

## ATUALIZAÇÃO EM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS: AN UPDATE

David Gonçalves Nordon<sup>1</sup>, Sandro Blasi Espósito<sup>2</sup>

### RESUMO

Doença do neurônio motor, cursa com atrofia muscular progressiva, de evolução rápida (até cinco anos, em média) e inexorável. Há diversas teorias a respeito de sua etiologia, que se acredita ser multifatorial; seu quadro clínico é variável de acordo com o paciente no que concerne sinais, sintomas, gravidade e evolução. O tratamento atual é multidisciplinar e basicamente paliativo, com média ampliação da sobrevida. As perspectivas futuras para o tratamento se depositam nas células-tronco e fatores de crescimento.

Descritores: esclerose amiotrófica lateral, doença dos neurônios motores.

### ABSTRACT

A disease of the motor neuron, the Lateral Amyotrophic Sclerosis causes a fast (up to mean five years), progressive and inexorable muscular atrophy. There are several theories regarding its etiology, which is believed to be multifactorial; it's clinical presentation differs according to the patient, concerning to signs, symptoms, severity and course. The current treatment is multidisciplinary and basically palliative, with medium survival enhance. The future perspectives for the treatment are based on stem cells and growth factors.

Key-words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease.

### INTRODUÇÃO

Doença do neurônio motor caracterizada pela atrofia progressiva, atonia, arreflexia e fraqueza musculares. Pode ter três apresentações, não obrigatoriamente separadamente, como comprometimento dos neurônios motores inferiores, superiores ou do tronco cerebral.

Conhecida, ainda que precariamente, desde 1830, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) já recebeu dezenas de descrições e nomes diferentes: Atrofia Muscular Progressiva, Paralisia Bulbar Progressiva, Esclerose Lateral Primária. Em 1933, todos os nomes foram incluídos em um grupo de Doenças do Neurônio Motor (DNM); com o passar do tempo, porém, a ELA e as DNM foram consideradas uma só, pelos mesmos autores e, desde então, os outros integrantes do grupo passaram a ser subtipos da ELA.

Na década de 30, a doença se tornou conhecida devido ao famoso jogador de beisebol Lou Gehrig, portador da doença, que padeceu em apenas três anos. Atualmente, o maior exemplo vivo é o físico Stephen Hawking, que, com 66 anos, permanece, ainda que paralisado por fora, vivo por dentro.

A doença atinge de 1 a 2/100.000 pessoas, e sua incidência está aumentando ultimamente devido, acredita-se, ao aumento da cobrança e popularização dos esportes de alto desempenho.<sup>3</sup> Acomete homens em uma proporção até duas vezes maior que mulheres e se manifesta a partir da quinta década de vida, geralmente; 5% a 10% dos casos são familiares.<sup>1,2,3</sup>

Tem uma evolução inicial linear, porém sua progressão pode ser 30 vezes mais rápida ou mais lenta; é difícil de saber qual será o seu curso.

### ETIOFISIOPATOLOGIA

Ainda não se tem uma causa exata para a ELA, e tudo, por enquanto, ainda caminha ao redor de teorias. Mesmo o padrão familiar (que conta por 5% a 10% dos casos),<sup>1,2,3</sup> que se deve a alterações genéticas, não explica tudo; em 20% dos casos familiares, uma alteração no gene do cromossomo 21, responsável pela enzima cobre/zinco superóxido dismutase (SOD), promoveria um acúmulo de superóxidos, os quais lesariam as células, o que condiz com a teoria etiológica de lesão por radicais livres. Contudo, o que dizer dos outros 90% de portadores da doença que não apresentam um padrão familiar e nem alterações genéticas (apenas 1% dos portadores da forma esporádica apresentam alteração neste gene)?<sup>4</sup>

Hoje, a principal teoria é multifatorial; uma exposição ambiental deletéria em indivíduos suscetíveis geneticamente levaria às lesões neuronais. Os possíveis fatores ambientais são infecções virais e reações inflamatórias causadas pelos microtraumas gerados pelo esporte de alto desempenho (o que pode explicar a incidência maior e mais precoce em esportistas de alto nível), que levariam a uma reação autoimune contra a própria célula nervosa. Ademais, acredita-se que ocorra um fenômeno de excitotoxicidade, ou seja, pessoas suscetíveis, com metabolismo alterado de glicina, teriam um excesso desta substância, que aumenta a função dos receptores de NMDA. Com isso, o estímulo mediado pelo glutamato seria maior e, como consequência deste, enzimas digestivas seriam ativadas, levando à destruição da célula. Os maiores apoios e comprovação desta teoria são os medicamentos atualmente utilizados, que bloqueiam os receptores de glutamato e permitem um aumento considerável da sobrevida.

Outras teorias incluem defeitos em neurofilamentos, provocando inchaços e destruição da célula; deficiência de fatores tróficos transportados por fluxo axoplasmático; estresse oxidativo e lesão mitocondrial (ambos secundários ao acúmulo de radicais livres).<sup>1,3,4</sup>

A seleção exclusiva para o sistema nervoso se deve à sua alta taxa oxidativa, à propensão ao acúmulo de íons metálicos e também à sua menor quantidade de sistemas antioxidativos; já a seletividade com relação ao neurônio motor se deve ao maior tamanho de seu pericário, à maior quantidade e comprimento de seus axônios e citoesqueleto e à menor quantidade de receptores para neurotrofinas, entre outros.<sup>4</sup> Como geralmente a doença só é descoberta quando 50% dos neurônios motores já foram perdidos, é difícil saber se a origem é no córtex motor ou na medula. Há desavenças até mesmo se a lesão ocorre primeiro no axônio ou no dendrito.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 11, n. 2, p. 1-3, 2009

1 - Acadêmico do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP

2 - Professor do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 6/10/2008. Aceito para publicação em 18/3/2009.

Contato: d-nordon@uol.com.br

O exame *post mortem* do portador demonstra uma lesão nas porções anteriores e laterais da medula espinhal e no córtex motor cerebral (que são visíveis em exames de imagem).

### QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O quadro clínico é diferente, inicialmente, de acordo com a região primariamente afetada, daí a dificuldade antiga de se diferenciar os tipos de DNM, quando todas pareciam levar para o mesmo fim e ter o mesmo mecanismo fisiopatológico, e mesmo em se diagnosticar com certeza a ELA.

Em lesões do neurônio motor superior, ou seja, do córtex motor primário até a primeira sinapse na medula espinhal, apresenta-se um quadro de fraqueza com sinais de liberação piramidal (aumento dos reflexos tendinosos, espasticidade, sinal de Babinski). Tais sinais, contudo, podem ser encobertos se ocorrerem concomitante a lesões do neurônio motor inferior (da medula espinhal até a placa neuromuscular), que geram atonia, arreflexia, atrofia e fasciculações. As apresentações de lesões dos neurônios motores do tronco cerebral, por sua vez, provocam disartria, disfagia e disfonia.<sup>1,3</sup>

O diagnóstico atualmente é feito de acordo com critérios do *El Escorial World Federation of Neurology*, que, embora não sejam perfeitos, são os mais sensíveis e específicos disponíveis até agora. De acordo com ele, a ELA é definida se é comprovável lesão de neurônios motores inferiores (NMI) e superiores (NMS) em três ou mais regiões (tronco cerebral, membros superiores, tórax, membros inferiores). É provável se ocorre em duas regiões, possível se em NMI e NMS em uma região ou apenas NMS em duas ou três regiões, e suspeita se afeta NMI em duas ou três regiões.

Comprometimento dos nervos cranianos que controlam a visão e a musculatura ocular e dos nervos sacrais, responsáveis pelo controle dos esfíncteres, usualmente não ocorre (acredita-se, por diferenças nos receptores de glutamato).

O *El Escorial*, por sinal, baseia-se na premissa de que não há comprometimento sensitivo, autonômico, visual, mal de Parkinson ou outras alterações de outras doenças que poderiam explicar os sintomas. O diagnóstico é dado por demonstração clínica, eletroneuromiográfica ou anatomopatológico de lesão dos neurônios motores.

É essencial, através da eletroneuromiografia, confirmar a presença de comprometimento do NMI em regiões clinicamente comprometidas e também nas aparentemente não comprometidas. Já a neuroimagem pode subsidiar ao ajudar a excluir outras doenças que poderiam mimetizar a ELA ou confirmar a lesão de NMS, enquanto exames laboratoriais poderiam excluir outras doenças semelhantes. Contudo, não há nenhum exame, ainda, que seja um marcador definitivo de ELA.<sup>3</sup>

O diagnóstico, contudo, ainda hoje é complexo; geralmente, o portador só chega ao especialista depois de um tempo relativamente longo para a doença, e o tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico é, em média, 12 meses, ou seja, ao redor de um terço da sobrevida esperada para o portador. Cerca de 10% dos diagnósticos, entretanto, ainda são errôneos, especialmente quando se observa que o curso da doença é praticamente específico para cada portador, com relação aos sintomas, sua gravidade e seu tempo de progressão.<sup>3</sup>

A expectativa de vida com a doença é de seis meses a três anos na apresentação bulbar, e de três a cinco anos nas outras apresentações.

### TRATAMENTOS

Diversos tratamentos estão sendo pesquisados, muitos em fase 2 e 3 de teste; o único comprovado até o momento, porém, é o riluzole, droga inibidora da excitotoxicidade pelo glutamato, que aumenta a sobrevida de três a seis meses, o que pode parecer pouco, mas é significativo para um portador, representando, às vezes, até uma duplicação da sua sobrevida.<sup>1,3</sup> Seu efeito, contudo, restringe-se a isso, o que deve ser informado à família.

O tamoxifeno, atualmente em fase 2 de testes, tem sido estudado por inibir uma das vias de excitotoxicidade do glutamato, agindo como neuroprotetor. Seus resultados têm sido animadores, com melhora da sobrevida em relação ao placebo.<sup>3,5</sup> O arimoclomol, outra droga em fase 2 de testes, promove a ação das chaperonas, estimulando a recuperação celular. Haveria com ele uma melhora na função muscular e aumento na sobrevida do motoneurônio em 22%.<sup>5</sup>

Outra substância pesquisada, atualmente em fase 3, é a minociclina. Havia grande expectativa a seu respeito, porém, foi demonstrado que não possui qualquer mudança na história clínica da doença.<sup>3,5</sup> Do mesmo modo, muitas esperanças, dentre elas fatores de crescimento e antioxidantes, mostraram-se inefetivos. Vitaminas C e E ainda são indicadas por promoverem uma pequena melhora e não possuírem qualquer contraindicação.

O tratamento atualmente é multidisciplinar; portadores e seus familiares precisam da ajuda de médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e não raro outros profissionais da área da saúde, como acupunturistas. Além do suporte psicológico, uma abordagem fisioterapêutica pode ser efetiva com relação à dinâmica respiratória do paciente (existem hoje aparelhos que ajudam na aspiração das vias aéreas dos portadores e podem ser usados em casa); ademais, por ser uma doença principalmente catabólica, é necessário um aumento na ingestão de nutrientes,<sup>6</sup> em alguns casos em até duas vezes o normal. Em muitos portadores no início da doença e em até 60% até o fim dela, faz-se necessário o uso de uma sonda nasogástrica ou, em casos extremos, gastrostomia para evitar a desnutrição.<sup>3,6</sup>

Deve-se levar em conta, outrossim, que a doença é predominantemente motora (embora haja associações com demência e doença de Alzheimer), o que significa que, apesar de tudo, o portador ainda está lúcido, preso a um corpo apenas parcialmente funcionante. Portanto, o conforto para ele é essencial. Atualmente, existem cadeiras especiais, mecanizadas, que se movem apenas sob o comando da movimentação dos olhos.

### PERSPECTIVAS

As grandes esperanças, atualmente, residem em basicamente três terapias:

- Fatores de crescimento:<sup>3</sup> embora a grande maioria tenha trazido insucessos até agora, espera-se que, com a futura melhora tecnológica, sejamos capazes de controlá-los e utilizá-los propriamente.

- Terapia gênica:<sup>3,7</sup> com uma mutagênese localizada em pontos importantes do DNA, responsáveis pela lesão ou pela recuperação da célula, em especial o SOD. Espera-se mais um caminho para a prevenção da progressão da doença ou, pelo menos, melhora dos sintomas. Todos os estudos, contudo, ainda não chegaram aos testes com humanos.

- Terapia com células-tronco:<sup>3</sup> a maior esperança da atualidade, talvez até mesmo como uma panacéia, já utilizada para o tratamento de esclerose múltipla no Hospital Albert Einstein e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em Ribeirão Preto, por enquanto ainda não tem obtido resultados na ELA; é necessária, além da implantação das células-tronco, a promoção da liberação de fatores de crescimento locais para que ela se desenvolva e promova sinapses. Até que tal promoção seja controlada, os avanços com células-tronco ficam relativamente restritos. A esperança repousa, portanto, igualmente no desenvolvimento tecnológico.

A Esclerose Lateral Amiotrófica é, portanto, uma doença multifatorial, sem causa ainda conhecida, de curso inexorável e rápido, com apenas tratamentos paliativos que podem somente aumentar a sobrevida do portador. Um fardo tanto para a família como para o portador, que cabe a uma equipe multidisciplinar ajudar a compartilhar o peso para que transcorra da melhor forma possível até que uma cura, ou algo próximo dela, seja encontrada.

## REFERÊNCIAS

1. Russel JA. Aspectos gerais da Doença do Neurônio Motor. In: Jones Jr. HR. Neurologia de Netter. Porto Alegre, RS: Artmed; 2005. p. 792-804.
2. Frosch MP, Anthony DC, Girolami U. Esclerose lateral amiotrófica. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1463.
3. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica. Cartilha de Atualização [monografia na Internet]. São Paulo: ABRELA; 2008. Disponível em: [http://www.abrela.org.br/PDF/primeiro\\_manual.pdf](http://www.abrela.org.br/PDF/primeiro_manual.pdf)
4. Silva HCA. Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas? Rev Neurociênc. 2006; 14(2):35-42.
5. Marrone CD. Drogas com maior potencial de uso na esclerose lateral amiotrófica. Rev Neurociênc. 2006; 14(2):52-6.
6. Stanich P. Suplementação nutricional em pacientes com doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica. Rev Neurociênc. 2006; 14(2):72-5.
7. Mitne-Neto M, Zatz M. Terapia gênica: futuro tratamento para a esclerose lateral amiotrófica? Rev Neurociênc. 2006; 14(2):86-90.

## AGRADECEMOS A CONTRIBUIÇÃO FINANCEIRA DOS DOCENTES DO CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E BIOLÓGICAS DA PUC-SP

Alexandre Eduardo F. Vieira  
Alfredo Bauer  
Antônio A. R. Argento  
Antônio Matos Fontana  
Antônio Rozas  
Carlos von Krakauer Hübner  
Celeste Gomez Sardinha Oshiro  
Celso Augusto N. Simoneti  
Cibele Isaac Saad Rodrigues  
Clodair Carlos Pinto  
Deborah Regina Cunha Simis  
Diana Tannos  
Eddie Benedito Caetano  
Eduardo Álvaro Vieira  
Eduardo Martins Marques  
Enio Márcio Maia Guerra  
Fatima Ayres de Araújo  
Scattolin  
Fernando Biazzi  
Gilberto Santos Novaes  
Gladston Oliveira Machado  
Godofredo Campos Borges

Hamilton Aleardo Gonella  
Hudson Hübner França  
Izilda das Eiras Tâmega  
Jair Salim  
João Alberto H. de Freitas  
João Edward Soranz Filho  
João Luiz Garcia Duarte  
Joe Luiz Vieira Garcia Novo  
José Augusto Costa  
José Carlos Rossini Iglezias  
José Eduardo Martinez  
José Francisco Moron Morad  
José Jarjura Jorge Júnior  
José Mauro S. Rodrigues  
José Otávio A. Gozzano  
José Roberto Maiello  
José Roberto Pretel Pereira Job  
Júlio Boschini Filho  
Kouzo Imamura  
Luiz Antônio Guimarães Brondi  
Luiz Antônio Rossi  
Luiz Ferraz de Sampaio Neto

Magali Zampieri  
Maria Cecília Ferro  
Maria Cristina P. Fontana  
Maria Helena Senger  
Marilda Trevisan Aidar  
Neil Ferreira Novo  
Nelmar Tritapepe  
Nelson Brancaccio dos Santos  
Ronaldo D'Ávila  
Rubem Cruz Swensson  
Rudecinda Crespo  
Samuel Simis  
Sandro Blasi Esposito  
Saul Gun  
Sérgio Borges Bálamo  
Sérgio dos Santos  
Sônia Chebel Mercado Sparti  
Sonia Ferrari Peron  
Vicente Spinola Dias Neto  
Walter Barrella  
Walter Stefanuto  
Wilson O. Campagnone