

# O USO DO PAINEL GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

## THE USE OF THE GENETIC PANEL TO DIAGNOSE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

Margot Patricio da Silva Lemos<sup>1</sup>

Marylha Ost Gomes<sup>2</sup>

Gisele Siqueira Rocha<sup>3</sup>

Leticia Karolini Walger Schultz<sup>4</sup>

**Resumo:** A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) representa a forma mais comum da Doença do Neurônio Motor (DNM) que é mais frequente em adultos e idosos. O processo degenerativo desta doença tem uma etiologia complexa e relativo a vários fatores. A sua sintomatologia se desenvolve a partir de uma perda sucessiva tanto dos neurônios motores superiores (NMS), localizados no córtex cerebral, quanto dos neurônios motores

1 Discente do curso de Biomedicina na Escola Superior São Francisco de Assis, Santa Teresa- ES, Brasil

2 Discente do curso de Biomedicina na Escola Superior São Francisco de Assis, Santa Teresa- ES, Brasil

3 Discente do curso de Biomedicina na Escola Superior São Francisco de Assis, Santa Teresa- ES, Brasil

4 Biomédica Patologista Clínica e Especialista em Hematologia, Mestranda em Doenças Infecciosas – Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), docente do curso de Biomedicina na instituição Escola Superior São Francisco de Assis, Santa Teresa- ES, Brasil



inferiores (NMI), localizados no tronco cerebral e corno anterior da medula espinhal. Seu diagnóstico é muitas vezes demorado e, seu prognóstico não é favorável. Este trabalho revisou dados sobre a ELA e o Teste de Painel Genético dispostos em mídia física e eletrônica como, livros, bibliotecas virtuais e bases de dados. Os achados desse estudo, indicam que o painel genético é de extrema importância para os portadores da esclerose lateral amiotrófica, uma vez que permite a avaliação específica dos genes envolvidos nessa doença e suas possíveis mutações gênicas, além de possibilitar a diferenciação em suas formas hereditária e esporádica.

**Palavras chaves:** Esclerose Lateral Amiotrófica, Painel Genético, Doenças Neurodegenerativa.

**Abstract:** Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) represents the most common form of Motor Neuron Disease (MND), which is more frequent in adults and the elderly. The degenerative process of this disease has a complex etiology and is related to several factors. Its symptoms develop from a successive loss of both upper motor neurons (LMN), located in the cerebral cortex, and lower motor neurons (LMN), located in the brainstem and anterior horn of the spinal cord. Its diagnosis is often delayed and its prognosis is not favorable. This work reviewed data on ALS and the Genetic Panel Test arranged in physical and electronic media such as books, virtual libraries and databases. The findings of this study indicate that the genetic panel is extremely important for patients with amyotrophic lateral sclerosis, since it allows



the specific evaluation of the genes involved in this disease and their possible gene mutations, in addition to allowing the differentiation in their hereditary and sporadic.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis, Genetic Panel, Neurodegenerative Diseases.

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) representa a forma mais comum da Doença do Neurônio Motor (DNM) que é mais frequente em adultos e idosos. O processo degenerativo desta doença, tem uma etiologia complexa e relativo a vários fatores. As prognoses atuais sobre os mecanismos patológicos implícitos desta condição sugerem que há uma interação complexa entre os vários mecanismos

que incluem fatores genéticos, disfunção mitocondrial, danos oxidativos, patologia das células gliais, acúmulo de agregados intracelulares, defeitos de transporte axonal e excitotoxicidade (BERTAZZI et al, 2017).

Historicamente foi considerada uma condição neurológica puramente motora, atualmente é prescrito que o comprometimento neurodegenerativo que não se restringe à esfera motora, podendo se relacionar a disfunção executiva isolada ou a síndromes demenciais, em especial à demência frontotemporal, a sinais de parkinsonismo e a outras complicações neurológicas e multissistêmicas (DE SOUZA, 2015; VAN DAMME, P., ROBBERECHT, W. & VAN DEN BOSCH, 2017).

Há uma relação dos casos de ELA seja de origem familiar, ligada a mutações em genes



específicos, porém a maioria dos casos é esporádica e tem etiologia multifatorial (ABRELA, 2021). Os recentes estudos da ELA trouxeram maior conhecimento sobre sua patogênese, trazendo a hipótese de que esse distúrbio seja uma proteinopatia, ou uma ribonucleopatia, ou uma axonopatia ou uma doença relacionada ao microambiente neuronal (RIANCHO ET AL. 2019).

A ELA causa fraqueza muscular apendicular, axial e das musculaturas bulbar e ventilatória, causando tetraparesia, disfonía, disfagia e perda da capacidade ventilatória, e a salivação excessiva (sialorreia) está presente em aproximadamente 50% dos casos (Costa CC, Ferreira JB. 2008). Os pacientes possuem uma expectativa de vida em média de dois a cinco anos após o início dos sintomas. Contudo, cerca de 10-20% dos casos, possui sobre-

vida com os sintomas motores acima de cinco anos. Ao redor de 5-10% dos afetados apresentam evolução lenta, com mais de dez anos de sintomas motores da doença, em grande parte das vezes em contextos de formas genéticas específicas da ELA familiar, ELA juvenil e dá ELA de início precoce (ABRELA, 2021).

Buscando dar ênfase a um problema que anteriormente era raro e de poucos relatos, mas que, com o passar dos anos tem se tornando cada vez mais recorrente, este projeto justifica-se pela condição abordada (ELA) não ter uma visibilidade grandiosa, resultando em informações muito escassas e difíceis de encontrar. Mediante a importância científica e social da ELA, este estudo buscou promover uma revisão bibliográfica sobre o teste Painel genético e as causas a ELA;



## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente revisou dados sobre a Ela e o Teste de Painel Genético dispostos em mídia física e eletrônica como, livros, bibliotecas virtuais e bases de dados. Dentre elas, as principais foram o Portal de Periódicos CAPES, MEDLINE, NCBI, SCOPUS e SCIELO.

## HISTÓRICO DAS DOENÇAS DEGENERATIVAS

As doenças de caráter degenerativo são objeto de estudo há diversos séculos. Sir Charles Bell, um famoso anatomista e cirurgião britânico, primeiramente relacionou as raízes nervosas com o movimento dos membros. Em 1830, ele descreveu o caso de uma mulher, de meia idade, que apresentava paralisia progressiva dos membros e da língua, porém,

com sensibilidade normal. Após estudo anatomopatológico verificou-se que a porção anterior da medula se encontrava amolecida, com preservação da porção posterior. (ABRELA, 2021).

A descoberta de Sir Charles Bell trouxe luz a diversas perguntas antes não respondidas. Desde então, outras doenças degenerativas foram descritas. A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela degeneração gradual dos neurônios motores. Foi descrita a primeira vez como Atrofia Muscular Progressiva (AMP) em 1848 pelo clínico e escritor médico francês François Aran. (ABRELA, 2021).

Em 1869, o primeiro professor de neurologia na Salpêtrière, Jean Martin Charcot, e o professor de psiquiatria na Faculdade de Medicina de Paris, Alix



Joffroy, descreveram dois pacientes com AMP, que apresentavam lesões agregadas na porção anterolateral da medula nervosa. Não foram eles nomearam essa entidade de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), mas definiram as características fundamentais para que fosse reconhecida, ainda pouco modificadas. As descrições posteriores, em sua maioria, foram baseadas em estudos com pacientes do sexo feminino, uma vez que o Hospital Salpêtrière era um hospital de mulheres. (ABRELA, 2021).

Foi responsabilidade de Charcot descrever a Paralisia Bulbar Progressiva (PBP) e da Esclerose Lateral Primária (ELP), sendo a última o primeiro caso descrito de uma enfermidade como síndrome do neurônio motor, em 1865, e em uma paciente em crise de histeria e alterações motoras, no entanto, estas

duas entidades não eram classificadas como Esclerose Lateral Amiotrófica. Todavia, outros médicos, também famosos, como Leyden e Gowers, insistiam que estas afecções não eram diferentes umas das outras. (ABRELA, 2021).

Brain introduziu o termo Doença do Neurônio Motor (DNM) em 1933, para todas estas, aparentemente, diferentes doenças. Em 1969, Brain e Walton passaram a considerar DNM e ELA como sinônimos, ainda que o termo “ELA” seja o mais frequentemente utilizado. Acontece seguidamente uns estudos que suportou a opinião que AMP, PBP e ELP eram subtipos de ELA, considerando que todos estariam ligados a um processo degenerativo do Sistema Nervoso Central, com espectro clínico variado, processo atrófico em um extremo, espástico em outro, e



ambos no centro. Ao passar do tempo, casos com características de um extremo, também poderia apresentar características associadas a um outro extremo. (ABRELA, 2021).

Esta entidade é conhecida como Doença de Lou Gehrig nos Estados Unidos da América por causa de um famoso jogador de Beisebol das décadas de 1920 e 1930, que faleceu com ELA em 1941, aproximadamente três anos após a aparição dos primeiros sintomas da doença aos 38 anos de idade (ABRELA, 2021).

No Brasil, a primeira descrição de ELA veio do Dr. Cypriano de Freitas (1909), e do Dr. Gonçalves Viana (1916), professor catedrático de Anatomia e Fisiologia Patológicas de Medicina de Porto Alegre, que descreveram dois pacientes com ELA. Um dos pacientes, com apresentação inicial bulbar, foi motivo

de estudo e de defesa de tese pelo Dr. Raul Moreira da Silva, em 1916.

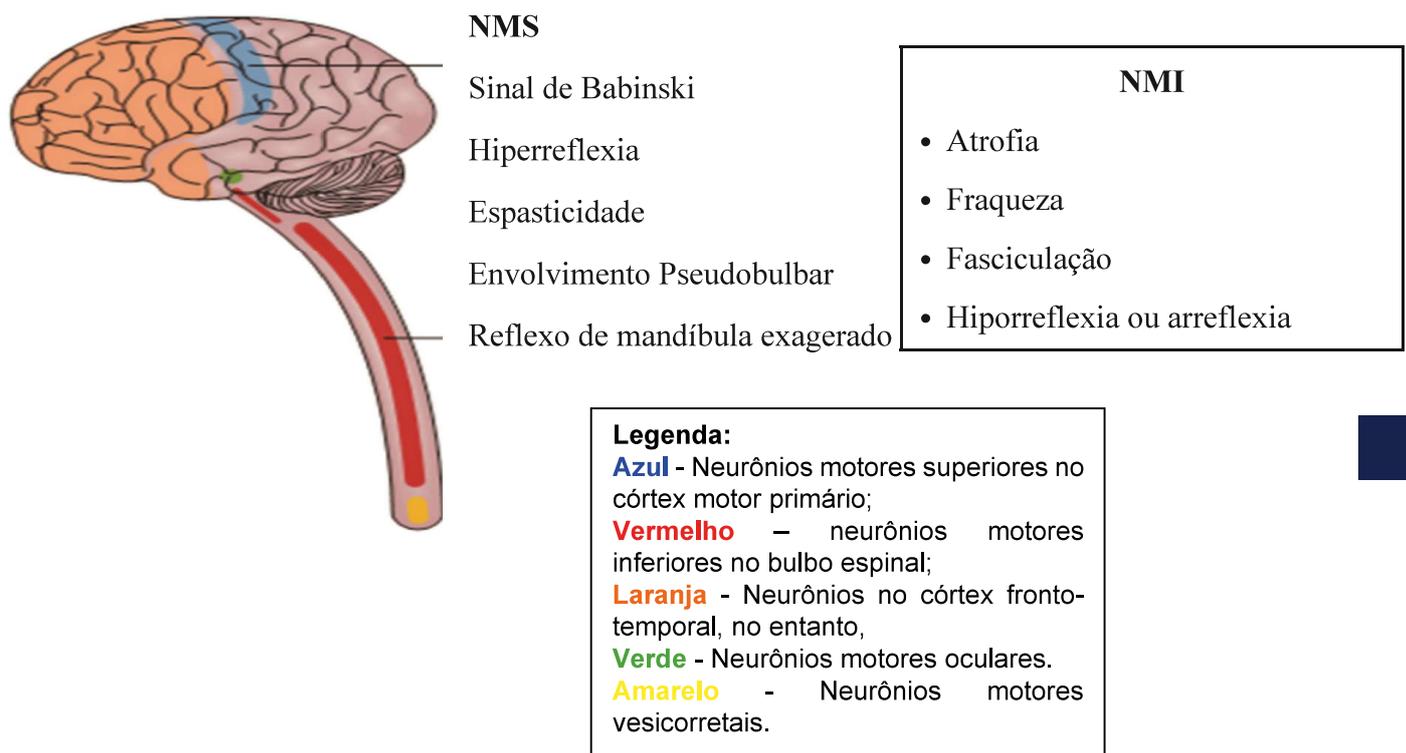
## SINTOMATOLOGIA

Como doença neurológica progressiva, a ELA tem sido continuamente fatal. É resultante da degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, normalmente se desenvolvendo durante a sexta ou sétima década de vida e seu diagnóstico é dado com base em critérios clínicos padrão. Sua causa subjacente permanece indeterminada. A doença pode ocorrer com maior frequência dentro de certas linhagens familiares, muitas vezes em associação com mutações genômicas específicas, enquanto alguns casos esporádicos têm sido associados a toxinas ambientais ou traumatismos (ALFAHAD; AVINDRA, 2013).



Os sintomas clássicos da ELA desenvolvem-se a partir de uma perda sucessiva tanto dos neurônios motores superiores (NMS), localizados no córtex cerebral, quanto dos neurônios motores inferiores (NMI), localizados no tronco cerebral e corno anterior da medula espinhal. No entanto, a ELA tem sido atualmente considerada uma doença neurodegenerativa multissistêmica, de modo que não só neurônios motores são afetados de forma exclusiva (SIMON et al., 2014).

**Figura 1.** Sítios topográficos de envolvimento na ELA.



**Fonte:** Swinner & Robberrecht, 2014. Modificado por Cristina Salvioni

Ao decorrer da doença, os sintomas costumam ser leves e delicados, passando despercebidos na maioria dos casos. A fraqueza muscular (miastenia) é um marco inicial muito comum, ocorrendo em mais de 60% dos pacientes. O seu desenrolar se apresenta com fraqueza muscular nas mãos, braços, pernas e na musculatura responsável pela fala, deglutição ou respiração (STRONG et al., 2015).

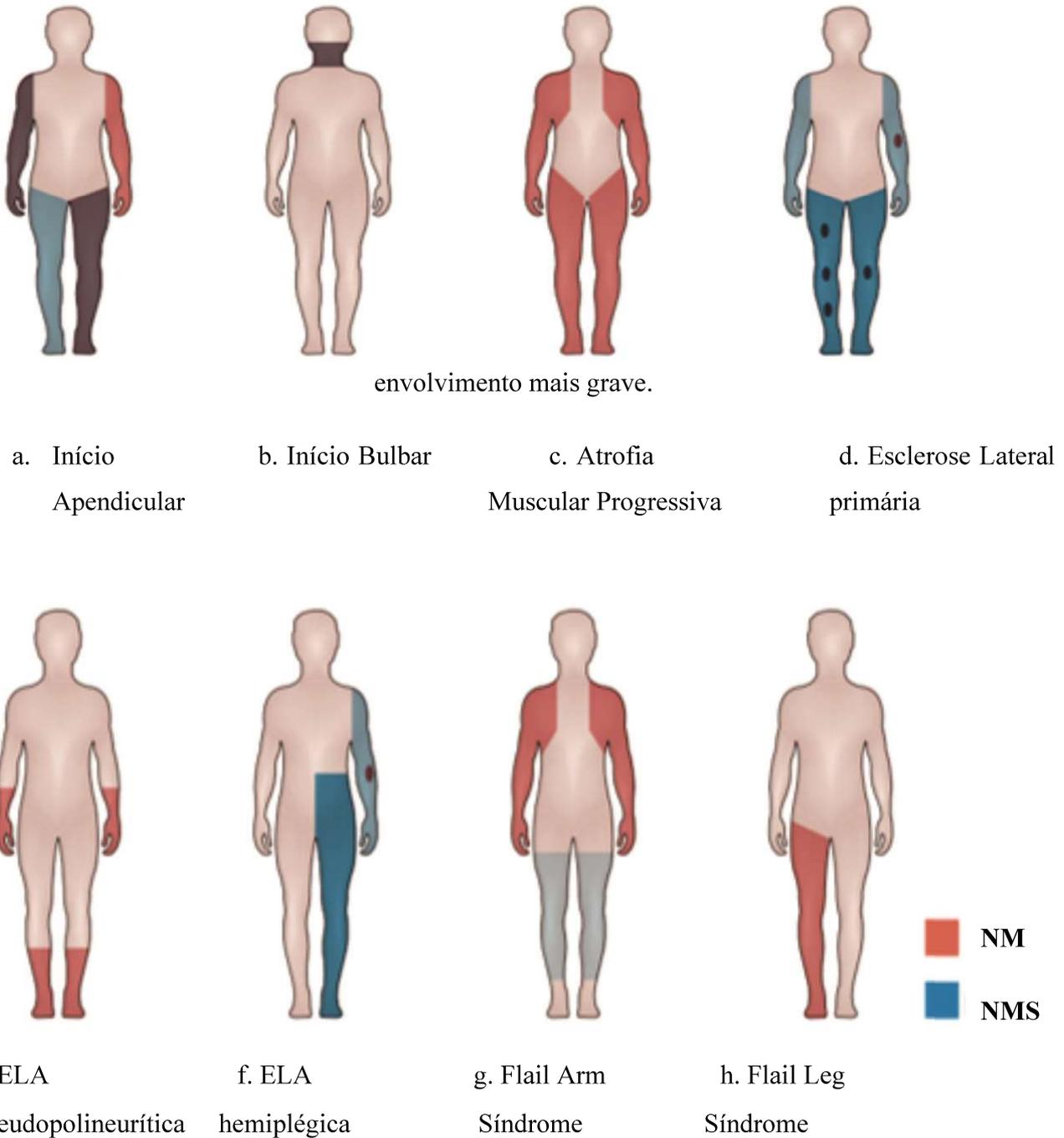
Nos músculos das mãos e pés, essa miastenia é acompanhada de fasciculações e câimbras musculares, avançando irremediavelmente para fraqueza e paralisia progressivas. São sintomas comuns da evolução da doença respirações curtas e breves e dificuldade de deglutição. Todavia, nem todos os pacientes apresentam os mesmos padrões de acometimento muscular, porém, quando os músculos auxi-

liares da respiração são afetados o paciente necessitará de suporte ventilatório permanente (BERTAZZI et al, 2017).

Na medida que a ELA afeta predominantemente os neurônios motores, os sentidos da visão, audição, paladar e olfato estão preservados. Em muitos doentes, a musculatura dos olhos e da bexiga não está comprometida. A doença não prejudica a personalidade, inteligência ou memória do indivíduo afetado (STROMBERG, 2006).



**Figura 2.** Parâmetro de comprometimento motor em diferentes fenótipos de ELA. A cor vermelha indica o envolvimento de NMI; azul envolvimento de NMS; o sombreado mais escuro indica um



Fonte: Swinner & Robberrecht, 2014. Modificado por Cristina Salvioni.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Segundo Mitchell (2000), um algoritmo para diagnóstico usado pela Federação Mundial de Neurologia utiliza critérios clínicos e em alguns casos critérios eletrofisiológicos para expressar o grau de ELA no momento do diagnóstico, revisado e validado.

Os termos distintos para classificação diagnóstica revisada de ELA são:

- ELA definida: acometimento dos NMS e NMI, em três regiões;
- ELA provável: acometimento dos NMS e NMI, em duas regiões;
- ELA provável com suporte laboratorial: NMS e NMI envolvendo uma região ou sinais em NMS com evidência eletroneuromiográfica de acometimento em dois ou mais mem-

bros;

- ELA possível: Envolvimento de NMS e NMI em uma região apenas;

- ELA suspeita: sinais de acometimento dos NMI apenas ou acometimento dos NMS, apenas.

A visualização do acometimento expansivo da medula espinhal ou tronco cerebral é feita através da ressonância nuclear magnética (RNM). Para detectar anormalidades hormonais, endócrinas ou toxicológicas são feitas triagens sanguíneas, e para estabelecer anormalidades genéticas, o exame de líquido também pode ser utilizado (CALVO et al., 2014).

No diagnóstico diferencial de ELA, algumas condições neurológicas específicas devem ser consideradas, como:



mielopatia cervical; tumores de medula espinhal; seringomielia e polineuropatias. Parestesias e disfunções esfinterianas podem se manifestar como sintomas atípicos de ELA durante seu desenvolvimento. Nessas situações, a RNM deve ser realizada para elucidação diagnóstica. O processo diagnóstico deve envolver exames clínicos seriados para avaliar a progressão da doença, bem como exames de neuroimagem e/ou eletromiográficos repetidos para exclusão de outros distúrbios estruturais (BERTAZZI et al).

É comum que o diagnóstico preciso seja tardio, particularmente porque o aparecimento dos sintomas não tem um padrão específico de aparecimento, podendo ser bem diversificados em sua manifestação. O tempo médio do diagnóstico é de aproximadamente 14 meses (BROOKS,

1994).

## PROGNÓSTICO

Desordem que causa paralisia progressiva determinado por degeneração de neurônios motores no cérebro e medula espinhal, a esclerose lateral amiotrófica (ELA) começa com fraqueza focal, porém se espalha progressivamente para abranger a maioria dos músculos, inclusive o diafragma. Comumente, por decorrência da paralisia respiratória, a morte pode ocorrer dentre 3 a 5 anos (BROWN; AL-CHALABI, 2017).

Os pacientes com ELA, tem uma média de 20 a 48 meses de sobrevida, desde o início da descoberta da doença até a morte, porém 10 a 20% deles conseguem ter uma expectativa de vida maior que 10 anos. Fatores como gênero, atraso de diag-



nóstico e critérios do El Escorial, ainda são conflitantes, contudo, o fator de progressão dos sintomas se mostrou um prognóstico individual. Outros fatores podem estar relacionados com o desfecho da esclerose lateral amiotrófica, como o estado nutricional, a função respiratória e elementos psicossociais. Futuramente, pode haver aspectos biológicos de progressão melhores estipulados (CHIO et al., 2009).

Normalmente, grande parte dos pacientes tem uma progressão contínua no suceder dos diferentes estágios clínicos (média de 3-7 meses por estágio clínico) não havendo reversão e sem progressão direta entre estágios não-contínuos, com 59.3% em primeiro estágio (envolvendo um segmento regional), avançando para o segundo estágio (envolvendo dois segmentos regionais), com progressão do estágio dois

para o três, tem 54% (envolvendo três segmentos), seguindo para o próximo estágio, o quarto, com 42.3% (envolve a gastrostomia e/ou suporte ventilatório não-invasivo), avançando para o óbito, tem 47% em estágio quatro (a e b) (BALENDRA ET AL., 2015; CHIÒ ET AL., 2009).

Considera-se que casos com pessoas com idade de inícios acima dos 60-65 anos, possam retratar possíveis marcadores de um pior prognóstico na ELA, como também, fatores de ELA familiar específica ligada à DFT ou parkinsonismo atípico, casos de início bulbar, axial com dropped head syndrome, desnutrição energético-proteica, predomínio acentuado de envolvimento de NMI, análise laboratorial com cloreto sérico baixo e insuficiência respiratória precoce (CHIÒ, A. ET AL., 2009).



## ELA ESPORÁDICA E GENÉTICA

A ELA esporádica representa 90% a 95% de todos os casos em diferentes populações, incluindo casos isolados ou esporádicos, sem antecedentes familiares ou genéticos da doença. Nessas formas, porém, observa-se envolvimento frequente de fatores genéticos em sua etiologia que não atendem aos critérios diagnósticos de Byrne para formas familiares. Portanto, considera-se agora que a base genética individual da predisposição à doença de forma discreta sofre uma importante interação com fatores ambientais neurotóxicos que levam à neurodegeneração dos neurônios motores ao longo de muitas décadas, levando à perda neuronal tardia, morfogênese crônica e introversão, que aparece mais tarde na progressão

dos sinais e sintomas típicos da doença após a perda progressiva das unidades motoras. (OLIVEIRA&PEREIRA,2009; BROWN & CHIABAI, 2017).

Vários estudos em nossa população mostraram que uma base monogênica foi estabelecida em 5,3% dos casos esporádicos, dos quais 3,6% foram devidos à variante patogênica p. aumentado no gene C9orf72 e 2,6% no gene TARDBP. (CHADI, ET. AL, 2017; NUNES GONÇALVES, ET AL, 2021).

O primeiro gene causador de Esclerose Lateral Amiotrófica, o SOD1, foi descoberto há cerca de duas décadas, mas nos últimos quinze anos, foram descobertos vários novos genes causadores de ELA que podem desempenhar um papel importante na compreensão da patogênese dessa doença. (AJROUD-DRISS, SIDDIQUE, 2015)



Em relação a ELA familiar, cerca de 500 casos se enquadram nessa categoria, embora isso certamente represente uma base subestimada em termos da extensão do conhecimento que não foi estabelecida em um único gene. Embora clinicamente semelhante à ELA esporádica, essa forma de etiologia familiar tem sido identificada na maioria dos casos, a associada a um locus monogênico. (DE SOUZA ET AL, 2015; CHIÒ, A. ET AL, 2018; LEBLOND, ET AL, 2014).

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos de Byrne para avaliação da ELA familiar.

CATEGORIA DE ELA FAMILIAR	CRITÉRIOS DE BYRNE (Byrne et al., 2011)
DEFINIDA	I. $\geq 3$ indivíduos afetados com a ELA na família. II. 2 indivíduos afetados com uma variante genética patogênica estabelecida.
PROVÁVEL	III. $\geq 1$ familiar de primeiro ou de segundo grau com diagnóstico de ELA.
POSSÍVEL	IV. Um familiar além de segundo grau acometido. V. Paciente com ELA esporádica, que apresenta variante patogênica estabelecida em gene relacionado à ELA familiar. VI. Familiar de primeiro grau que apresente a DFT, mas não ELA.

Existem mais de 26 formas de ELA de um único gene geneticamente identificadas, com 27 formas familiares de ELA reconhecidas pela classificação da Gene Muscle Table da World Muscle Association. Antes disso, até 2011, a forma associada

ao gene SOD1 era considerada a forma esporádica e familiar mais comum de ELA, sendo posteriormente substituída por defeitos associados a C9orf72, que eram a base mais frequente. Apesar do amplo conhecimento da existência de um background genética-



mente determinado como fator de suscetibilidade nas formas única esporádica e familiar, tanto monogênica quanto poligênica, aproximadamente 33% dos casos familiares e 89% dos casos familiares não tinham definição estabelecida a partir do contexto relevante base genética (GOUTMAN, ET AL, 2018; TICOZZI, N. ET AL, 2011; SU, ET AL, 2014).

A base multiétnica, a base clínica heterogênea e a alta taxa de miscigenação na população brasileira, além do número ainda reduzido de estudos avaliando geneticamente a base monogênica da ELA esporádica e familiar, torna ainda muito complexa a investigação. Diferentes estudos na população apontam base monogênica estabelecida em até 61,3 a 70% dos casos familiares, sendo que 30 a 43,6% decorrem da variante patogênica.

(CHADI, G. ET AL, 2017; NUNES GONÇALVES, J. P. ET AL, 2021).

## **PAINEL GENÉTICO**

O teste Painel Genético para diagnóstico avalia 33 genes para variantes (alterações genéticas) que estão associadas a distúrbios genéticos. O diagnóstico genético quando combinado com o histórico familiar e outros resultados médicos, poderá fornecer informações para esclarecer o risco individual, apoiar um diagnóstico clínico e auxiliar no desenvolvimento de uma estratégia personalizada de tratamento e gestão. Muitos genes e métodos fisiopatológicos diferentes contribuem para a doença, além disso, existem dois tipos de ELA que se distinguem geneticamente: familiar e esporádica. (PROCURA, 2021).



O painel genético da esclerose lateral amiotrófica é uma fonte de diagnóstico específica e direcionada que melhora a direção e o prognóstico da doença. Ele fornece informações sobre os genes envolvidos nesta doença usando o sequenciamento de próxima geração (NGS) para entender completamente o espectro substancial dos genes envolvidos. (OSKARSSON, B., GENDRON, T. F., & STAFF, N. P. 2018).

Este painel genético de esclerose lateral amiotrófica é indicado para pacientes com suspeita clínica ou diagnóstico e que apresentem alguns dos seguintes sinais e sintomas: redução da destreza nos dedos, câibras, tropeços frequentes, desequilíbrio ao correr, queda de pulso e pé caído, fala arrastada e rouquidão, depressão, função executiva prejudicada, aspiração ou asfixia, atrofia muscular, espasticidade,

mudanças de voz. (OSKARSSON, B., GENDRON, T. F., & STAFF, N. P. 2018).

O teste é feito para identificar a mutação do paciente e, se necessário, um painel de doença do neurônio motor (MND). Este é um teste genético para detectar todos os genes conhecidos associados à ELA familiar, incluindo a expansão C9orf72. O teste genético geralmente envolve a coleta de uma amostra de sangue ou saliva. (PROCURA, 2021).

Como este teste deve ser solicitado por um profissional de saúde (é necessário um pedido médico), a amostra geralmente é obtida no consultório médico ou em um laboratório afiliado ao consultório médico. Os resultados podem levar de algumas semanas a vários meses, dependendo do tipo de teste solicitado. Saindo os resultados devem ser comunicados pelo especialista



em genética ou médico que solicitou o teste. Isso geralmente é feito pessoalmente durante uma consulta de acompanhamento. Como a ELA familiar é muitas vezes uma doença que começa na idade adulta, o teste genético em crianças com menos de 18 anos de idade não é recomendado (PROCURA, 2021).

Os procedimentos de testes genéticos podem diferenciar entre as clínicas. Algumas clínicas podem oferecer testes para genes diferentes e se concentrar em testar pacientes ou membros da família específicos. Outros testes podem ser fornecidos apenas para fins de pesquisa. Os resultados dos testes nem sempre são diretos. Há uma série de mudanças genéticas que os cientistas ainda não entendem, então os resultados podem ser difíceis de interpretar. (PROCURA, 2021).

O teste genético é uma escolha pessoal, mas o aconselhamento para este teste é importante. Algumas pessoas com ELA, querem testes genéticos para entender melhor as razões da doença e ajudar outros membros da família. Um pequeno número de pessoas que não são afetadas quer saber se estão em risco de ELA, enquanto outras não querem saber. Marcar uma consulta com um conselheiro genético pode ajudá-lo a determinar se o teste é a decisão correta (PROCURA, 2021).

Os benefícios do Teste Genético são: descrever se existe uma causa genética de ELA na família, permitir que outros membros da família sejam testados para mutações genéticas, permitir que casais que planejam ter filhos façam exames pré-natais. Já as desvantagens são: não dizer a uma pessoa sem sintomas



quando ela pode começar a ter sintomas ou qual será seu progresso, além de ter um alto custo (PROCURA, 2021).

## CONCLUSÃO

Portanto, em relação aos achados desse estudo, conclui-se que o painel genético é de extrema importância para os portadores da esclerose lateral amiotrófica, uma vez que permite a avaliação específica dos genes envolvidos nesta doença e suas possíveis mutações gênicas, além de permitir fazer a diferenciação em suas formas hereditária e esporádica. Tudo isso oferece melhor clareza no tratamento do paciente, direcionamento para as terapias adequadas quanto a condição de cada paciente e proporciona informações que permitem um melhor entendimento dos familiares.

## REFERÊNCIAS

AJROUD-DRISS, Senda; SIDDIQUE, Teepu. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1852, n. 4, p. 679-684, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443914002634>>. Acesso em: 25 de janeiro de 2022.

ALFAHAD, Tariq; NATH, Avindra. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral research*, v. 99, n. 2, p. 180-187, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016635421300137X>>. Acesso em: 24 de janeiro de 2022.

BERTAZZI, Renan Nogueira et al. Esclerose lateral amiotrófica.



Revista de Patologia do Tocantins, v. 4, n. 3, p. 54-65, 2017. Disponível em: < <https://betas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3518>>. Acesso em: 4 de março de 2022.

BROOKS, B. Rix. El Escorial World Federation of Neurology critérios para o diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica. Subcomitê de Doenças do Neurônio Motor/Esclerose Lateral Amiotrófica do Grupo de Pesquisa em Doenças Neuromusculares da Federação Mundial de Neurologia e os colaboradores do workshop El Escorial “Limites clínicos da esclerose lateral amiotrófica”. *Journal das ciências neurológicas*, v. 124, p. 96-107, 1994. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631652/>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2022.

BROWN, Robert H.; AL-CHA-

LABI, Ammar. Esclerose lateral amiotrófica. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 2, pág. 162-172, 2017. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1603471>>. Acesso em: 8 de fevereiro de 2022.

BROWN, Robert H.; AL-CHA-LABI, Ammar. Esclerose lateral amiotrófica. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 2, pág. 162-172, 2017. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700839/>>. Acesso em: 10 de março de 2022.

CALVO, A. C.; MANZANO, R.; MENDONÇA, D. M. F.; et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Focus on Disease Progression. *BioMed Research International*, v. 2014, 2014. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/925101/>>. Acesso



em: 24 de fevereiro de 2022.

CHIO, Adriano et al. Fatores prognósticos na ELA: uma revisão crítica. *Esclerose lateral amiotrófica*, v. 10, n. 5-6, pág. 310-323, 2009. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922118/>>. Acesso em: 01 de março de 2022.

CHIO, Adriano et al. A hipótese de várias etapas da ELA revisitada: o papel das mutações genéticas. *Neurologia*, v. 91, n. 7, pág. e635-e642, 2018. Disponível: < <https://n.neurology.org/content/91/7/e635.abstract>>. Acesso em: 13 de março de 2022.

CHADI, G. ET AL. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18,

249–255 (2017). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27978769/>>. Acesso em: 19 de fevereiro de 2022.

SOUZA, Paulo Victor Sgobbi de et al. Bases clínicas e genéticas da esclerose lateral amiotrófica familiar. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, p. 1026-1037, 2015. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/anp/a/KYBR-gyyFGpc3PL64KGVlr6F/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 14 de março de 2022.

GOUTMAN, Stephen A. et al. Compreensão emergente da relação genótipo-fenótipo na esclerose lateral amiotrófica. *Manual de neurologia clínica*, v. 148, p. 603-623, 2018. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444640765000399>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2022.



LEBLOND, Claire S. et al. Dissecção de fatores genéticos associados à esclerose lateral amiotrófica. *Neurologia experimental*, v. 262, p. 91-101, 2014. Disponível: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488614001150>>. Acesso em: 13 de março de 2022.

MITCHELL, J. D. Guidelines in motor neurone disease (MND)/ amyotrophic lateral sclerosis (ALS)--from diagnosis to patient care. *Journal of neurology*, v. 247, n. S6, p. 7–12, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714406/>>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2022.

GONÇALVES, João Pedro Nunes et al. Epidemiologia genética da ELA familiar no Brasil. *Neurobiology of Aging*, v. 102, p. 227. e1-227. e4, 2021. Dispo-

nível: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458021000142>>. Acesso em: 6 de janeiro de 2022.

OLIVEIRA, Acary Souza Bulle; PEREIRA, Roberto Dias Batista. Esclerose lateral amiotrófica (ELA): três letras que mudam a vida das pessoas. Para todo sempre. *Arquivos de neuropsiquiatria*, v. 67, n. 3A, pág. 750-782, 2009. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/anp/a/hHKWP-V3XjGGZzRkhMbS5V9C/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 28 de janeiro de 2022.

OSKARSSON, Björn; GENDRON, Tânia F.; STAFF, Nathan P. Esclerose lateral amiotrófica: uma atualização para 2018. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2018. p. 1617-1628. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/>



- S0025619618302660>. Acesso em: 14 de janeiro de 2022.
- PRO-CURA. Estudando os fatores ambientais e as suas influências na ela. Disponível em: <<https://procuradaela.org.br/wp-content/uploads/2020/10/11.Estudando-os-Fatores-Ambientais-e-as-suas-Influencias-na-ELA-V1.pdf>>. Acesso em: 23 de março de 2022.
- ROSENFELD, Jeffrey; STRONG, Michael J. Desafios no entendimento e tratamento da esclerose lateral amiotrófica/ doença do neurônio motor. *Neurotherapeutics* , v. 12, n. 2, pág. 317-325, 2015. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-014-0332-8>>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2022.
- RIANCHO, J. et al. Por que os neurônios motores se degeneram? Atualização na patogênese da esclerose lateral amiotrófica. *Neurología (Edição Inglesa)* , v. 34, n. 1, pág. 27-37, 2019. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580817301633>>. Acesso em: 16 de março de 2022.
- SIMON, Neil G. et al. Quantificando a progressão da doença na esclerose lateral amiotrófica. *Annals of neurology* , v. 76, n. 5, pág. 643-657, 2014. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24273>>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2022.
- STROMBERG, S. F. Depression and quality of life issues in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*, Sep. 2006. Disponível em: <https://pubmed>.



ncbi.nlm.nih.gov/16901380/>. Acesso em: 12 de março de 2022.

SU, X. W., Broach, J. R., Connor, J. R., Gerhard, G. S. & Simmons, Z. Genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: Implications for clinical practice and research. *Muscle and Nerve* 49, 786–803 (2014). Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.24198>>. Acesso em: 15 de março de 2022.

TICOZZI, Nicola et al. Genética da esclerose lateral amiotrófica familiar. *Archives italiennes de biologie*, v. 149, n. 1, pág. 65-82, 2011. Disponível em: < <http://architalbiol.org/index.php/aib/article/view/14965>>. Acesso em: 20 de março de 2022.

VAN DAMME, Philip; ROBBERECHT, Wim; VAN DEN BOS-

CH, Ludo. Modelagem da esclerose lateral amiotrófica: avanços e possibilidades. *Modelos e mecanismos de doença*, v. 10, n. 5, pág. 537-549, 2017. Disponível em: < <https://journals.biologists.com/dmm/article/10/5/537/2430/Modelling-amyotrophic-lateral-sclerosis-progress>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2022.

