



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO – *CAMPUS VII*
Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas

ANDREZA DA SILVA DUARTE

**PANORAMA ATUAL DOS ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA**

Senhor do Bonfim
2025

ANDREZA DA SILVA DUARTE

**PANORAMA ATUAL DOS ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Ciências Biológicas do Departamento de Educação Campus VII da Universidade do Estado da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Luís Müller da Fonseca

Senhor do Bonfim

2025

ANDREZA DA SILVA DUARTE

**PANORAMA ATUAL DOS ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Ciências Biológicas do Departamento de Educação Campus VII da Universidade do Estado da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Aprovado em 17/12/2025

Prof. Dr. Álvaro Luís Müller da Fonseca
Universidade do Estado da Bahia- UNEB

Prof. Dr. Mariana Gama e Silva
Universidade do Estado da Bahia- UNEB

Ep. Tatyjainane Simões Araújo
Universidade do Estado da Bahia- UNEB

“Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso ao meu pai, Almir Lima Duarte (in memoriam), que foi a minha inspiração para a escrita deste trabalho.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido chegar até este momento e por ser meu socorro presente na hora da angústia. Da mesma forma, estendo minha profunda gratidão e agradeço a intercessão de Nossa Senhora de Guadalupe, que em momentos difíceis nunca me abandonou. "Nunca se ouviu dizer que alguém tenha feito um pedido para Nossa Senhora e não tenha sido atendido!". Aos meus amados pais, Almir Lima Duarte (*in memoriam*) e Francidete da Silva Duarte, quero expressar minha imensa gratidão por me darem a vida e por me ensinarem que amor, simplicidade, caráter e educação são os valores mais preciosos que podemos ter. O que conquistamos é fruto do esforço, dedicação e oração. Mesmo com uma educação limitada, vocês nunca hesitaram em garantir-me uma formação boa, digna e justa. Obrigada por sempre abraçarem meus sonhos como se fossem seus. Pai (*in memoriam*) agradeço por cada ensinamento e por todos os valores que permanecem vivos. Mãe, obrigada pelo seu colo acolhedor, que sempre me proporcionou conforto e proteção. Aos meus irmãos Maria de Fátima da Silva Duarte e André da Silva Duarte, vocês são parte essencial deste sonho. Obrigada por serem grandes inspirações de vida e por todas as orações; com vocês, aprendi a essência do amor ao próximo. Aos meus amigos que fiz ao longo da graduação, por terem tornado este processo árduo mais leve, dividindo incertezas e comemorando as conquistas. Levarei vocês comigo para o resto da vida. Em especial a Ana Kelly Ramos de Souza, que caminhou ao meu lado e foi apoio e consolo de Deus em minha vida, e à Sarah Catarina Lima Silva, por todas as vezes que me apoiou quando pensei em desistir. Ao meu professor orientador, Dr. Álvaro L. Müller da Fonseca, a quem dedico meus sinceros agradecimentos pela paciência, dedicação e valiosa orientação durante a elaboração deste trabalho. Seus ensinamentos foram essenciais para a minha formação e para que eu chegasse até aqui. Por fim, à Universidade do Estado da Bahia (UNEB) e a tudo que me proporcionou nesses anos, bem como a cada pessoa e colega que contribuiu para a minha formação profissional.

"É justo que muito custe o que muito vale"

Santa Teresa de Ávila

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é a doença do neurônio motor mais comum é uma condição neurodegenerativa fatal. O presente Trabalho de Conclusão de Curso teve como objetivo fornecer um panorama atual dos aspectos genéticos da ELA, com o intuito de promover a disseminação do conhecimento e servir de base para novas pesquisas, buscando responder à questão sobre os aspectos genéticos da doença. O estudo é uma revisão sistemática simples de caráter qualitativo. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO, utilizando descritores em português, inglês e espanhol. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a um total de 384 estudos encontrados, 8 artigos foram selecionados para análise na íntegra. Os resultados apontam que a ELA é uma doença com etiologia multifatorial. Cerca de 90% dos casos são esporádicos (sALS), enquanto 5% a 10% são familiares (fALS). Mais de 50 genes já foram identificados como associados à patogênese, que envolve mecanismos complexos. Os genes mais frequentemente mutados nas formas familiares são o *C9orf72*, principal fator genético associado à ELA familiar, e o *SOD1*, o primeiro gene identificado. Mutações nesses e em outros genes, como *FUS* e *TARDBP*, afetam vias celulares cruciais, incluindo a homeostase proteica, o metabolismo do RNA e a função mitocondrial. Observou-se um aumento considerável nos estudos sobre ELA entre 2017 e 2024, refletindo a crescente relevância da doença no cenário científico. As formas esporádica e familiar, apesar das diferentes bases genéticas, são clinicamente indistinguíveis. Conclui-se que a ELA permanece como um desafio para a medicina devido à sua complexa etiologia e aos tratamentos limitados disponíveis, como o riluzol, que melhora modestamente a sobrevivência. Os avanços genéticos são cruciais para a compreensão da doença, destacando a necessidade de testes genéticos como ferramenta complementar de diagnóstico e para guiar estratégias terapêuticas emergentes. É fundamental ampliar o acesso a diagnósticos moleculares e fomentar o investimento em pesquisa para auxiliar na compreensão das causas e nos cuidados aos pacientes.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Genes; Formas familiares; Doença neurológica.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease and a fatal neurodegenerative condition. This undergraduate thesis aimed to provide a current overview of the genetic aspects of ALS, in order to disseminate knowledge and serve as a basis for new research, addressing the genetic landscape of the disease. The study is a simple systematic review of a qualitative nature. Data collection was conducted using the PubMed, LILACS, and SciELO databases, employing descriptors in Portuguese, English, and Spanish. After applying inclusion and exclusion criteria to a total of 384 studies, 8 articles were selected for full-text analysis. Results indicate that ALS has a multifactorial etiology. Approximately 90% of cases are sporadic (sALS), while 5% to 10% are familial (fALS). More than 50 genes have been identified as associated with the pathogenesis of the disease, which involves complex mechanisms. The most frequently mutated genes in familial forms are C9orf72, the primary genetic factor associated with familial ALS, and SOD1, the first gene identified. Mutations in these and other genes, such as FUS and TARDBP, affect crucial cellular pathways, including protein homeostasis, RNA metabolism, and mitochondrial function. A considerable increase in ALS studies was observed between 2017 and 2024. Sporadic and familial forms, despite their distinct genetic bases, are clinically indistinguishable. It is concluded that ALS remains a challenge for medicine due to its complex etiology and the limited available treatments, such as riluzole, which modestly improves survival. Genetic advances are crucial for understanding the disease, highlighting the need for genetic testing as a complementary diagnostic tool and for guiding emerging therapeutic strategies. Expanding access to molecular diagnostics and encouraging investment in research are essential to aid in understanding the causes and improving patient care.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Genes; Familial Forms.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quadro Analítico– Literatura sobre genética da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	21
Quadro 02 - Comparativo analítico entre os trabalhos selecionados.....	25
Quadro 03 - Síntese do processo de construção da análise – APÊNDICE A.....	40

LISTADE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALSoD	Banco de Dados online da ELA (<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis online Database</i>)
ASOs	Oligonucleotídeos antissenso
C9orf72	Gene ORF (<i>Open Reading Frame</i> ou “quadro de leitura aberto”)
DFT	Demência Frontotemporal
DPRs	Proteínas de dipeptídeos repetidos (<i>Di-peptid eRepeat Proteins</i>)
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
Fals	Esclerose Lateral Amiotrófica familiar (<i>familial ALS</i>)
FDA	Agência Americana de Controle de Alimentos e Drogas (<i>Food and Drug Administration – EUA</i>)
FTD	Demência Frontotemporal
FUS	Gene associado a mutações na ELA
GWAS	Estudo de Genoma de Associação Ampla (<i>Genome-Wide Association Study</i>)
KIF5A	Gene associado à ELA
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMN	Neurônios Motores Inferiores (<i>Lower Motor Neurons</i>)
PubMed	Biblioteca Pública Nacional de Medicina (<i>Public National Library of Medicine - EUA</i>)
SALS	Esclerose Lateral Amiotrófica Esporádica (<i>sporadic ALS</i>)
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SETX	Gene associado à ELA tipo 4
SOD1	Gene da superóxido dismutase 1 (<i>Superoxide Dismutase 1 gene</i>)
TARDBP	Gene associado a mutações na ELA
TDP-43	Proteína TDP-43 (enzima de síntese, rearranjo, transporte de RNA, micro-RNA e de reparo de DNA)
VAPB	Gene associado a mutações na E

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Epidemiologia e História Clínica da Doença	15
1.2 Aspectos Clínicos e Etiologia Genética	16
2 METODOLOGIA.....	17
Quadro 1 - Quadro Analítico– Literatura sobre genética da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	21
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
Quadro 02- Comparativo analítico entre os trabalhos selecionados	24
3.1 Epidemiologia e características da ELA.....	25
3.2 Tipos ou formas de ELA	26
3.3 Aspectos clínicos e genéticos da ELA.....	28
3.4 Aspectos neuropatológicos e comportamentais da ELA.....	31
3.5 Outros fatores associados a ELA	32
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICE A - Quadro 03 – Síntese do processo de construção da análise e correlação.....	40

1.INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a doença do neurônio motor mais comum, também conhecida como doença de Lou Gehrig. Segundo Wijesekera e Leigh (2009), foi descrita pela primeira vez como entidade patológica por Jean Martin Charcot, em 1869. No entanto, os mesmos autores destacam que, antes de Charcot, outros médicos já haviam realizado observações relevantes sobre a condição, entre eles Bell (1824), Aran (1850), Duchenne (1851) e Cruveilhier (1853) *apud* Wijesekera e Leigh (2009), cujos estudos contribuíram significativamente para o entendimento inicial da doença.

Charcot foi o primeiro a descrever e diagnosticar a ELA como uma enfermidade neurológica específica, associada a uma patologia distinta (Goetz, 2000). Em trabalhos realizados entre 1865 e 1869, em parceria com Joffroy, Charcot identificou lesões na coluna lateral da medula espinhal responsável por paralisia progressiva crônica e contraturas — sem atrofia muscular —, e lesões no corno anterior da medula espinhal, associadas à paralisia com atrofia muscular, mas sem contraturas (Goetz, 2000). Os demais estudiosos também contribuíram de forma significativa para ampliar o conhecimento sobre a ELA. Suas descobertas complementaram e reforçaram as observações de Charcot, estabelecendo bases fundamentais para a caracterização clínica e patológica da doença — muitas das quais permanecem válidas e utilizadas até os dias atuais.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurológica fatal caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores localizados no córtex cerebral, tronco encefálico e medula espinhal (Eisen, 2009).

A etiologia da ELA ainda não está completamente elucidada. Assim como outras doenças neurodegenerativas, trata-se de uma condição multifatorial, cujos mecanismos patogênicos permanecem parcialmente compreendidos (Shaw, 2005). Os principais sinais e sintomas incluem fraqueza muscular progressiva, atrofia das fasciculações, câibras, espasticidade, disartria, disfagia, dispneia e labilidade emocional (Luchesi *et al.*, 2018).

A maioria dos casos é esporádica, enquanto uma minoria dos casos representa histórico familiar, geralmente com herança autossômica dominante

(Borasio, 2000). O primeiro gene associado à ELA foi o superóxido dismutase 1 (SOD1), identificado em 1993 (Rosen et al., 1993). Entre as formas familiares (fALS), mutações no SOD1 são as mais frequentes, seguidas por alterações em outros genes localizados no cromossomo 9 (Riancho et al., 2019). Mais recentemente, foi identificada uma expansão de repetição de hexanucleotídeos (GGGGCC) no gene C9orf72, considerado o principal fator genético associado à ELA familiar (De Jesus et al., 2011). Embora as formas familiar e esporádica sejam clinicamente indistinguíveis, a prevalência global da doença varia entre 5 e 8 por 100.000 habitantes, com pico de início entre os 50 e 70 anos de idade (Nakken et al., 2018).

O risco ao longo da vida é estimado em 1 para 400 em mulheres e 1 para 300 em homens Chiò et al. (2009). De modo geral, distinguem-se dois grandes grupos de ELA: as formas familiares, que correspondem a 5% a 10% dos casos e apresentam agregação genética, e as formas esporádicas, nas quais não há histórico familiar evidente Amato e Russell (2008).

Atualmente, o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para tratar a ELA é o riluzol assim, a fraqueza muscular ainda é inevitável e eventualmente leva à tetraplegia, disartria, disfunção da deglutição e insuficiência respiratória hipercapnia crônica, esta molécula melhora apenas modestamente a sobrevida em pacientes com ELA (Bensimon et al., 1994). A insuficiência respiratória crônica e suas sequelas limitam mais o tempo de vida e são a principal causa de morte prematura em pacientes com ELA (Spataro et al., 2010).

Desta forma, esta revisão busca responder a seguinte questão: “Quais os aspectos genéticos da esclerose lateral amiotrófica?”. Tendo como hipótese básica: “Existem estudos sobre os aspectos genéticos da ELA nas últimas décadas”? “Há muitos estudos relacionados aos aspectos genéticos da ELA no Brasil”. Portanto, propõe-se tentar responder a essas inquietações.

O estudo tende a ampliar o conhecimento sobre Esclerose Lateral Amiotrófica, fornecendo um panorama atual dos aspectos genéticos da ELA, promovendo a divulgação do conhecimento e servindo de base para novos estudos e pesquisas. Além de fornecer uma síntese das informações disponíveis sobre os aspectos genéticos da ELA, de maneira sistemática e analítica, na literatura pertinente e respectivas pesquisas. Também faz um levantamento de estudos sobre

ELA desenvolvidos nos últimos decênios e referências históricas que abordam, em especial, a genética da síndrome, descrevendo um panorama sobre os estudos e conhecimentos gerais sobre a ELA e os seus diferentes aspectos, em particular os genéticos.

Este trabalho justifica-se, principalmente, pela crescente relevância da esclerose lateral amiotrófica (ELA) no cenário científico singularmente nas últimas décadas, em que o progresso das técnicas diagnósticas tem permitido maior constatação e compreensão da doença tanto no contexto brasileiro quanto mundial. Embora com os progressos na neurociência, a ELA ainda continua sendo uma enfermidade sem cura e com tratamentos limitados, o que reforça a urgência de estudos que busquem desvendar seus mecanismos genéticos, moleculares e ambientais. Inquirir à genética e as formas da ELA são imprescindíveis para identificar novos parâmetros biológicos e designação de novas terapias, contribuir em diagnósticos precoces e tratamentos mais eficientes. Pesquisas deste tipo, contribuem para ampliar o conhecimento científico, mas também servem como aporte para fundamentar as políticas públicas, além de justificar maiores investimentos para os pacientes e familiares afetados.

Não obstante, o tratamento da ELA envolve altos custos. Estima-se que o custo anual por paciente ultrapasse dezenas de milhares de dólares, variando conforme o estágio da doença e a estrutura de atendimento disponível. Deste modo, corrobora para a necessidade de investimento em estudos e aperfeiçoamento. Assim, a presente pesquisa propõe contribuir para a compreensão das causas associadas à ELA, auxiliando futuras pesquisas e políticas de cuidados aos pacientes.

1.1 Epidemiologia e História Clínica da Doença

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa conhecida como doença de Charcot (França), que foi o primeiro médico a estudar os primeiros casos de ELA, logo em seguida a doença também passou a ser conhecida como doença de Lou Gehring (EUA), assim nomeada em razão de um famoso jogador de beisebol ter apresentado os sintomas e falecer da doença. É uma enfermidade de caráter adquirido que acomete principalmente os neurônios motores da medula espinhal, do tronco cerebral e do encéfalo.

Estudos realizados entre 1865 e 1869 por Charcot e seu colega Joffroy, descobriram que lesões na coluna lateral da medula espinhal resultam em paralisia progressiva crônica e contraturas (sem atrofia dos músculos), enquanto lesões no corno anterior da medula espinhal resultam em paralisia sem contraturas (com atrofia muscular). Esses achados apoiam a hipótese, na época, de que o componente motor da medula espinhal consistia em um sistema de duas partes, e que a localização da lesão resultava em uma apresentação clínica variável. Embora numerosas descobertas moleculares e genéticas tenham permitido uma maior compreensão desta doença, as suas descrições originais dos achados clínicos e patológicos associados à ELA permaneceram praticamente inalteradas (Goetz, 2000). Além disso, desde a descrição por Charcot, pouco se acrescentou sobre os sintomas da doença, apenas as manifestações clínicas, foram descritas: atrofias musculares distais e ou proximais dos membros superiores e ou inferiores e dos músculos da língua, miofasciculações, sinais piramidais: hiperreflexia, sinal de Babinski, sinal de Hoffmann, ausência de alterações de sensibilidades e distúrbios do controle esfinteriano, evolução insidiosa (Lima, 1979). Os tipos clínicos conhecidos e descritos A ELA esporádica, ELA geneticamente determinada (familiar, hereditária) e a síndrome da ELA mimetizada, embora existam outros casos descritos como a ELA com anormalidades laboratoriais de significado incerto (Critério El Escorial, 1998).

A ELA esporádica pode ocorrer isoladamente ou presente incidentalmente com outros processos de doenças pré-existentes. A ELA familiar ou hereditária,

pode estar presente em uma ou mais gerações, associada com diferentes modos de herança e mutações patogênicas definidas, como superóxido dismutase-1 (SOD1) ou deficiência de hexoseaminidase A/B. A ELA pode ocorrer como uma doença geneticamente determinada. Em alguns casos, a mutação patogênica foi determinada, e.g. mutações do gene SOD1. Quando há uma história familiar de uma mutação patogênica definida, o diagnóstico pode ser atualizado para definir clinicamente (Critério El Escorial, 1998).

1.2 Aspectos Clínicos e Etiologia Genética

Os aspectos clínicos, que a doença pode apresentar, são descritos como uma doença neurodegenerativa dos neurônios motores superiores (LMN) ou neurônios motores inferiores (LMN) sem comprometimento sensorial ou cognitivo, caracterizada pelo processo degenerativo dos neurônios motores e perda da força muscular esquelética e atrofia muscular. (D'ottaviano *et al.*, 2013). As manifestações clínicas dependem do envolvimento do neurônio motor superior primário ou do neurônio motor inferior. As alterações nas propriedades pseudobulbares ocorrem quando afetam os neurônios motores superiores, causando labilidade emocional, aumento dos reflexos masseter, disartria e disfagia, além de espasticidade, paresia, aumento dos reflexos tendinosos e reações patológicas, tais como: sinal de Hoffman e sinal de Babinski. Quando os neurônios motores inferiores estão envolvidos, as manifestações clínicas são: atrofiadas fasciculações, hiporreflexia e paralisia (Garcia *et al.*, 2007).

Ao mesmo tempo, ainda faltam, no Brasil, dados epidemiológicos mais abrangentes e detalhados sobre ELA, principalmente quanto aos aspectos de distribuição por gênero, tempo de início da sintomatologia até o diagnóstico e resultado de testes. Tais estudos estão restritos aos centros de referência (Dietrich, 2000). Uma vez que a ELA é uma doença sem cura, e esses são, em conjunto, fatores que tornam relevante o crescente interesse na investigação desta patologia na comunidade científica.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo com caráter de revisão integrativa. A escolha da revisão integrativa como metodologia para este estudo se deu devido à possibilidade de inclusão e de discussão, de analisar, evidenciar e abranger diversos métodos de análise sobre o tema em questão e intencionando a promoção da disseminação do conhecimento. Além disso, a escassez de informações epidemiológicas e número reduzido de publicações sobre o assunto específico dificultam uma revisão analítica por comparação ou metanálise.

Durante o percurso metodológico desenvolveu-se: identificação e delimitação do tema, determinação e especificação do assunto principal, determinação dos objetos de estudo, conjecturas e elaboração das questões norteadoras, elaboração dos objetivos da pesquisa e definição das respectivas metas; pesquisa inicial limitada ao PubMed e Scielo para a identificação de palavras-chaves em artigos que abordavam a temática desejada; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; pesquisa nas bases de dados selecionadas utilizando os descritores; leitura dos títulos e resumos com base nos critérios de inclusão e exclusão; categorização dos estudos de interesse; leitura dos materiais e análise dos resultados.

Foram selecionadas três bases de dados eletrônicas de referência na área da saúde: *National Library of Medicine* (PubMed), *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde* (Lilacs) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Intencionando obter um contingente diverso de estudos, as estratégias de busca foram realizadas nos idiomas português, inglês e espanhol, com as seguintes palavras chaves: esclerose lateral amiotrófica, amyotrophic lateral sclerosis, esclerose lateral amiotrófica, genetics, aspectos genéticos, genética, genetic aspects, ligações genéticas, genetic links, enlaces genéticos. Após a busca, foram encontrados 384 estudos, conforme detalhamento por base de dados: 360 na *National Library of Medicine* (PubMed); 21 na *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde* (Lilacs); e três na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Os critérios de inclusão foram: estudos qualitativos, frequência de estudos sobre a ELA, estudos dos últimos anos, artigos primários sobre a ELA, pesquisas

que incluam estudos sobre os tipos de ELA; artigos em inglês, espanhol e português; com algumas restrições quanto ao tempo de publicação. Os critérios de exclusão foram: pesquisas não científicas, trabalhos incompletos, artigos com textos incompletos, artigos que não sejam em português, inglês e espanhol, pesquisas com doenças associadas; outras doenças; artigos com desfechos relacionados à autoavaliação resumo e artigo indisponível; apenas resumo disponível; resumos de conferências; estudos de caso/relato de caso estudos secundários; cartas, capítulos de livro, enciclopédia; artigo de opinião, técnicos; diretrizes, comunicação breve, teses, dissertações.

Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados apenas 10 (dez) artigos para análise na íntegra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Durante a análise, dois artigos foram excluídos conforme os critérios, obtendo o resultado de 08 (oito) artigos para composição do corpus deste estudo. Os artigos selecionados consistem em artigos de revisão, uma vez que a maior parte da literatura encontrada correlaciona a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) a doenças associadas, terapias e medicações que visam à melhoria da qualidade de vida de seus portadores.

A seleção e a sintetização dos dados foram realizadas por meio de um quadro analítico (Quadro 1). Inicialmente, os artigos foram selecionados e, em seguida, os títulos e resumos foram lidos. Após essa etapa, procedeu-se à leitura criteriosa dos artigos completos, a fim de verificar sua adequação para inclusão no estudo e posterior análise dos dados. Com base nas informações sintetizadas no quadro analítico, foi elaborado um fluxograma com os dados encontrados. A revisão bibliográfica sistemática é definida por Green Halgh (1997, p. 672) “como uma síntese de estudos primários que contém objetivos, materiais e métodos claramente explicitados e que foi conduzida de acordo com uma metodologia clara e reproduzível”. Nesse contexto, a importância desta pesquisa está alicerçada no fato de que a revisão bibliográfica sistemática tem a finalidade de ratificar a efetividade de uma intervenção, geralmente por meio de estudos experimentais, como os estudos randomizados controlados (Evans; Pearsons, 2001). Desta forma, esta análise tem caráter de revisão integrativa, iniciando-se a partir da análise de três artigos principais que serviram como base para a pesquisa. Em seguida, foi realizada a leitura integral desses artigos, e, a partir dessas leituras, foram

identificadas e selecionadas novas referências citadas nos textos originais. Após o levantamento de uma quantidade suficiente de artigos e referências, procedeu-se à leitura criteriosa do material coletado, com a seleção daqueles que atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. As referências selecionadas foram então organizadas no quadro analítico, juntamente com os critérios de integralidade que foram atendidos pelos artigos selecionados.

Esse processo integrou tanto a geração quanto a coleta de dados, além da metodologia de tabulação e tratamento das informações obtidas.

Dentre os estudos encontrados, a maioria é predominantemente da área de saúde, como já era esperado, todavia, a seleção para esta revisão englobou materiais de análise. A seleção dos artigos para esta revisão englobou materiais de análise biológica, terapêutica, social e epidemiológica. Após a abordagem desses estudos construiu-se um quadro de correlação entre os tópicos discutidos, juntamente com as hipóteses e os autores citados (Apêndice A).

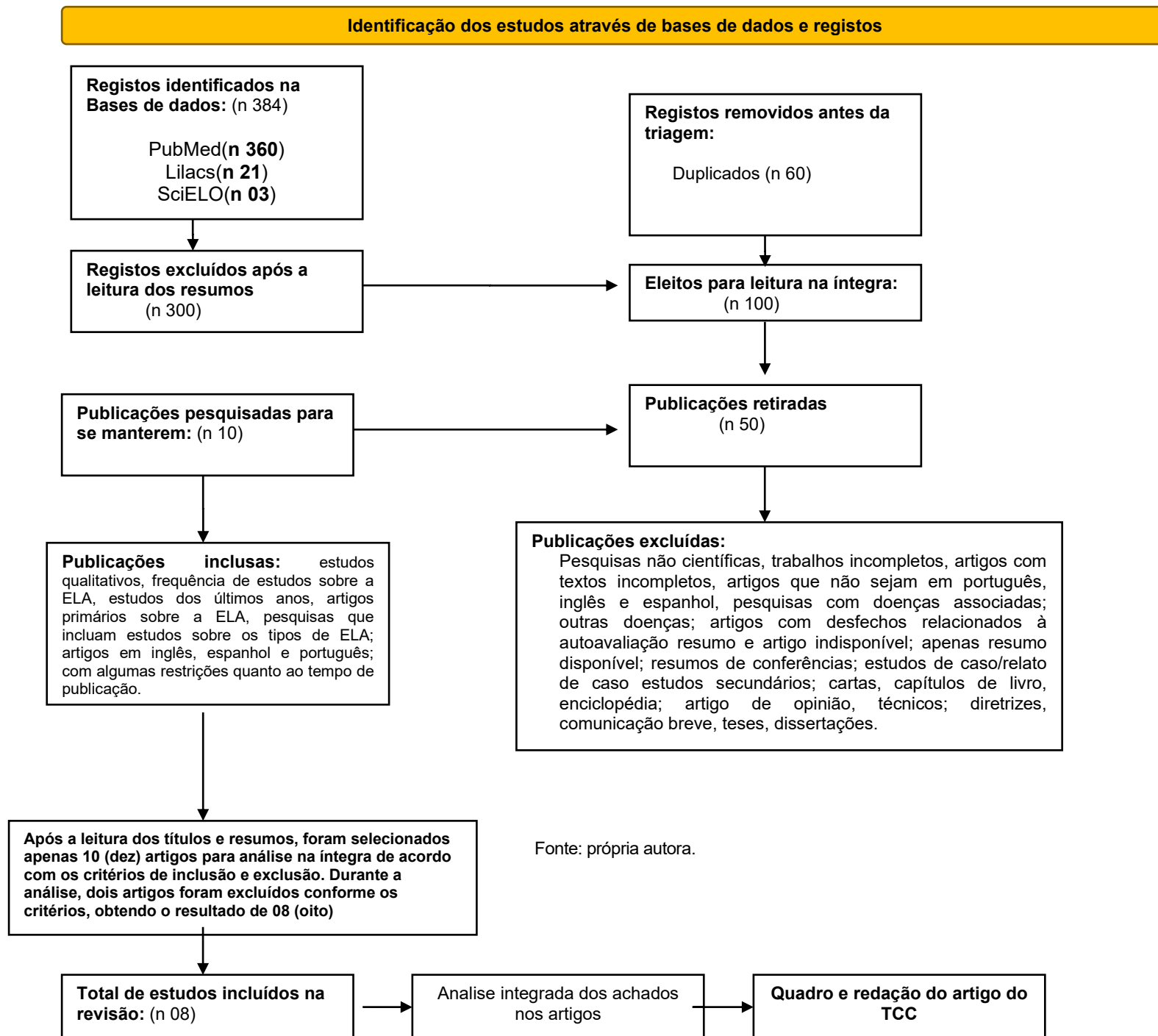
FLUXOGRAMA

I
d
e
n
t
i
f
i
c
a
ç
ã
o

S
e
l
e
ç
ã
o

E
l
e
g
i
b
i
l
i
d
a
d
e

I
n
c
l
u
s
ã
o



Quadro 1 - Quadro Analítico– Literatura sobre genética da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

	Autor / Ano	Objetivo do Estudo	Metodologia	Tipo de Fonte	População / Amostra	Principais Resultados / Conclusões	Categoria Analítica	Contribuições Relevantes	Critérios de Integralidade Atendidos
01	Brown & Al-Chalabi (2017)	Revisar genes associados à ELA	Revisão de literatura	Artigo de revisão	Estudos genéticos internacionais	C9ORF72, SOD1, FUS e TARDBP como genes com mutações frequentes	Etiologia genética da ELA	Fundamentação para pesquisas futuras sobre os genes associados à ELA	Biológico
02	Opie-Martin, S.; et al. (2022)	Avaliar influência de variantes SOD1 na idade de início e duração da doença	Análise multicêntrica de coortes clínicas e genéticas; regressão de Cox	Artigo original (Nature Communications, OA)	>1.000 pessoas com SOD1-ALS	Mutação específica influencia início, mas não duração (desacoplamento clínico)	Genética clínica / prognóstico por variante	Permite previsão mais precisa do prognóstico por variante	Biológico, Terapêutico / Assistencial
03	Nicolas, A.; van derSpek, R. A. A.; Ye, X.; et al. (2018)	Identificar novos genes associados à ELA	GWAS + burdentests; validação funcional	Artigo original / estudo genético	20.806 casos vs 59.804 controles	Identificação do gene KIF5A como associado à ELA	Descoberta de gene / genômica translacional	Novos alvos para estudos funcionais; reforço do papel do transporte axonal	Biológico, Terapêutico / Assistencial
04	Gendron, T.F.; Petrucelli, L. (2018)	Revisar mecanismos patogênicos da expansão C9orf72	Revisão crítica da literatura experimental e clínica	Revisão (OA)	Estudos humanos e pré-clínicos	Sintetiza evidências de múltiplos mecanismos tóxicos e implicações terapêuticas	Revisão mecanística / tradução terapêutica	Base conceitual para terapias direcionadas	Biológico, social /Epidemiológico
05	Miller et al. (2022)	Avaliar terapias baseadas em RNA	Revisão de literatura	Artigo de revisão	Pesquisas sobre terapias de RNA	Terapias de RNA mostram eficácia no silenciamento de genes mutantes	Terapia molecular	Destaca RNA como ferramenta terapêutica promissora	Biológico, Terapêutico / Assistencial
06	Zhou&Xu (2023)	Revisar mecanismos moleculares da ELA	Revisão de literatura	Artigo de revisão	Estudos genéticos e celulares	Mais de 50 genes identificados; disfunções no metabolismo celular	Genética molecular e mecanismos patogênicos	Amplia entendimento sobre vias moleculares envolvidas	Biológico
07	Wang, Guan& Deng (2023)	Sintetizar avanços genéticos e terapias gênicas	Revisão de estudos e ensaios clínicos	Artigo de revisão	Estudos internacionais	Identificação de novos genes e uso de ASOs como destaque terapêutico	Genética da ELA e terapias emergentes	Fornecer atualização recente sobre estratégias de tratamento	Biológico, Terapêutico / Assistencial
08	TROJSI, F. et al., (2019)	Comparar C9orf72-ALS vs ALS esporádica	Análise de dados clínicos agregados de coortes multicêntricas	Artigo original / análise comparativa (OA)	Coortes clínicas agregadas	C9orf72 associado a início bulbar mais frequente e pior prognóstico	Genótipo–fenótipo comparativo	Necessidade de estratificação por genótipo em estudos clínicos	Biológico, social /Epidemiológico

Fonte: própria autora. ELA– Esclerose Lateral Amiotrófica; ASOs – oligonucleotídeos antissenso; SOD1 – gene da superóxido dismutase 1; C9ORF72– gene ORF (*Open Reading Frame*, ou quadro de leitura aberto). Observação: Os dados do quadro foram obtidos com base na leitura dos artigos acima descritos.

A extração dos dados deu-se por meio da busca de informações relativas à esclerose lateral amiotrófica, considerando os parâmetros genéticos da doença, seus diferentes tipos, os genes envolvidos e os genes já identificados, bem como as metodologias utilizadas, suas implicações clínicas e algumas de suas variantes raras.

O quadro analítico sistemático foi estruturado de forma a organizar cada área específica de pesquisa em sua respectiva linha no quadro, enquanto as variáveis analisadas foram dispostas em colunas. As informações coletadas foram organizadas com base nesses critérios para viabilizar a análise posterior. A partir dos dados extraídos, foram comparados os diferentes tipos de estudos, destacando-se suas semelhanças e principais contribuições para o tema investigado. Os artigos foram submetidos a uma análise abrangente e interpretativa, permitindo que os resultados fossem organizados em cinco tópicos percorridos em resultados.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número de estudos publicados sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) aumentou consideravelmente entre 2017 e 2024. Esse crescimento pode ser atribuído à intensificação de investimentos em pesquisa, ao aumento da conscientização sobre a doença e ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. O Quadro 1, que apresenta a caracterização dos artigos, confirma essa tendência ao detalhar o título, autores, ano de publicação, tipo de estudo, periódico e objetivo de cada trabalho.

Quadro 02- Comparativo analítico entre os trabalhos selecionados

	TÓPICOS	T1-Epidemiologia e características da ela.	T2- Tipos ou formas de ela.	T3- Aspectos clínicos e genéticos.	T4- Aspectos neuropatológicos e comportamentais.	T5- Outros fatores associados a ela.
	Autor (Ano)					
1	Brown & Al-Chalabi (2017)	X	X	X	X	X
2	Opie-Martin, S.; et al. (2022)			X		X
3	Nicolas, A.; van derSpek, R. A. A.; Ye, X.; et al. (2018)					
4	Gendron, T.F.; Petrucelli, L. (2018)		X	X		
5	Miller et al. (2022)		X	X		
6	Zhou&Xu (2023)	X	X		X	X
7	Wang, Guan& Deng (2023)		X	X	X	X
8	Trojsi, F. et al., (2019)			X		X

Fonte:própria autora. T1-T5 – Tópicos em intersecção e integratividade com os respectivos autores (trabalhos).

3.1 Epidemiologia e características da ELA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) atinge um número significativo de pessoas em todo o mundo. Estudos epidemiológicos indicam que, segundo Marin et al. (2017), “a incidência anual global da ELA varia entre 0,6 e 3,8 casos por 100 mil pessoas-ano, com uma média entre 1,5 e 1,8”. Considerando as variações regionais, essa diversidade nos dados pode ser explicada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e pela capacidade de diagnóstico de cada local. Além disso, a prevalência e a incidência da ELA aumentam com o avanço da idade, o que reforça a necessidade de estudos aprofundados sobre a doença, dada a sua relevância social. Pesquisas desse tipo não apenas auxiliam na mensuração do impacto sobre a saúde pública, mas também impulsionam o desenvolvimento de novas terapias e medicamentos, com foco na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Do ponto de vista patológico, a ELA apresenta lesões nos neurônios motores que se estendem desde o córtex até a junção neuromuscular, resultando em atrofia muscular progressiva. Como descrevem Zhou e Xu (2022, p. 1), “as principais características patológicas da ELA incluem lesões nos neurônios motores desde o córtex até a junção neuromuscular, resultando em atrofia muscular progressiva” Zhou; Xu, (2023). A manifestação clínica da doença inclui fraqueza e atrofia muscular, decorrentes da morte de neurônios motores superiores e inferiores, levando à paralisia e, eventualmente, à morte do indivíduo. Segundo Zhou; Xu (2023), “a patogênese da ELA está relacionada a mecanismos complexos, que envolvem diferentes genes e múltiplas vias”.

Quanto à classificação, a ELA pode ser familiar (herdada a partir de alterações genéticas) ou esporádica (sem evento causal determinado). A forma esporádica tende a afetar mais homens, geralmente entre 40 e 50 anos, enquanto a ELA familiar apresenta proporção semelhante entre os gêneros. Além disso, a ELA é reconhecida como o distúrbio neurodegenerativo mais frequente com início no final da adolescência ou início da idade adulta, especialmente nos casos familiares. A patologia caracteriza-se, ainda, pela agregação de proteínas citoplasmáticas, que se mostram relevantes, embora não exclusivas, nos neurônios motores (Brown; Al-Chalabi, 2017).

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) representa um dos maiores desafios da neurociência na atualidade, em razão de sua complexidade etiológica e de seus impactos clínicos e sociais. A literatura clínica evidencia que a incidência da doença é de aproximadamente 2 casos por 100.000 pessoas/ano, enquanto a prevalência é de cerca de 5 casos por 100.000 pessoas (Andrade, 2018). Ainda conforme Andrade (*ib.*), existe um atraso significativo no diagnóstico da ELA, com média de um ano, independentemente do sistema de saúde avaliado. Esse atraso está provavelmente relacionado ao baixo reconhecimento da doença por médicos da atenção primária e até mesmo por neurologistas gerais, o que dificulta o diagnóstico precoce e contribui para o aumento da prevalência observada nos últimos anos. Além disso, a idade é outro fator relevante que eleva o risco de desenvolvimento e mortalidade associados à ELA, destacando a necessidade de maior vigilância clínica em populações envelhecidas.

De acordo com Reis *et al.* (2020), o termo genérico “doenças neurodegenerativas” refere-se a um conjunto de patologias que comprometem o funcionamento do sistema nervoso, em virtude da destruição progressiva e irreversível das células neuronais. Nesse contexto, a ELA pode ser compreendida como uma condição multifatorial, cuja elucidação depende da integração entre dados epidemiológicos, genéticos e patológicos. O avanço no mapeamento genético e na caracterização molecular tem permitido identificar novos alvos terapêuticos, oferecendo perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença. No entanto, a ausência de cura e a rápida progressão clínica continuam representando um desafio significativo, exigindo não apenas esforços científicos, mas também estratégias de atenção integral ao paciente e de suporte aos familiares.

3.2 Tipos ou formas de ELA

Como já foi mencionado, os tipos e formas mais comuns da ELA são a esporádica (90%) e a ELA familiar (10%) (Brown e Al-Chalabi, *op. cit.*). Porém, Wang, Guan e Deng (2023) esclarecem: “... a ELA é classificada em formas familiar e esporádica, sendo que cerca de 10–15% dos casos são familiares e herdados de

forma autossômica dominante, recessiva ou ligados ao X". Desse modo, a ELA possui forte base genética, e determinadas mutações estão associadas às suas formas familiares. Wang, Guan e Deng (*ib.*) continuam: "... cerca de 70% dos casos familiares e 15% dos casos esporádicos apresentam mutações em genes conhecidos, incluindo SOD1, FUS, ARDBP, C9ORF72 e ATXN2". Estas constatações evidenciam o papel central dos genes na definição das variantes da doença. Além disso, os mesmos autores destacam que "esses genes afetam principalmente a homeostase proteica, o reparo do DNA, o metabolismo do RNA, o transporte vesicular, a função mitocondrial e outros aspectos".

Por sua vez, Zhou e Xu (2023) propõem que a classificação da esclerose lateral amiotrófica deve basear-se, também, em mecanismos celulares e moleculares, e não apenas em critérios clínicos. Segundo Gendron (2018), "a expansão de repetições G4C2 no gene C9ORF72 é a causa genética mais comum da ELA e da demência frontotemporal (DFT), levando a três mecanismos principais de toxicidade: acúmulo de focos de RNA com repetições expandidas, produção de proteínas de dipeptídeos repetidos (DPRs) e redução da expressão da proteína C9ORF72, gerando perda de função celular. Esses processos resultam em ampla variação fenotípica e acúmulo de TDP-43, o que diferencia esse subtipo de outras formas genéticas de ELA".

Já Miller *et al.* (2022) investigaram a mutação no gene SOD1, a qual estaria associada a aproximadamente 2% dos casos de ELA, e testaram o Tofersen, um oligonucleotídeoantissenso que reduz a síntese do SOD1 mutante. Segundo os autores, "embora o fármaco diminua significativamente os níveis de SOD1 e de neurofilamento leve, os efeitos clínicos em 28 semanas não foram estatisticamente significativos".

A ELA apresenta diferentes formas clínicas e genéticas e, segundo Magalhães e Zatz (2006), até o presente momento foram descritas onze formas de ELA familiar, das quais duas possuem herança autossômica recessiva, uma é ligada ao sexo, e as demais apresentam herança autossômica dominante. Essa diversidade genética demonstra que, embora a manifestação clínica da doença seja semelhante, os mecanismos moleculares que levam à degeneração dos neurônios motores podem variar amplamente entre os indivíduos afetados. De acordo com as autoras, a ELA tipo 1 (ELA1) foi a primeira forma a ser descrita e está relacionada a

mutações no gene SOD1, localizado no cromossomo 21q22.1, o qual codifica a enzima Cu/Zn superóxido dismutase.

Ainda conforme Magalhães e Zatz (*ib.*), a ELA tipo 2 (ELA2) constitui uma forma da doença de herança autossômica recessiva, geralmente manifestada durante a fase juvenil, com progressão lenta. Essa variante está associada a mutações no gene da *alsina*, localizado no cromossomo 2q33, cuja proteína parece estar envolvida no tráfego de moléculas de sinalização essenciais ao funcionamento adequado dos neurônios motores. Essa descoberta evidencia que diferentes vias celulares, como o transporte vesicular e o metabolismo de proteínas, podem estar comprometidas em subtipos distintos da ELA. As autoras também descrevem outras variantes, como a ELA tipo 4 (ELA4), associada a mutações no gene SETX, que codifica a proteína *senataxina*, e a ELA tipo 8 (ELA8), resultante de mutações no gene VAPB, responsável pela codificação de uma proteína de membrana do retículo endoplasmático. Além disso, mencionam uma forma de ELA associada à Doença de Parkinson e à Demência Frontotemporal (ELA-DP/DFT), vinculada a mutações no gene MAPT, que codifica a proteína tau associada à microtúbulos. Essa forma combina sintomas motores e cognitivos, demonstrando a sobreposição entre ELA e outras doenças neurodegenerativa.

Essas diferenças de covariantes genéticas corroboram a natureza complexa e heterogênea da ELA. A caracterização dos genes envolvidos como SOD1, ALS2, SETX, VAPB e MAPT tem alargado a compreensão dos mecanismos patogênicos dessa enfermidade, permitindo o desenvolvimento de técnicas experimentais e de estratégias terapêuticas. Nesse contexto, as descobertas de Magalhães e Zatz (*ib.*) continuam sendo primordiais para compreensão das bases genéticas da ELA, atuando como um dos marcos inicial para pesquisas decorrente que investigam as análises moleculares envolvidas na ELA.

3.3 Aspectos clínicos e genéticos da ELA

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em fraqueza muscular, atrofia e espasticidade. Além disso,

também pode afetar sistemas não motores e estruturas subcorticais (Gendron, 2018).

Em 1993, variantes no gene superóxido dismutase 1 (SOD1 (NM000454) foram identificadas como fator causal em pessoas com ELA (Opie-Martin *et al.*, 2022). Segundo Brown e Al-Chalabi (2017), “o gene mais comumente mutado na ELA é o C9ORF72”. Desde essa descoberta, mais de 180 variantes em SOD1 foram identificadas e estão distribuídas por todo o gene e pela proteína correspondente (Opie-Martin *et al.*, *ib.*).

De acordo com Miller *et al.* (2022, p. 2), “aproximadamente 2% dos casos de esclerose lateral amiotrófica (ELA) estão associados a mutações no gene que codifica a superóxido dismutase 1 (SOD1)”. Em concordância com Wang, Guan e Deng (2023), estudos recentes identificaram genes relacionados à ELA, incluindo ANXA11, ARPP21, CAV1, C21ORF2, CCNF, DNAJC7, GLT8D1, KIF5A, NEK1, SPTLC1, TIA1 e WDR7.

Segundo Wang, Guan e Deng (2023, p. 1):

“[...] recentemente, 12 novos genes – ANXA11, ARPP21, CAV1, C21ORF2, CCNF, DNAJC7, GLT8D1, KIF5A, NEK1, SPTLC1, TIA1 e WDR7 – foram identificados usando o Estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS) e o Seqüenciamento do Exoma Completo (WES)”.

Além disso, “oito variantes estão associadas a uma idade de início mais jovem e trajetórias de sobrevida distintas; outras oito associadas apenas ao início mais jovem e uma apenas à sobrevida distinta” (Opie-Martin *et al.*, 2022).

Ainda conforme Wang, Guan e Deng (*op. cit.*), “os pacientes geralmente morrem dentro de três a cinco anos após o início dos sintomas”. Brown e Al-Chalabi (2017) destacam que “os medicamentos riluzol e edaravone, aprovados pela FDA (EUA) para o tratamento da ELA, proporcionam uma melhora limitada na sobrevida”. Segundo os mesmos autores, “atualmente, o pilar do cuidado para pacientes com ELA é a intervenção oportuna para gerenciar os sintomas, incluindo o uso de alimentação nasogástrica, prevenção de aspiração (controle de secreções salivares e uso de dispositivos de assistência à tosse) e fornecimento de suporte ventilatório (geralmente com pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas)”. O tratamento

continua sendo um desafio, e De Deus Tozani e De Siqueira (2023), observaram que o riluzol é o único medicamento aprovado, proporcionando um modesto aumento de sobrevida de 3 a 6 meses. Desse modo observa-se que o atendimento multidisciplinar, incluindo fisioterapia, é crucial para a melhoria da qualidade de vida do paciente. A natureza progressiva da doença e as opções de tratamento limitadas reforçam a necessidade de pesquisas contínuas sobre seus mecanismos genéticos e moleculares.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que se caracteriza pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em fraqueza muscular, atrofia e espasticidade. Segundo Andrade *et al.* (2018), globalmente, a mutação mais frequente no gene SOD1 é a D90A, na qual o quadro clínico manifesta-se como paresia de MMII lentamente progressiva, que gradualmente atinge os membros superiores (MMSS), a musculatura torácica e bulbar. Ao mesmo tempo, podem ocorrer sintomas não motores atípicos, como ataxia, neuralgia, sensação de calor e distúrbios vesicais.

De acordo com Oliveira (2015), a doença está associada a múltiplas mutações genéticas, sendo que 5 a 10% dos casos são familiares, envolvendo genes como SOD1, VAPB, FUS e TARDBP. A mutação do gene SOD1 foi particularmente significativa, estabelecendo as origens moleculares complexas da ELA. O autor (*ib.*) prossegue afirmando que algumas formas da ELA resultam de mutações no gene que codifica a enzima antioxidante $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ superóxido dismutase (SOD1), sendo este um dos primeiros genes associados à doença. Essa descoberta foi decisiva para estabelecer o conceito de que a ELA possui uma origem molecular complexa, inaugurando uma nova era nas pesquisas sobre genética neurodegenerativa.

Conforme Alves (2019), a proteína C9orf72, codificada pelo gene C9orf72, desempenha papel importante no transporte de membrana nuclear e endossomal, bem como na autofagia. Os transcritos aberrantes decorrentes da expansão repetida de hexanucleotídeos concentram-se no núcleo, formando focos de RNA que sequestram proteínas nucleares. O diagnóstico da ELA é essencialmente clínico, pois não existe um teste único e definitivo capaz de confirmar a doença. Atualmente, nenhum tratamento oferece vantagem significativa, e a terapêutica neuroprotetora

disponível não é modificadora da progressão da doença. Ressalta-se que o diagnóstico de ELA é clínico, sem um único teste definitivo.

3.4 Aspectos neuropatológicos e comportamentais da ELA

O achado patológico central na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é a morte de neurônios motores no córtex motor e na medula espinhal (Wang, Guan e Deng, 2023). Segundo Brown e Al-Chalabi (2017), na ELA com demência frontotemporal, a degeneração neuronal é mais generalizada, ocorrendo em todos os lobos frontais e temporais. Os principais achados neuropatológicos são inclusões citoplasmáticas intracelulares de corpos de Buninaeosinofílicos e TDP-43 “ubiquitinado” (Wang; Guan; Deng, *op. cit.*).

Alguns subtipos da doença apresentam padrões específicos. Por exemplo, pacientes com ELA-SOD1 frequentemente exibem um fenótipo predominante de neurônios motores inferiores, com início mais frequente nos membros, em comparação com a ELA típica (Opie-Martin *et al.*, 2022). Além disso, a ELA pode se associar a comprometimento cognitivo e comportamental. Brown e Al-Chalabi (2017) relatam que “cerca de 15 a 20% das pessoas com ELA experimentam anormalidades cognitivas progressivas marcadas por alterações comportamentais, levando à demência frontotemporal, caracterizada por labilidade emocional (paralisia pseudobulbar) e riso ou choro excessivo”.

Ainda, estudos recentes indicam que até 50% dos pacientes podem desenvolver comprometimento cognitivo e/ou comportamental, como demência frontotemporal (FTD), durante a evolução da doença, sendo que essas condições compartilham mutações genéticas e vínculos patológicos (Zhou; Xu, 2023). Um estudo adicional demonstra que pacientes com ELA apresentam déficits cognitivos leves nas funções executivas, linguagem e fluência, sem caracterizar demência, todos associados à patologia TDP-43 em regiões cerebrais extra motoras (Zhou; Xu, 2023).

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela morte progressiva de neurônios motores, com impactos significativos nos sistemas motores do sistema nervoso central (De Deus Tozani; De Siqueira, 2023). Ao tempo que a degeneração neuronal envolve processos

complexos, incluindo excitotoxicidade, estresse oxidativo e alterações no metabolismo proteico (Bertazzi *et al.*, 2017). Concomitante a isso, Oliveira (2020, p. 20) esclarece que “devido ao comprometimento dos neurônios motores superiores e inferiores, a Esclerose Lateral Amiotrófica tem impacto direto sobre os sistemas associados à atividade motora no sistema nervoso central”. O quadro neuropatológico torna-se mais heterogêneo quando outras subestruturas são afetadas, originando a variabilidade clínica que lhe é característica. Além disso, Oliveira (2015, p. 6) destaca que “um dos mecanismos primariamente identificados na patogênese da ELA foi à excitotoxicidade do glutamato”, processo que contribui para o dano neuronal progressivo e a morte dos neurônios motores.

Atualmente, existe o Banco de Dados Online da ELA (ALS Online Database ALSod (2025), uma plataforma que reúne, de forma manualmente curada, evidências publicadas sobre genes e variantes genéticas associadas à doença. Esse banco de dados disponibiliza informações atualizadas e seguras, permitindo que pesquisadores e portadores de ELA tenham acesso a conhecimentos relevantes sobre a genética e os mecanismos moleculares envolvidos na patologia Segundo ALSod (2025). A importância dos estudos neuropatológicos e comportamentais sobre a ELA reside na compreensão dos mecanismos envolvidos na degeneração dos neurônios motores, fenômeno central para o entendimento da doença. A morte dos neurônios motores superiores e inferiores é uma das principais características neuropatológicas da ELA, estabelecendo uma relação direta com a perda progressiva das funções motora.

3.5 Outros fatores associados a ELA

Nesse sentido, o papel dos fatores de risco ambientais deve ser enfatizado. Conforme sublinhado por uma recente análise populacional de longo prazo do Registro de ELA do Piemonte e Vale de Aosta (PARALS), “a incidência de ELA aumentou nas últimas duas décadas, principalmente em mulheres. Uma explicação provável para isso foi derivada de um efeito de coorte de nascimento em mulheres, que modificaram profundamente seu estilo de vida principalmente a partir de 1920, ficando assim mais expostas a possíveis fatores de risco ambientais para ELA (ou seja, atividade física e tabagismo). Em conjunto, esses resultados apontaram para o

potencial papel patogênico de fatores exógenos com diferentes efeitos de gênero, provavelmente derivados da interação com origens genéticas específicas” (Trojsi *et al.*, 2019).

A patogênese da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é complexa e envolve tanto fatores genéticos quanto ambientais. Brown e Al-Chalabi (2017) afirmam que “a presunção geral é que a doença reflete uma interação adversa entre fatores genéticos e ambientais”. Apesar das dificuldades em identificar todos os fatores de risco ambientais, “alguns fatores foram associados a ELA em vários estudos”. Entre os mais evidentes, destaca-se que a exposição que teria maior impacto seria o serviço militar. “Conjuntamente, o tabagismo teria implicação como um fator de risco dependente da dose para ELA” (*ibidem*). Outros fatores com suporte variável incluem “exposição a pesticidas e neurotoxinas, como as produzidas por cianobactérias. Vírus têm sido estudados como uma possível explicação para a ELA esporádica” (*ibidem*).

Fatores demográficos também influenciam a progressão da doença. Segundo Opie-Martin *et al.* (2022, p. 1), “homens com ELA mediada por SOD1 têm sobrevida mais curta do que mulheres”. Ainda, compreender “quais fatores causam a doença e quais afetam a progressão clínica melhorará o aconselhamento genético e o desenvolvimento de terapias” (*ibidem*).

Como já foi destacado, no âmbito genético, cerca de 10% dos casos de ELA estão associados a fatores genéticos (Wang, Guan e Deng, 2023). Atualmente, considera-se que a doença envolva múltiplos mecanismos celulares e moleculares, incluindo fatores genéticos, desequilíbrios na homeostase proteica, distúrbios do metabolismo do RNA, disfunções mitocondriais, toxicidades excitatórias mediadas por glutamato e alterações no transporte de material intraneuronal nos neurônios (Zhou; Xu, 2023).

A ELA apresenta uma etiologia multifacetada, que ultrapassa os limites da degeneração neurológica e afeta de maneira significativa as dimensões funcionais. Desse modo, é importante reconhecer que os fatores ambientais e condicionantes têm papel relevante na manifestação e progressão da doença. Entre esses fatores, destacam-se a exposição a toxinas, metais pesados e pesticidas, bem como o contato frequente com materiais contaminados, elementos que podem desencadear respostas inflamatórias e oxidativas capazes de contribuir para o processo

neurodegenerativo. Conquanto, estudos recentes sugerem que o excesso de atividade física intensa e a fadiga muscular crônica podem atuar como cofatores ambientais, potencializando a degeneração neuronal em indivíduos geneticamente predispostos. Essa hipótese decorre da observação de maior incidência da ELA em grupos com histórico de esforço físico repetitivo, como atletas profissionais e militares, embora o mecanismo causal ainda não esteja totalmente elucidado.

Em síntese, a ELA caracteriza-se como uma doença de natureza multifatorial e sistêmica, na qual as interações entre predisposição genética, exposição ambiental e fatores metabólicos determinam o curso clínico e a gravidade da enfermidade. Essa visão integrada reforça a importância de abordagens diagnósticas e terapêuticas interdisciplinares, voltadas não apenas ao controle dos sintomas, mas também à identificação e mitigação dos fatores de risco externos que possam contribuir para a progressão da doença.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) permanece como um desafio global para medicina e as ciências que se dedicam aos estudos da doença, destacando-se que isso se revela tanto na etiologia complexa da doença como em terapias e fármacos eficazes.

Constatou-se que a maioria dos estudos encontrados apresenta um grande acervo de informações, consistindo em trabalhos de revisão na área da saúde, predominantemente em língua estrangeira, portanto, como já era esperado, há uma maior concentração de pesquisas e de interesse na ELA fora do Brasil.

Embora os avanços genéticos tenham contribuído significativamente para o entendimento da doença, os resultados apontam que ainda se trata de uma condição multifatorial, na qual fatores genéticos, ambientais e celulares interagem entre si de maneira complexa, dificultando a previsão de sua ocorrência e evolução.

Ao mesmo tempo, os estudos indicam que as formas esporádicas e familiares da doença apresentam manifestações clínicas semelhantes, o que dificulta o diagnóstico precoce apenas com base nos sintomas apresentados. Assim, a realização de testes genéticos torna-se uma ferramenta complementar importante não apenas para a confirmação diagnóstica, mas também para a escolha de estratégias terapêuticas emergentes.

A partir dessas constatações, pode-se afirmar que os desafios na compreensão da ELA vão além dos avanços científicos e abrangem questões estruturais, sociais e econômicas, especialmente em países com menor investimento em pesquisa genética. Portanto, salienta-se a importância de ampliar o acesso a diagnósticos moleculares, promover o desenvolvimento de bancos genômicos nacionais e estimular a formação de redes colaborativas entre universidades e instituições de saúde.

REFERÊNCIAS

- ALVES, S. M.C. **Esclerose Lateral Amiotrófica-Atualização Terapêutica**. 2019. 34 f. Dissertação de Mestrado. Universidade da Beira Interior (Portugal).Disponível em:<https://www.proquest.com/openview/1837fa32507cdf421d20b546adc43470/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>Acesso em:23ago.2025.
- AMATO, Anthony A.; RUSSELL, James A. **Neuromuscular disorders**. New York: McGraw-Hill, 2008.
- DE ANDRADE, H. M.T. **Genética e esclerose lateral amiotrófica: estudo de microRNAs e do gene da ATXN2= Genetics and amyotrophic lateral sclerosis: study of microRNAs and ATXN2 gene**. 2018. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2018.1035117>. Acesso em:23ago.2023.
- ANDRADE, M.*et al.*Esclerose lateral amiotrófica: uma revisão narrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 7, n. 8, p. 1–20, 2018.
- BENSIMON, G.; LACOMBLEZ, L.; MEININGER, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 9, p. 585–591, 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902976/>. Acesso em:15 jun. 2023.
- BORASIO, G. D. The control of other symptoms. *In*: OLIVER, D.; BORASIO, G. D.; WENNING, B. G. W. (eds.). **Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis**. Oxford: Oxford University Press, 2000. p. 72–81.
- BROOKS, B. Rix *et al.* El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.**Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders**, v. 1, n. 5, p. 293-299, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>. Acesso em: 21. out.2023.
- BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. Amyotrophic lateral sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 2, p. 162–172, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471>.Acesso em: 15 jun.2025.
- BERTAZZI, R. N., MARTINS, F. R., SAADE, S. Z. Z., & Guedes, V. R. (2017). Esclerose lateral amiotrófica. **Revista De Patologia Do Tocantins**, v. 4, n. 3, p. 54–65. Disponível em: <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n3p54>.Acesso em: 28. out.2025.
- CHIÒ, A. et al. Global epidemiology of ALS: a systematic review. **Neuroepidemiology**, v. 33, n. 2, p. 118–130, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1923770> .Acesso em: 15 jun.2023.
- DE DEUS TOZANI, F; DE SIQUEIRA, E. C. Esclerose lateral amiotrófica. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 2, p. e12006-e12006, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.25248/reamed.e12006>.2023 Acesso em: 28. out.2025.

DE JESUS-HERNANDEZ, F. *et al.* Expanded GGGGCC repeat in C9ORF72. **Neuron**, v. 72, n. 2, p. 245–256, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944778>. Acesso em: 15 jun.2023.

DIETRICH-NETO, F.; CALLEGARO, D.; DIAS-TOSTA, E.; SILVA, H. A.; FERRAZ, M. E.; LIMA, J. M. B.; OLIVEIRA, A. S. B. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 Nacional Survey. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, supl. 3A, p. 607-615, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400002>. Acesso em: 21. out.2023.

D'OTTAVIANO, F. G. *et al.* Fiberoptic endoscopy evaluation of swallowing in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, p. 349-353, 2013 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/6QxtvSwxjfGwHQ6Vny4pGZh/?lang=en>. Acesso em: 21out.2023.

EISEN, A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, n. 4, p. 505–512, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586808004207>. Acesso em: 01 jul.2023.

EVANS, D; PEARSON, A. Systematic reviews of qualitative research. **Clinical Effectiveness in Nursing**, v. 5, n. 3, p. 111-119, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/cein.2001.0219> Acesso em: 24. out.2023.

GARCIA, L. N. *et al.* Entre degeneração do trato córtico-espinhal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 4, p. 869–874, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/tjdgpVdr7ZXP4nq6DF5MyQn/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 21out.2023.

GENDRON, T. F.; PETRUCELLI, L. Disease mechanisms associated with C9ORF72 repeat expansions. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 4, p. a024224, 2018. Disponível em: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/4/a024224.short>. Acesso em 21 out.2023

GOETZ, C. G. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. **Muscle&Nerve**, v. 23, n. 3, p. 336–343, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10679709/>. Acesso em: 22 jun.2023

LIMA, JMB de. **Contribuição para o estudo da esclerose lateral amiotrófica: aspectos clínicos, epidemiológicos e virológicos**. 1979. Tese de DoutoradoUERJ. Rio de Janeiro.

LUCHESE, K. F; SILVEIRA, Isabela Costa. Cuidados paliativos, esclerose lateral amiotrófica e deglutição: estudo de caso. In: **CoDAS**. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2018. p. e20170215. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/codas/a/Fh8jJK4VPB65V8Wkxb45S8p/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MAGALHÃES, M. L; ZATZ, M. Aspectos genéticos da Esclerose Lateral Amiotrófica. **Revista Neurociências**, v. 14, p. 43-47, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2006.v14.8769>. Acesso em: 15 jun.2025.

MARIN, B. *et al.* Variação na incidência mundial de esclerose lateral amiotrófica: uma metanálise. **Revista Internacional de Epidemiologia**, v. 46, n. 1, p. 57-74, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw061>. Acesso em: 25 jun. 2024.

MILLER, T. M. *et al.* Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 12, p. 1099-1110, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204705>. Acesso em: 15 jun.2025.

NAKKEN, O. *et al.* Assessing amyotrophic lateral sclerosis prevalence in Norway from 2009 to 2015 from compulsory nationwide health registers. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 19, n. 3-4, p. 303-310, 2018. Disponível em :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29271248/>. Acesso em: 15 jun.2023.

OGGIANO, R. *et al.* Uma visão geral sobre esclerose lateral amiotrófica e cádmio. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 2, p. 531-537, 2021. Disponível em:<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04957-7>. Acesso em 15 jun.2023. Acesso em: 15 dez.2024

OLIVEIRA, D.F. **Estudos genéticos e funcionais sobre os genes VAPB e VRK1 em duas famílias portadoras de Esclerose Lateral Amiotrófica**. 2020.110 f. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/T.41.2020.tde-15122020-143559>. Acesso em: 15 dez.2024.

OLIVEIRA, K. E. **Esclerose lateral amiotrófica familiar: principais genes associados**. 2015. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em:<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/6863>. Acesso em: 15 jun.2024.

OPIE-MARTIN, S. *et al.* O fenótipo da ELA mediado por SOD1 mostra uma dissociação entre a idade de início dos sintomas e a duração da doença. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 6901, 2022. Disponível em:<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34620-y>. Acesso em 15 jun.2024.

REIS, J.A. **Distribuição celular e função da proteína C9ORF72 em modelos celulares de Esclerose Lateral Amiotrófica**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.41.2020.tde-09112020-111224>. Acesso em 23 ago.2025.

RIANCHO, J. *et al.* Why do motor neurons degenerate? Actualisation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. **Neurologia**, v. 34, n. 1, p. 27-37, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.019>. Acesso em: 15jun.2023.

ROSEN, D.I R. *et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. **Nature**, v. 362, n. 6415, p. 59-62, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/362059a0>. Acesso em: 15jun.2023.

SHAW, P.J. Vias moleculares e celulares da neurodegeneração na doença do neurônio motor. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 8, p. 1046-1057, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.048652>. Acesso em: 15jun.2023.

SPATARO, R. *et al.* Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Acta neurológica Scandinavica**, v. 122, n. 3, p. 217-223, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01290.x>. Acesso em: 15jun.2023.

TROJSI, F. *et al.* Análise comparativa da doença C9orf72 e da doença esporádica em uma grande população multicêntrica de ELA: o efeito do sexo masculino na sobrevivência de pacientes C9orf72 positivos. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 485, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00485>. Acesso em: 15jun.2025.

AL-CHALABI, A. *et al.* Lítio em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (LiCALS): um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. , v. 12, n. 4, p. 339-45, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70037-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70037-1). Acesso em: 15jun.2023.

WANG, H; GUAN, L.P; DENG, Min. Progressos recentes na genética da esclerose lateral amiotrófica e desafios da terapia gênica. **Frontiers in neuroscience**, v. 17, p. 1170996, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1170996>. Acesso em: 21out.2025.

WIJESEKERA, L. C.; NIGEL LEIGH, P. Esclerose lateral amiotrófica. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 4, n. 1, p. 3, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>. Acesso em: 21. out.2023.

ZHOU, W; XU, R. Current insights in the molecular genetic pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1189470, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1006984>. Acesso em: 21 out.2025.

APÊNDICE A - Quadro 03 – Síntese do processo de construção da análise e correlação

TÓPICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESE	QUESTÕES NORTEADORAS	AUTORES	CRITÉRIOS DE INTEGRALIDADE
T01- Epidemiologia e características da ela	1 - Sintetizar os resultados obtidos através das pesquisas sobre os aspectos genéticos da ELA, de maneira sistemática e analítica	(a) Há estudos relevantes sobre os aspectos genéticos da ELA nas últimas décadas	I - Qual a frequência de estudos genéticos sobre ELA nas últimas décadas?	Brown & Al-Chalabi (2017) Miller et al. (2022)	[1, 2, 3,4 (a), I, II, III, IV]
T02- Tipos ou formas de ela	2 - Levantar os estudos que foram desenvolvidos nos últimos decênios sobre a ELA, em especial quanto à genética desta síndrome	(b) Há poucos estudos sobre aspectos genéticos da ELA no Brasil.	II - Quais as características e tipos de estudo mais frequentes sobre os aspectos genéticos da ELA?	Opie-Martin, S.; et al. (2022) TROJSI, F. et al., (2019)	[5, 1, 2,3 (a), I, II, III]
T03- Aspectos clínicos e genéticos	3 - Analisar e avaliar os diferentes tipos de estudos da ELA desenvolvida nas últimas décadas.	(c) Não há estudos relevantes sobre ELA e aspectos genéticos	III- Qual o perfil das pessoas, que apresentam a ELA?	Nicolas, A.; van derSpek, R. A. A.; Ye, X.; et al. (2018)	[3, 1, 2, (a), I, II]
T04- Aspectos neuropatológicos e comportamentais	4 - Descrever um panorama sobre os estudos e conhecimentos geral sobre a ELA, e os seus diferentes aspectos, em especial os genéticos		IV - Qual a prevalência e incidência de ELA nas populações citadas nas publicações científicas nas últimas décadas?	Gendron, T.F.; Petrucelli, L. (2018)	[4, 1, 2,4 (a), I, II, IV]
Q05- Fatores ambientais associados a ela				Zhou&Xu (2023) Wang, Guan& Deng (2023)	[2, 1, 2,3 (a), I, II]

