



Novos avanços no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA)

Maria Eduarda Bezerra do Nascimento, Ana Beatriz Oliveira de Melo, Elter Alves Faria, Alysson Fellipe Alves de Souza, Marcos Antonio da Conceição, Anacleto Fernando Liporaci Hilario, Marcos Antônio Souto Maior Neto, Milena Maria dos Santos, Leny Norder Spoladori, Paulo Henrique Costa Pires, Jamine Fonseca Lima, Isadora Bianca Siza Tribuzy Toledo da Silva



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p383-392>

Artigo recebido em 15 de Setembro e publicado em 05 de Novembro

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal que compromete os neurônios motores responsáveis pelo controle dos músculos voluntários. Os avanços na pesquisa têm contribuído para uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à doença, incluindo fatores genéticos, celulares e moleculares que influenciam seu desenvolvimento e progressão. O diagnóstico da ELA ainda apresenta desafios, e biomarcadores emergentes, como proteínas específicas no líquido cefalorraquidiano e no plasma, além de técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética, estão sendo investigados para aprimorar a precisão do diagnóstico e o monitoramento da progressão da doença. Adicionalmente, diversas abordagens terapêuticas experimentais, incluindo terapia genética, terapia com células-tronco, imunoterapia e terapia de RNA, estão em desenvolvimento e em diferentes fases de ensaios clínicos. Este artigo oferece uma revisão abrangente dos mecanismos, do diagnóstico e das possíveis opções de tratamento para a ELA, destacando os avanços recentes, os desafios persistentes e as perspectivas futuras na pesquisa e no tratamento desta complexa doença neurodegenerativa.

Palavras-chave: Esclerose lateral; tratamento; doenças neurodegenerativas.



NEW ADVANCES IN THE TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

SUMMARY

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and fatal neurodegenerative disease that affects the motor neurons responsible for controlling voluntary muscles. Advances in research have contributed to a better understanding of the mechanisms underlying the disease, including genetic, cellular, and molecular factors that influence its development and progression. The diagnosis of ALS remains challenging, and emerging biomarkers, such as specific proteins in cerebrospinal fluid and plasma, as well as advanced imaging techniques, such as magnetic resonance imaging, are being investigated to improve diagnostic accuracy and monitor disease progression. Additionally, several experimental therapeutic approaches, including gene therapy, stem cell therapy, immunotherapy, and RNA therapy, are in development and at different stages of clinical trials. This article provides a comprehensive review of the mechanisms, diagnosis, and potential treatment options for ALS, highlighting recent advances, persistent challenges, and future perspectives in the research and treatment of this complex neurodegenerative disease.

Keywords: Lateral sclerosis; treatment; neurodegenerative diseases.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também denominada doença de Lou Gehrig, caracteriza-se como uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e fatal, que acomete, predominantemente, os neurônios motores superiores e inferiores do sistema nervoso central (SNC) (Brown & Al-Chalabi, 2017). A degeneração desses neurônios resulta em fraqueza muscular progressiva, atrofia, fasciculações e, em última instância, paralisia e insuficiência respiratória, conduzindo ao óbito em um período geralmente de 3 a 5 anos após o surgimento dos primeiros sintomas (Chiò *et al.*, 2009).

A ELA apresenta-se como uma doença heterogênea, marcada por ampla variabilidade em termos de manifestações clínicas, progressão e prognóstico, o que impõe desafios significativos tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento (Kiernan *et al.*, 2011).

A incidência da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) apresenta variações globais, afetando cerca de 2,7 indivíduos a cada 100.000 na Europa e 2,6 a cada 100.000 nos Estados Unidos (Al-Chalabi & Hardiman, 2013). Estima-se que aproximadamente 90% dos casos de ELA sejam esporádicos (ELA-s), enquanto 10% dos casos têm caráter hereditário ou familiar (ELA-f) (Renton *et al.*, 2014). Nos últimos anos, houve avanços consideráveis na identificação de genes associados à ELA, incluindo SOD1, TARDBP, FUS e C9ORF72, que respondem por uma fração dos casos de ELA-f e por alguns casos de ELA-s (Taylor *et al.*, 2016).

O diagnóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) baseia-se em critérios clínicos e eletrofisiológicos, sendo amplamente utilizados os critérios revisados de El Escorial (de Carvalho *et al.*, 2008). Contudo, a identificação da doença ainda apresenta desafios, devido à ausência de biomarcadores específicos e sensíveis, bem como à diversidade de suas manifestações clínicas. As pesquisas atuais concentram-se na busca por biomarcadores e no desenvolvimento de técnicas de imagem avançadas, com o objetivo de aprimorar

a precisão diagnóstica e o monitoramento da progressão da enfermidade (Turner *et al.*, 2009; Foerster *et al.*, 2013).

O tratamento para a ELA permanece limitado, com apenas duas medicações aprovadas pela FDA: o riluzol e o edaravone. Ambas as substâncias apresentam efeitos modestos na sobrevida dos pacientes e na progressão dos sintomas (Miller *et al.*, 2012; Writing Group & Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group, 2017). Assim, os esforços de pesquisa contemporâneos visam desenvolver terapias mais eficazes e específicas, explorando abordagens experimentais, como terapia gênica, terapia com células-tronco, imunoterapia e terapia de RNA (Brown & Al-Chalabi, 2017; Petrov *et al.*, 2017).

Neste artigo, realizamos uma revisão detalhada dos mecanismos, diagnóstico e potenciais tratamentos da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), destacando as descobertas recentes, os desafios atuais e as perspectivas futuras na pesquisa e manejo dessa complexa doença neurodegenerativa. A análise dos mecanismos subjacentes à ELA, que abrange aspectos genéticos, celulares e moleculares, oferecerá uma base robusta para a compreensão das estratégias terapêuticas em desenvolvimento. Também examinamos o panorama atual do diagnóstico da ELA, os avanços em biomarcadores e técnicas de imagem, além dos tratamentos experimentais promissores e ensaios clínicos em andamento. A compreensão aprofundada desses tópicos é essencial para aprimorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com ELA, e, em última instância, para o desenvolvimento de terapias eficazes contra essa devastadora doença.

METODOLOGIA

O método de pesquisa empregado neste artigo é de natureza analítica descritiva exploratória, utilizando a revisão integrada da literatura (RIL) como método. O principal objetivo da RIL é coletar, sintetizar e analisar os resultados de pesquisas científicas previamente publicadas sobre um tema específico, visando integrar as informações existentes e oferecer uma síntese crítica e sistemática do conhecimento acumulado. Essa abordagem combina diferentes estratégias de pesquisa e estudo com o intuito de identificar e avaliar a qualidade

e a consistência das evidências existentes, além de permitir a comparação e a integração dos resultados (Marconi & Lakatos, 2009).

A coleta de dados foi realizada por meio das seguintes bases de dados: Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), PubMed e Literatura em Ciências da Saúde da América Latina e do Caribe (LILACS). Foram consultados diferentes tipos de publicações, incluindo artigos científicos, estudos e periódicos, com o objetivo de obter informações relevantes sobre o tema.

Para a realização da busca, foram utilizados os seguintes descritores: “Esclerose lateral”, “tratamento” e “doenças neurodegenerativas”. Essa abordagem possibilitou a identificação de publicações que abordam diretamente estudos anteriores e revisões sistemáticas relacionadas ao cuidado paliativo integrado em pacientes com neoplasias avançadas, promovendo conforto e qualidade de vida, e foi fundamental para identificar referências pertinentes. Essa análise fornece informações sobre o que já foi estudado e aponta as lacunas remanescentes na literatura.

Os critérios de elegibilidade incluíram: artigos originais, revisões sistemáticas, revisões integrativas e relatos de casos, desde que disponíveis gratuitamente, publicados no período de 2000 a 2024, sem restrições quanto ao local e à língua de publicação. As publicações inelegíveis compreenderam: textos não científicos, publicações científicas com textos incompletos, resumos, monografias, dissertações e teses.

O processo de seleção envolveu a formulação dos critérios de elegibilidade e inelegibilidade e, em seguida, a busca das publicações nas bases de dados, utilizando os descritores e operadores booleanos. Por meio dessa busca, foram selecionados os estudos que comporão os resultados desta pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Embora a etiologia exata da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) não seja totalmente compreendida, diversos processos patológicos têm sido identificados como contribuintes para a degeneração dos neurônios motores, incluindo:

Estresse oxidativo: O acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a disfunção do sistema antioxidante têm sido associados à patogênese da ELA (Barber & Shaw, 2010). Estudos indicam que a mutação no gene SOD1, responsável por uma parcela dos casos de ELA familiar (ELA-f), resulta em aumento do estresse oxidativo e maior vulnerabilidade dos neurônios motores (Valle *et al.*, 2017).

Excitotoxicidade: O excesso de ativação dos receptores NMDA pelo glutamato tem sido apontado como um dos principais mecanismos que levam à degeneração dos neurônios motores na ELA (Heath *et al.*, 2018). O riluzol, a primeira droga aprovada para o tratamento da ELA, demonstra sua eficácia ao reduzir a liberação de glutamato (Bellingham, 2011).

Disfunção mitocondrial: Alterações na função e estrutura mitocondriais foram observadas em pacientes com ELA e em modelos animais (Cozzolino & Carri, 2012). Essa disfunção está relacionada a um aumento do estresse oxidativo, redução na produção de energia e indução de morte celular (Devine & Kittler, 2018).

Inflamação e resposta imune: A ativação de células da glia, como astrócitos e micróglias, contribui para a degeneração dos neurônios motores, indicando que a inflamação e a resposta imune desempenham papel relevante na patogênese da ELA (Philips & Robberecht, 2011). Pesquisas recentes exploram a modulação da resposta imune como uma abordagem terapêutica potencialmente promissora (Puentes *et al.*, 2014).

Agregação proteica: A formação de agregados proteicos intracelulares é uma característica comum nas doenças neurodegenerativas, incluindo a ELA. As proteínas TDP-43 e FUS, que se acumulam em neurônios motores de pacientes com ELA, estão associadas a mutações em seus respectivos genes (Neumann *et al.*, 2006; Kwiatkowski *et al.*, 2009; Vance *et al.*, 2009). A agregação de SOD1 mutante também foi implicada na patogênese da ELA-f (Bosco *et al.*, 2010). A remoção ou redução desses agregados proteicos constitui uma potencial estratégia terapêutica para a ELA (Ratti & Buratti, 2016).

O diagnóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) apresenta desafios significativos, principalmente devido à sua variabilidade clínica e à ausência de biomarcadores específicos. Entretanto, avanços recentes na identificação de

biomarcadores e no desenvolvimento de técnicas de imagem têm contribuído para aprimorar tanto o diagnóstico quanto o acompanhamento da doença:

Biomarcadores: Diversos potenciais biomarcadores têm sido investigados para a ELA, incluindo proteínas presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue e urina, além de alterações epigenéticas e metabólicas (Bowser *et al.*, 2011; Blasco *et al.*, 2016). No entanto, estudos adicionais são necessários para a validação e padronização desses biomarcadores para aplicação clínica.

Técnicas de imagem: Os avanços nas técnicas de imagem, como a ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ultrassonografia, têm oferecido novas perspectivas para o diagnóstico e monitoramento da ELA (Foerster *et al.*, 2013; Turner *et al.*, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e letal que compromete os neurônios motores, resultando na perda gradual da função motora e, eventualmente, na morte. A complexidade e a variabilidade da ELA têm apresentado desafios significativos para a compreensão de seus mecanismos subjacentes, o desenvolvimento de métodos diagnósticos precisos e a implementação de tratamentos eficazes.

Este artigo apresentou uma análise dos avanços recentes e dos desafios que ainda persistem na pesquisa sobre a ELA. Apesar de progressos substanciais na identificação de genes e processos patológicos associados à doença, ainda é necessário compreender melhor a interação entre esses mecanismos e sua contribuição para a patogênese da ELA. Essa lacuna no conhecimento dificulta a criação de terapias direcionadas e eficazes.

A identificação e validação de biomarcadores específicos e sensíveis são essenciais para aprimorar o diagnóstico e o monitoramento da doença, além de facilitar a seleção de pacientes para ensaios clínicos e a avaliação da resposta aos tratamentos. Embora alguns avanços tenham sido alcançados nessa área, são necessários mais estudos para validar e padronizar essas abordagens no ambiente clínico.

O progresso no campo da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) depende

de esforços contínuos e da colaboração interdisciplinar, visando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas e personalizadas que possam retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Hardiman et al., 2017). É essencial que a comunidade científica continue a priorizar a investigação dos mecanismos subjacentes à ELA, o aprimoramento das ferramentas diagnósticas e o desenvolvimento de terapias inovadoras e eficazes.

Ademais, é crucial promover a conscientização sobre a ELA e apoiar iniciativas que busquem melhorar o atendimento e o suporte oferecido aos pacientes e suas famílias. Com esses esforços integrados, é possível avançar de forma significativa na luta contra a ELA e, eventualmente, encontrar uma cura para essa devastadora doença neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

1. BARBER, S. C.; SHAW, P. J. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 48, n. 5, p. 629-641, 2010.
2. BELLINGHAM, S. A. A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 17, n. 1, p. 4- 31, 2011.
3. BLASCO, H. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: A hormonal condition? **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 17, n. 5-6, p. 385-394, 2016.
4. BOSCO, D. A. et al. Mutant FUS proteins that cause amyotrophic lateral sclerosis incorporate into stress granules. **Human Molecular Genetics**, v. 19, n. 21, p. 4160-4175, 2010.
5. BOWSER, R.; TURNER, M. R.; SHEFNER, J. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: opportunities and limitations. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 11, p. 631-638, 2011.
6. BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. Amyotrophic lateral sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 2, p. 162-172, 2017.



7. CHIÒ, A. et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 10, n. 5-6, p. 310-323, 2009.
8. COZZOLINO, M.; CARRI, M. T. Mitochondrial dysfunction in ALS. **Progress in Neurobiology**, v. 97, n. 2, p. 54-66, 2012..
9. DEVINE, M. J.; KITTLER, J. T. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 63-80, 2018.
10. FOERSTER, B. R. et al. An integrated approach to amyotrophic lateral sclerosis: new insights. **Neurology**, v. 80, n. 10, p. 964-971, 2013.
11. GAJ, T.; GERSBACH, C. A.; BARBAS, C. F. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. **Trends in Biotechnology**, v. 31, n. 7, p. 397-405, 2013.
12. GLASS, J. D. et al. RNA processing pathways in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology**, v. 87, n. 6, p. 599-608, 2016.