

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Eleonora de Salles e Silva¹

Igor Bastos Monteiro Ribeiro Maximo²

Maria Carneiro da Cunha Jimenez³

Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa⁴

Resumo: A Esclerose Lateral Amiotrófica caracteriza-se por uma doença degenerativa, que afeta o corno anterior da medula, tronco cerebral e célula de Betz do córtex motor primário, causando morte no corpo celular dos neurônios motores de maneira crônica. A ELA se caracteriza por paralisia progressiva marcada por sinais de comprometimento dos neurônios motores superiores (clônus, espasticidade e hiperreflexia) e dos neurônios motores inferiores (atrofia, fasciculações e fraqueza). O envolvimento predominante é o da musculatura dos membros (membros superiores mais que os inferiores). Somando a isso, podem-se presenciar sinais bulbares, incluindo disartria, disfagia, e labilidade emocional.

Abstract: Amyotrophic Lateral Sclerosis is characterized by a degenerative disease, which affects the anterior horn of the spinal cord, brain stem and Betz cells from primary motor cortex, causing death in the cellular body of the motor neurons in a chronic way. ALS is characterized by progressive paralysis marked by signs of impairment of upper motor neurons (clonus, spasticity and hyperreflexia) and lower motor neurons (atrophy, fasciculations and weakness). The predominant involvement is that of the musculature of the limbs (upper limbs rather than lower limbs). In addition to this, bulbar signs, including dysarthria, dysphagia, and emotional lability can be seen.

ELA

Fraqueza, atrofia e fasciculações nos membros são os sinais clínicos mais proeminentes da ELA. A redução da força muscular, por sua vez, pode resultar em contraturas musculares, rigidez articular, dor e deformidades. Com a progressão da doença, são afetadas as funções vocais e respiratórias. Os nervos cranianos, que controlam a visão e os movimentos oculares e os segmentos sacros inferiores da medula espinhal, que controlam os esfíncteres não são usualmente afetados (LILLO *et al*, 2014).

As capacidades mentais e psíquicas permanecem, frequentemente, inalteradas. A ELA não afeta as funções corticais superiores como a inteligência, juízo, memória e os órgãos dos sentidos (tato, audição, visão, olfato e dor).

Geralmente as funções autonômicas também permanecem intactas, como: função cardíaca, digestão, micção, defecação, manutenção de pressão sanguínea e temperatura. Pode ocorrer constipação, mas é devido à fraqueza da musculatura da parede abdominal. Os músculos que movem os olhos, frequentemente não são afetados (LILLO *et al*, 2014).

Epidemiologia

A incidência de ELA é de cerca de 1-2 casos para 100.000 pessoas/ ano, exceto em um pequeno foco no Pacífico Ocidental, onde a ELA assumiu uma forma epidêmica, a frequência é

¹ Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da EMSM e monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica I.

² Graduando do 3º ano do Curso de Medicina da EMSM.

³ Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da EMSM.

⁴ Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica I na EMSM e Doutor em Neuroimunologia pela UFF.

similar em todo o mundo. Aparentemente, a frequência tem aumentado uniformemente e não parece que se encontra relacionada com a maior habilidade dos médicos em reconhecer a doença (ABRELA).

Metade de todos os pacientes afetados vivem pelo menos três anos ou mais após o diagnóstico. Em torno de 20% vivem cinco anos ou mais, e até 10% sobrevivem mais de 10 anos. A maioria encontra-se entre 40 e 70 anos. A idade média de acometimento inicial está em torno de 52 anos no Brasil (ABRELA).

No geral, verifica-se que o sexo masculino é mais comprometido que o feminino em uma proporção de 2:1, embora estudos recentes tenham mostrado que ambos os sexos têm sido afetados de forma mais semelhante, e os brancos são mais afetados que os negros. Cerca de 4 a 6% dos casos afetados são pessoas com menos de 40 anos. A forma esporádica é a forma mais comum desta doença, contabilizando cerca de 90% dos casos totais no mundo todo (ABRELA).

Deve-se considerar para efeito de estudos epidemiológicos as 3 formas de apresentação da doença: ELA esporádica (forma clássica); ELA familiar; ELA do Pacífico Oeste. A ELA familiar tem uma forma de herança autossômica dominante e o quadro clínico é indistinguível da forma esporádica. A ELA do Pacífico Oeste, ocorre mais precisamente na Ilha de Guam, na população dos Chamorros apresenta uma prevalência 50 a 100 vezes maior (ABRELA).

O quadro clínico é indistinguível daquele encontrado em outros países, mas frequentemente encontra-se associado com algumas características clínicas e anatomopatológicas de Parkinson e demência tipo Alzheimer. A ausência de um padrão hereditário definido, e a maior presença em certos núcleos familiares, proporcionou uma especulação causal de presença de determinados aspectos genéticos que favoreceriam a instalação da enfermidade desde que as pessoas fossem expostas a determinados fatores tóxicos. À descoberta da íntima relação entre processo de morte do neurônio e ação do glutamato (processo de neuroexcitotoxicidade) especulou-se que os Chamorros poderiam estar expostos a algum agente neurotóxico (ABRELA).

Durante o XV Simpósio de Esclerose Lateral Amiotrófica/Doença do Neurônio Motor que ocorreu na cidade da Filadélfia, Pensilvânia, Estados Unidos da América, de 2 a 4 de dezembro de 2004, o Dr. P.A. Cox, do Instituto de Ethnobotany, Kauai, Havaí, apresentou uma elegante explicação para este interessante aspecto clínico. Considerando-se que a doença tinha um forte impacto regional, possivelmente relacionada com aspecto nutricional, estudou-se o hábito alimentar nesta região (ABRELA).

Um hábito alimentar particular deste povo era a ingestão de “flying-fox”, uma espécie de morcego com aspecto facial de raposa. A análise de BMAA (β -metilamino-L-alanina), um potente aminoácido excitotóxico que lesiona córtex motor de cérebro de macacos, neste morcego demonstrou a presença muito elevada deste aminoácido. Este aminoácido excitatório cruza a barreira hematoencefálica e também mostrou-se aumentado no cérebro de seis pacientes com o complexo ELA/Parkinson/Demência. A origem do BMAA encontra-se nas cianobactérias que vivem em simbiose com os frutos de plantas, que por sua vez são fonte nutricional para os flying-fox. Demonstra-se, assim, uma associação entre uma neurotoxina presente no meio ambiente e um comprometimento cerebral em que ELA é uma característica dominante (FGA *et al*, 2009; PEREIRA, 2006).

Manifestações Clínicas

A ELA é um distúrbio dos neurônios motores superiores e inferiores. Esta combinação resulta numa síndrome complexa. O termo «Amiotrófica» refere-se à atrofia das fibras musculares da qual resulta a paresia dos músculos afetados associada a fasciculações. «Esclerose Lateral» reporta-se à alteração degenerativa do trato córtico-espinhal anterior e lateral, e como consequência, os neurônios dessas áreas degeneram e são substituídos por gliose. A apresentação

clínica depende do envolvimento predominante dos neurônios motores superiores ou dos neurônios motores inferiores (LILLO *et al*, 2014).

Os sinais do neurônio motor superior (NMS) ocorrem por lesões dos tratos corticoespinhais e corticobulbares, por outro lado, os sinais de neurônio motor inferior (NMI) ocorrem por lesão do corno anterior da medula ou dos núcleos dos pares cranianos motores do tronco cerebral. Na Esclerose Lateral Amiotrófica, não há lesão de raízes ou nervos periféricos (LILLO *et al*, 2014).

Paresia indolor e progressiva é o sinal e o sintoma de apresentação habitual da ELA. Geralmente com o início focal, a paresia se propaga para grupos musculares contíguos, e é acompanhada por atrofia muscular. “Ptose” da cabeça, resultante da paresia dos músculos extensores do pescoço, com a cabeça pendente, costuma estar presente na ELA. Os indivíduos frequentemente apresentam câibras musculares. É comum a espasticidade, e os pacientes podem queixarse de clônus espontâneo. Quando a doença tem uma duração mais longa são vistas deformidades nos pés e nas mãos com o resultado de desequilíbrio dos tendões e contraturas articulares secundárias (BEAL, 1998; ESTEVEZ *et al*, 1999; MCGEER e MCGEER, 1995; PEREIRA, 2006).

As características clínicas também podem ser consideradas em relação à região ou ao nível neurológico afetado:

1. Bulbar - em geral, inicialmente os pacientes apresentam disartria (articulação verbal deficiente com fala lenta e arrastada) e posteriormente podem apresentar disfagia para sólidos ou líquidos. O envolvimento bulbar pode ser do neurônio motor inferior (paralisia bulbar), do neurônio motor superior (paralisia pseudobulbar) ou ambos. A paralisia bulbar é associada à fraqueza facial, diminuição ou perda do movimento do palato, fraqueza e fasciculação da língua e sialorreia. A paralisia pseudobulbar é caracterizada pela instabilidade emocional, aumento do reflexo masseterino, disfagia e disartria (ESTEVEZ *et al*, 1999; LILLO *et al*, 2014; MCGEER e MCGEER, 1995).
2. Cervical - aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam esta forma da doença. Eles apresentam-se com sintomas relacionados com a paresia, podendo iniciar-se 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 (lavar e pentear o cabelo) e a paresia distal como limitação das atividades que exigem preensão. Os doentes podem relatar fasciculações ou câibras antes do início da paresia, no entanto é raro isto acontecer. A paresia tem início insidioso e geralmente é assimétrica, no entanto, o membro contralateral desenvolve paresia e atrofia mais cedo ou mais tarde. 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 ao envolvimento preferencial do NMS ou NMI (ESTEVEZ *et al*, 1999; LILLO *et al*, 2014; MCGEER e MCGEER, 1995).
3. Lombar - implica a degeneração das células do corno anterior na zona do cone medular e está associada a manifestações clínicas nas pernas, nomeadamente: tendência a tropeçar por queda do pé (paresia distal), ou dificuldade em subir escadas (paresia proximal). Um estudo, publicado em 2008 na revista «Neurology», mostrou que a paresia é o sintoma mais comum no início da doença, seguida por disartria, disfagia, câibras, fasciculações e insuficiência respiratória. A evolução da ELA pode comprometer tanto os membros superiores e inferiores, bem como áreas inervadas por fibras nervosas bulbares. A sobrevivência é dependente do envolvimento inicial, ocorrendo a morte geralmente de

3 a 5 anos após o início dos sintomas (ESTEVEZ *et al*, 1999; LILLO *et al*, 2014; MCGEER e MCGEER, 1995).

Cerca de 5% dos pacientes com ELA apresentam fraqueza respiratória sem sintomas bulbares ou cervicais, com sintomas de insuficiência respiratória ou hipoventilação noturna, tais como: dispneia, ortopneia, perturbação do sono, cefaleia matinal, sonolência diurna excessiva, anorexia, diminuição da concentração e mudanças de humor (GOLDMAN e BENNETT, 2001).

Com a evolução da doença, os pacientes desenvolvem um quadro característico de combinação de sinais e sintomas de NMI e NMS, afetando o território bulbar e medular. A insuficiência respiratória e outras complicações cardio-pulmonares são a causa comum de morte na ELA (ABBAS *et al*, 2005).

Vários aspectos da função neurológica geralmente são poupados na ELA, inclusive as funções mentais superiores, os movimentos extraoculares, as funções intestinal e vesical e a sensibilidade. Embora sejam raras, ocorrem exceções. Aproximadamente 1% a 2% dos pacientes com ELA tem demência e oftalmoplegia, geralmente refletindo apraxia ocular. Embora a função vesical seja quase sempre relatada como normal, o estudo detalhado da função da bexiga revela que quase um terço dos pacientes com ELA apresenta urgência em micção obstrutiva (LILLO *et al*, 2014; PEREIRA, 2006).

ELA e a Disfunção Metabólica

Desde os primeiros relatos sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica é vinculado a tal doença uma disfunção metabólica. Pacientes com ELA teriam uma deficiência em manter a homeostase energética, levando a perda de massa magra e de gordura subcutânea. Tal desequilíbrio influencia negativamente a velocidade de progressão da doença e expectativas de sobrevivência (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Em 2001, um estudo clínico propôs que a ELA é uma desordem metabólica após observarem que os pacientes são hipercatabólicos, uma condição que foi ainda demonstrada ser o resultado de aumento de gasto de energia sistêmica em repouso (aumento do metabolismo basal). No entanto, a origem da falha na homeostase da energia é desconhecida e pode representar um mecanismo etiopatogênico chave. De fato, há evidências que apontam que pacientes com ELA têm a utilização de glicose prejudicada e déficits na beta-oxidação de ácidos graxos. Entretanto, a tolerância à glicose diminuída pode ser explicada como um evento secundário para a doença devido à atrofia muscular (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

O comprometimento da utilização de ácidos graxos e a sua participação na patogenia da ELA já fora reportado em um estudo que demonstrou déficits cetogênicos (oxidação de ácidos graxos é uma fonte importante para a produção de corpos cetônicos) em pacientes de ELA durante o exercício. E em um recente ensaio clínico mostrou-se que a administração de L-carnitina (necessário para beta oxidação dos ácidos graxos na mitocôndria) pode melhorar a sobrevivência de pacientes com ELA. Quando há um defeito no metabolismo de ácidos graxos, eles tendem a se acumular, sob a forma de gotículas lipídicas, no fígado, levando a esteatose (fígado gorduroso). De acordo com isso, os estudos clínicos sugeriram que a esteatose hepática (degeneração não alcoólica de ácidos graxos do fígado) é um fenômeno comum e exclusivo na ELA, ao compará-la com outras doenças neurodegenerativas. Um estudo realizado com uma pequena população de japoneses apontou que 76% dos pacientes de ELA foram diagnosticados com fígado gorduroso (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

A esteatose hepática é ligada a síndrome metabólica caracterizada pela resistência à insulina e níveis anormais de glicose no plasma, triglicerídeos e de glucagon, os quais também são alterados em ELA. A secreção de glucagon é um indutor potente da liberação de aminoácidos, a partir de proteínas musculares, que são usados para a produção de energia. Tendo isso em vista,

foram encontrados e elevados níveis de aminoácidos e amônia em pacientes com doença do neurônio motor (MARKUS *et al*, 1992; TOTH *et al*, 1997).

Genes Relacionados à Doença

Como já fora abordado anteriormente, existem 3 tipos de ELA. A hereditária caracteriza-se por uma mutação em seis genes: SOD1 (Cu/ Zn superoxide dismutase), ALS2 (alsin), DCTN1 (dynactin), ANG (angiogenin), SETX (senataxin) e VAPB (synaptobrevin/VAMP-vesicle-associated membrane protein-associated protein B) Esses estão mapeados nas regiões 21q22.1, 2q33, 2p13, 14q11, 9q34, 20q13.3, respectivamente (TICOZZI, *et al*, 2011; VERMA, 2011).

| TIPO ELA familiar | HERANÇA | LOCUS | GENE | PROTEÍNA |
|-------------------|---------|-----------|--------|-------------------------------|
| ELA 1 | AD/AR | 21q22.1 | SOD1 | Cu/Zn Superóxido dismutase |
| ELA 2 | AR | 2q33-2q35 | Alsina | Alsina |
| ELA 4 | AD | 9q34 | SETX | Senataxina |
| ELA 6 | AD/AR | 16p11.2 | FUS | Fused in Sarcoma |
| ELA 8 | AD | 20q13.3 | VAPB | VAMP |
| ELA 9 | AD | 14q11.2 | ANG | Angiogenina |
| ELA 10 | AD | 1p36.2 | TARDBP | TDP-43 |
| ELA 12 | AD/AR | 10p13 | OPTN | Optneurina |
| ELA 14 | AD | 9p13.3 | VCP | VCP |

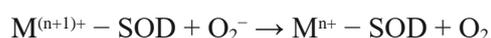
AD = Autossômica Dominante.

AR = Autossômica Recessiva.

Figura 1. Genes relacionados à doença (modificado de TICOZZI, 2011).

A. SOD1

A enzima superóxido dismutase 1(SOD1) localiza-se no citoplasma, núcleo, lisossomos e espaço intermembrânico mitocondrial. Ela tem a função de capturar íons de cobre e zinco e formar um homodímero, o qual realizará a função dismutase removendo radicais superóxido perigosos e metabolizando-os em moléculas de oxigênio e peróxido de hidrogênio que são convertidas em água e oxigênio pelas enzimas glutathione peroxidase e catalase. Devido a isto, é uma importante defesa antioxidante na maioria das células expostas ao oxigênio (TICOZZI, *et al*, 2011).



Onde M = Cu (n=1) ; Mn (n=2) ; Fe (n=2) ; Ni (n=2)

Sabe-se que entre 12-23% (valor que varia de acordo com a população) dos pacientes diagnosticados com ELA hereditária apresentam mutações no gene SOD1. Entretanto tais mutações também são encontradas em cerca de 5% dos portadores de ELA esporádica (TICOZZI, *et al*, 2011).

Os níveis de atividade da enzima SOD1 mutante em pacientes com ELA hereditária são geralmente reduzidas em relação a indivíduos normais. Em função disso, há um estresse oxidativo gerado pelos radicais superóxido que não sofreram desmutação, promovendo um efeito tóxico nos neurônios. Estudos mostram que a SOD1 mutante é propensa a dobramento incorreto e formação de agregados citoplasmáticos que, por sua vez, podem levar à morte celular por sequestro de outras proteínas citoplasmáticas essenciais para a sobrevivência neuronal, por sobrecarga e bloqueio do sistema ubiquitina/proteossoma, por rompimento mitocondrial, do citoesqueleto ou transporte axonal (TICOZZI, *et al*, 2011).

Por outro lado, há também estudos que indicam que as mutações na SOD1 promovem um aumento de sua atividade. Esse ganho de função pode provocar morte do neurônio motor por: toxicidade pelo radical hidroxila (OH⁻), toxicidade por nitratação, toxicidade por cobre e toxicidade por agregação (KATO *et al*, 2000).

Vários trabalhos experimentais em camundongos mutados ou knockout para SOD1 têm evidenciado que este gene também é essencial para manter a homeostase lipídica e glicosídica. Em um estudo descobriram que a exclusão de SOD1 levou a uma diminuição na produção de glicose e do armazenamento de glicogênio no fígado, e foi ainda associado com o desenvolvimento de uma intolerância à glicose e o comprometimento do volume e função das células beta (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

A supressão de SOD1 também inibe a secreção de triglicerídeos para o sangue e leva ao acúmulo disfuncional de lipídios em enterócitos do rato. Além disso, leva também à redução dos níveis de triglicerídeos no plasma, ao aumento dos níveis do hormônio lipolítico glucagon e diminuição da massa gorda (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Já a expressão de SOD1 (G93A) mutado em ratos mostrou diminuição na absorção de glicose no músculo esquelético mediada pela insulina, redução na massa de gordura e déficit no metabolismo lipídico. É importante notar que medicamentos antidiabéticos demonstraram efeitos potentes sobre a progressão patológica e clínica da doença dos neurônios motores no rato SOD1(G93A) (BEAL, 1998; CURTI *et al*, 1996; HEALES *et al*, 1999; KATO *et al*, 2000; MITNE-NETO, 2009; SACCON, *et al*, 2013).

B. VAPB (Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C)

É uma proteína integral que atua durante o transporte e secreção no Retículo Endoplasmático (RE) e no Complexo de Golgi. Uma mutação que causa a substituição da prolina 56 pela serina no domínio MSP (P56S) rompe a estrutura tridimensional e favorece a agregação dessa proteína. É possível que a mutação P56S interrompa a função da VAPB, podendo comprometer o transporte e secreção da membrana intracelular e levar a perda dos sinais tróficos ou a alteração de processos intracelulares resultando na morte do neurônio motor. Entretanto, a expressão da forma mutante de VAPB não altera a estrutura do RE (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

A mutação P56S por interferir na estabilidade do complexo de proteínas VAPB levando a uma insuficiência de seu mecanismo de ganho de função pode resultar na neurotoxicidade e, consequentemente, na morte do neurônio motor (SACCON, *et al*, 2013).

C. TDP-43

O fato de que um dos genes ELA mais patogênicos tem um papel importante na regulação do metabolismo apoia a ideia de que a disfunção do metabolismo ocorre no início da fisiopatologia da ELA. Em particular, vários estudos têm evidenciado a participação TARDBP, assim como de SOD1 e de outros genes envolvidos no metabolismo da glicose e de ácidos graxos (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Tem sido observado que a depleção pós-natal de TARDBP em ratos resulta em níveis reduzidos de proteína Tbc1d1 e conduz à dramática perda de gordura corporal, seguida por uma morte rápida. Tbc1d1 é uma proteína Rab de ativação de GTPase que regula a absorção de glicose, a lipólise e a sensibilidade à insulina. Por outro lado, a expressão excessiva de A315T mutante TDP-43 no sistema nervoso central (SNC) resulta em ganho de peso, aumento da massa de gordura e obesidade - resistência à insulina. Ao passo que quando A325T mutante TDP-43 é expresso sob o controle do seu próprio promotor e por conseguinte, a sua expressão não se limita ao SNC, abrangendo outros tecidos periféricos, os ratos submetidos apresentaram uma perda de 10% da massa de gordura corporal, défices em ácidos graxos e disfunção do metabolismo mitocondrial (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares por trás da regulação metabólica exercida pela TDP-43. Estudos recentes apontam que a TDP-43 é particularmente relacionada com a ativação da proteína quinase ativada por AMP e, portanto, parece desempenhar um papel importante na captação de glicose muscular durante o exercício. Tem sido demonstrado que ratos com o gene TDP-43 A315T mutados apresentam atividade da AMP quinase em células motoras neurais reduzida enquanto que a expressão excessiva de tipo selvagem TDP-43 aumentaram a atividade da quinase de AMP na medula espinhal. Outros estudos têm demonstrado que TDP-43 interage com o tempo não codificante de ARN IncLSTR, que é um regulador de triglicérides específico do fígado envolvido no clearance de lipídios pelo fígado, e também parece participar no splicing do mRNA do gene ADIPOR2, um receptor que medeia oxidação dos ácidos graxos e captação de glicose pela adiponectina (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Além da relação entre SOD1 e TDP-43 com o metabolismo energético, outros genes relacionados com ELA, tais como ErbB4 e SQSTM1, estão envolvidos na captação de glicose pelas células musculares. Em particular, a neuregulina-erbB4 medeia a captação de glicose durante a contração muscular induzida pelo cálcio. Além disso, a p62 / SQTM1 regula a via de sinalização da insulina através da interação com o receptor de insulina substrato-1 (IV-1). A expressão de p62 melhora a sinalização da insulina e favorece a captação de glicose mediada por GLUT4 enquanto a deleção de p62 prejudica a sensibilidade à insulina (MITNE-NETO, 2009; MURPHY, 1989; VERMA, 2011).

Todas essas descobertas fornecem evidências de que defeitos em genes diferentes relacionados à ELA podem convergir em uma disfunção metabólica comum, porém mais investigações são necessárias para desvendar esse paradigma metabólico.

D. C9ORF72

Numerosos estudos publicados confirmaram a semelhança da expansão repetida C9ORF72 em pacientes com demência frontotemporal e ELA, indicando uma ligação entre tais doenças. A demência frontotemporal é a segunda forma mais comum de demência de início precoce após a doença de Alzheimer em pessoas com menos de 65 anos.

C9ORF72 está presente em aproximadamente 40% de ELA familiar e 8-10% de ELA esporádico e é atualmente a mutação demonstrada a mais comum relacionada ao ELA. Ademais, pesquisas estão sendo feitas na tentativa de verificar uma correlação entre C9ORF72 e outras doenças neurológicas, como a doença de Huntington (KATO *et al*, 2000).

Diagnóstico

O diagnóstico de ELA requer a demonstração da presença de sinais de envolvimento do neurônio motor superior (fraqueza e sinais de liberação piramidal), ao lado de sinais de comprometimento do neurônio motor inferior (atrofia e fasciculações). O diagnóstico é baseado em aspectos clínicos, tendo o eletroneuromiograma (ENMG) como exame fundamental para a

caracterização do diagnóstico. Outros exames subsidiários são realizados com intuito de afastar outros diagnósticos clínicos que podem mimetizar a ELA (PEREIRA, 2006 ; SAS/MS, 2009).

Eletroneuromiografia (ENMG) é um procedimento que avalia a função do sistema nervoso periférico e muscular através do registro das respostas elétricas geradas por estes sistemas, às quais são detectadas graficamente por um equipamento denominado eletroneuromiógrafo. O exame é realizado em duas fases (ABRELA):

1. Estudo dos nervos periféricos: aplica-se estímulo elétrico registrando a resposta do nervo estudado (potencial de ação) que é analisado pelo neurofisiologista clínico, comparando-se com o lado contralateral, bem como os valores padronizados de referência.
2. Estudo dos músculos: utilizando-se eletrodos de agulhas pequenas, os quais são inseridos nos músculos para registro de atividade elétrica muscular em repouso e durante a contração.

Os critérios diagnósticos para a DNM/ELA são aqueles estabelecidos pelo El Escorial da Federação Mundial de Neurologia. Eles são basicamente apoiados nas seguintes premissas (ABRELA):

Presença de: | Envolverimento clínico, eletroneuromiográfico ou anatomopatológico do neurônio motor inferior;
| Alterações do tipo neurogênicas na ENMG, em músculos clinicamente normais; sinais de envolverimento do neurônio motor superior;
| Progressão da doença.

Ausência de: | Comprometimento sensitivo; |
| Comprometimento autonômico; |
| Comprometimento visual; | Síndrome de
Parkinson;
| Alterações em exames de neuroimagem, de outras doenças, que poderiam explicar os achados neurogênicos na ENMG.

Apoiado por:

| Fasciculação em uma ou mais regiões. | ENMG – alterações neurogênicas.

Tem-se como passos Essenciais para a Realização do Diagnóstico (ABRELA):

1. História e exame físico: certificar-se de que os achados clínicos são indicativos do diagnóstico de DNM/ELA.
2. Eletroneuromiografia: confirmar a presença de comprometimento do neurônio motor inferior em regiões clinicamente comprometidas. Identificar envolverimento de neurônio motor inferior em regiões clinicamente não comprometidas, aparentemente.
3. Neuroimagem: excluir outras doenças que poderiam mimetizar DNM/ELA.
4. Exames laboratoriais clínicos: excluir outras doenças semelhantes à ELA.

Há subclassificações do critério diagnóstico: ELA suspeita; ELA possível; ELA provável com auxílio laboratorial; ELA provável; ELA definida.

| | |
|---|--|
| ELA Definitiva | Evidência clínica ou eletrofisiológica de disfunção progressiva de motoneurônio superior (MNS) e inferior (MNI) na região bulbar associada a comprometimento de 2 regiões espinhais (cervical, torácica e lombossacral), ou presença de disfunção progressiva de MNS e MNI em 3 regiões espinhais. |
| ELA Provável | Evidência clínica ou eletrofisiológica de disfunção progressiva de MNS e MNI em 2 regiões corporais, com sinais de disfunção de MNS rostral aos sinais de MNI. |
| ELA Possível | Evidência clínica ou eletrofisiológica de disfunção progressiva de MNS e MNI em uma única região corporal. Sinais de disfunção progressiva de MNS em 2 ou mais regiões espinhais. Evidência clínica ou eletrofisiológica de disfunção progressiva de MNS e MNI em 2 regiões corporais, sem sinais de disfunção de MNS rostral aos sinais de MNI. |
| <p>O diagnóstico de ELA requer:</p> <p>(A) A presença de:</p> <p>(1) Evidência de disfunção progressiva de MNI mediante achados clínicos, eletrofisiológicos e neuropatológicos.</p> <p>(2) Evidência de disfunção progressiva de MNS mediante achados clínicos.</p> <p>(3) A extensão progressiva do comprometimento se determina mediante a história clínica, exame físico e eletrofisiológico.</p> <p>(B) Ausência de:</p> <p>(1) Evidência eletrofisiológica e/ou neuropatológica de disfunção de outra enfermidade capaz de causar disfunção de MNS e MNI.</p> <p>(2) Evidência neuroradiológica de outra enfermidade capaz de explicar os achados clínicos e/ou eletrofisiológicos.</p> | |

Figura 2. Diagnóstico de ELA (modificado de LILLO *et al*, 2014).

Até o presente, não há nenhum exame que seja um marcador definitivo de ELA. Pesquisadores estão à procura de algum biomarcador, que auxiliaria em um diagnóstico precoce e em futuras formas de tratamento (ABRELA).

Vários exames foram apresentados com um bom potencial marcador diagnóstico ou de acompanhamento da doença, permitindo-se, ainda, distinguir comprometimento predominante do NMS ou do NMI (ABRELA):

- ▮ Ressonância Magnética com técnica MTC/ST1: é útil para a demonstração de envolvimento do trato córtico-espinhal quando os pacientes apresentam comprometimento de NMS;
- ▮ Ressonância Magnética com espectroscopia: a diminuição da relação NAA/Cr é indicativa de comprometimento do NMS;
- ▮ Imagem por tensão de difusão (DTI – diffusion tensor imaging): que analisa a presença de anisotropia de difusão, resultante da preferência das moléculas da água por difundirem-se ao longo dos axônios em vez de cruzá-los, permite diagnosticar, precocemente, comprometimento do axônio no Sistema Nervoso Central. Esta técnica permite, ainda, a realização do estudo de todo o trato córtico-espinhal (tractografia), associando-se análise volumétrica deste trato, permitindo não só o diagnóstico topográfico, mas também estudo longitudinal em ensaios (“*trials*”) clínicos;
- ▮ Estimulação magnética transcutânea: permite a exploração da função inibitória cortical, útil para o diagnóstico de envolvimento do trato córtico-espinhal (NMS), mesmo na ausência clínica de sinais de comprometimento desta via;
- ▮ Teste eletrofisiológico com contagem de unidades motoras (MUNE – motor unit number estimation): é útil para acompanhamento de pacientes com ELA, com envolvimento do NMI. Este teste tem sido recomendado para a realização dos *trials* medicamentosos.

Mesmo com o potencial destes exames, há um tempo importante perdido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de ELA. Muitos pacientes só são diagnosticados em estágios avançados da doença. O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10-13 meses (ABRELA).

Além disso, mesmo tendo-se os critérios diagnósticos desenvolvidos no El Escorial, o diagnóstico errôneo é comum, sendo que cerca de 10% dos pacientes recebem diagnósticos não apropriados (ABRELA).

Apesar do grande esforço da comunidade médica para categorizar e definir melhor esta moléstia, a ELA afeta cada indivíduo de forma diferente. A doença progride mais rapidamente

em alguns pacientes do que em outros; alguns pacientes apresentam comprometimento generalizado, enquanto outros apresentam envolvimento mais localizado, falecendo antes de desenvolverem todos os sinais e sintomas da doença (ABRELA).

Diagnóstico Diferencial

Nos estágios iniciais da doença, em que pode haver sinais mínimos de disfunção dos NMS e NMI, a ELA pode ser confundida com uma série de outras condições clínicas que podem atrasar o diagnóstico (LILLO *et al*, 2014; PEREIRA, 2006; SAS/MS, 2009). São essas doenças:

Com sinais NMS

- | Paraparésia Espástica Hereditária | Esclerose Lateral Primária | Mielopatia associada HTLV-1 | Esclerose Múltipla | Fasciculação Benigna

2. Com sinais NMI | Atrofia Muscular Espinhal | Síndrome pós-poliomielite | Miastenia gravis | Miosite de corpos de inclusão | Polimiosite | Neuropatia Motora Multifocal

Com sinais NMS e NMI | Mielopatia Cervical | Espondilótica

- | Siringomielia
- | AIDS
- | Sífilis
- | Doença de Lyme | Doenças Paraneoplásicas do Neurônio Motor

Com sintomas bulbares | Lesão estrutural do cérebro: tumores | Paralisia Pseudobulbar (de outra etiologia) | Siringobulbia

Testes Genéticos

Cerca de 90% dos pacientes com ELA não têm história familiar de ELA e se apresentam como um caso isolado em sua família. Isso é chamado de ELA esporádica e embora seja provável uma predisposição genética envolvida, a ELA esporádica não é diretamente herdada. Os restantes 10% das pessoas com ELA tem ELA familiar (ELA8). Os genes mais comuns atualmente conhecidos por estarem associados com ELA8 incluem SOD1, TDP-43, FUS e mais recentemente descoberto C9ORF72 e UBQLN2 (PRÓ-CURA; USP).

Atualmente, a melhor ferramenta para distinguir entre a ELA esporádica e ELA8 é a história da família. No entanto, o Centro de Estudos do Genoma Humano oferece dois testes moleculares para detecção de alterações em genes associados à ELA (USP):

- | Teste específico para a detecção da alteração c.166C>T (p.Pro56Ser) no gene VAPB (NM_004738.4). Método: PCR e subsequente digestão com enzima de restrição específica. Este teste é indicado para pacientes com histórico familiar confirmado de ELA8.
- | Painel NGS-v1. Teste indicado para os demais casos de ELA.

Os testes genéticos não fazem parte dos critérios diagnósticos da Federação Mundial de Neurologia para ELA, mas eles servem para diferenciar o tipo de mutação, que está intimamente ligado a alterações fisiopatológicas específicas que irão influenciar no tratamento (PRÓ-CURA).

Tratamento

Riluzol

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica preconiza o uso do medicamento Riluzol, a única droga registrada que tem comprovação de eficácia no tratamento da ELA até então. O uso deste medicamento tem resultado em uma sobrevida maior. O seu efeito principal é a inibição da liberação do glutamato na fenda sináptica, diminuindo sua ação pós-sináptica e a excitotoxicidade. Dentre os efeitos secundários, pode haver comprometimento hepático que é reversível com a interrupção do seu uso (ABRELA; SAS/MS, 2009).

O tratamento com riluzol deve ser iniciado na dose de 50 mg, por via oral, a cada 12 horas, administrados 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. O acompanhamento a longo prazo deverá ser realizado por neurologista clínico. É recomendada a realização dos seguintes exames: hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento, no primeiro, no segundo, no terceiro, no sexto, no nono e no décimo segundo mês e, após, quando clinicamente necessário. São os critérios para suspensão do tratamento (SAS/MS, 2009).

- | Quando ALT/TGP ou AST/TGO estiver cinco vezes acima do limite superior da normalidade
- | Quando ocorrer citopenia: leucócitos totais < 3.000/mm³ ou neutrófilos < 1.500/mm³ ou plaquetas < 100.000/mm³ ou hemoglobina < 10 g/dl
- | Evolução para ventilação assistida

Em um estudo que foi feita a associação do uso de Riluzol com vitamina E (antioxidante) na dosagem de 400 mg 3x/dia, houve uma pequena melhora no grupo de pacientes que recebeu vitamina E em relação aos que não receberam (ORSINI, 2015).

Adaptações

Além do uso do medicamento, outras formas de auxílio devem ser dadas ao paciente com ELA, como o suporte respiratório, fisioterapia, cuidados higiênicos, alimentação, novos mecanismos para comunicação social, mobilidade, entre outros. Para isso, é necessária uma equipe multidisciplinar no tratamento dos pacientes.

Adaptações no ambiente da moradia deverão ser feitos para facilitar as atividades diárias do paciente e promover mais segurança contra eventuais acidentes domésticos. Como exemplo, chão escorregadio, tapetes e outros obstáculos em casa devem ser removidos (ABRELA).

Suporte respiratório

Na ELA há fraqueza dos músculos, e dentre eles, os músculos responsáveis pela respiração – intercostais, diafragma, abdominais – o que irá causar dificuldade respiratória. Os pacientes também apresentam dificuldade de tossir, fazendo com que haja acúmulo de secreção nos pulmões, o que se torna um meio propício para o crescimento de patógenos oportunistas. Além disso, esse acúmulo de secreção pulmonar dificultará a troca entre o ar dos alvéolos e o ar externo (ABRELA).

Assim, pacientes com ELA são mais suscetíveis a ter pneumonias devido ao acúmulo de secreção e também a pneumonias por aspiração do conteúdo gástrico, uma vez que possuem disfagia, que será discutido mais adiante. É recomendado, então, que estes pacientes sejam vacinados e recebam suporte farmacológico. Pode ser usado, também, nesses casos um aparelho

chamado “cough assist”, que permite uma limpeza da via aérea. O aparelho joga ar para dentro da via aérea, através de uma máscara e, então, rapidamente reverte o fluxo de ar permitindo a limpeza da via aérea, diminuindo o risco de infecções pulmonares (ABRELA).

O acompanhamento diário com fisioterapeuta respiratório é necessário para orientações e exercícios respiratórios adequados. Deve ser orientado uma melhor posição e cama especial para o período noturno (ABRELA).

Em situações de diminuição da Capacidade Vital Forçada (VRI + VC + VRE), próximo de 50% do predito, já se recomenda a introdução de exercícios com respirador domiciliar não invasivo (BiPAP). Nas situações de insuficiência respiratória é considerado o uso de ventilação mecânica (BiPAP nasal, IPPV ou de respirador). Atualmente, os ventiladores são pequenos, portáteis e silenciosos. Eventualmente, será necessário a realização de traqueostomia, e a ventilação mecânica através da traqueostomia pode prolongar por anos a vida (ABRELA).

Medidas como a capacidade vital (VRI+VC+VRE), pressão inspiratória e pressão expiratória máximas, pressão inspiratória máxima nasal, pico de fluxo de tosse e oximetria de pulso são recomendados para monitorar a função respiratória (LILLO *et al*, 2014; ORSINI, 2015).

Disfagia

A disfagia (dificuldade de deglutir) afeta cerca de 60% dos pacientes e é causada pela paralisia e atrofia dos músculos bulbares (músculos que controlam a fala, mastigação e deglutição) pelo comprometimento dos nervos glossofaríngeo, vago, acessório e hipoglosso. Manifesta-se clinicamente pela perda da capacidade para mastigar, impulsionar a comida com a língua e formar o bolo alimentar. Há, também, perda do reflexo de engolir (ABRELA).

Pode ter como resultado, as complicações como desidratação, má nutrição, pneumonia por aspiração, que podem levar à morte. Para o seu tratamento há necessidade de atuação multiprofissional (fonoaudiólogo, nutricionista, gastroenterologista). Nas situações de desnutrição e pneumonia aspirativa recorrente, recomenda-se o uso de sonda enteral ou de realização de gastrostomia endoscópica (LILLO *et al*, 2014).

Meios de comunicação alternativos

A disartria (distúrbio da articulação da fala) afeta cerca de 80% dos indivíduos com ELA e é causada pela atrofia e fraqueza da língua, dos lábios, dos músculos faciais, da faringe e da laringe. Inicialmente manifesta-se com rouquidão, voz débil, falta de vocalização, resultando em anartria. Uma eventual traqueostomia, também resultará na perda da fala. Portanto, há necessidade de auxílio terapêutico o mais precoce possível, para orientação de alternativas de comunicação (ABRELA).

O paciente pode recorrer a um simples bloco de notas com escrita manual, ou uma tabela em papel com letras e símbolos. Pode também optar, por um sistema computadorizado em que pode se usar um botão ou botões para o paciente escrever, e o programa traduzir em voz alta o que foi escrito. A dificuldade de movimentos nos membros superiores agrava conforme a progressão da doença, e, para isso, já existem eletrônicos que captam movimentos dos olhos, cabeça ou alguma outra parte do corpo para traduzi-los em palavras (LILLO *et al*, 2014; PEREIRA, 2006).

Higiene

Cuidados com higiene e com a pele são necessários para se evitar formação de úlceras ou escara, sendo importante a orientação do cuidador, seja formal ou informal. Dentre as recomendações destacam-se: mudança de posição do paciente para diminuir pressão mantida em um único ponto de apoio; troca frequente de roupa de cama ou de almofadas; colchão especial;

cuidado oral; banho pelo menos uma vez ao dia; descarte adequado de urina e fezes (PEREIRA, 2006).

Fisioterapia

A fisioterapia motora e a fisioterapia respiratória possuem uma enorme importância no tratamento da ELA. O fisioterapeuta, como parte da equipe multidisciplinar, desempenha um papel relevante no tratamento do paciente, já que os exercícios diários têm permitido a manutenção das funções por um período maior (ABRELA; COSTA *et al*, 2016; DURÁN, 2006).

Atualmente, ainda não há um protocolo de tratamento quanto aos exercícios ideais para esta população, gerando dificuldade na realização de uma abordagem fisioterapêutica precisa. No entanto, sabe-se que o foco da atuação deve ponderar o equilíbrio entre os dois pilares da ação fisioterapêutica na ELA, visto que, o uso excessivo da musculatura conduz a um aumento da fadiga, da perda de força e pode piorar o quadro degenerativo, já a sua não utilização tem por consequência a atrofia por desuso e a perda do condicionamento físico (COSTA *et al*, 2016; DURÁN, 2006).

Perspectivas para o Tratamento da ELA

Tamoxifeno

Tamoxifeno é um medicamento usado para tratamento de câncer de mama. Esta droga tem potencial de inibir a degradação proteica e lipídica, atuando como um neuroprotetor celular. Em ensaios clínicos, em fase dois, pacientes com ELA tratados com 20 mg/dia de tamoxifeno foram avaliados através de medidas evolutivas da força muscular, capacidade ventilatória, escala de qualidade de vida e sobrevivência, apresentaram uma diferença clínica estatisticamente significativa, quando comparados com os que receberam placebo. Os homens são mais beneficiados (maior sobrevida) que as mulheres, especialmente aqueles com comprometimento motor inicial nos membros (ABRELA).

Células Tronco

ELA é uma doença neurodegenerativa, e, devido a isso, têm surgido diversas pesquisas a fim de alcançar um tratamento com células-tronco para essas doenças, em que as células-tronco se diferenciam em neurônios e em células da glia a fim de reconstruir o tecido nervoso que foi degenerado (ABRELA).

O primeiro passo para o desenvolvimento de terapias com células-tronco seria a avaliação da fonte doadora da célula (autóloga ou alogênica) e a escolha da célula-tronco (neuronal ou não neuronal), seguida da manutenção e amplificação *in vitro* sem alterar suas propriedades. Antes do transplante, as células-tronco devem ser transdiferenciadas (se não forem neuronais) em fenótipos neuronais, e eventualmente modificadas geneticamente para liberar fatores trópicos. As condições adequadas seriam uma combinação de fármacos, proteínas extra matriz artificiais, antioxidantes, estimulantes de células-tronco endógenas e infusão de fatores neurotróficos que irão aumentar a sobrevivência do tecido transplantado e a integração ao tecido danificado do hospedeiro. Os locais ou a rota da(s) injeção(ões) também influenciarão a recuperação e o sucesso pós-transplante (LIMA e GOMES, 2010).

Já se têm obtido resultados promissores em testes animais, e alguns humanos, no entanto, ainda há uma forte questão ética em torno do uso de células-tronco embrionárias. A terapia com células-tronco é um grande futuro para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a ELA, assim como para diversas outras doenças (LIMA e GOMES, 2010).

Nutrição

Diversos estudos apontam que devido a alteração importante no metabolismo de pacientes com ELA, a nutrição desses pacientes se torna fundamental para tentar balancear de forma menos danosa possível as substâncias envolvidas no metabolismo (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Um estudo experimental utilizando ratos com a SOD1(G93A) mostrou que dietas enriquecidas com corpos cetônicos – ou triglicerídeos de cadeia média (tais como ácido caprílico) – que servem como um substrato de energia alternativa para o metabolismo neuronal, diminuem a progressão sintomática (fraqueza) e reduzem a taxa de mortalidade. Além disso, os suplementos dietéticos, incluindo arginina, GABA, alfa-cetogluturato e corpos cetônicos também demonstraram ter alargado significativamente o tempo de sobrevivência e aumentaram a função motora no mesmo modelo animal (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Em outro estudo, a administração oral de L-carnitina antes do início da doença também mostrou potencial terapêutico, em termos de atraso no aparecimento dos sintomas, a menor deterioração da atividade motora e tempo de vida prolongado. Isso se deve provavelmente ao aumento da beta-oxidação de ácidos graxos, que tem sua utilização diminuída na ELA, o que diminui a produção de corpos cetônicos e promove seu acúmulo no fígado, causando esteatose (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Drogas Antidiabéticas

Existem várias pesquisas com ratos e drosófilas a respeito do uso de drogas antidiabéticas como tratamento para a ELA. Não há algo conclusivo, mas é um ramo que deve ser aprofundado nas pesquisas como uma possível linha de tratamento para a ELA (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

A classe TZD de medicamentos antidiabéticos diminui a concentração plasmática livre de ácidos graxos e a hiperglicemia em jejum. O tratamento oral com TZD pioglitazona mostrou potenciais benefícios em ratos SOD1(G93A) na progressão da doença e nas manifestações clínicas. Outras drogas antidiabéticas também foram testadas em mutantes SOD1(G93A) mostrando alguns potenciais benéficos, mas nada conclusivo em pacientes. Também foi demonstrado que a administração de GLP-1 mostrou ação neuroprotetora contra vários insultos quando usado em um neurônio motor de mutantes para SOD1(G93A) (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Com isso, fica claro que é necessário um melhor entendimento nos mecanismos celulares e moleculares que levam a uma desregulação na homeostase do metabolismo observada nas diferentes formas de ELA, para poder se desenvolver tratamentos cada vez melhores e mais eficazes. É importante também ampliar as pesquisas para outros tipos de mutações além da SOD1(G93A) para o uso de drogas antidiabéticas (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Outra Explicação para o Hipermetabolismo

Alterações metabólicas nos leucócitos podem afetar a secreção de citocinas que, segundo a literatura, desempenham um papel na gênese dos danos neuronais na ELA. A produção de citocinas por astrócitos, células microgлияis, ou ambas, tem sido sugerida para aumentar a produção de radicais livres, que podem induzir danos neuronais adjacentes; Peroxinitrito, em particular, tem sido suspeito (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Tal lesão tóxica para os neurônios pode levar à morte neuronal possivelmente através do passo intermediário em que certos componentes da cadeia respiratória mitocondrial são inibidos ou através de um aumento na fuga mitocondrial nas formas esporádica e familiar da ELA. Esses distúrbios mitocondriais causariam produção excessiva de calor, respondendo através do aparecimento de hipermetabolismo e potencialmente causando déficit energético, o que pode levar à degradação celular. De fato, este mecanismo fisiopatológico não só foi suspeitado na ELA, mas também no desenvolvimento de outras doenças neurodegenerativas (p.ex., doença de

Alzheimer e doença de Parkinson) e lesões teciduais por acidentes vasculares cerebrais. No entanto, estudos recentes mostraram um estado de hipometabolismo em pacientes com Alzheimer e com doença de Parkinson em relação a uma população de controle saudável (ZUFÍRIA *et al*, 2016).

Existe nos linfócitos circulantes de pacientes esporádicos de ELA concentrações elevadas de cálcio citosólico e uma resposta reduzida a desocupação de reações de fosforilação oxidativa, sugerindo uma disfunção no metabolismo mitocondrial e no metabolismo calcêmico.

Referências Bibliográficas

- ABBAS, A. K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran, Patologia - bases patológicas das doenças**. 7a ed., Elsevier, RJ, Brasil. 2005.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA. Disponível em: <<http://www.abrela.org.br>>
- ASSOCIAÇÃO PRÓ-CURA DE ELA. **Formas de ELA e Testes Genéticos**. Disponível em: <<http://procuradaela.org.br>>
- BEAL, M. F. **Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases**. *Biochim Biophys Acta* 1998; **1366**:211–23.
- COSTA, F. A.; MARTINS, L. J. N. S.; SILVA, N. P. O. **A Esclerose Lateral Amiotrófica e a Fisioterapia Motora**. Centro de referência em doença do neurônio motor/ ELA. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2016; UFRN.
- CURTI, D. ; MALASPINA, A. ; FACCHETTI, G. ; CAMANA, C. ; MAZZINI, L. ; TOSCA, P. ; ZERBI, F. ; CERONI, M. **Amyotrophic lateral sclerosis: oxidative energy metabolism and calcium homeostasis in peripheral blood lymphocytes**. *Neurology* 1996; **47**:1060–4.
- DURÁN, M. A. **Fisioterapia Motora na Esclerose Lateral Amiotrófica**. Revista Neurociências V14 N2 (supl-versão eletrônica), abril/junho, 2006.
- ESTEVEZ, A. G.; CROW, J. P.; SAMPSON, J.B.; REITER, C.; ZHUANG, Y.; RICHARDSON, G.J.; TARPEY, M. M.; BARBEITO, L.; BECKMAN, J. S. **Induction of nitric oxide-dependent apoptosis in motor neurons by zinc-deficient superoxide dismutase**. *Science*. 1999; **286**:2498–500.
- FGA, S. P.; LIMA, J. M. B.; ALVARENGA, R. P. **Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica - Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades**. *Rev Bras Neurol*. 2009; **45** (2): 5-10.
- GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- HEALES, S. J. R.; BOLANOS, J. P.; STEWART, V. C.; BROOKES, P. S.; LAND, J. M.; CLARK, J. B. **Nitric oxide, mitochondria and neurological disease**. *Biochim Biophys Acta*. 1999; **1410**:215–28.
- KATO, S.; TAKIKAWA, M.; NAKASHIMA, K; HIRANO, A; CLEVELAND D. W., KUSAKA, H.; SHIBATA, N.; KATO, M.; NAKANO, I.; OHAMA, E. **New consensus research on neuropathological aspects of familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations: Inclusions containing SOD1 in neurons and astrocytes**. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*. Londres, 2000; v. 1, n. 03, p. 163-184.
- LILLO, P.; MATAMALA, J. M.; VALENZUELA, D.; VERDUGO, R.; CASTILLO, J. L.; IBAÑEZ, A.; SLACHEVSKY, A. **Manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas en demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica: dos polos de una entidad común**. *Rev méd Chile*. Santiago, 2014; v.142 n°7.
- LIMA, S. R. & GOMES, K. B. **Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco**. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, novembro-dezembro, 2010; **8**(6):531-7.
- MARKUS, H. S.; COX, M.; TOMKINS, A. M. **Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity**. *Clin Sci*. 1992; **83**:199–204.
- MCGEER, P. L.; MCGEER, E. G. **The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases**. *Brain Res Rev*. 1995; **21**:195–218.
- MITNE-NETO, M. **Genética e Esclerose Lateral Amiotrófica**. *Rev Neurocênc*. 2009; **17**: 19-23.
- MURPHY, M. **Slip and leak in mitochondrial oxidative phosphorylation**. *Biochim Biophys Acta*. 1989; **977**:123–41.

- ORSINI, M.; LOPES, A. J.; MENEZES, S. L.; OLIVEIRA, A. B.; FREITAS, M. R.; NASCIMENTO, O. J.; GUIMARÃES, F. S. Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arquivo Neuro-Psiquiatria. São Paulo. Outubro 2015; volume 73, nº 10,. Epub Setembro 01, 2015.
- PEREIRA, R. D. P. **Epidemiologia: ELA no Mundo**. Revista Neurociências V14 N2 (supl-versão eletrônica), abril/junho, 2006.
- PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. **Esclerose Lateral Amiotrófica**. Portaria SAS/MS nº 496, de 23 de dezembro de 2009.
- SACCON, R.; BUNTON-STASYSHYN, R. K.; FISHER, E. M.; FRATTA, P. **Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis?** Brain: a journal of neurology, London, ago. 2013; v. 136, n. Pt8, p. 2342-2358.
- TICOZZI, N.; TILOCA, C.; MORELLI, C.; COLOMBRITA, C.; POLETTI, B.; DORETTI, A.; MADERNA, L.; MESSINA, S.; RATTI, A.; SILANI, V. **Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis**. Archives italiennes de biologie, Pisa, mar. 2011; v. 149, n. 1, p. 65-82,.
- TOTH, M. J.; FISHMAN, P. S.; POEHLMAN, E. T. **Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease**. *Neurology*. 1997; **48**:88–91. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)**. Disponível em: <<http://www.genoma.ib.usp.br>>
- VERMA, A. **Altered RNA metabolism and amyotrophic lateral sclerosis**. Ann. Indian Acad Neurol. 2011; 14:239-44.
- ZUFÍRIA, M.; GIL-BEA, F. J.; FERNÁNDEZ-TORRÓN, R.; POZA, J. J.; MUÑOZBLANCO, J. L.; ROJAS-GARCIA, R.; RIANCHO, J.; MUNAIN, A. L. **ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients**. *Progress in neurobiology*. 2016; 142, 104-129.