níveis elevados de cálcio intracelular que pode iniciar a morte do neurónio seletiva semelhante ao mecanismo de ELA. O ómega 3 é conhecido por possuir características anti-inflamatórias que, por sua vez, são teoricamente úteis para reduzir a inflamação causada pela morte neuronal.⁽³³⁾ Sabe-se que o ómega 3 em conjunto com a vitamina E pode reduzir os riscos de ELA até 60%. Estes nutrientes parecem agir de forma sinérgica.⁽³²⁾

A exposição a toxinas pode ser um fator de risco importante para a ELA. Estudos sobre a variante ELA-parkinsonismo da Ilha de Guam no Pacífico Ocidental (ELA do Guam) revelaram uma forte associação entre a ingestão prolongada de sementes da palmeira *Cycas circinalis* e o aparecimento de disfunção do neurónio motor na população local que ingeria frequentemente essas sementes, sendo depois demonstrado em modelos animais essa associação.⁽¹¹⁾

3.2. Fatores genéticos

Os casos de ELA familiar são apenas por volta de 10% dos casos de ELA, contudo os fatores genéticos têm cada vez mais importância na génese da doença do neurónio motor, apesar de na maioria das vezes ser indistinguível da forma esporádica. Pensa-se que essa percentagem seja maior à medida que mais mutações vão sendo descobertas. De momento, foram descobertas diversas mutações com fenótipos semelhantes e outras bastante distintas. Mutações diferentes podem dar o mesmo quadro de ELA, embora a mesma mutação possa apresentar fenótipos diferentes.⁽³⁴⁾

A ELA familiar pode ocorrer num autossoma dominante ou recessivo ou em padrões de herança dominante ligado ao cromossoma X. A maioria dos casos de início adulto de ELA familiar tem um padrão de herança autossómica dominante, enquanto casos de início juvenil tem um padrão de herança autossómica recessiva, numa maneira similar ao observado com ataxias espinocerebelares autossómicas dominantes e ataxias espinocerebelares autossómicas recessivas.⁽³⁵⁾

Há duas outras situações clínicas que devem ser abordadas no contexto da ELA esporádica e familiar: ELA de início adulto jovem e de início juvenil. A ELA de início adulto jovem começa antes dos 45 anos de idade, corresponde a 10% de todos os casos de ELA e tende a apresentar menos frequentemente sintomas de início bulbar, e a maioria dos casos surgem no contexto da ELA esporádica.⁽³⁶⁾ A ELA de início juvenil representa casos de início muito cedo antes de 25 anos de idade com a ELA a progredir lentamente, servindo como um elemento-chave para suspeitar clinicamente de casos familiares autossómicos

recessivos. ^(36,37) As formas juvenis são frequentemente descritas em ELA 2, ELA 4, ELA 5, ELA 6 (raramente), ELA 15 e ELA 16. ⁽³⁷⁾

Formas genéticas e clínicas de ELA familiar

Apesar da heterogeneidade marcada de ELA familiar, pode-se dizer que a maioria dos casos dizem respeito aos genes codificadores das proteínas C9orf72, SOD1, proteína fundida em sarcoma (fused in sarcoma – FUS), TARDBP e UBQLN2 (figura 1.2). ^(37,38) Sabe-se que até 32% dos casos familiares e até 11% dos casos esporádicos ainda não têm um diagnóstico genético definitivo de ELA. ⁽³⁹⁾

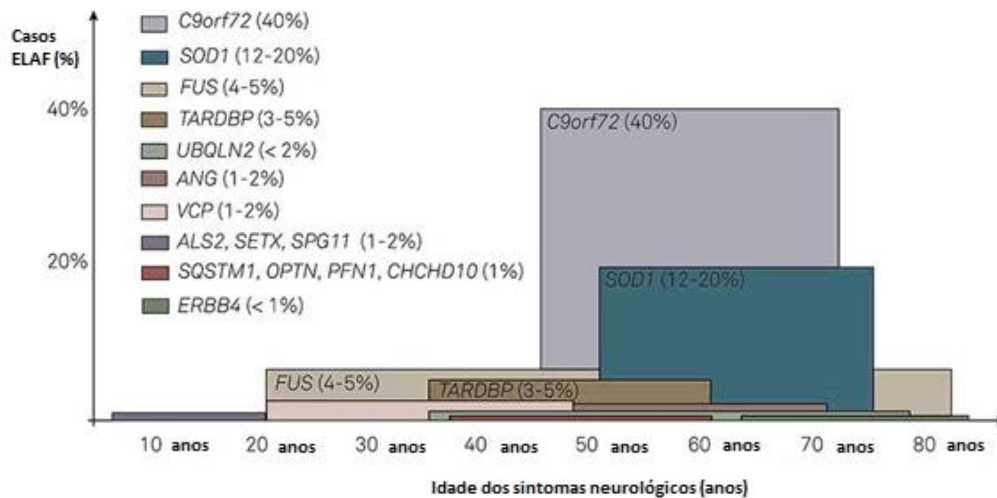


Figura 1.2 - Distribuição das mais importantes causas genéticas de ELA familiar de acordo com a idade de início dos sinais neurológicos e sintomas. A proporção de cada gene em relação a todos os casos familiares também é representada. Adaptado de: *Renton* ⁽³⁸⁾

A maioria das mutações é transmitida por hereditariedade autossômica dominante, como demonstra a tabela 1.2. Existem certos casos como a ELA 2, que apresenta hereditariedade autossômica recessiva assim como a ELA 5 e a ELA 6. Estas variantes na transmissão genética são acompanhadas também por fenótipos da doença que não são os denominados “clássicos”. Nas duas primeiras mutações referidas, ELA 2 e 5, a idade de aparecimento da doença é muito precoce em relação à idade média de aparecimento, surgindo nas duas primeiras décadas de vida, ao contrário da idade clássica entre os 55-65 anos (início adulto). ⁽⁴⁰⁾

Com base na descoberta deste número elevado de mutações, foi possível evidenciar alterações que estão envolvidas em mecanismos de morte neuronal. Além da mutação que interfere na função da proteína SOD1, foram encontradas outras que interferem na codificação e na formação de outras proteínas. Mutações nos genes codificadores da TARDBP-43, FUS/TLS, optineurina (optineurin – OPTN), proteína contendo valosina (valosin-containing protein – VCP) e UBQLN2 (tabela 1.2), por exemplo, levam a alterações

na formação destas proteínas, tornando-as passíveis de dano neuronal. Uma das descobertas histológicas mais evidentes nesta patologia é a presença de agregados proteicos nos locais de destruição neuronal, sendo por isso considerado um possível mecanismo implicado na morte neuronal. ^(40,41)

Apesar da existência desta clara transmissão mutagénica de geração para geração, com história familiar positiva para ELA ou outras doenças neurodegenerativas, identificou-se recentemente uma mutação no cromossoma 9, denominada por C9orf72 que se caracteriza por ser uma expansão de um hexanucleótido repetido. Esta mutação foi documentada em casos familiares, mas foi encontrada também num pequeno número de casos esporádicos, abrindo caminho para novas investigações sobre esta mutação. ⁽⁴⁰⁾

Tabela 1.2 - Mutações na ELA (compilado e traduzido de ^(40,41))

Genes/Locus	Localização	Hereditariedade	Fenótipo
TARDBP, TDP43, ALS10	1p36.22	AD	Degeneração lobar frontotemporal, relacionada com TARDBP
TARDBP, TDP43, ALS10	1p36.22	AD	Esclerose lateral amiotrófica 10, com ou sem DFT *
DCTN1, HMN7B	2p13.1	AD	Esclerose lateral amiotrófica, susceptibilidade para ELA
ALS2, ALSJ, PLSJ, IAHP	2q33.1	AR	Esclerose lateral amiotrófica 2, juvenil
CHMP2B, DMT1, VPS2B, ALS17	3p11.2	AD	Esclerose lateral amiotrófica 17
FIG4, KIAA0274, SAC3, ALS11	6q21	AD	Esclerose lateral amiotrófica 11
C9orf72, FTDALS, ALSFTD	9p21.2	AD	Esclerose lateral amiotrófica e/ou demência frontotemporal
SIGMAR1, SRBP, ALS16	9p13.3	AD	Esclerose lateral amiotrófica 16, juvenil
VCP, IBMPFD, ALS14	9p13.3	AD	Esclerose lateral amiotrófica 14, com ou sem demência frontotemporal
SETX, SCAR1, AOA2, ALS4	9q34.13	AD	Esclerose lateral amiotrófica 4, juvenil
OPTN, GLC1E, FIP2, HYPL, NRP, ALS12	10p13	AD	Esclerose lateral amiotrófica 12
PRPH	12q13.12	AD	Esclerose lateral amiotrófica, susceptibilidade para ELA
ATXN2, ATX2, SCA2, ASL13	12q24.12	AD	Ataxia espinocerebelar 2
ATXN2, ATX2, SCA2, ASL13	12q24.12	AD	Esclerose lateral amiotrófica, susceptibilidade para ELA 13
ANG, RNASE5, ALS9	14q11.2	AD	Esclerose lateral amiotrófica 9
ALS5	15q15.1-q21.1	AR	Esclerose lateral amiotrófica 5, juvenil
FUS, TLS, ALS6, ETM4	16p11.2	AR	Esclerose lateral amiotrófica 6, com ou sem demência frontotemporal
PFN1, ALS18	17p13.2	AD	Esclerose lateral amiotrófica 18
ALS3	18q21	AD	Esclerose lateral amiotrófica 3
ALS7	20p13	AD	Esclerose lateral amiotrófica 7

VAPB, VAPC, ALS8	20q13.32	AD	Esclerose lateral amiotrófica 8
SOD1, ALS1	21q22.11	AD	Esclerose lateral amiotrófica 1
NEFH	22q12.2	AD	Esclerose lateral amiotrófica, susceptibilidade para ELA
UBQLN2, PLIC2, CHAP1, ALS15	Xp11.21	AD	Esclerose lateral amiotrófica 15, com ou sem demência frontotemporal
ALSDC	Não identificada	AD	Esclerose lateral amiotrófica, juvenil, com demência

As duas formas genéticas mais comuns de ELA: SOD1 vs C9orf72

A história genética de ELA familiar pode ser resumida pelas mutações nos genes SOD1 e C9orf72, que são os fatores genéticos mais comuns. ^(39,43)

ELA associada a C9orf72 representa a principal descoberta em genética neuromuscular desde 2011 (antiga ELA com demência frontotemporal (DFT) ligada ao cromossoma 9). ⁽⁴²⁾ Esta mutação no cromossoma 9, denominada C9orf72 é caracterizada por uma expansão de um hexanucleótido repetido. É a principal causa de ELA, variando de um terço até 46% dos casos familiares e de 6% até 21% de casos esporádicos. ⁽⁴³⁾ Há uma tendência de baixa prevalência em países da Ásia e ilhas do Pacífico. Por outro lado, altas prevalências esporádicas são detetadas na Finlândia, Suécia, Reino Unido, Holanda, Grécia e EUA e altas prevalências familiares na Bélgica, Suécia, Grécia, Finlândia, Irlanda, França e Reino Unido. ⁽⁴⁴⁾

A história familiar de doentes com o complexo ELA-DFT pode desvendar a demência (como DFT, demência com corpos de Lewy difusa ou a doença de Alzheimer), o parkinsonismo atípico (com paralisia supranuclear rapidamente progressiva e degeneração corticobasal), os distúrbios de movimento complexo (semelhante a doença de Huntington) e os distúrbios psiquiátricos (principalmente psicose de início tardio). Variabilidade clínica intra-familiar intensa torna difícil o reconhecimento deste complexo neurodegenerativo (ELA-DFT). ⁽⁴⁴⁾

Assim, ELA relacionada com C9orf72 deve ser investigada em casos de ELA familiar de início adulto, principalmente em casos de doentes não-asiáticos com fenótipo DFT ou em casos com uma complexa rede familiar de doenças neurodegenerativas, incluindo de início tardio, parkinsonismo atípico ou síndromes psiquiátricos isolados. ⁽⁴⁴⁾

A ELA 1 é a segunda forma de ELA familiar mais comum, dando origem até 20% dos casos com uma herança autossômica dominante ou recessiva. Mutações no gene SOD1 no cromossoma 21 dão origem a uma função anormal da proteína superóxido dismutase 1 dependente de cobre/zinco (antioxidante poderoso), que é responsável pela conversão de espécies radicais livres de anião superóxido O_2^- do citoplasma e espaço mitocondrial intermembranar interior, em oxigénio molecular e peróxido de hidrogénio. Esta alteração vai fazer com que o anião, que é um radical livre, se acumule e que cause lesão celular. É

um processo complexo e que será explorado na próxima seção como um dos mecanismos fundamentais na destruição neuronal na patologia da ELA. ^(39,45)

A figura 1.3 representa um esquema que resume os vários genes envolvidos no aparecimento de ELA e os seus mecanismos fisiopatológicos que levam à degeneração dos neurónios motores. ⁽³⁹⁾ Estes processos fisiopatológicos serão detalhadamente abordados no capítulo seguinte.

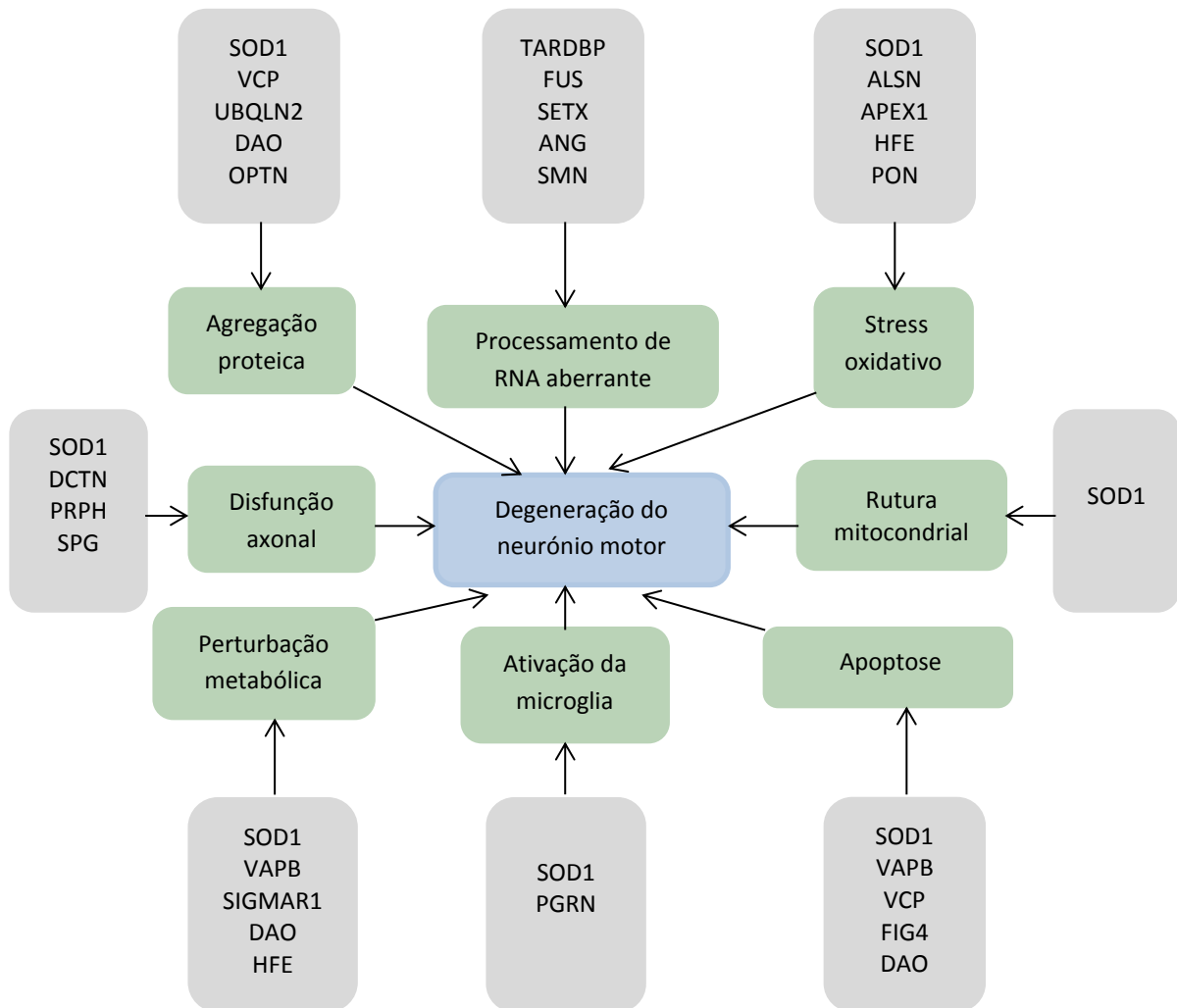


Figura 1.3 - ELA causada pela interação de várias vias moleculares em neurónios motores e uma interação com as células vizinhas não-neuronais como microglia e astrócitos. Adaptado de: Chen ⁽³⁹⁾

As células da microglia ativam uma cascata inflamatória através da secreção de citocinas. Os astrócitos levam à lesão do neurónio motor, através da libertação de mediadores inflamatórios, tais como o óxido nítrico (nitric oxide - NO) e prostaglandina E2. A acumulação de radicais superóxido e stress oxidativo, processamento de ácido ribonucleico (ribonucleic acid - RNA) aberrante, enrolamento de proteínas e proteínas insolúveis podem causar degeneração do neurónio motor em ELA. A agregação de

proteínas pode levar ao stress do retículo endoplasmático juntamente com tráfico endossomal anormal e danos mitocondriais, que podem causar interrupção de organelos e ativar a autofagia e vias apoptóticas. As anormalidades do transporte axonal levam à deficiência de energia no axónio juntamente com o crescimento axonal deficiente e disfunção axonal. A disfunção axonal, angiogénese deficiente e distúrbios metabólicos podem contribuir para a degeneração dos neurónios motores na ELA. ⁽³⁹⁾

4. Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da ELA, tal como outras doenças neurodegenerativas, não é único, mas um conjunto de alterações celulares e bioquímicas que acabam por desencadear a degeneração dos neurónios motores. Nas últimas décadas, tem sido proposta uma série de hipóteses, que não são excludentes e sim complementares umas às outras, que tentam elucidar a fisiopatogenia da ELA. ⁽⁴⁶⁾

Diversos mecanismos foram descobertos, a partir de estudos com animais, para explicar a fisiopatogenia da ELA, como a alteração genética da proteína SOD1, entre outras alterações genéticas referidas anteriormente. A partir da mutação SOD1 foi possível descrever o mecanismo de stress oxidativo e a sua relação com a morte neuronal. Esta proteína ou enzima é um antioxidante poderoso protegendo as células do dano causado pelos radicais livres, sendo que uma mutação no gene que a codifica leva ao seu funcionamento anormal e a uma acumulação de radicais livres, resultando na degeneração dos neurónios motores. ⁽⁴⁷⁾

O glutamato por ser um neurotransmissor presente em todo o SNC tornou-se alvo de muitos estudos por ter a capacidade de provocar lesão celular em doses superiores ao normal. Os investigadores descobriram que, comparados com pessoas saudáveis, os doentes com ELA têm níveis mais altos de glutamato no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os estudos de laboratório demonstraram que os neurónios começam a morrer quando estão expostos por longos períodos a quantidades excessivas de glutamato – excitotoxicidade pelo glutamato. Atualmente, os investigadores estão a tentar compreender que mecanismos levam a uma acumulação desnecessária do glutamato no LCR e como este desequilíbrio pode contribuir no desenvolvimento da ELA. ⁽⁴⁸⁾

O SNC e o sistema nervoso periférico (SNP) são constituídos para além de células nervosas (neurónios), por células de sustentação, como os astrócitos e a microglia, entre outras. Estas têm função de fornecer suporte físico, trófico e imune às células nervosas que envolvem. Um desequilíbrio nas suas funções pode deixar os neurónios vulneráveis e causar dano neuronal. ⁽⁴⁹⁾

As componentes fisiopatológicas que marcam esta patologia são, para além da proliferação da astroglia e da microglia, a presença de material proteico, neurofilamentos,

pigmentos e inclusões de ubiquitina. Alterações em genes codificadores de proteínas referidas anteriormente e de neurofilamentos, entre outras substâncias, não foram encontradas apenas em doentes com ELA familiar. Em doentes com ELA esporádica foram encontrados as mesmas componentes fisiopatológicas mas sem a presença de nenhuma mutação, sugerindo que estas alterações sejam provenientes de outros mecanismos ainda em estudo. ^(40,50)

O desequilíbrio imunológico juntamente com as alterações neurovasculares são outros mecanismos prováveis de dano neuronal que podem aumentar a progressão e a incidência da doença. Foi ainda constatado que as infeções virais também influenciam a degenerescência dos neurónios motores. ⁽⁴⁰⁾

4.1. Stress oxidativo

A mutação da proteína superóxido dismutase dependente de cobre/zinco, conhecida por SOD1, está presente no cromossoma 21 (21q22.11), tem hereditariedade autossómica dominante, e foi a primeira mutação associada à ELA familiar, embora se saiba que esta corresponde apenas a 20% dos casos familiares. ^(40,41)

A proteína SOD1 atua sobre radicais livres de oxigénio ($O_2^{\cdot-}$) dando origem a moléculas estáveis de peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A mutação nessa proteína impede essa reação provocando a acumulação de radicais $O_2^{\cdot-}$ que ao serem tóxicos, provocam lesão celular. Com o excesso de radicais $O_2^{\cdot-}$, estes reagem com o radical de óxido nitroso (NO^{\cdot}), dando origem a peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) que, posteriormente reage com metais, formando radicais hidroxilo (OH^{\cdot}) altamente reativos. ⁽⁵¹⁾

A reação de $ONOO^{\cdot}$ com iões metálicos reduzidos acelera a sua decomposição de modo a formar os radicais OH^{\cdot} . O ião ferroso (Fe^{2+}) é exemplo de um desses possíveis iões metálicos participando na reação denominada reação de Fenton (figura 1.4). O $ONOO^{\cdot}$ e os radicais OH^{\cdot} são altamente reativos originando danos oxidativos às proteínas, lípidos e ácido desoxirribonucleico (deoxyribonucleic acid - DNA) das células, diretamente por reações de oxidação ou indiretamente por outros mecanismos. Tais danos podem alterar as conformações das proteínas e perturbar locais ativos da enzima, alterar as propriedades das membranas celulares por oxidação de ácidos gordos insaturados e ainda introduzir mutações no DNA. ⁽⁴⁷⁾

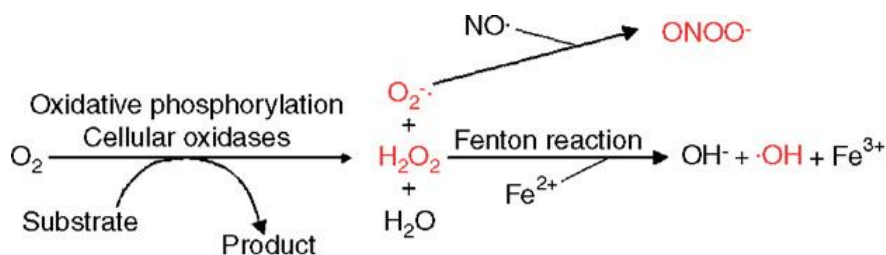


Figura 1.4 - Produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Fonte: Barber ⁽⁴⁷⁾

As proteínas mutantes apresentam uma instabilidade molecular que faz com que o seu tempo de semi-vida seja mais curto, fazendo com que as proteínas sem mutação continuem com o seu processo normal. São as proteínas mutantes como a SOD1 mutante que têm a particularidade de se associarem ao ferro e metabolizarem o H_2O_2 em radicais OH^- , aumentando a lesão celular, ou reagirem sobre o $ONOO^-$ produzindo substâncias que interferem com o funcionamento normal das tirosinas quinases, diminuindo a sua ação na agregação dos neurofilamentos, provocando a sua acumulação nos tecidos. ⁽⁵¹⁾

A proteína SOD1 mutante, para além da sua ação direta sobre as células, tem um papel na ativação das vias de morte celular programada, uma vez que a mutação na SOD1 aumenta a atividade das caspases essenciais para a apoptose. O aumento da atividade dessas caspases é feita, em parte, pelo aumento da concentração dos radicais livres de oxigénio que ativam vias apoptóticas. Constatou-se *in vitro* e *in vivo* que estas vias são inibidas quando administradas preparações contendo enzimas que provocam destruição de caspases. ⁽⁵¹⁾

4.2. Excitotoxicidade pelo glutamato

O glutamato é um importante neurotransmissor excitatório do SNC, e descobriu-se que um número elevado de doentes com ELA apresentavam níveis superiores de glutamato no plasma e no LCR. ^(52,53)

Durante a neurotransmissão glutaminérgica, o glutamato libertado pelo neurónio pré-sináptico liga-se a recetores específicos no neurónio pós-sináptico. A ativação desses recetores resulta num influxo de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) para dentro da célula, levando a uma despolarização e à geração de um potencial de ação (figura 1.5A). Excitotoxicidade ocorre quando os recetores são estimulados exageradamente, causando degeneração neuronal. ^(40,52,54)

A excitotoxicidade pode ocorrer por dois mecanismos que são distinguidos com os termos de clássica ou lenta. A excitotoxicidade clássica ocorre quando existe um aumento do glutamato extracelular (2-5 μM) que leva a degeneração neuronal, podendo ser devido a um aumento dos níveis libertados pelo terminal pós-sináptico ou quando há uma recaptção insuficiente pelos neurónios pós-sinápticos ou pelas células envolventes, como os astrócitos (figura 1.5B). ^(52,54)

A excitotoxicidade lenta é quando ocorre morte do neurónio pós-sináptico enfraquecido na presença de níveis normais de glutamato na fenda sináptica (figura 1.5C). No caso de neurónios com algum tipo de distúrbio da função mitocondrial, como no caso em que apresentem a mutação do gene SOD1, o metabolismo de produção de trifosfato de adenosina (adenosine triphosphate - ATP) é insuficiente e o neurónio ao não conseguir satisfazer todos os processos dependentes de ATP (como na neurotransmissão) vai ficando cada vez mais lesionado, culminando na morte do neurónio. ^(52,54)

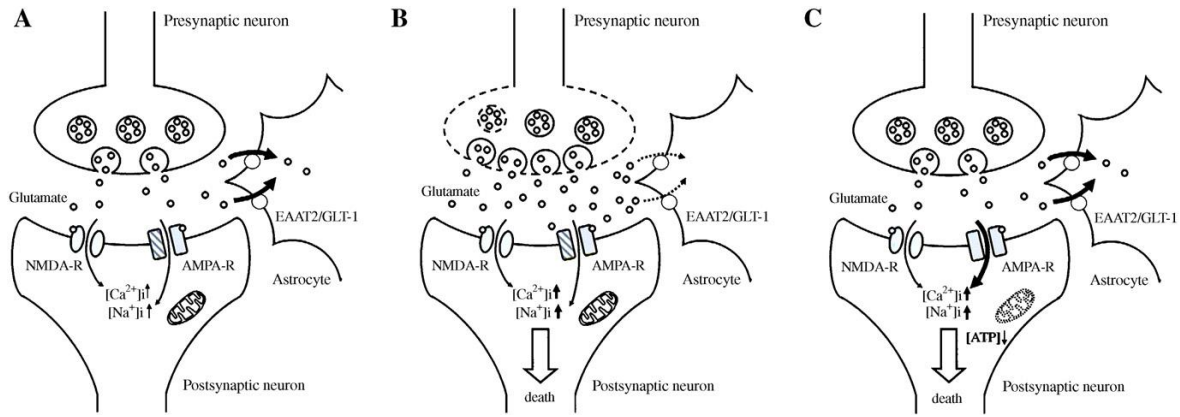


Figura 1.5 - Neurotransmissão glutamatérgica e excitotoxicidade. Fonte: Van den Bosch⁽⁵⁴⁾

Os recetores ionotrópicos e metabotrópicos são dois tipos de recetores de glutamato presentes no neurónio pós-sináptico. Os ionotrópicos atuam como canais de catiões sendo estes os recetores de N-metil-D-aspartato (N-Methyl-D-Aspartate - NMDA), os alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (alfa-amino-3-hydroxy-5-4-isoxazolepropionic acid - AMPA) e os de cainato (receptores de cainato). E os metabotrópicos estão ligados à proteína G e a sistemas de segundo-mensageiro.⁽⁵⁴⁾

A ativação dos recetores ionotrópicos NMDA e AMPA provocam o influxo de iões Ca^{2+} , de Na^+ e o efluxo de iões de potássio (K^+). O influxo excessivo de Ca^{2+} pode induzir a morte dos neurónios pós-sinápticos. Um dos mecanismos estudados é a ativação de diversas enzimas nomeadamente lipases, fosfolipases, proteases, endonucleases, sintase do óxido nítrico (nitric oxide synthase - NOS), entre outras que provocam desequilíbrios na homeostase celular. Outro mecanismo mais estudado é a disfunção mitocondrial por excesso de iões Ca^{2+} provocada pela excessiva captação desses iões que gera a formação de radicais livres de oxigénio e, conseqüentemente, lesão celular.^(40,52,54)

Estudos realizados demonstraram que os neurónios motores são particularmente vulneráveis à excitotoxicidade mediada por recetores AMPA. A administração de agonistas dos recetores AMPA em ratinhos levou à morte dos neurónios motores, mas não em outros tipos de células nervosas. Atualmente decorrem estudos sobre a utilização de antagonistas dos recetores AMPA para a diminuição dos efeitos tóxicos por este mecanismo.^(53,54)

Os recetores AMPA são constituídos por tetrâmeros com 4 subunidades com diferentes combinações (GluR 1-4). A subunidade GluR-2 tem uma configuração distinta, pois apresenta uma arginina carregada positivamente no seu interior, e pensa-se que a formação desta subunidade deve-se a uma alteração na transcrição do ácido ribonucleico mensageiro (messenger ribonucleic acid - mRNA), embora se pense que poderá advir de uma mutação.^(53,54) A presença de uma arginina carregada positivamente repele os iões de Ca^{2+} e confere ao recetor AMPA uma muito baixa permeabilidade ao Ca^{2+} . Foi observada

uma diminuição desta permeabilidade em doentes com ELA, embora pareça estar apenas presente em casos esporádicos e ausente em ratinhos com mutação na SOD1. ^(54,55)

A toxicidade provocada pelo glutamato é também consequente de uma diminuição da captação pelos astrócitos. Estas células que envolvem os neurónios apresentam na sua membrana, transportadores de aminoácidos excitatórios (excitatory amino-acid transporter 2 - EAAT2, também chamados GLT-1), que apresentam grande afinidade pelo glutamato. Foi constatado uma diminuição deste transportador em áreas concretas do córtex motor e medula espinal, embora ainda se desconheça a razão. ⁽⁵⁴⁾ Existem diversas investigações que tentam procurar alguma mutação no gene codificador do transportador, embora tenham sido encontradas transcrições aberrantes do EAAT2 em áreas afetadas pela doença em casos de ELA esporádica. ⁽⁵⁴⁾

Relativamente aos recetores metabotrópicos, estes atuam como sensores da homeostase do glutamato, modulando a sua expressão e atividade dos transportadores de glutamato. Ainda se desconhece o processo, mas foram encontrados estes recetores nos neurónios motores: núcleos de Onuf, oculomotores e trocleares (neurónios que não são afetados na ELA), sugerindo que estes recetores possam ter um papel protetor, embora o mecanismo como o façam permaneça em estudo. ^(54,56)

4.3. Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelos importantes existentes nas células, sendo o local principal de produção de ATP, mantêm a homeostase do Ca^{2+} , participam na sinalização de Ca^{2+} e regulam a apoptose intrínseca. ⁽⁵⁷⁾

Defeitos morfológicos e funcionais nas mitocôndrias foram encontrados em doentes humanos e em ratinhos com ELA expressando SOD1 mutante. A SOD1 mutante encontrada estava preferencialmente associada com a mitocôndria e uma vez associada com a mitocôndria, acredita-se que a SOD1 mutante possa causar danos mitocondriais. As consequências potenciais incluem interrupção da atividade de complexos da cadeia respiratória, homeostase redox interrompida e diminuição da produção de ATP. Além disso, a homeostase do Ca^{2+} pode ser interrompida e a apoptose pode ser ativada. ⁽⁵⁷⁾

Cerca de 1-2% da SOD1 localiza-se a nível mitocondrial ligando-se à membrana mitocondrial externa, especificamente ao nível da proteína Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 - Bcl-2), que está associada à formação de poros e inibição da apoptose. Esta proteína permite a manutenção do potencial de membrana e inibe proteínas pró-apoptóticas. ⁽⁵⁸⁾ A apoptose mediada por mitocôndrias foi descoberta por estar envolvida na degeneração dos neurónios motores nos primeiros estudos de ELA. Em ratinhos transgênicos SOD1 mutante, a libertação citosólica do citocromo C foi observada, e os níveis de proteínas pró-apoptóticas aumentaram, enquanto as proteínas anti-apoptóticas Bcl2, Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large - Bcl-xL) e proteína XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein - XIAP) diminuíram. ⁽⁵⁷⁾ Foi proposto que SOD1 mutante possa provocar alteração

conformacional da proteína anti-apoptótica Bcl-2, originando morte celular programada, para além de reduzir o potencial de membrana mitocondrial e desencadear libertação de citocromo C (fator pró-apoptótico) das mitocôndrias, associado ou não à ativação de caspases, enzimas responsáveis por morte celular e pela ativação excessiva de astrócitos. (57,58)

4.4. Disfunção axonal

O transporte axonal ocorre ao longo do citoesqueleto celular. O citoesqueleto fornece suporte estrutural ao neurónio, mas também permanece dinâmico, permitindo que a célula neuronal altere de tamanho e se forme ao longo do tempo. Existem três principais componentes do citoesqueleto neuronal - microtúbulos, actina e neurofilamentos. (59)

O citoesqueleto dos neurónios motores contém abundantes quantidades de neurofilamentos na sua estrutura. Os neurofilamentos conferem estabilização estrutural aos neurónios e também a função vital de transporte axonal, através de sistemas de transporte intracelulares, que necessitam para o seu adequado funcionamento de uma força motriz e de complexos proteicos. O sistema de transporte anterógrado (rápido e lento) depende do complexo proteico da cinesina e o retrógrado do complexo dineina-dinactina. Estruturas derivadas de neurofilamentos, os esferóides, podem ser depositados nos axónios e perturbar as comunicações efetuadas através deles. Essas estruturas esféricas são encontradas no corno anterior da medula espinal de doentes com ELA. (60)

Nos ratinhos transgênicos para SOD1 mutante foi demonstrado haver disfunção de ambos os mecanismos de transporte axonal. Mutações em humanos envolvendo o complexo da dinactina (nomeadamente na subunidade p150) são responsáveis pela doença do neurónio motor inferior com parésia das cordas vocais. (60)

Outro fenómeno que ocorre é a diminuição da velocidade de transmissão axonal por aumento da espessura dos neurofilamentos. Pensa-se que esta alteração estrutural ocorra devido ao dano oxidativo nos neurofilamentos, embora também seja possível que o aumento da proliferação dos mesmos represente um mecanismo de defesa do corpo celular para níveis anormais de Ca^{2+} ou de outras substâncias. (60)

Agregados de neurofilamentos são um marcador patológico comum para doenças neurodegenerativas, como a ELA, afetando o transporte axonal e resultando na degeneração dos neurónios motores. (59) Supõe-se, assim, que mutações em genes que codificam os neurofilamentos aumentam o risco de desenvolvimento posterior de ELA. (60)

Formas familiares da doença apresentam mutações nos genes codificadores das estruturas dos neurofilamentos como, por exemplo, mutação no gene codificador da proteína dinactina (dynactin 1 - DCTN 1). O aumento da expressão da proteína intermédia específica no neurónio motor, a periferina, pode levar à acumulação tóxica de agregados intracelulares, tanto em casos esporádicos, como em casos familiares de ELA. (59)

4.5. Agregação proteica

A ELA é, muitas vezes, considerada uma proteinopatia, uma vez que uma descoberta fisiopatológica comum nas formas familiar e esporádica é a geração de agregados proteicos insolúveis de estrutura anormal que tendem a acumular-se nos neurónios. Esta alteração na transcrição das proteínas pode ter uma origem genética, devido a inúmeras mutações já descritas anteriormente (tabela 1.2) ou por rearranjo molecular posterior. Porém, para além da base genética para estas alterações, é cada vez mais estudado o papel das reações imunológicas na patologia da ELA e mais concretamente a sua influência na formação proteica.⁽⁵⁰⁾

A presença de inclusões proteicas ricas em ubiquitina em neurónios motores é uma característica neuropatológica dos doentes com ELA e em modelos animais com a doença. Tem sido proposto que alterações na funcionalidade do sistema ubiquitina-proteassoma (ubiquitin-proteasome system - UPS) possam ter um papel nesse fenómeno.⁽⁶¹⁾

O UPS é o principal sistema proteolítico intracelular, responsável pela manutenção da quantidade de proteína e pela remoção seletiva de proteínas danificadas ou mutantes. O proteassoma 26S, que degrada proteínas poli-ubiquitinadas, consiste em dois sub-complexos: a partícula reguladora 19S e a partícula 20S, que contém as três subunidades catalíticas constitutivas $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 5$. A ativação da resposta imune leva a uma ativação da microglia, dos astrócitos e dos linfócitos T que, por sua vez, leva a um aumento dos níveis de citocinas, tais como o interferão gama (interferon gamma - IFN- γ) e/ou o fator de necrose tumoral-alfa (tumor necrosis factor alfa - TNF- α) que induzem a expressão, a partir das subunidades catalíticas constitutivas, das correspondentes subunidades homólogas induzíveis $i\beta 1$, $i\beta 2$ e $i\beta 5$, formando o imunoproteassoma. As citocinas podem então exacerbar a formação de proteínas danificadas que tendem a agregar-se e acumular-se no local.⁽⁶¹⁾

Em situações normais, o funcionamento correto do UPS leva a uma eficaz destruição das proteínas anormais e evitando, assim, a sua acumulação e conseqüente lesão celular.⁽⁵⁰⁾ Observou-se, nesta patologia que quando se adicionavam anticorpos específicos da ubiquitina, que o resultado era positivo num grande número de agregados, tanto em casos familiares, como esporádicos: inclusões tipo-skein (específica da ELA), inclusões hialinas redondas e inclusões hialinas tipo-corpos de Lewis; o contrário dos corpúsculos de bunina, que são negativos para a presença de ubiquitina. Estas alterações estão relacionadas com disfunções no UPS, não apenas na transcrição das proteínas.^(40,50)

O papel da agregação proteica isolada na destruição seletiva dos neurónios motores ou na progressão da doença é ainda incerto. Sabe-se, que estas inclusões estão presentes na doença, mas o modo como influenciam a patogénese é ainda questionável.^(40,50)

4.6. Alteração da função dos astrócitos

Os astrócitos são células do SNC que interagem estreitamente com os neurónios motores adjacentes, tendo uma função de sustentação, nutrição e de regulação sobre os mesmos, garantindo a sua sobrevivência. Estas células encontram-se intimamente relacionadas com os neurónios: secretam fatores neurotróficos, mantêm a homeostase do glutamato na fenda sináptica e modulam a suscetibilidade neuronal frente aos efeitos tóxicos do excesso deste neurotransmissor. Devido à importância destas funções na sobrevivência do neurónio motor, a alteração na função dos astrócitos possivelmente têm um papel fundamental na patogenia da ELA. ^(49,54,62)

Os astrócitos protegem as células neuronais através da expressão de diversos fatores de crescimento em resposta a agressões no SNC, tais como fator neurotrófico derivado do cérebro (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), fator neurotrófico derivado da glia (glial cell line-derived neurotrophic factor - GDNF), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (insulin-like growth factor-1 - IGF-1) e o fator neurotrófico ciliar (ciliary neurotrophic factor - CNTF). Estes fatores foram descritos como protetores neuronais *in vitro* e *in vivo* em diversas patologias neurodegenerativas, nomeadamente na ELA. Os astrócitos ainda têm como propriedade protetora aumentarem a expressão dos transportadores EAAT2 aquando da sua ativação. ^(49,63)

Em situações mais hostis, os astrócitos podem responder de um modo anormal e provocar dano nas estruturas vizinhas, nomeadamente nos neurónios. Esta atividade anormal pode resultar em libertação de fatores tóxicos e mesmo pró-apoptóticos, tais como o glutamato, a enzima NOS e TNF- α . A libertação do glutamato leva a processos de excitotoxicidade, enquanto que o aumento das enzimas NOS provoca um aumento do stress oxidativo celular e, conseqüentemente, leva ao dano neuronal, como já referido anteriormente. ^(49,62,63)

Foi observado um aumento substancial dos níveis de glutamato em fendas sinápticas de modelos de ratinhos com a mutação da proteína SOD1. Constatou-se, que este aumento dos níveis deste neurotransmissor está intimamente relacionado com a diminuição dos transportadores EAAT2 na superfície dos astrócitos, mantendo-se assim uma recaptação diminuída de glutamato e também secreções mínimas de fatores neurotróficos. ^(49,54)

4.7. Alterações neurovasculares

A barreira hematoencefálica (BHE) e a barreira hemato-medular (BHM) são responsáveis pela troca de fluido e substâncias entre o conteúdo hemático e o encéfalo, o LCR e a medula espinal. O controlo desta troca de substâncias é de máxima importância para a manutenção da homeostase do SNC. ^(64,65)

Permanece ainda em estudo a possibilidade de existir alterações na permeabilidade das barreiras entre o conteúdo hemático e o LCR na doença do neurónio motor. ⁽⁶⁴⁾

Estudos conduzidos por Garbuzova-Davis demonstraram claramente alterações da BHE/BHM agravando o dano dos neurónios motores. Foi observável vazamento de um corante hidrossolúvel - azul Evans - nos capilares da medula espinal em ratinhos com mutação na SOD1⁽⁶⁴⁾; alterações ultra-estruturais dos vasos que envolviam neurónios em degeneração no tronco encefálico e na medula espinal⁽⁶⁵⁾; degeneração de células endoteliais, mitocôndrias, astrócitos e edema extracelular extenso por microscopia eletrónica; e ainda a presença de eritrócitos no espaço extracelular de microvasos no tronco encefálico de ratinhos em fase sintomática inicial, indicando rutura de capilares sanguíneos.^(65,66)

Num dos estudos, Garbuzova-Davis *et al.* (2010) descobriram que as células endoteliais circulantes (CECs) no sangue periférico não prevêm o estado do endotélio em doentes com ELA, no entanto, o dano endotelial e/ou reparação do endotélio danificado pode ocorrer na ELA levando à disfunção da BHE/BHM.⁽⁶⁷⁾

Zhong *et al.* (2008) testaram se o comprometimento da BHM, as reduções no comprimento capilar e as microhemorragias afetavam o fluxo sanguíneo. As reduções no fluxo sanguíneo foram mais proeminentes na região cervical e lombar da medula de ratinhos. Estas reduções no fluxo seriam esperadas para criar uma hipoperfusão crónica, que poderia agravar a lesão dos neurónios motores e o estado funcional, como demonstrado em ratinhos com uma mutação que elimina a indução da hipóxia do gene (Vegf^{6/6}) do fator de crescimento vascular endotelial (vascular endothelial growth factor - VEGF) e que desenvolve a degeneração do neurónio motor. A isquémia piorou a degeneração dos neurónios motores e estado funcional em ratinhos Vegf^{6/6}, enquanto que a ausência de indução hipóxica do VEGF em ratinhos que desenvolveram a doença do neurónio motor da expressão SOD1 mutante levou a uma diminuição substancial da sobrevivência.⁽⁶⁸⁾

A hemoglobina libertada a partir de células vermelhas do sangue extravasado conferiu toxicidade direta aos neurónios pela libertação de produtos tóxicos (ex. iões livres) associados à geração de ROS, peroxidação lipídica e morte de células nervosas.⁽⁶⁸⁾

Mostrou-se que a lesão para a vasculatura é o único dos eventos patológicos iniciais na cascata tóxica dos ratinhos SOD1 mutantes, incluindo comprometimento da BHM mediado pelos níveis reduzidos no endotélio de junções de oclusão compostas pelas proteínas, ocludina e claudina, resultando em microhemorragias que libertam produtos neurotóxicos, e em reduções da microcirculação e hipoperfusão.⁽⁶⁸⁾

Estas novas descobertas no sistema vascular do SNC podem funcionar por si só como fatores iniciadores de dano neuronal, ou em complementaridade com outros mecanismos, tais como o stress oxidativo e a alteração da função dos astrócitos.⁽⁶⁴⁾

4.8. Processos inflamatórios

A inflamação na ELA é causada pela ativação da microglia e respostas auto-imunes no SNC, levando à disfunção neuronal. A microglia é considerada como a população de macrófagos residentes no tecido do SNC e encontrada com o parênquima do SNC. ⁽⁶⁹⁾

Análises do LCR, efetuadas a doentes com ELA, demonstraram concentrações aumentadas de citocinas pró- e anti-inflamatórias e de fatores de crescimento, tais como interleucina-6 (interleukin-6 - IL-6), interleucina-10 (interleukin-10 - IL-10), prostanglandina E2, fator estimulante de colónias de granulócitos (granulocyte-colony stimulating factor - G-CSF), VEGF, IFN- γ , proteína quimioatratadora de monócitos-1 (monocyte chemoattractant protein-1 - MCP-1), entre outros, assim como existe uma marcada ativação e/ou proliferação da microglia e dos astrócitos circundantes. ⁽⁷⁰⁾

A microglia é o elemento mais importante na manutenção de uma resposta inflamatória adequada. Funciona como suporte para os astrócitos, e apresenta também um papel imunológico. ⁽⁷¹⁾ A microglia pode apresentar dois fenótipos:

Tipo M1 - apresenta características citotóxicas e libertam citocinas pró-inflamatórias. Este tipo de microglia apresenta capacidade de se auto-ativar, auxiliando neutrófilos e linfócitos; ⁽⁷¹⁾

Tipo M2 - é o tipo predominante e tem a capacidade de produzir um ambiente neuroprotetor. Liberta fatores de crescimento, como o IGF-1, que permite o crescimento neuronal e manutenção da restante microglia. A expressão deste fenótipo é devido à influência das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10, assim como são responsáveis pela intensidade da resposta inflamatória por estas estruturas celulares. ⁽⁷¹⁾

A microglia, ao apresentar estes dois fenótipos, sugere a existência de um mecanismo de “destruição e limpeza” dentro do SNC. ⁽⁷²⁾

Os astrócitos, como anteriormente referido, desempenham um papel importante neste mecanismo fisiopatológico. Os astrócitos ativados face a uma agressão podem diminuir a secreção de fatores tróficos como o BDNF, GDNF e o VEGF. A ativação prolongada pode levar a sofrimento neuronal, por ausência de fatores essenciais, mas também à diminuição da depuração do glutamato (por expressão reduzida do EAAT2) e, posterior destruição dos neurónios. Na presença da mutação na SOD1 pode haver a formação de astrócitos aberrantes, cuja função é alterada e tornam-se prejudiciais para o SNC. ^(54,60,73)

Na figura 1.6 estão representados os diversos mecanismos que provocam lesão nos neurónios motores e contribuem para a dinâmica da ELA. Apesar de ainda se desconhecer a etiologia, constatou-se que os mecanismos descobertos até à data estão interligados, daí inúmeros autores considerarem a ELA como uma doença multifatorial. ⁽⁷⁴⁾

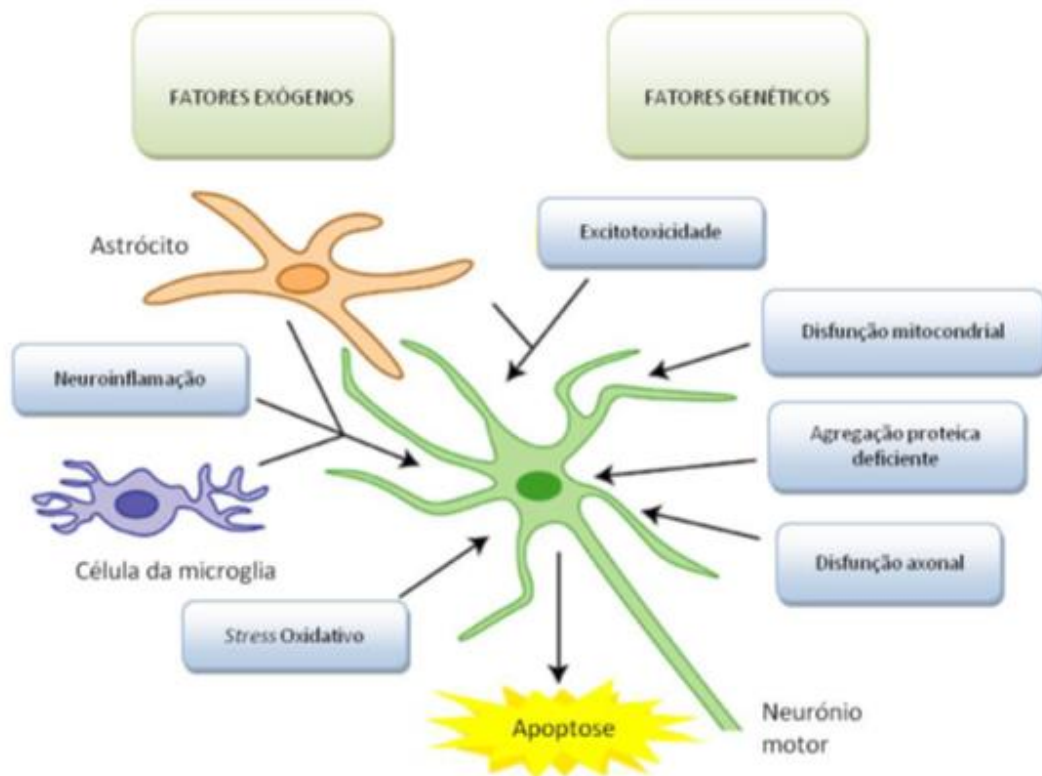


Figura 1.6 - Representação esquemática da fisiopatologia da ELA. Adaptado de: *Goodall e Morrison* ⁽⁷⁴⁾

5. Manifestações clínicas

Doentes de ELA apresentam manifestações clínicas de uma degeneração motora progressiva e variam dependendo da localização do neurónio motor envolvido. Estes doentes experimentam fraqueza muscular localizada que começa distalmente ou proximalmente nos seus membros superiores e inferiores. Geralmente, os sintomas iniciais são assimétricos e desenvolvem-se de forma progressiva e generalizada, com fraqueza e atrofia dos músculos. ⁽⁴⁰⁾

Os sinais e sintomas do neurónio motor superior (NMS) ocorrem por lesões dos tratos corticoespinhais e corticobulbares, por outro lado, os do neurónio motor inferior (NMI) ocorrem por lesão do corno anterior da medula ou dos núcleos dos pares cranianos motores do tronco cerebral. Na ELA, não há lesão dos nervos periféricos. ⁽⁷⁵⁾

Consoante o tipo de neurónios motores afetados, as manifestações clínicas podem ser divididas em sintomas da degeneração dos NMS e dos NMI:

- Sintomas da degeneração dos NMS: incluem músculos rígidos (espasticidade), reflexos exagerados (hiperreflexia) incluindo um reflexo hiperativo de arqueada. Um reflexo anormal comumente chamado sinal ou reflexo de Babinski (o dedo gordo do pé se estende até acima quando se estimula a parte lateral da planta do pé com um objeto arredondado) também indica lesão nos neurónios motores superiores;⁽⁷⁶⁾
- Sintomas da degeneração dos NMI: incluem debilidade e atrofia muscular, câibras musculares, e contrações momentâneas e involuntárias dos músculos que podem ser vistas debaixo da pele (fasciculações).⁽⁷⁶⁾

Relativamente à região neurológica afetada, a sintomatologia pode ser bulbar, cervical e lombossacral (figura 1.7):

- Bulbar - o envolvimento bulbar pode ser do NMS (paralisia pseudobulbar), do NMI (paralisia bulbar), ou ambos. A paralisia pseudobulbar é caracterizada pela instabilidade emocional, aumento do reflexo masseterino, disfagia (dificuldade de deglutição de sólidos e líquidos) e disartria (articulação verbal deficiente com fala lenta e arrastada). A paralisia bulbar é associada a fraqueza facial, diminuição ou perda do movimento do palato, fraqueza e fasciculação da língua, e sialorreia. A fraqueza ocorre comumente nas extremidades superiores, sendo que nas mãos é mais comum o predomínio de fraqueza extensora (“mãos em garra”). Nas extremidades inferiores, a manifestação inicial mais comum é a perda de capacidade extensora do pé, provocando a queda do pé e levando a perda de equilíbrio e instabilidade da marcha;^(40,77,78)
- Cervical - o envolvimento cervical relaciona-se com paresia (paralisia incompleta) nos segmentos distais ou proximais dos membros superiores ou inferiores. Geralmente, as manifestações clínicas iniciais comprometem os membros superiores. A paresia proximal apresenta-se como limitação da abdução do ombro e a paresia distal como limitação das atividades que exigem preensão. A paresia tem início insidioso e geralmente é assimétrica, no entanto, o membro contralateral desenvolve paresia e atrofia, posteriormente. As fasciculações são geralmente visíveis em mais de um grupo muscular. A espasticidade pode ocorrer tanto nos membros com trofismo normal como enfraquecidos, afetando a destreza manual e/ou a marcha. O sinal de Hoffmann pode ser positivo nos membros superiores e a resposta plantar é frequentemente em extensão (sinal de Babinski). Os reflexos tendinosos podem estar aumentados ou diminuídos, consoante o envolvimento preferencial do NMS ou NMI. A fraqueza dos segmentos cervical e torácico dos músculos paraespinhais (músculos que começam e terminam na coluna vertebral) leva à “queda da cabeça” para a frente. Aproximadamente dois terços dos doentes apresentam esta forma da doença;^(40,77,78)
- Lombossacral - implica a degeneração das células do corno anterior da zona do cone medular e está associada a manifestações clínicas nas pernas, nomeadamente: tendência a tropeçar, “queda do pé” (paresia distal), ou dificuldade em subir escadas (paresia proximal).^(40,77,78)

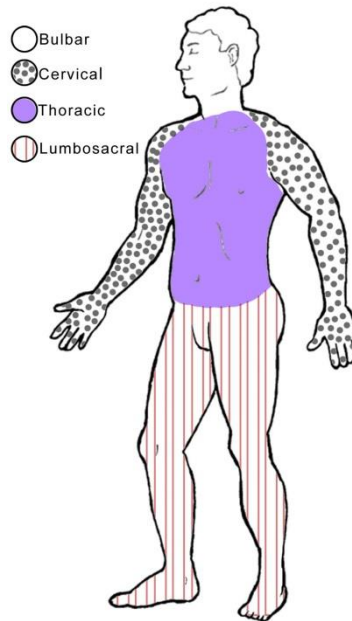


Figura 1.7 - As 4 regiões ou níveis do corpo: bulbar (músculos da face, boca e garganta); cervical (músculos da parte de trás da cabeça, pescoço, ombros e parte superior das costas, e das extremidades superiores); torácica (músculos do peito e abdômen e a porção média dos músculos da coluna vertebral); lombossacral (músculos da região lombar, virilhas, e extremidades inferiores). Fonte: *Armon* ⁽⁸⁰⁾

A paresia é o sintoma mais comum no início da doença, seguida por disartria, disfagia, câibras e fasciculações. No estado avançado da doença, os doentes apresentam insuficiência respiratória, porque os músculos do sistema respiratório enfraquecem, dependendo assim de um respirador artificial. As complicações pulmonares e a própria paragem respiratória vão acabar por colocar fim à vida destes doentes. ⁽⁷⁹⁾

Qualquer grupo muscular pode ser o primeiro a evidenciar sinais e sintomas da doença, mas com o passar do tempo cada vez mais grupos musculares vão sendo envolvidos até que a doença apresente um padrão simétrico. A sobrevivência é dependente do envolvimento inicial, ocorrendo a morte geralmente em 3 a 5 anos após o início dos sintomas. ⁽⁷⁹⁾

Por fim, a dor não tem sido associada com a ELA, mas foi relatada em quase 70% dos doentes com ELA em algum momento no decurso da doença. A dor na ELA está relacionada principalmente com condições músculo-esqueléticas, incluindo câibras musculares e espasticidade. Atrofia muscular contínua e lesões produzem uma diminuição na força, coordenação e tônus, levando ao desenvolvimento de dor. ⁽³⁾

Capítulo II – Diagnóstico

O diagnóstico de ELA é baseado nos sintomas relatados pelos doentes e nos sinais clínicos encontrados durante o exame neurológico. A ELA é uma doença diagnosticada primeiramente clinicamente com base na exclusão de outras causas de disfunção progressiva do NMS e NMI. Existem critérios padronizados e exames de diagnóstico que ajudam a excluir muito do diagnóstico diferencial da ELA e que são baseados na história clínica do doente, em estudos eletrofisiológicos, em estudos de neuroimagem, em estudos genéticos e em estudos laboratoriais apropriados. Os doentes devem ter um acompanhamento frequente para se verificar o avanço da doença e as medidas necessárias para o tratamento.⁽⁸¹⁾ No entanto, o diagnóstico pode ser difícil, dada a variabilidade de manifestações clínicas e ausência de um único exame específico para a confirmação.⁽⁸²⁾

Os critérios de diagnóstico “El Escorial” para padronizar o diagnóstico de ELA foram publicados em 1994, pela Federação Mundial de Neurologia. Em 1998, esses critérios foram revistos com o objetivo de aperfeiçoar o diagnóstico, ficando conhecidos como “Critérios El Escorial revistos” ou “Critérios de Airlie House”.⁽⁸¹⁾ Estes critérios são apresentados na tabela 2.1 e classificam os doentes em ELA “cl clinicamente definida”, “cl clinicamente provável”, “cl clinicamente provável com apoio laboratorial” e “cl clinicamente possível”. No entanto, estes critérios não são adequados para um diagnóstico precoce e para a prática clínica.⁽⁸³⁾

Tabela 2.1 - “Critérios El Escorial revistos” para o diagnóstico de ELA. Adaptado de: *Dengler*⁽⁸³⁾

Presença de:
1. Evidência de degeneração de neurónios motores inferiores (NMI), por exame clínico, eletrofisiológico e neuropatológico;
2. Evidência de degeneração de neurónios motores superiores (NMS) por exame clínico;
3. Disseminação progressiva dos sinais e sintomas numa região ou para outras regiões, determinados pela história clínica e exame físico.
Ausência de:
1. Evidência eletrofisiológica e patológica de outra doença ou processo que possa explicar os sinais de degeneração de NMI e NMS;
2. Evidência de neuroimagem de outro processo ou doença que possa explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos.
Categorias Diagnósticas:
ELA definitiva
▪ Sinais de NMS e NMI em 3 regiões.
ELA provável
▪ Sinais de NMS e NMI em 2 regiões com sinais de NMS predominando sobre os sinais de NMI.
ELA provável com apoio laboratorial
▪ Sinais de NMS em 1 ou mais regiões e sinais de NMI definidos pelo EMG em pelo menos duas regiões.
ELA possível
▪ Sinais de NMS e NMI em 1 região;
▪ Sinais de NMS em 2 ou mais regiões;
▪ Sinais de NMS e NMI em 2 regiões sem sinais de NMS predominando sobre os sinais de NMI.

Em 2000, vários peritos de ELA e eletromiografia sugeriram um novo conjunto de critérios de diagnóstico, denominados como “Critérios de Awaji” (tabela 2.2) que aumentam com sucesso a capacidade de detetar doentes com ELA, sem aumentar o número de falsos positivos. ^(81,83) Nestes critérios, considera-se que as alterações eletrofisiológicas encontradas num determinado músculo têm o mesmo valor dos sinais clínicos de envolvimento do NMI. Assim, numa mesma extremidade, as anormalidades necessárias para o diagnóstico de ELA podem ser detetadas tanto pela clínica como pelo estudo eletroneuromiográfico. Ao contrário dos critérios anteriores, os “Critérios de Awaji” são projetados para a prática clínica. ⁽⁸¹⁾

Tabela 2.2 - “Critérios de Awaji” para o diagnóstico de ELA. Adaptado de: *Carvalho* ⁽⁸¹⁾

ELA clinicamente definida
▪ Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMI e NMS em região bulbar e pelo menos em 2 segmentos espinhais; ou presença de sinais de envolvimento do NMS e NMI em 3 regiões espinhais.
ELA clinicamente provável
▪ Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMI e NMS em pelo menos 2 regiões com manifestações clínicas de NMS necessariamente rostrais ao de NMI.
ELA clinicamente possível
▪ Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMS e NMI em 1 região; ou sinais NMS em 2 ou mais regiões; ou sinais NMI detetados em posição rostral aos do NMS. Exclusão de outros diagnósticos através de estudos de neuroimagem e de laboratório.

1. Estudos eletrofisiológicos

Estudos eletrofisiológicos são uma ferramenta de diagnóstico útil na investigação de doentes que possam ter ELA. Estudos de condução nervosa e de eletromiografia (EMG) são mais sensíveis para detetar a doença. Permitem identificar a degeneração do NMI em regiões clinicamente comprometidas e clinicamente não comprometidas e, ainda, permitem excluir outros processos patológicos. ^(77,81)

1.1. Estudos de condução nervosa

Os estudos de condução nervosa são necessários para excluir doenças do nervo periférico, junção neuromuscular e do músculo que possam confundir o diagnóstico de ELA. ⁽⁸³⁾ O tempo de latência motora distal e a velocidade de condução nervosa continuam normais ou quase normais, nas fases iniciais de ELA, mas na doença avançada, a amplitude dos potenciais de ação muscular compostos torna-se reduzida, indicando desnervação, por perda de unidades motoras funcionais. ⁽⁸⁴⁾ A condução nervosa sensorial é geralmente normal em doentes com ELA, embora possa ser alterada na coexistência de outras doenças do nervo periférico. Além disso, a condução nervosa sensorial de extremidades inferiores pode estar alterada em idosos, devido a um envelhecimento normal. Estudos de

velocidade de condução nervosa também são importantes na exclusão de neuropatia motora multifocal, pela detecção de bloqueio de condução parcial.⁽⁸³⁾

1.2. Eletromiografia

A EMG é essencial para confirmar o envolvimento do NMI no diagnóstico inicial da ELA.⁽⁷⁸⁾ As alterações eletromiográficas da ELA (figura 2.1) incluem: perda de unidades motoras, grande amplitude da unidade motora com potenciais polifásicos e atividade espontânea de desnervação (ondas positivas, fibrilações e fasciculações).⁽⁸⁵⁾ Potenciais de fasciculação são uma característica importante na ELA, embora, possam ser evidentes em músculos que parecem clinicamente normais (fasciculações benignas) e podem não estar presentes em todos os doentes com ELA. Além disso, fasciculações na ELA são complexas (“malignas”), indicando a reinervação, e têm importância de diagnóstico quando combinado com mudanças neurogênicas crônicas.⁽⁷⁸⁾

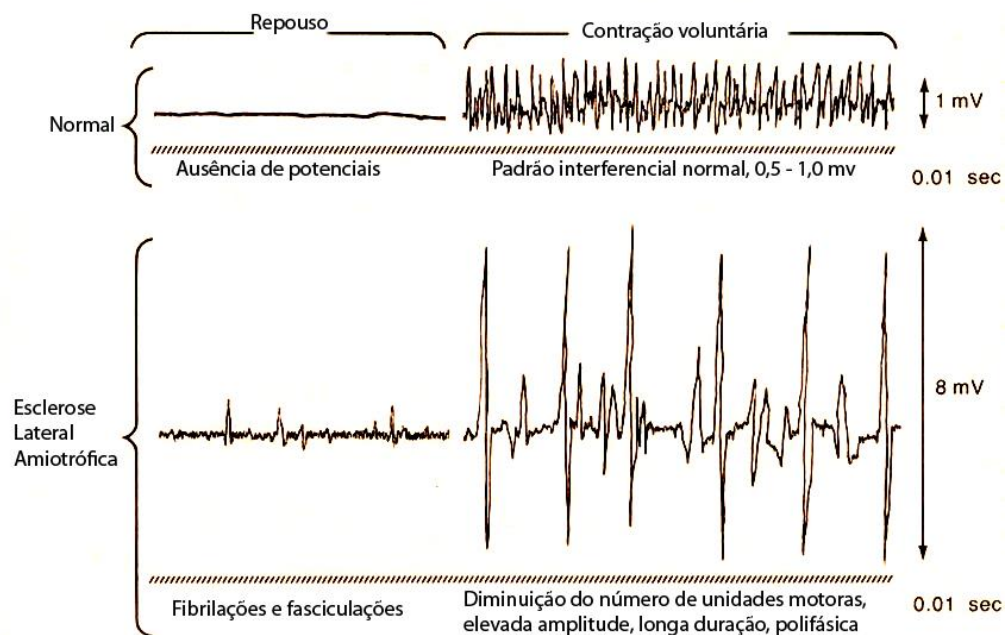


Figura 2.1 - Comparação da EMG normal com a EMG na ELA. Adaptado de: *Taba*⁽⁸⁶⁾

A identificação da disfunção do NMI pode ser definida pelo exame eletromiográfico de agulha concêntrica para fornecer evidências de desnervação ativa e crônica. Potenciais de fibrilação e ondas positivas afiadas representam desnervação ativa. Desnervação crônica é demonstrada pela evidência de grandes potenciais de unidade motora com duração e amplitude maiores, com uma maior percentagem de potenciais polifásicos, frequentemente, com um padrão de interferência reduzida, e com taxas superiores a 10 Hz (a menos que haja um componente significativo de NMS, nesse caso a taxa pode ser inferior a 10 Hz).⁽⁸³⁾

Apesar da perda de unidades motoras ser exponencial, a diminuição da força muscular tem um desenvolvimento linear, resultante da capacidade de reinervação de neurónios sobreviventes. Desta forma, o número de fibras musculares em cada unidade motora aumenta (ou seja, ocorre um aumento da densidade de fibra), já presente nas fases iniciais da doença, e que continua até a reinervação ser impossível metabolicamente, que parece ocorrer quando existem apenas 5% das unidades motoras iniciais. De notar que só se objetivará diminuição da força muscular quando já ocorreu uma perda de cerca de 50% de unidades motoras. ⁽⁸⁷⁾

A estimativa do número de unidades motoras (ENUM) é uma ferramenta neurofisiológica que engloba um vasto número de diferentes técnicas e a sua aplicação confirma que na ELA assiste-se a uma perda rápida e progressiva do NMI que tende a ser menos acentuada quando apenas restam poucas unidades motoras. ⁽⁸⁸⁾

2. Estudos de neuroimagem

A ressonância magnética (RM) é o principal estudo de neuroimagem do cérebro e medula espinal realizado, sendo útil para excluir síndromes que imitem a ELA como, por exemplo, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, tumores, radiculopatia, demência frontotemporal, entre outras. ⁽⁸⁷⁾ A RM do cérebro na ELA também revela sinais anormais nas vias motoras do córtex motor para o tronco cerebral, sendo a descoberta mais característica a hiperintensidade do trato corticoespinal em T2 e fluidos de recuperação de inversão atenuada (figura 2.2). Este recurso não é sensível nem específico na ausência de outros sintomas clínicos mais evidentes. ⁽⁷⁷⁾

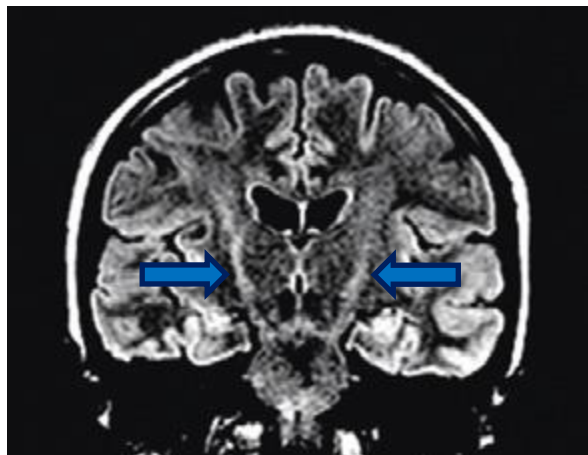


Figura 2.2 - Sequência de fluidos de recuperação de inversão atenuada em T2 mostra a hiperintensidade do trato corticoespinal num doente com ELA, numa visão coronal (setas). Fonte: *Kiernan* ⁽⁸⁹⁾

A espectroscopia de ressonância magnética (ERM) também pode ser usada, mas apresenta uma alta taxa de falsos-negativos. ⁽⁸⁷⁾ Esta técnica é uma aplicação da ressonância magnética que permite avaliar a perda do NMS pela quantificação dos metabolitos N-

acetilaspártato (N-acetylaspartate - NAA), creatina total (creatine - Cr) e colina total (choline - Cho) presentes nas células gliais (microglia e macroglia). No córtex motor dos doentes com ELA foi descrito diminuição da concentração de NAA (marcador não específico da perda neuronal), e das razões NAA/Cr, NAA/Cho e NAA/(Cho+Cr). Estudos de ERM encontraram, igualmente, diminuição da taxa NAA/Cho em regiões não-motoras em doentes com ELA. ⁽⁸⁸⁾

Para além da RM e ERM, existem outros exames de neuroimagem, menos usados na prática clínica, como a tomografia por emissão de positrões (TEP) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (TCEFU). A tomografia computadorizada pode ser necessária em doentes em que uma RM não pode ser executada com segurança (por exemplo, devido à presença de um pacemaker, um desfibrilador implantável, ou fragmentos metálicos). Estudos de neuroimagem podem não ser necessários em doentes com doença avançada. ⁽⁸⁷⁾

3. Estudos genéticos

Os estudos genéticos para os genes SOD1, C9orf72, TARDBP (codifica para TDP-43), FUS, ANG, e FIG4, podem ser realizados para identificar defeitos genéticos em alguns tipos de ELA familiar, bem como outras doenças herdadas do neurónio motor. Futuramente, os exames genéticos poderão tornar-se rotina, uma vez que estudos recentes mostraram que em algumas populações, a mutação C9orf72 está presente numa elevada percentagem de doentes sem história familiar de ELA. ⁽⁸⁷⁾

4. Estudos laboratoriais

Os exames laboratoriais são fundamentalmente realizados para excluir outras doenças que possam coexistir ou que impliquem um diagnóstico diferencial. ⁽⁹⁰⁾ Os estudos laboratoriais na avaliação de um doente com possível ELA podem incluir: velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, hemograma, enzimas musculares (níveis de creatina cinase, alanina transaminase, aspartato transaminase e lactato desidrogenase), creatinina sérica, eletrólitos (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , PO_4^-), glucose, testes de função da tiróide (triiodotironina livre, tiroxina livre e hormona estimulante da tiróide), vitaminas B12 e folato, eletroforese de proteínas do soro, imunoeletroforese no soro, atividade das subunidades α e β da enzima hexosaminidase A, anticorpos anti-gangliosídeos, presença de *Borrelia* no soro, teste do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e serologia celíaca. ^(87,91)

O doente com ELA tem os níveis de enzima creatina cinase, ligeiramente a moderadamente elevados, e parecem diminuir em fases mais tardias da doença, pela perda de massa muscular. ⁽⁹⁰⁾

Uma deficiência na enzima hexaminidase A leva a uma doença genética autossômica recessiva chamada Tay-Sachs que pode ser confundida com a ELA. ⁽⁹¹⁾

A presença de hipocloremia (pouco Cl⁻) e bicarbonato aumentado estão relacionados com o comprometimento respiratório avançado. As proteínas do LCR podem estar elevadas nesta patologia. ⁽⁴⁰⁾

5. Diagnóstico diferencial

Segundo Chio *et al.*, nos doentes diagnosticados com ELA, em que há ausência de progressão da doença, presença de uma história atípica, ou presença de sintomas incomuns, deve-se avançar para uma pesquisa de síndromes mímicas da ELA. Normalmente, os doentes com síndromes mímicas comuns não progridem tão rapidamente como aqueles com ELA e tendem a sobreviver por períodos mais longos. ⁽⁹²⁾

Tendo em conta, as descobertas clínicas e laboratoriais, as doenças do neurónio motor têm sido classificadas como: ELA/DNM (casos esporádicos ou familiares); outras síndromes neurodegenerativas (doença neurodegenerativa multissistémica afetando os neurónios motores); síndromes relacionadas com a ELA (representam formas sintomáticas ou secundárias da DNM, com uma conhecida condição associada que pode estar causando a doença); e as variantes de ELA (são pouco comuns, a não ser que o doente viva em localizações geográficas particulares) (tabela 2.3). ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾

Tabela 2.3 - Diagnóstico diferencial de ELA (compilado e traduzido de ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾)

Condições hereditárias	Atrofia muscular espinobulbar (doença de Kennedy); paraparesia espástica hereditária; deficiência de maltase ácida; distrofia muscular facioscapulohumeral; adrenomieloneuropatia; doença de Huntington; deficiência hexosaminidase
Condições metabólicas e efeitos tóxicos	Hipertiroidismo; hiperparatiroidismo; intoxicação de metais pesados; latirismo; efeitos tóxicos de organofosfatos
Condições imunes e/ou inflamatórias	Neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução; polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica; miastenia gravis; miosite de corpo de inclusão; polimiosite; esclerose múltipla; doenças paraneoplástica
Doenças estruturais	Mielopatia espondilótica cervical; siringomielia ou siringobulbia; mielopatia post-irradiação e/ou plexopatia; tumor
Doença cerebrovascular	—
Outras doenças neurodegenerativas	Degeneração corticobasal; atrofia sistémica múltipla; paralisia supranuclear progressiva; doença de Parkinson; doença de Huntington
Outras doenças do neurónio motor	Esclerose lateral primária; atrofia muscular

	progressiva; atrofia muscular espinhal; atrofia muscular espinhal post-polio; síndrome de fasciculação benigna; doença de Hiraiama
Doenças infecciosas	VIH; VLTH; doença de Lyme; Sífilis

Na tabela 2.4 encontram-se as condições neurológicas que podem imitar a apresentação clínica da ELA e, os respetivos exames e investigações clínicas apropriadas, de modo a serem reconhecidas. ⁽⁹⁶⁾

Tabela 2.4 - Condições neurológicas parecidas com ELA e respetivos exames de diagnóstico. Adaptado de: *ABRELA* ⁽⁹⁶⁾

Diagnóstico diferencial	Exames
Atrofia Muscular Progressiva	
Miopatia inflamatória	CK
Miopatia distal	CK, biópsia
Distrofia miotónica	Expansão CGC
Doença de Charcot Marie Tooth tipo 2	Genética
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica	LCR, ENMG
Mononeurite múltipla	Glicose, VHS, FAN
Polirradiculopatia infecciosa	Lyme, VIH
Neuropatia motora tóxica	Metal pesado
Deficiência de hexosaminidase	Hexosaminidase
Neuropatia motora multifocal	Anti-GM1, ENMG
Neuropatia motora paraproteínica	Imunoelectroforese
Neoplasia (linfoma)	Mielograma
Síndrome pós-poliomielite	
Siringomielia	RM de coluna
Neurofibromatose central	RM crânio
Esclerose Lateral Primária	
Esclerose múltipla	RM crânio
Paraparesia espástica familiar	
Mielopatia espondilótica	RM coluna
Paraparesia espástica pelo HTLV-1	VLTH-1
Deficiência de vitamina B12	[B12]
Mielopatia hipertiróide	TSH
Mielopatia hiperparatiróide	Ca ²⁺ , P, PTH
Encefalomielopatia paraneoplásica	Anti-Hu
Paralisia Bulbar Progressiva	
Miopatia inflamatória	CK, biópsia
Miastenia grave	[anti-RACH]
Síndrome de Lambert-Eaton	ENMG
Siringobulbia	RM crânio
Tumor de foramen magno	RM crânio
Esclerose múltipla	RM crânio
Neuronopatia bulboespinhal	Expansão CAG
ELA	
Mielopatia espondilótica	RM coluna
Desordens vasculares	RM cerebral

Capítulo III – Estratégias terapêuticas

O tratamento de doentes com ELA requer a participação de uma equipa multidisciplinar e a execução de reavaliações contínuas. Inclui o tratamento reabilitador, o farmacológico de base, e o sintomático. Este conjunto de tratamentos podem aumentar a sobrevida, aumentar a força muscular e a capacidade funcional, promovendo assim uma maior qualidade de vida.⁽⁸⁵⁾

1. Tratamento não farmacológico

A ventilação não-invasiva e a alimentação entérica (por gastrostomia) assumem uma enorme importância na reabilitação dos doentes, enquanto tratamentos não farmacológicos.⁽⁹⁷⁾

1.1. Controlo respiratório

A causa mais comum de morte na ELA é devido à insuficiência respiratória, com ou sem pneumonia. Quando há fraqueza dos músculos da respiração (intercostais, diafragma, abdominais) resulta numa ventilação reduzida e numa necessidade de assistência de ventilação não-invasiva (VNI).⁽⁹⁷⁾

A indicação de VNI em doentes com ELA tem sido recomendada quando há uma redução de 50% da capacidade vital forçada (CVF), e/ou uma diminuição da saturação de oxigénio no sangue (SpO₂) abaixo de 88% para mais de 5 minutos consecutivos durante a noite, e/ou aumento da pressão inspiratória máxima dos músculos inspiratórios (PIMMI) acima 60cm H₂O. A aplicação de VNI em doentes com ELA pode melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência em alguns casos, em mais de 12 meses em doentes com comprometimento da função respiratória.⁽⁹⁷⁾

A ventilação não-invasiva é usada por um ventilador que apresente ventilação com pressão positiva intermitente nasal (VPPIN) ou ventilação com pressão positiva de dois níveis nas vias respiratórias (VPP). Esses ventiladores são aparelhos pequenos, portáteis e relativamente silenciosos, permitindo o seu uso em atividades da vida diária, quando há situações de insuficiência respiratória.⁽⁹⁶⁾

O ventilador, com ventilação de pressão positiva de dois níveis na vias respiratórias, é conhecido por aparelho BiPAP (*Billevet Positive Airway Pressure*) (figura 3.1) e tem duas medidas de pressão positivas: a pressão positiva inspiratória (PPI), e a pressão positiva expiratória (PPE). O ciclo respiratório é iniciado pelo doente e detetado pelo aparelho, subindo o fluxo de ar até ao valor menor determinado pela PPE. É sempre o doente quem comanda a respiração, e não a máquina.⁽⁹⁸⁾



Figura 3.1 - Aparelho BiPAP. Fonte: *Quallys*® ⁽¹⁰²⁾

Os ventiladores são prescritos pelos médicos de acordo com exames de avaliação da função pulmonar como espirometria, oximetria noturna, polissonografia, gasometria arterial, sinais e sintomas de hipoventilação (sonolência diurna, falta de ar e dores de cabeça matinais). As pressões são adequadas às necessidades e à progressão da ELA. Geralmente, estes aparelhos utilizam-se para dormir, pois é à noite que ocorre hipoventilação e risco de paragem respiratória. No entanto, podem ser usados durante o dia após os esforços ou identificação de fadiga respiratória. ⁽⁹⁸⁾

O suporte respiratório pode ser fornecido para além da ventilação não-invasiva, pela ventilação invasiva através da traqueostomia, que consiste numa operação em que se introduz um tubo de plástico para respirar diretamente na traqueia do doente através de uma abertura no pescoço. Considera-se proceder a uma traqueostomia quando a necessidade de ventilação mecânica excede 16-20/24h. A traqueostomia apresenta como desvantagens, dificultar os mecanismos de defesa normais da traqueia, aumentar a secreção, dificultar o controlo de microorganismos, impedir a deglutição e afetar o discurso. Os doentes deverão participar na campanha de vacinação anual contra o vírus influenza e outros agentes infecciosos. ⁽⁹⁹⁾

A fisioterapia respiratória é de máxima importância de modo a manter os pulmões expandidos, “cheios de ar” e livres de secreções, evitando que ocorra ventilação pulmonar inadequada, insuficiência respiratória e infeções pulmonares. Esta fisioterapia abrange técnicas para os músculos inspiratórios (empilhamento de ar, respiração glossofaríngea, inspirómetros de incentivo) e para os músculos expiratórios (tosse assistida manualmente e tosse mecanicamente assistida). ⁽⁹⁸⁾

1.2. Controlo nutricional

A maioria dos doentes com ELA desenvolve disfagia em que as consequências funcionais são asfixia, aspiração, perda de peso, e desidratação. Como consequência da disfagia

nestes doentes, aumenta o risco de insuficiente ingestão calórica e líquida, levando a agravamento da debilidade e fadiga. ^(100,101) A avaliação videofluoroscópica do mecanismo de deglutição permite identificar texturas alimentares que podem ser tratadas com sucesso. Contudo, não é um teste requerido para determinar a ausência ou presença de disfagia. ⁽¹⁰⁰⁾

A estratégia para manter a ingestão de nutrição oral consiste em alterar a consistência alimentar e usar suplementos alimentares. ⁽¹⁰⁰⁾ Ultimamente tem sido indicado a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) como via alternativa de nutrição, hidratação, medicação e estabilização de peso. Na impossibilidade da colocação do tubo de GEP (figura 3.2), recomenda-se a passagem de sonda nasoenteral. ^(98,100)

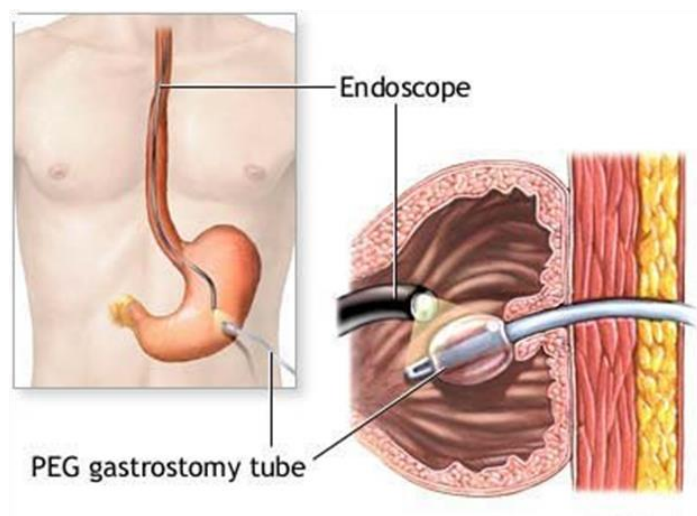


Figura 3.2 - Tubo de gastrostomia endoscópica percutânea. Fonte: *Viagastro* ⁽¹⁰³⁾

Sugere-se que a suplementação nutricional usando GEP deva ser feita antes da CVF ficar abaixo de 50% dos valores previstos por causa do risco de mortalidade crescente do procedimento, como o declínio da função respiratória. ^(100,101)

2. Tratamento farmacológico

Apesar dos muitos ensaios clínicos já realizados e dos vários avanços na compreensão da ELA, o sucesso na descoberta de agentes modificadores da doença ou neuroprotetores tem sido quase inexistente. ⁽⁹⁸⁾ Mais de 100 possíveis substâncias neuroprotetoras têm sido estudadas em ensaios pré-clínicos e clínicos. ⁽⁴⁰⁾ Na tabela 3.1 encontra-se resumido os atuais agentes terapêuticos que têm demonstrado resultados promissores na avaliação pré-clínica, e alguns deles já passaram por ensaios clínicos. Estes compostos foram agrupados com base no modelo fisiopatológico da doença. ⁽³⁾

Tabela 3.1 - Tratamentos farmacológicos testados na ELA. Adaptado de: Zarei⁽³⁾

Categoria fisiopatológica	Lista de compostos testados para a ELA
<p>Anti-apoptótico</p> <p>Defeitos mitocondriais e homeostase de cálcio interrompida são dois componentes principais de lesão do neurónio motor que levam a ativação da cascata apoptótica.</p>	<p>Dexpramipexol (R – (+) pramipexol) Minociclina Pentoxifilina Omigapil (TCH-346) Inibidor da família da caspase (fluorometilcetona) (zVAD-fmk)</p>
<p>Anti-inflamatório</p> <p>Astrócitos e microglia reativos, bem como a infiltração de macrófagos e linfócitos T têm um papel principal no processo neurodegenerativo e na neuroinflamação em doentes de ELA.</p>	<p>AM-1241 (família do aminoalquilindol) Celastrol Celocoxib EPO Acetato de glatirâmero Minociclina Ácido nordihidroguairético Ácido arundico Pioglitazona RO-28-2653 (inibidor sintético de MMPs) Rofecoxib Talidomida</p>
<p>Anti-excitotóxico/antiglutamatergico</p> <p>Excitotoxicidade é modulada principalmente pela libertação de glutamato. Doentes de ELA têm uma capacidade de transporte de glutamato diminuída devido à perda de recetores dos transportadores EAAT2. Isto leva ao aumento dos níveis de glutamato no LCR nos doentes de ELA.</p>	<p>Ceftriaxona Cobalamina Gabapentina Lamotrigina L-Arginina Memantina Dipeptidase ácida alfa-ligada N-acetilada Riluzol Talampanel Ácido nordihidroguairético Acetato de glatirâmero</p>
<p>Antioxidante</p> <p>Mutações do gene da SOD reduzem a sua atividade de superóxido dismutase, levando à elevação da acumulação de radicais livres e stress oxidativo. Vários compostos antioxidantes foram encontrados por protegerem os neurónios.</p>	<p>AeOL-10150 (Aeolus) Tetratiomolibdato de amónio Celastrol Creatina Coenzima Edavarone N-acetilcisteína Olesoxima (TrO19622) R(+) pramixol Tamoxifeno Tocoferol (Vitamina E)</p>
<p>Anti-agregação</p> <p>Mutação no gene SOD1 causa instabilidade conformacional da proteína codificada levando à formação de agregados. Agregação de proteínas</p>	<p>Ariclomol Inibidor de histonas desacetilases (Scriptaid) Fenilbutirato de sódio Valproato Celastrol</p>

celulares, tais como os corpos de Bunina, é uma característica bem conhecida da ELA. A prevenção destes agregados celulares pode aumentar a sobrevivência dos neurónios motores.

Fator de crescimento neuroprotetor e neurotrófico

Vários mecanismos, tais como a excitotoxicidade do glutamato, agregação de proteínas aberrantes, e stresse oxidativo levam à neurodegeneração (perda da estrutura ou funcionamento de neurónios) na ELA.

Fármacos neuroprotetores podem ajudar a abrandar o dano neuronal. Estes fatores de crescimento estimulam o crescimento de novos neurónios (neurogênese) e de reparação, os danificados.

BDNF
Fator neurotróficos ciliário
GDNF
r-IGF-1
Xaliprodeno
VEGF
EPO
rh-GSH
rh-HGF
Rasagilina

2.1. Riluzol

O Riluzol é um derivado do benzotiazol (figura 3.3) e é atualmente o único fármaco aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 12 de Dezembro de 1995 e pela Europa desde 1997, como terapêutica da ELA. Demonstrou aumentar moderadamente a esperança média de vida (3-6 meses), quando prescrito em estadios iniciais da doença, não diminuindo, contudo, a taxa de mortalidade.^(85,104,105)

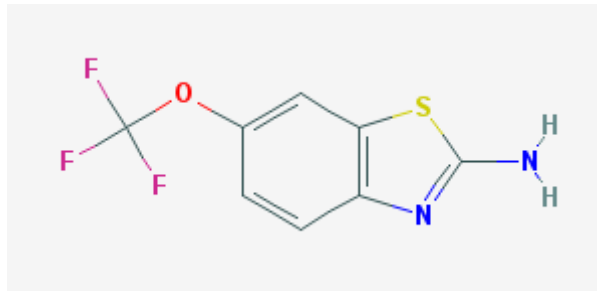


Figura 3.3 - Estrutura química do Riluzol. Fonte: PubChem⁽¹⁰⁶⁾

O mecanismo de ação do Riluzol não é totalmente conhecido, mas pensa-se que: interfira nas respostas mediadas pelo recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) (figura 3.4); estabilize o estado inativo dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem, prevenindo assim a despolarização neuronal; iniba a libertação de glutamato dos terminais pré-sinápticos, por inibição da entrada de iões Ca²⁺; e aumente a captação de glutamato extracelular, evitando assim a excitotoxicidade pelo glutamato.⁽¹⁰⁷⁾

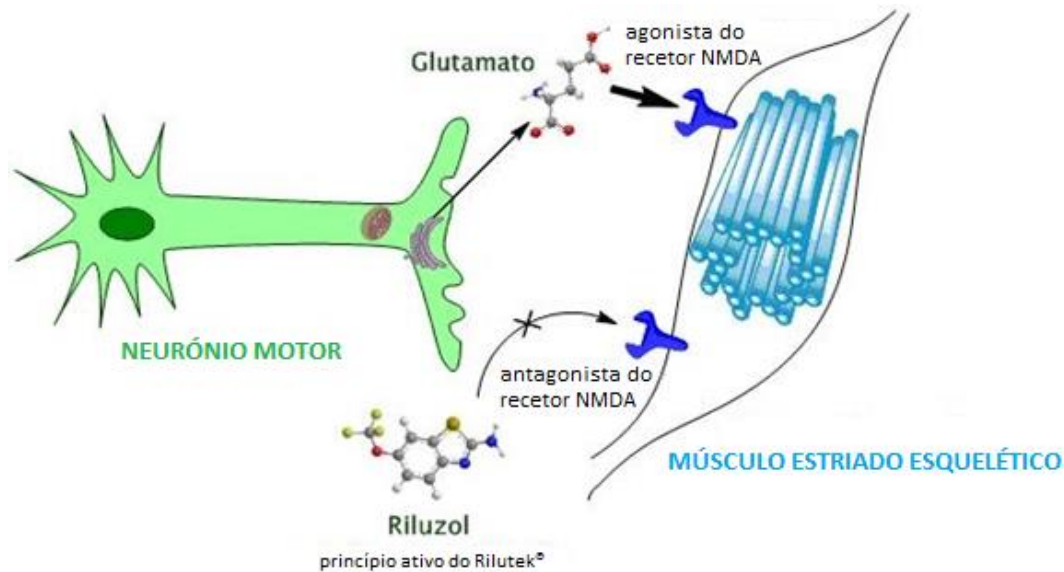


Figura 3.4 - Mecanismo de ação do Riluzol. Adaptado de: López Tricas ⁽¹¹¹⁾

A dose de recomendação de Riluzol é de 50 mg, duas vezes por dia, para doentes com ELA clinicamente definitiva ou ELA clinicamente provável, com sintomas de duração inferior a 5 anos, uma CVF superior a 60%, sem traqueostomia e com idade inferior a 75 anos. ⁽¹⁰⁰⁾ Este fármaco parece ser bem tolerado, embora tenha alguns efeitos colaterais, tais como astenia, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência e parestesia peitoral. ⁽¹⁰⁵⁾ Também pode aparecer uma elevação das transaminases, sendo necessário fazer análises de controlo da função hepática num período médio de três meses. ^(85,105)

3. Tratamento sintomático

É fundamental o conhecimento, tratamento e seguimento periódico de toda a sintomatologia associada à evolução da ELA. Os cuidados paliativos podem ajudar no controlo dos sintomas da ELA e melhorar a qualidade de vida dos doentes e cuidadores. ⁽¹⁰⁸⁾

O tratamento ideal para os doentes com ELA é fornecido dentro de um ambiente multidisciplinar onde o neurologista, fisiatra, pneumologista, gastroenterologista, psicólogo, enfermeiro, nutricionista, fisioterapeuta/terapeuta ocupacional/terapeuta da fala, ortoprotésico e assistente social colaboram para orientar o tratamento sintomático através do curso da doença. ⁽¹⁰⁹⁾

Na tabela 3.2 encontra-se um resumo dos tratamentos sintomáticos para os diferentes sintomas da ELA. ⁽¹¹⁰⁾

Tabela 3.2 - Tratamentos sintomáticos da ELA. Adaptado de: Leigh⁽¹¹⁰⁾

<p>Fraqueza e incapacidade</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Órteses (por exemplo, órtese do tornozelo, colares do pescoço) • Fisioterapia • Ajudas adaptativas (por exemplo, andarilho, cadeira de rodas)
<p>Disfagia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação por terapeuta da fala e nutricionista • Técnicas de deglutição segura e dieta modificada • Inserção de tubo de gastrostomia
<p>Dispneia e tosse seca</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte ventilatório • Morfina ou benzodiazepinas • Fisioterapia respiratória • Máquina de sucção • Técnicas de tosse manualmente assistidas
<p>Dor (dor músculo-esquelética e cólicas, fasciculações e espasticidade, dor de pressão da pele causada pela imobilidade)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fisioterapia, analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteróides • Relaxantes musculares (baclofeno, toxina botulínica) • Anticonvulsivos (por exemplo, gabapentina) • Re-posicionamento e cuidados da área de pressão • Analgésicos opiáceos • Almofadas e colchão de alívio de pressão
<p>Disartria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação por terapeuta da fala • Auxiliares de comunicação • Educar a família e os cuidadores
<p>Sialorreia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivos anticolinérgicos (por exemplo, amitriptilina) • Anticolinérgicos (por exemplo, brometo de glicopirrolato) • Injeções de toxina botulínica • Radiação de glândulas salivares • Produtos de cuidados de boca • Sução
<p>Saliva engrossada</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Produtos naturais (por exemplo, sumo de papaia ou ananás) • Assegurar uma hidratação adequada • Nebulizadores salinos; N-acetilcisteína nebulizada • Dispositivo de sucção • Cuidado bucal
<p>Labilidade emocional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Educar os doentes com ELA e cuidadores • Amitriptilina • Benzodiazepinas • Bromidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina
<p>Depressão e ansiedade</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suporte psicológico e aconselhamento • Benzodiazepinas • Antidepressivos

Distúrbios de sono	<ul style="list-style-type: none">• Problema subjacente do tratamento• Avaliação respiratória, ventilação não-invasiva• Benzodiazepinas, antidepressivos tricíclicos
Obstipação	<ul style="list-style-type: none">• Mudanças na dieta (por exemplo, aumentar a ingestão de líquidos e fibras)• Use formulações ricas em farelo, em massa, ou fibra• Macrogol 3350 ou supositórios

Capítulo IV – Considerações finais

A ELA apesar de ser considerada uma doença neurodegenerativa rara, tem verificado um aumento da sua incidência nos últimos anos.

O mecanismo fisiopatológico consiste num conjunto de alterações celulares e bioquímicas que desencadeiam a degeneração dos neurónios motores e que compreendem o stress oxidativo, excitotoxicidade pelo glutamato, disfunção mitocondrial, disfunção axonal, agregação proteica, alteração da função dos astrócitos, alterações neurovasculares e processos inflamatórios.

O tratamento da ELA requer a participação de uma equipa multidisciplinar e inclui o tratamento não farmacológico, o farmacológico e o sintomático.

O tratamento não farmacológico engloba, sobretudo, o controlo respiratório e o controlo nutricional. O controlo respiratório é feito por ventilação não-invasiva (aparelho BiPAP) ou por ventilação invasiva (traqueostomia). Relativamente ao controlo nutricional, este pode ser feito recorrendo à inserção de um tubo de GEP, como via alternativa de nutrição, hidratação, medicação e estabilização de peso.

O único tratamento farmacológico aprovado para a ELA consiste na administração por via oral de Riluzol, de 50 mg, duas vezes por dia, em doentes de ELA com sintomas de duração inferior a 5 anos, uma CVF superior 60%, sem traqueostomia e com idade inferior a 75 anos. Este fármaco tem ação anti-excitotoxicidade/antiglutamatérgica e demonstrou aumentar moderadamente a esperança média de vida (3-6 meses) quando prescrito em estádios iniciais da doença, não diminuindo contudo a taxa de mortalidade.

O tratamento sintomático é orientado por diversos profissionais de saúde, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes e cuidadores, onde através de terapêutica farmacológica e/ou não farmacológica se controlam os sintomas de fraqueza, disfagia, dispneia, dor, disartria, sialorreia, saliva engrossada, labilidade emocional, depressão e ansiedade, distúrbios do sono, e obstipação.

Referências bibliográficas

1. U.S. Department of Health and Human Services, *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2013. Publicação nº 13 916: p. 1-24
2. Seeley, R.R., et al. *Anatomia & Fisiologia*. 6 ed. Lisboa: Lusociência; 2005
3. Zarei, S., et al., *A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis*. Surgical Neurology International. 2015. 16(6): 171
4. Bento-Abreu, A., et al., *The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis*. European Journal of Neuroscience. 2010. Vol 31: p. 2247-2265
5. Beard, J.D., Kamel, F., *Military Service, Deployments, and Exposures in Relation to Amyotrophic Lateral Sclerosis Etiology and Survival*. Epidemiologic Reviews. 2015. 37: p. 55-70
6. Turner, M.R., et al., *Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis*. The Lancet Neurology. 2013. 12(3): p. 310-322
7. Logroscino, G., et al., *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2009. 81(4): p. 385-390
8. Cronin, S., et al. *Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review*. Neurology. 2007. 68(3): p. 1002-1007
9. Pereira, R.D.B., *Epidemiology: ALS in World*. Revista Neurociências. 2006. 14(2): p. 9-13
10. Fga, S.P., et al., *Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica – Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia*. Revista Brasileira de Neurologia. 2009. 45(2): p. 5-10
11. Steele, J.C., McGeer, P.L., *The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis*. Neurology. 2008. 70(21): p. 1984-1990
12. Weisskopf, M.G., et al., *Prospective study of military service and mortality from ALS*. Neurology. 2005. 64(1): p.32-37
13. Logroscino, G., et al., *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Italy: a population based study*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatric. 2005. 76(8): p. 1094-1098
14. Epidemiology Studies Explore Potential Risk Factors for ALS. *One Study: Veterans May Have Higher Risk of ALS; Another Suggests Physical Activity Not a Risk Factor*. 2005
15. Chiò, A., et al., *ALS in Italian professional soccer players: The risk is still present and could be soccer-specific*. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2009. 10(4): p. 205-209
16. Sejvar, J.J., et al., *Amyotrophic lateral Sclerosis mortality in the United States*. Neuroepidemiology. 2005. 25(3): p. 144-152
17. Logroscino, G., et al., *Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: New evidence and unsolved issues*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2008. 79(1): p. 6-11
18. Chiò, A., et al., *Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population based study*. Neurology. 2009. 72(8): p. 725-731
19. Chiò, A., et al., *Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review of the Published Literature*. Neuroepidemiology. 2013. 41(2): p. 118-130

20. Yu, Y., et al., *Pu-erh tea extract induces the degradation of FET family proteins involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis*. BioMed Research International. 2014. 2014: p. 1-12
21. Morozova, N., et al., *Diet and amyotrophic lateral sclerosis*. Epidemiology. 2008. 19(2): p. 324-337
22. Wang, W., et al., *MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons*. The Journal of Biological Chemistry. 2015. 290(1): p. 168-182
23. Weiskopf, M.G., et al., *Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatric. 2009. 80(5): p. 558-561
24. Weiskopf, M.G., et al., *Job-related formaldehyde exposure and ALS*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatric. 2015. p. 1-3
25. Carmel Armon, M.D., *Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS*. Neurology. 2009. 73(20): p. 1693-1698
26. Huisman, M.H., et al., *Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatric. 2011. 82(10): p. 1165-1170
27. Chen, Y.Z., et al., *DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis*. American Journal of Human Genetics. 2004. 74(6): p. 1128-1135
28. Johnson, F.O., et al., *The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis*. Neurotoxicology. 2009. 30(5): p. 761-765
29. Simkó, M., Mattsson, M.O., *Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: Possible immune cell activation*. J Cell Biochem. 2004. 93(1): p. 83-92
30. Martínez-Sámano, J., et al., *Effect of acute extremely low frequency electromagnetic field exposure on the antioxidante status and lipid levels in rat brain*. Archives of Medical Research. 2012. 43(3): p. 183-189
31. Barber, S.C., Shaw, P.J., *Oxidative stress in ALS: Key role in motor neuron injury and therapeutic target*. Free Radical Biology and Medicine. 2010. 48(5): 629-641
32. Veldink, J.H, et al., *Intake of polyunsaturated fatty acids and Vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2007. 78(4): p. 367-371
33. Din, J.N., et al., *Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – Fishing for a natural treatment*. BMJ. 2004. 328(7430): p. 30-35
34. Daroff, R.B., et al., *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6 ed. Filadélfia: Elsevier-Saunders; 2012
35. Al-Chalabi, A., et al., *The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis*. Acta Neuropathology. 2012. 124(3): p. 339-352
36. Turner, M.R., et al. *Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations*. Brain. 2012. 135(9): p. 2883-2891
37. Iguchi, Y., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis: an update on recent genetic insights*. The Journal of Neurology. 2013. 260(11): p. 2917-2927

38. Renton, A.E., et al., *State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics*. Nature Neuroscience. 2014. 17(1): p. 17-23
39. Chen, S., et al., *Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update*. Molecular Neurodegeneration. 2013. 17(1): p. 1-15
40. Wijesekera LC, Leigh PN. *Amyotrophic lateral sclerosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009. 4(3): p. 1-22
41. Bendotti, C., et al., *Dysfunction of constitutive and inducible for protein aggregation and immune response*. Progress Neurobiology. 2012. 97(2): p. 101-126
42. Renton, A.E., et al., *A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD*. Neuron. 2011. 72(2): p. 257-268
43. Ince, P.G., et al., *Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology*. Acta Neuropathology. 2011. 122(6): p. 657-671
44. Cooper-Knock, J., et al., *The widening spectrum of C9orf72-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype*. Acta Neuropathology. 2014. 127(3): p. 333-345
45. Al-Chalabi, A., Hardiman, O., *The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time*. Nature Reviews Neurology. 2013. 9(11): p. 617-618
46. Rizvanov, A.A., et al., *Human umbilical cord blood cells transfected with VEGF and L(1)CAM do not differentiate into neurons but transform into vascular endothelial cells and secrete neuro-trophic factors to support neuro-genesis-a novel approach in stem cell therapy*. Neurochemistry International. 2008. 53(6-8): p. 389-394
47. Barber, S.C., et al., *Oxidative stress in ALS: A mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target*. Biochimica et Biophysica Acta. 2006. 1762(11-12): p. 1051-1067
48. Van Den Bosch, L., et al., *The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis*. Biochimica et Biophysica Acta. 2006. 1762(11-12): p. 1068-1082
49. Benckler, C., et al., *Altered astrocytic response to activation in SOD1G93A mice and its implications on amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis*. Glia. 2013. 61(3): p. 312-326
50. Bendotti, C. et al., *Dysfunction of constitutive and inducible ubiquitin-proteasome system in amyotrophic lateral sclerosis: implication for protein aggregation and immune response*. Progress in Neurobiology. 2012. 97(2): p. 101-126
51. Carry, M.T., Cozzolino, M., *SOD1 and mitochondria in ALS: a dangerous liaison*. Journal of bioenergetics and biomembranes. 2011. 43(6): p. 593-599
52. Milanese, M., et al., *Abnormal exocytotic release of glutamate in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of neurochemistry. 2011. 116(6): p. 1028-1042
53. Fisman, M.L., et al., *In vitro neurotoxic properties and excitatory aminoacids concentration in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. Relationship with the degree of certainty of disease diagnoses*. Acta Neurológica Scandinávia. 2010. 121(2): p. 120-126
54. Van Den Bosch, L. et al., *The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis*. Biochimica et Biophysica Acta. 2006. 1762(11-12): p. 1068-1082

55. Kawahara, Y., et al, *Underediting of GluR2 mRNA, a neuronal death inducing molecular change in sporadic ALS, does not occur in motor neurons in ALS or SBMA*. Neuroscience research. 2006. 54(1): p. 11-14
56. Berger, J.V., et al., *Opposite regulation of metabotropic glutamate receptor 3 and metabotropic glutamate receptor 5 by inflammatory stimuli in cultured microglia and astrocytes*. Neuroscience. 2012. 205: p. 29-38
57. Ping, S., et al., *Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis*. Biochimica et Biophysica Acta. 2010. 1802(1): p. 45-51
58. Pedrini, S., et al., *ALS-linked mutant SOD1 damages mitochondria by promoting conformational changes in Bcl-2*. Human Molecular Genetics. 2010. 19(15): p. 2974-2986
59. Evans, M.C., et al., *Inflammation and neurovascular changes in amyotrophic lateral sclerosis*. Molecular and cellular neurosciences. 2013. 53: p. 34-41
60. Chevalier-Larsen, E., Holzbaur, E., *Axonal transport and neurodegenerative disease*. Biochimica et Biophysica Acta. 2006. 1762(11-12): p. 1094-1108
61. Cheroni, C., et al., *Functional alterations of the ubiquitin-proteasome system in motor neurons of a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis*. Human Molecular Genetics. 2009. 18(1): p. 82-96
62. Sica, R.E., *Is amyotrophic lateral sclerosis a primary astrocytic disease*. Medical Hypotheses. 2012. 79(6): p. 819-822
63. Vargas, M.R., Johnson, J.A., *Astrogliosis in amyotrophic lateral sclerosis: role and therapeutic potential of astrocytes*. Neurotherapeutics. 2010. 7(4): p. 471-481
64. Garbuzova-Davis, S., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease*. Brain research. 2011. 1398: p. 113-125
65. Garbuzova-Davis, S., et al., *Evidence of compromised blood-spinal cord barrier in early and late symptomatic SOD1 mice modeling ALS*. PLoS One. 2007. 2(11): p. 1-9
66. Garbuzova-Davis, S., et al., *Ultrastructure of blood-brain and blood-spinal cord barrier in SOD1 mice modeling ALS*. Brain research. 2007. 1157: p. 126-137
67. Garbuzova-Davis, S. et al., *Reduction of circulating endothelial cells in peripheral blood of ALS patients*. PLoS One. 2010. 5(5): p. 1-5
68. Zhong, Z. et al., *ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration*. Nature Neuroscience. 2008. 11(4): p. 420-422
69. Kornhuber, J., et al., *CFS marker in amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of Neural Transmission. 2012. 119(7): p. 747-757
70. Mitchell, R.M., et al, *A CFS biomarker panel for identification of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology. 2008. 72(1): p. 14-19
71. David, S., Kroner, A., *Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury*. Nature Reviews Neuroscience. 2011. 12(7): p. 388-399
72. De Chiara, G., et al., *Infectious Agents and Neurodegeneration*. Molecular Neurobiology. 2012. 46(3): p. 614-638
73. De Vos, K.J., et al., *Role of axonal transport in neurodegenerative diseases*. Annual review of neuroscience. 2008. 31: p. 151-173

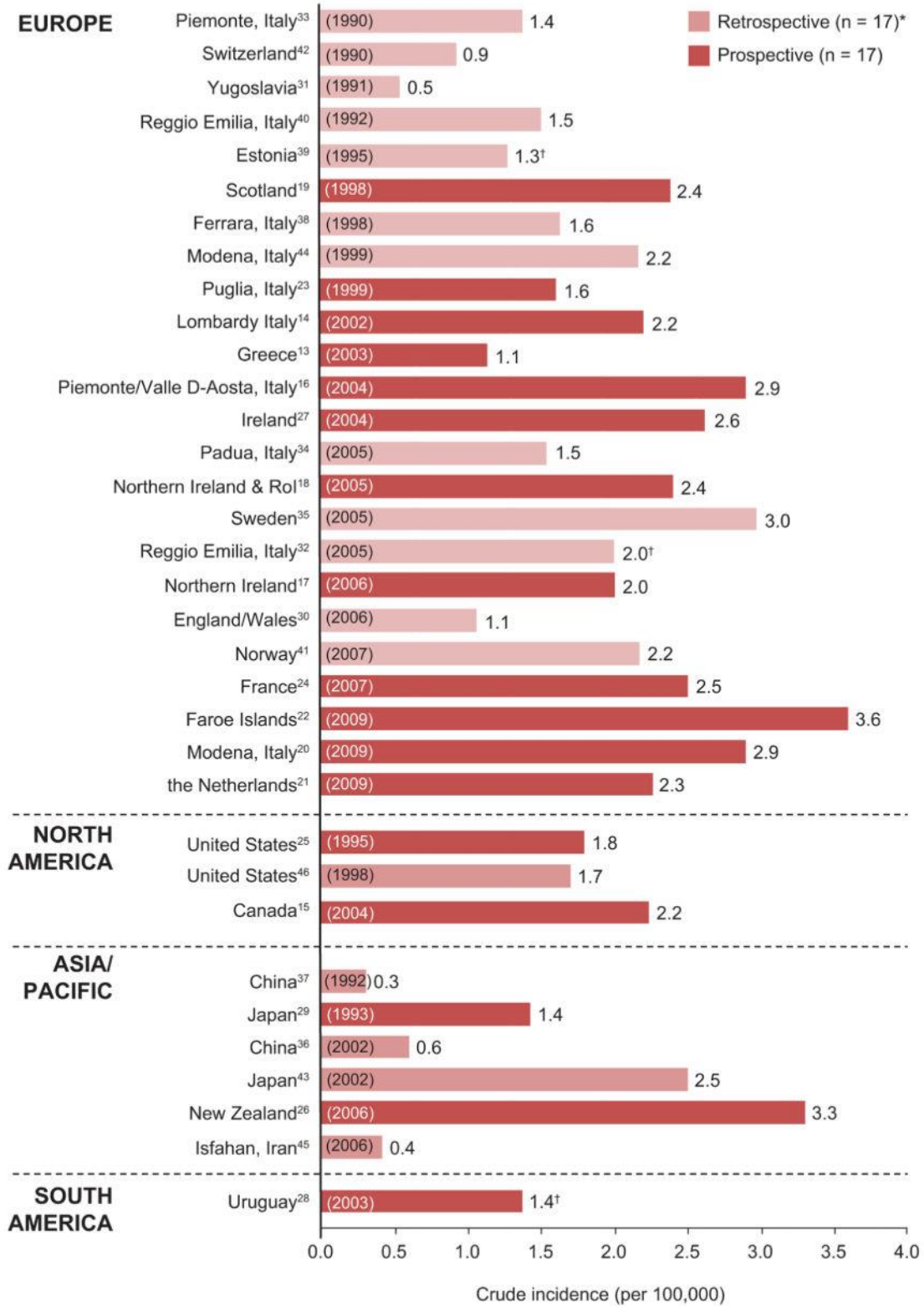
74. Goodall, E.F., Morrison, K.E., *Amyotrophic lateral sclerosis (motor neuron disease): proposed mechanisms and pathways to treatment*. Expert Reviews Molecular Medicine. 2006. 8(11): p. 1-22
75. Almeida, D.F., *Doenças do Neurónio Motor*. [página da web]; [atualizado em 2012]; Disponível em: http://www.emglab.com.br/html/dcas_do_neuronio_motor.html
76. Armon, C., *Amyotrophic lateral sclerosis clinical presentation*. [página da web] Medscape; [atualizado em 2015]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1170097-clinical>
77. Silani, V., *The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis in 2010*. Archives Italiennes de Biologie. 2011. 149(1): p. 5-27
78. Mitchell, J.D., Borasio, G.D., *Amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet. 2007. 369(9578): p. 2031-2041
79. Sigurdson, L.A., *Amyotrophic lateral sclerosis presenting as upper limb weakness in a 35 year old female: a case report*. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2011. 55(3): p.204-210
80. Armon, C., *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. [página da web] Medscape; [atualizado em 2015]; Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1170097-overview>
81. De Carvalho, M., Swash, M., *Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis*. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration. 2009. 10(1): p. 53-57
82. Venizelos, A., et al. *A patient with amyotrophic lateral sclerosis and atypical clinical and electrodiagnostic features: a case report*. Journal of Medical Case Reports. 2011. 5: p. 1-5
83. Dengler, R., et al., *Diagnostic criteria of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. Romanian Journal of Neurology. 2010. 10(4): p. 165-171
84. De Carvalho, M., et al., *Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS*. Clinical Neurophysiology. 2008. 119(3): p. 497-503
85. Orient-López, F., et al., *Tratamiento neurorrehabilitador de la esclerosis lateral amiotrófica*. Revista de Neurología. 2006. 43(9): p. 549-555
86. Taba, P., Rallmann, K., *Diagnosis of motor neuron disease*. [página da web]; [atualizado em 2010]. Disponível em: http://www.els.ee/user/Motorneuron_Haapsalu.pptx
87. Armon, C., *Amyotrophic lateral sclerosis workup*. [página da web] Medscape; [atualizado em 2015]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1170097-workup#c1>
88. Chen, X., Shang, H.F., *New developments and future opportunities in biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis*. Translational Neurodegeneration. 2015. 4: p.1-8
89. Kiernan, M., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet. 2011. 377(9769): p. 942-955
90. Lima, A., et al., *Increased creatine kinase and spontaneous activity on electromyography, in amyotrophic lateral sclerosis*. Electromyography and Clinical Neurophysiology. 2003. 43(3): p. 189-192
91. Hardiman, O., et al., *Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Reviews Neurology. 2011. 7(11): p. 639-649

92. Chio, A., et al., *Prognostic factors in ALS: a critical review*. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2009. 10(3): p. 310-323
93. Chieia, M., et al., *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Considerations on diagnostic criteria*. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2010. 68(6): p. 837-842
94. Donaghy, M., et al., *Classification and clinical features of motor neuron diseases and motor neuropathies in adults*. Journal of Neurology. 1999. 246: p. 331-333
95. Orsini, M., et al., *Motor neuron disease and acquired axonal neuropathy association in HIV infection: case report and update*. Current HIV Research. 2012. 10: p. 1-6
96. ABRELA. ELA. [página da web]; [atualizado em 2016]. Disponível em: <http://www.abrela.org.br/default.php?p=texto.php&c=ela>
97. Bach, JR. *Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory aids*. Chest. 2002. 122(1): p. 92-98
98. Instituto Paulo Gontijo. *Manual ELA: Vivendo com esclerose lateral amiotrófica*. p. 1-60
99. Paschoal, IA., et al., *Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment*. The Brazilian Journal of Pulmonology. 2007. 33(1): p. 81-92
100. Miller, RG., 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. 2009. 73(15): p. 1218-1226
101. Mathus-Vliegen, LM., et al., *Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function*. Gastrointestinal Endoscopy. 1994. 40(4): p. 463-469
102. Qualidade de Vida & Saúde. *BiPAP*. [página da web]; [atualizado em 2016]. Disponível em: <http://www.espacoqualys.com.br/blog/cpap/>
103. Gastroenterologia e endoscopia. *Gastrostomia Endoscópica Percutânea*. [página da web]; [atualizado em 2016]. Disponível em: <http://www.viagastro.net.br/orientacoes.php?id=11>
104. Bensimon, G., et al., *A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of Neurology. 2002. 249(5): p. 609-615
105. Brooks, B.R., Sanjak, M., *Disease-modifying drug therapies*. Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord. 2004. 5(1): p. 68-75
106. Pubchem - Open Chemistry Database. *Riluzole*. [página da web]; [atualizado em 2016]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/riluzole#section=Top>
107. Distad, B.J., et al., *Drug Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2008. 19: p. 633-651
108. Radunovic, A., et al., *Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet Neurology. 2007. 6(10): p. 913-925
109. Van den Berg, J.P., et al., *Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS*. Neurology. 2005. 65(8): p. 1264-1233
110. Leigh, P.N., et al., *The management of motor neurone disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2003. 74(): p. 32.47

111. Info-Farmácia. López Tricas. *Riluzol y esclerosis lateral amiotrófica*. [página da web]; [atualizado em 2010]. Disponível em: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/riluzol-y-esclerosis-lateral-amiotrofica>

Anexos

Anexo 1 - Taxa de incidência bruta da ELA específica por país. Fonte: Chiò⁽¹⁹⁾



Anexo 2 - Taxa de prevalência bruta da ELA específica por país. Fonte: Chiò ⁽¹⁹⁾

