

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) E AS ESTRATÉGIAS MOLECULARES DE DIAGNÓSTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) AND MOLECULAR DIAGNOSTIC STRATEGIES: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

SILVEIRA, Lara Mel Coelho¹

SOUTO, Rafael²

¹ Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO.

² Mestre em Ciências Ambientais e Saúde. Professor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC-GO.

RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta os neurônios motores. O diagnóstico precoce é vital, no entanto, sua complexidade genética e sintomas variáveis representam desafios para diagnóstico e tratamento eficazes. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo identificar as barreiras ao diagnóstico precoce e tratamento da ELA, buscando estratégias para superá-las. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, abrangendo as bases de dados NCBI, Scielo e PubMed. Foram incluídos trabalhos completos publicados entre 2014 e 2024, em português ou inglês, relevantes ao tema. A revisão visou identificar genes-chave na ELA e avaliar o papel do diagnóstico molecular na detecção precoce. **Resultados:** Os resultados revelam uma complexidade genética intrigante na ELA, com associação a diversas variantes genéticas. Isso sugere a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, direcionadas a genes específicos. A identificação contínua de novos genes ligados à ELA abre oportunidades para tratamentos mais eficazes e direcionados. **Discussões:** Essas descobertas destacam a importância de uma análise minuciosa sobre a interação entre fatores genéticos e a manifestação da doença. Refletem sobre a necessidade de avanços no campo da pesquisa e tratamento da ELA. **Conclusão:** A ELA é uma condição complexa, mas os avanços na compreensão de sua base genética oferecem promessas de terapias mais eficazes e personalizadas, impulsionando uma abordagem integrada entre pesquisa básica e clínica para melhorar a vida dos pacientes.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA); Diagnóstico precoce; Bio marcadores; Complexidade genética; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects motor neurons. Early diagnosis is vital; however, its genetic complexity and variable symptoms pose challenges for effective diagnosis and treatment. **Objective:** This study aims to identify barriers to early diagnosis and treatment of ALS, seeking strategies to overcome them. **Methodology:** A systematic literature review was conducted, covering the NCBI, Scielo, and PubMed databases. Full papers published between 2014 and 2024, in Portuguese or English, relevant to the topic were included. The review aimed to identify key genes in ALS and evaluate the role of molecular diagnosis in early detection. **Results:** The results reveal intriguing genetic complexity in ALS, associated with various genetic variants. This suggests the need for personalized therapeutic approaches targeting specific genes. The ongoing identification of new genes linked to ALS provides opportunities for more effective and targeted treatments. **Discussions:** These findings underscore the importance of a thorough

analysis of the interaction between genetic factors and disease manifestation. They reflect the need for advances in ALS research and treatment. **Conclusion:** ALS is a complex condition, but advances in understanding its genetic basis hold promise for more effective and personalized therapies, driving an integrated approach between basic and clinical research to improve patients' lives.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS); Early diagnosis; Biomarkers; Gene complexity; Quality of life.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores, levando à fraqueza muscular, atrofia e, eventualmente, paralisia completa. A perda de neurônios motores compromete a capacidade do cérebro de iniciar e controlar o movimento voluntário, afetando também funções como a fala, a deglutição e a respiração. A degeneração dos neurônios motores é geralmente rápida, resultando em um prognóstico assustador para os pacientes diagnosticados com esta doençaⁱ.

Identificada como sendo uma doença grave, incurável, e que tem uma média de sobrevivência que varia de 24 a 48 meses, exceto alguns casos, em que pode ser prolongado. Sua prevalência apresenta uma incidência relativamente uniforme na Europa, afetando entre 2 a 16 pessoas a cada 100.000 indivíduos por ano, enquanto nos Estados Unidos, as taxas variam de 1,5 a 2,7 casos por 100.000 pessoas ao ano. Estudos indicam que entre 90% a 95% dos diagnósticos são esporádicos, enquanto formas hereditárias compreendem de 5% a 10% dos casosⁱⁱ.

Segundo o estudo de Dourado Júnior (2020), os dados apontam que, no Brasil, ocorrem cerca de 30 mil mortes por ano em decorrência dessa doença. “A média de sobrevivência varia de 24 a 48 meses, embora algumas formas da doença demonstrem uma sobrevivência prolongada”ⁱⁱⁱ.

As estimativas apresentadas por Régis (2018), em 2040 o número de casos de pessoas portadoras de ELA estará em torno de 376.674, aumentando cerca de 69% em relação ao ano de 2015, que apresentava 22.801 casos. Tal aumento, segundo o autor, está relacionado ao envelhecimento da população¹, e ao fato de ser a idade um dos fatores predominantes para o desenvolvimento da doença, contudo, as mutações genéticas de cerca de 15 genes estão presentes em 5 a 10% dos casos diagnosticados^{iv}.

De acordo com Dourado Júnior (2020), o risco de desenvolver ELA na população em geral é de cerca de 1 em 400 para mulheres e 1 em 350 para homens. A idade média de início da

¹ Nos dados publicados pela Pesquisa Nacional de Domicílios, realizada pelo IBGE, em 2022, ficou claro que a população idosa com 60 anos ou mais de idade chegou a 32.113.490 (15,6%) nesse ano, um aumento de 56,0% em relação a 2010, quando era de 20.590.597 (10,8%) (BRASIL, 2022).

doença é entre 58 e 63 anos para casos esporádicos e entre 47 e 52 anos para casos familiares. Portanto, vale destacar que a incidência de ELA diminui rapidamente após os 80 anos de idade^v.

Quanto ao diagnóstico da doença, o que se observa é a inexistência de um exame que identifique, com precisão e agilidade, a presença da doença, demorando até quatorze meses para que saia o laudo. Portanto, quanto mais precoce for o diagnóstico da doença, visto que ele amplia as possibilidades de intervenção dos profissionais, podendo auxiliar o paciente no processo de progressão da doença, bem como ajuda com o acesso a informações sobre os tipos de tratamentos e os equipamentos necessários para tal^{vi}.

Diante dessa realidade, evidencia-se a busca por técnicas que contribuam para que o diagnóstico seja o mais rápido possível, o que tem se dado por meio de busca de marcadores sanguíneos, de imagem e genéticos, como, por exemplo, a partir da análise de marcadores presentes na ressonância magnética que possam caracterizar a existência de E.L.A., bem como, parte-se pela análise dos marcadores genéticos^{vii}.

Cavaco (2016) enfatiza que a doença não tem cura^{viii}. E, Linden-Júnior (2013) ressalta que, o tratamento deve ser de caráter multidisciplinar (fisioterapeutas, psicólogos, médicos, fonoaudiólogos e nutricionistas), uma vez que a doença atinge diferentes órgãos, mas que seu objetivo é no sentido paliativo, de modo a minimizar o sofrimento do paciente, mas, também, podem interferir reduzindo a velocidade da progressão, podendo, inclusive, ampliar a sobrevida dos pacientes^{ix}.

A doença apresenta uma progressão mais rápida em 90% dos casos, enquanto que os demais se apresentam mais lentos, com chances de que sua sobrevida se estenda de 10 a 20 anos^x.

Conforme se observa em Jorge (2018), pacientes que apresentam diagnóstico de E.L.A., tendem a evidenciar, como parte do quadro da doença, alterações de humor, dentre os quais cita-se a euforia, depressão e estado de apatia. Tal constatação vem desde a descoberta da doença, tornando-se um assunto de grande interesse para alguns estudiosos, enquanto que, para outros, é visto como algo de pequena importância. Desse modo, como fica claro, a ELA não apenas compromete a função física, mas também exerce um impacto emocional profundo nos pacientes e em seus entes queridos. A perda progressiva da independência e a adaptação a uma nova realidade de vida representam desafios significativos, demandando suporte multidisciplinar^{xi}.

Infelizmente, a ELA permanece desafiadora para a medicina, pois ainda não há uma cura definitiva para a doença. Os tratamentos disponíveis buscam principalmente aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas não reverterem o curso da doença^{xii}.

A complexidade da ELA, tanto em sua etiologia quanto em sua manifestação clínica, apresenta desafios substanciais para pesquisadores e profissionais da saúde. Compreender os mecanismos subjacentes à degeneração neuronal e desenvolver abordagens terapêuticas eficazes são prioridades em constante evolução na comunidade científica^{xiii}.

Desse modo, vale destacar que a Esclerose Lateral Amiotrófica é, sem dúvida, uma doença neuromuscular grave que impõe condições significativas aos indivíduos afetados e àqueles que cuidam deles. A urgência em avançar nas pesquisas e desenvolver tratamentos mais eficazes é crucial para oferecer esperança a todos aqueles que enfrentam os desafios impostos por essa condição debilitante^{xiv}.

Partindo desse pressuposto, é que surge o interesse por esse tema, onde faz-se o seguinte questionamento: o diagnóstico molecular pode ser considerado uma possibilidade de refinar a análise dos dados para a identificação precoce da doença?

Desse modo, esse trabalho apresenta como objetivo geral, descrever as principais produções científicas e seus achados mais atuais, bem como, evidenciar as barreiras que se apresentam ao diagnóstico precoce e ao tratamento da E.L.A., de modo a identificar as estratégias que estudiosos têm buscado para superar esses desafios.

Com o intuito de chegar a esse propósito, definiu-se os seguintes objetivos específicos: apresentar aspectos conceituais relacionados à E.L.A.; ressaltar a natureza progressiva da ELA e a necessidade de intervenção precoce, enfatizando a dificuldade de diagnóstico existente e sua importância; examinar as barreiras comuns para que ocorra o diagnóstico precoce; identificar as estratégias que têm sido utilizadas para superação do desafio do diagnóstico precoce.

Para sua construção, utiliza-se da análise sistemática de conteúdo, a partir de uma revisão bibliográfica, a qual acontece dos resultados de pesquisas nos bancos de dados da internet (Sciello, PubMed e NCBI), onde, a partir dos resultados obtidos, é feito um estudo sobre os mesmos, buscando a resposta ao questionamento, para, assim, chegar à uma conclusão.

REFERENCIAL TEÓRICO

A esclerose lateral amiotrófica (E.L.A.), também conhecida como doença de Lou Gehrig, é uma doença neurológica rara que afeta os neurônios motores - células nervosas do cérebro e da medula espinhal que controlam o movimento muscular voluntário². Trata-se um distúrbio que leva à degeneração do sistema nervoso, o que leva à ocorrência progressiva de paralisia motora, ou seja, com o tempo os sintomas se agravam e o indivíduo perde capacidades essenciais, como: falar, movimentar, mastigar, engolir e, até mesmo, respirar^{xv}.

Conforme o tempo vai se passando, e a doença evoluindo, a pessoa vai perdendo suas capacidades funcionais, tornando-se incapazes de, inclusive, cuidar de si mesmas. Seus sintomas são irreversíveis, sendo ELA uma doença que não possui cura, nem tampouco existe tratamentos de comprovada eficácia que revertam sua progressão^{xvi}.

Esclerose lateral amiotrófica (E.L.A), é uma mutação genética da enzima Cu-Zn superóxido dismutase (SOD1), responsável por neutralizar resíduos metabólicos que podem causar degeneração e morte das células do córtex pré-frontal, tronco encefálico e medula espinhal. Também conhecida como doença do neurônio motor, caracterizada por uma falência progressiva rápida dos neurônios que atinge os músculos e órgãos do paciente. Um exemplo famoso desta doença é o físico e cientista Stephen Hawking, por ser portador da E.L.A. ^{xvii}.

ELA é uma doença degenerativa e fácil de se espalhar, atinge progressivamente as células do núcleo motor dos nervos cranianos do tronco encefálico do corno anterior da medula e das vias curto com espinhas e corticoespinhais e corticobulbares, resultando em paralisia motora progressiva irreversível, comprometendo todo o corpo, causando atrofia muscular e falência de órgãos, e por fim, a morte^{xviii}.

Com a evolução da doença, conforme se dá a degeneração e morte dos neurônios motores, eles param de enviar mensagens aos músculos, o que faz com que ocorra o enfraquecimento muscular, levando-os a sofrer contorções rápidas (fasciculações), até chegar ao definhamento, quando se atrofiam. Eventualmente, o cérebro perde sua capacidade de iniciar e controlar movimentos voluntários^{xix}.

Sua etiologia permanece desconhecida, portanto, apesar dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença estarem relacionados às tendências genéticas^{xx}, destaca-se, também, que o surgimento da doença pode ocorrer por diferentes fatores, dentre os quais citam-se:

² Os músculos voluntários são aqueles que são utilizados em movimentos, como mastigar, andar e falar (LI et al., 2014).

- Idade - Embora a doença possa atacar em qualquer idade, é mais comum que a doença, e seus sintomas, se desenvolvam entre 55 e 75 anos^{xxi}.
- Sexo biológico - Observa-se que os homens são ligeiramente mais propensos a desenvolver ELA. No entanto, à medida que as pessoas envelhecem, a diferença entre os sexos desaparece ^{xxii}.
- Raça e etnia - Existem evidências que demonstram que caucasianos e não hispânicos têm maior probabilidade de desenvolver a doença, mas a ELA afeta pessoas de todas as raças e etnias ^{xxiii}.

No entanto, no que se refere ao diagnóstico, salienta-se a inexistência de um exame que se volte especificamente para a caracterização da doença^{xxiv}. Um dos exames fundamentais para o diagnóstico é o eletroneuromiograma e outros exames subsidiários são realizados com intuito de afastar outros diagnósticos clínicos que podem mimetizar ELA, como: Ressonância Magnética com técnica MTC / SET1; Ressonância Magnética com espectroscopia; Imagem por tensão de difusão (DTI); Estimulação magnética transcutânea; Teste eletrofisiológico com contagem de unidades; motoras (MUNE), levando até quatorze meses para ser confirmado^{xxv}. A demora para o diagnóstico se justifica no fato de que trata-se de uma doença grave e que existem outras doenças que apresentam sintomas semelhantes, mas, é exatamente devido à essa gravidade, que leva à consequências sérias, como enrijecimento da coluna lateral da medula espinhal e degeneração muscular, é que se faz essencial a busca do diagnóstico correto e precoce^{xxvi}.

Linden-Júnior et al. (2013)^{xxvii} destacam que, para que se chegue ao diagnóstico da E.L.A., devem ser observados os seguintes pontos:

- (A) a presença de:
 - (A: 1) evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) através de exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico,
 - (A: 2) evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) através de exame clínico, e
 - (A: 3) expansão progressiva dos sintomas e sinais dentro de uma região ou por outras regiões, determinada pela história ou exame, junto com:
- (A) e ausência de:
 - (B: 1) evidência eletrofisiológica e patológica de outras doenças que expliquem os sinais de degeneração do NMI e/ou NMS, e
 - (B: 2) evidência de neuroimagem de outras doenças que expliquem a observação clínica e sinais eletrofisiológicos^{xxviii}.

Os sintomas da doença estão relacionados à degeneração neuromotora^{xxix}. Os primeiros sintomas incluem: fraqueza muscular; reflexos tendíneos vivos; reflexos anormais; atrofia; atonia; arreflexia; perda gradual de força e coordenação muscular; incapacidade de realizar tarefas rotineiras, como subir escadas, andar e levantar; dificuldades para respirar e engolir;

engasgar com facilidade; babar; gagueira (disfemia); cabeça caída; câibras musculares; contrações musculares; problemas de dicção, adotando um padrão de fala lento ou anormal (arrastando as palavras); alterações da voz, rouquidão; perda de peso^{xxx}.

Além desses sintomas primários, outros sintomas que podem surgir em decorrência daqueles, os quais são: “distúrbios psicológicos, distúrbios de sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor” (Régis, 2018, p. 01). Dentre os sintomas psicológicos, cita-se a ansiedade e a depressão, visto que pessoas com E.L.A. não perdem sua capacidade de raciocínio, o que os mantém cientes de sua condição e da perda progressiva de suas funções^{xxxi}.

Diante do exposto pelos autores analisados, observa-se que a E.L.A. é uma doença rara, que ainda tem sido estudada, especialmente no que se refere aos métodos diagnósticos, que ainda não apresentam a eficácia e a rapidez necessárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Bem como, pesquisas com a combinação de farmacológicos e tratamentos multidisciplinares em busca de reduzir a velocidade de progressão da doença e, uma possível, cura. No entanto, conforme os trabalhos analisados, ainda é um processo que tem muito para ser feito.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR E A IDENTIFICAÇÃO DA E.L.A

O diagnóstico molecular representa uma possibilidade promissora para refinar a análise dos dados e contribuir para a identificação precoce da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)^{xxxii}. A ELA é uma doença complexa e heterogênea, tornando desafiador o diagnóstico precoce com base apenas em sinais clínicos. A abordagem molecular pode oferecer vantagens significativas nesse contexto^{xxxiii}. Dessa maneira, cita-se alguns pontos que enfatizam a importância do diagnóstico molecular na identificação precoce da ELA:

- **Biomarcadores Moleculares:** A pesquisa molecular tem identificado potenciais biomarcadores associados à ELA, como mutações genéticas específicas e alterações em expressões gênicas. Esses biomarcadores podem ser detectados por meio de técnicas moleculares avançadas^{xxxiv}.
- **Genética da ELA:** Uma porcentagem significativa dos casos de ELA tem uma base genética. A identificação de mutações em genes associados à ELA, como o gene C9orf72, SOD1 e FUS, pode ser realizada por meio de técnicas moleculares, permitindo a identificação de indivíduos em risco antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos^{xxxv}.

- Diagnóstico Precoce de Formas Hereditárias: Para os casos hereditários de ELA, a análise molecular pode ser particularmente útil. Testes genéticos podem ser realizados em familiares de pacientes diagnosticados, permitindo a identificação precoce de indivíduos em risco e facilitando intervenções preventivas^{xxxvi}.
- Rastreamento de Populações de Risco: O diagnóstico molecular pode ser aplicado em estudos de rastreamento populacional, identificando indivíduos com predisposição genética à ELA. Isso pode ser crucial para implementar medidas preventivas e estratégias de gerenciamento mais eficazes^{xxxvii}.
- Terapia Personalizada: A identificação precoce de características moleculares específicas da ELA pode orientar a escolha de terapias personalizadas. Isso é particularmente relevante à medida que avançam as pesquisas sobre tratamentos direcionados a mutações genéticas específicas^{xxxviii}.
- Desafios e Considerações Éticas: Apesar dos benefícios, é importante abordar desafios éticos associados ao diagnóstico molecular, como questões de privacidade e aconselhamento genético apropriado para os pacientes^{xxxix xl}.

Diante do exposto, há que se ressaltar que o diagnóstico molecular oferece uma abordagem complementar valiosa para a identificação precoce da ELA, permitindo uma compreensão mais aprofundada da base genética da doença e facilitando intervenções preventivas e terapêuticas mais direcionadas.

METODOLOGIA

Para a condução da segunda parte deste estudo, adotou-se como metodologia a revisão sistemática de literatura, que se refere à “uma revisão que usa métodos explícitos e sistemáticos para agrupar e sintetizar os resultados dos estudos que abordam uma questão claramente formulada”^{xli}. Nesse método de elaboração, têm-se como objeto de pesquisa os materiais escritos, contidos em livros, artigos de periódicos, artigos de jornais, registros históricos, relatórios, teses, dissertações, monografias, dentre outros^{xlii}.

Diante disso, para a elaboração deste estudo, são utilizadas as diretrizes estabelecidas pelo *PRISMA Statement* (2020), um protocolo reconhecido internacionalmente para revisões sistemáticas e meta-análises^{xliii}.

Vale, então, ressaltar, que a metodologia da revisão sistemática de literatura, conforme as diretrizes estabelecidas pelo *PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*, se constitui como um método rigoroso e transparente para identificar, avaliar e sintetizar a evidência disponível sobre um determinado tópico de

interesse. Esta abordagem segue um protocolo pré-estabelecido, que visa minimizar vieses e maximizar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos, seguindo as etapas apresentadas a seguir:

Figura 1- Esquema do Protocolo de Revisão Sistemática estabelecidas pelo Prisma (2020)



Fonte: Baseado em Page *et al.* (2021).

O processo de revisão teve início com o levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e PubMed. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave combinadas: Esclerose Lateral Amiotrófica; Sintomas; diagnóstico molecular; biomarcadores; gens envolvidos; qualidade de vida; tratamento. Essa abordagem permitiu uma busca abrangente e criteriosa da literatura pertinente ao tema em questão.

A revisão bibliográfica foi conduzida de maneira a analisar estudos sobre a ELA, buscando identificar os principais genes envolvidos no desenvolvimento da doença. Para orientar e sistematizar a revisão, uma questão norteadora foi estabelecida: o diagnóstico molecular pode ser considerado uma ferramenta capaz de aprimorar a análise dos dados para o diagnóstico precoce da ELA?

As publicações foram pesquisadas no período entre março de 2023 a abril de 2024, nas bases de dados PubMed Central (PMC), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e NCBI, utilizando os descritores mencionados anteriormente.

Os critérios de inclusão dos artigos abrangiam trabalhos completos, originais, publicados em português ou inglês, com datas de publicação entre 2014 a 2024 e que abordassem os temas relevantes ao estudo. Por outro lado, foram estabelecidos critérios de exclusão, que incluiu artigos científicos considerados irrelevantes ao tema ou aqueles classificados como revisões de literatura.

Após a leitura e seleção dos artigos elegíveis, os resultados foram discutidos de forma qualitativa e descritiva, com base nas observações feitas nos estudos já realizados. Essa abordagem proporcionou uma análise crítica e aprofundada sobre o papel do diagnóstico molecular na detecção precoce da ELA, bem como as barreiras encontradas nesse processo.

DISCUSSÃO

Nesta seção serão abordados e analisados os resultados obtidos a partir da síntese dos estudos selecionados, de modo a fornecer uma análise crítica e interpretativa dos achados, bem como discutir suas implicações clínicas, lacunas de conhecimento e possíveis direções para pesquisas futuras. A discussão se concentrará em destacar os principais temas emergentes e contextualizar os resultados dentro do quadro teórico existente sobre a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e suas abordagens moleculares de diagnóstico.

Nesse sentido, tem-se o estudo conduzido por Cozendey (2015), representa uma contribuição significativa para o entendimento da genética molecular da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) na população brasileira. Este trabalho adota uma abordagem abrangente, utilizando técnicas avançadas de genômica para analisar diversos genes associados à ELA e suas variantes genéticas^{xliv}.

A principal contribuição deste estudo é a identificação de múltiplas mutações genéticas em pacientes brasileiros com ELA, incluindo variantes raras e associadas a formas específicas da doença, como a ELA com demência frontotemporal (ELA-FTD) e a Atrofia Muscular Espinhal (AME). Além disso, o estudo revela a associação de certas mutações genéticas, como a repetição expandida C9ORF72 e a mutação P56S no gene VAPB, com diferentes fenótipos clínicos da ELA e da AME de início tardio^{xlv}.

A metodologia utilizada no estudo é robusta, envolvendo a coleta de amostras de sangue de pacientes encaminhados a instituições de referência em neurologia, como o Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC/UFRJ), e a realização de análises genéticas em laboratórios especializados, como o Laboratório de Genética Humana do IOC/FIOCRUZ e o Neuro Genetics Lab da McGill University, no Canadá. A análise dos dados genéticos resultou na identificação de várias variantes genéticas, destacando a diversidade genética existente entre os pacientes com ELA no Brasil^{xlvi}.

Os resultados obtidos neste estudo de Cozendey (2015) têm implicações clínicas significativas, fornecendo conhecimentos importantes para o diagnóstico diferencial da ELA com base em características genéticas específicas. Além disso, o estudo destaca a importância da associação entre a clínica e a genética para um diagnóstico mais preciso e para o aconselhamento genético dos pacientes com ELA e suas famílias^{xlvii}.

De um modo geral, o estudo de Cozendey (2015) representa uma valiosa contribuição para o campo da genética da ELA, fornecendo novos conhecimentos sobre as bases genéticas da

doença na população brasileira e destacando a necessidade de uma abordagem integrada entre a clínica e a genética para um melhor entendimento e manejo dessa condição devastadora^{xlvi}. Outro estudo que contribuiu para este estudo é o de Wang, Guan e Deng (2023), que ressaltam que embora suas causas não sejam completamente compreendidas, cerca de 10% dos casos de ELA estão associados a fatores genéticos. Desde a identificação do primeiro gene patogênico familiar da ELA, SOD1, em 1993, avanços tecnológicos permitiram a descoberta de mais de 40 genes associados à ELA. Estudos recentes identificaram genes adicionais relacionados à ELA, incluindo ANXA11, ARPP21, CAV1, C21ORF2, CCNF, DNAJC7, GLT8D1, KIF5A, NEK1, SPTLC1, TIA1 e WDR7. Essas descobertas genéticas contribuem para uma melhor compreensão da ELA e mostram potencial para desenvolver tratamentos mais eficazes para a doença^{xlix}.

Seu estudo apontou os últimos avanços nos genes clássicos da ELA e os ensaios clínicos para terapias genéticas direcionadas a esses genes, bem como as descobertas recentes sobre os genes recém-identificados da ELA. Os autores resumem 5 genes clássicos e 12 novos genes associados à ELA, e traçam genes associados à ELA de acordo com seu método de descoberta e doença de sobreposição. Atualmente, existem ensaios clínicos de terapias genéticas direcionadas aos genes SOD1, FUS, C9ORF72 e ATXN2. Dois medicamentos de terapia genética, tofersen e jacifusen, direcionados a SOD1 e FUS, respectivamente, entraram em ensaios clínicos de fase 3. Embora o tofersen tenha falhado no objetivo primário em um ensaio clínico de fase 3, ainda demonstrou redução nos níveis de proteína SOD1 e biomarcadores de neuroinflamação. Isso sugere a necessidade de investigar se os pacientes foram tratados precocemente e se a duração dos ensaios foi suficiente. Além disso, o tofersen parece ser seguro nos pacientes tratados, destacando sua importância para os oligonucleotídeos anti-senso (ASOs)^l.

Ainda, de acordo com o estudo de Wang, Guan e Deng (2023), a heterogeneidade genética da ELA sugere que tratamentos direcionados a mutações específicas podem ser mais benéficos do que tratamentos gerais. Portanto, o desenvolvimento de novas terapias genéticas e a identificação de novos genes relacionados à ELA são cruciais para o tratamento e a prevenção da doença. Avanços tecnológicos, como estudos de associação genômica ampla (GWAS) e sequenciamento de exoma completo (WES), impulsionaram a identificação de novos genes associados à ELA. Esses avanços também permitiram a aplicação de abordagens terapêuticas personalizadas e específicas de genes. Além disso, métodos mais recentes, como modelos de aprendizado de máquina, têm o potencial de melhorar nossa compreensão da patogênese da ELA e fornecer novas estratégias terapêuticas^{li}.

A partir deste estudo de Wang, Guan e Deng (2023), concluiu-se que frequência de mutações genéticas associadas à ELA varia entre diferentes etnias, destacando a importância de investigar a frequência e as características clínicas dessas mutações em diferentes grupos étnicos. Considerações apropriadas devem ser feitas ao realizar testes genéticos em pacientes com ELA para garantir uma abordagem personalizada e eficaz. Portanto, esta revisão ressalta a necessidade contínua de pesquisa na área da genética da ELA e o potencial das terapias genéticas para melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença neurodegenerativa^{lii}.

Foi realizada uma análise, que destaca a importância das variantes genéticas em GLT8D1 e ARPP21 associadas à ELA em uma coorte europeia. Seu estudo teve como objetivo determinar a prevalência dessas variantes em uma coorte australiana de casos familiares e esporádicos de ELA^{liii}.

Para tal, foi utilizado o sequenciamento completo do exoma e do genoma completo em 81 famílias de ELA e 618 casos esporádicos, onde foram investigadas variantes de alteração de proteínas em GLT8D1 e ARPP21. Notou-se a ausência de novas mutações em ambos os genes. Também não foram encontradas variantes que alteram proteínas em GLT8D1. Portanto, sete variantes missense em ARPP21 foram identificadas, mas todas estavam presentes em bancos de dados populacionais e/ou em indivíduos saudáveis.

A partir desse estudo de Chang *et al.* (2021), diferente de estudos anteriores, este não encontrou carga genética ou associação significativa de variantes em GLT8D1 e ARPP21 em uma corte australiana de ELA. Bem como não foram identificadas novas variantes em ambos os genes, sugerindo uma baixa contribuição para a ELA nessa população. De modo conclusivo, pode-se dizer que se evidenciou que as mutações em GLT8D1 e ARPP21 não são uma causa comum de ELA em grupos familiares e esporádicas australianas, o que leva os autores a crer que as variantes associadas anteriormente podem ser específicas de determinadas populações ou não serem tão relevantes em outras populações. De um modo geral, esses resultados são importantes para a compreensão da heterogeneidade genética da ELA e podem orientar futuras pesquisas sobre suas causas e tratamentos^{liv}.

Também foi realizado o estudo do trabalho de Waite *et al.* (2014), em que os autores investigaram os níveis de proteína C9orf72 usando uma nova abordagem de anticorpo em uma coorte patológica, comparando-os com indivíduos controle. Os resultados indicaram a detecção de expansões repetidas menores por Southern blot, destacando a importância do protocolo de detecção na análise genotípica-fenotípica. Além disso, os autores identificaram níveis reduzidos de proteína C9orf72 no córtex frontal de pacientes com a expansão

patológica de repetições de hexanucleotídeos, sugerindo uma possível associação entre a redução da proteína C9orf72 e a progressão da doença^{lv}.

Este estudo fornece evidências importantes sobre a expressão da proteína C9orf72 em pacientes com esclerose lateral amiotrófica e degeneração lobar frontotemporal associada à expansão intrônica de repetição de hexanucleotídeo G(4)C(2) em C9ORF72. A detecção de níveis reduzidos de proteína C9orf72 no córtex frontal sugere um papel potencial da proteína na patogênese desses distúrbios neurodegenerativos, enfatizando a importância de estudos adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes e identificar alvos terapêuticos potenciais^{lvi}.

De um modo geral, os resultados dos estudos revisados destacam a complexidade genética da ELA e sua associação com diversas variantes genéticas. A heterogeneidade genética da doença sugere a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas e específicas de genes. Além disso, a identificação de novos genes associados à ELA abre novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos direcionados^{lvii}.

Em conclusão, os estudos revisados, nesta discussão, fornecem conhecimentos importantes sobre a genética da ELA e suas implicações clínicas. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos subjacentes à doença e desenvolver tratamentos mais eficazes.

A carência de estudos de caso abordando o diagnóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em relação ao material genético é uma lacuna significativa na literatura científica atual. A maioria dos estudos encontrados são do tipo revisão de literatura, que, embora forneçam uma visão abrangente dos avanços e descobertas na área, muitas vezes carecem de detalhes específicos sobre casos individuais e suas correlações genéticas. Além disso, mesmo quando são identificados trabalhos com estudos de caso, frequentemente não é possível acessar o conteúdo completo desses estudos, limitando a compreensão e a análise dos dados disponíveis. A escassez de estudos de caso acessíveis representa um obstáculo significativo para a compreensão aprofundada da relação entre o diagnóstico clínico da ELA e suas bases genéticas, destacando a necessidade premente de mais pesquisas nessa área para preencher essa lacuna de conhecimento e melhorar a prática clínica no diagnóstico e manejo da ELA. E, portanto, sugere-se que futuros estudos investiguem a associação entre as variantes genéticas da ELA e a resposta ao tratamento, bem como explorem o potencial das terapias genéticas direcionadas. Além disso, considerando a escassez de estudos específicos sobre a expressão da proteína C9orf72, sugere-se a realização de mais pesquisas para entender seu papel na patogênese da ELA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) representa um desafio significativo para a comunidade científica e médica, sendo uma doença neurodegenerativa complexa e fatal que afeta os neurônios motores, resultando em progressiva perda da função motora e, eventualmente, em óbito. Apesar dos avanços alcançados na compreensão dos mecanismos subjacentes à ELA, no diagnóstico e no desenvolvimento de terapias experimentais, ainda enfrentamos diversos desafios que exigem atenção e esforço contínuo.

Um dos principais obstáculos na pesquisa da ELA é a identificação dos mecanismos moleculares e celulares responsáveis pela degeneração dos neurônios motores. Embora tenham sido identificados diversos processos patológicos relevantes, como estresse oxidativo, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, inflamação e agregação proteica, a interação entre esses mecanismos e sua contribuição relativa para a patogênese da doença ainda não são totalmente compreendidas. Essa lacuna de conhecimento dificulta o desenvolvimento de terapias direcionadas e eficazes.

Além disso, o diagnóstico precoce da ELA continua sendo um desafio significativo, uma vez que os sintomas iniciais podem ser inespecíficos e a doença pode apresentar uma evolução clínica variável. A falta de biomarcadores específicos e sensíveis torna a detecção precoce da doença e a monitorização da progressão e resposta ao tratamento uma tarefa árdua. Embora avanços tenham sido feitos na identificação de biomarcadores potenciais e no desenvolvimento de técnicas de imagem, mais estudos são necessários para validar e padronizar essas abordagens no contexto clínico.

No que diz respeito ao tratamento, as opções disponíveis atualmente são limitadas, com apenas duas drogas aprovadas, riluzol e edaravone, que apresentam benefícios modestos na sobrevivência e progressão da doença. Terapias experimentais, como terapia genética, terapia com células-tronco, imunoterapia e terapia de RNA, têm mostrado resultados promissores em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos, mas ainda são necessários mais estudos para determinar sua eficácia e segurança a longo prazo.

Diante da complexidade e heterogeneidade da ELA, é provável que estratégias terapêuticas combinadas sejam necessárias para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Isso requer uma colaboração estreita entre pesquisadores, médicos, pacientes e entidades reguladoras, bem como investimento contínuo em pesquisa básica e clínica.

De modo conclusivo, é possível afirmar que, para avançar no campo da ELA depende do esforço coletivo e da colaboração entre diversas áreas do conhecimento. A identificação de biomarcadores específicos, o desenvolvimento de terapias combinadas e a conscientização sobre a ELA são fundamentais para melhorar o diagnóstico e tratamento da doença. Por meio de esforços combinados, podemos esperar avançar significativamente na luta contra a ELA e, eventualmente, encontrar uma cura para esta devastadora doença neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

ⁱ Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.

ⁱⁱ Brandão Neto RA. Esclerose lateral amiotrófica. MedicinaNet Informações de Medicina. São Paulo: Artpanamericana Editora; 2016. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6913/esclerose_lateral_amiotrofica.htm. Acesso em: janeiro de 2024.

ⁱⁱⁱ Dourado Júnior MET. Estudo epidemiológico da esclerose lateral amiotrófica no Brasil [projeto de desenvolvimento científico e tecnológico]. Universidade do Rio Grande do Norte; 2020. Disponível em: https://revelanos.lais.ufrn.br/media/Estudo_Epidemiol%C3%B3gico_da_ELA_no_Brasil.pdf. Acesso em: abril de 2023.

^{iv} Régis AHP. Dignidade humana e pacientes com esclerose lateral amiotrófica - ELA. Rev Bras Bioética Supl. 2018;14. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rbb/article/view/26073/22893>. Acesso em: fevereiro de 2023.

^v Dourado Júnior MET. Estudo epidemiológico da esclerose lateral amiotrófica no Brasil [projeto de desenvolvimento científico e tecnológico]. Universidade do Rio Grande do Norte; 2020. Disponível em: https://revelanos.lais.ufrn.br/media/Estudo_Epidemiol%C3%B3gico_da_ELA_no_Brasil.pdf. Acesso em: abril de 2023.

^{vi} Brasil, Ministério da Saúde. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Saúde de A a Z. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/ela>. Acesso em: março de 2023.

^{vii} Turcheto C, et al. Marcadores genéticos baseados em DNA. In: Turcheto-Zolet AC, et al., eds. Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 2017.

viii Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.

ix Linden-Júnior E, et al. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica na cidade de Porto Alegre, sul do Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2013;71(12). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/QScRxFZSn8Zz8vKHYMMCJt/?lang=en#>. Acesso em: fevereiro de 2023.

x Benatar M, et al. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD006153. DOI: 10.1002/14651858.CD006153.pub2. Acesso em: setembro de 2022.

xi Jorge FMH. Correlação clínico-molecular na esclerose lateral amiotrófica fundamentada pelos achados da expressão gênica no nervo extensor curto do hálux [tese de doutorado]. Universidade de São Paulo; 2018. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-02082018-113658/>. Acesso em: novembro de 2023.

xii Benatar M, et al. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD006153. DOI: 10.1002/14651858.CD006153.pub2. Acesso em: setembro de 2022.

xiii Turcheto C, et al. Marcadores genéticos baseados em DNA. In: Turcheto-Zolet AC, et al., eds. Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 2017.

xiv Prado LGR, et al. Depressão e ansiedade em uma série de casos de esclerose lateral amiotrófica. *Einstein.* 2017;15(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/3Kf47KCPJdWHKJs4VHp5kZv/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: março de 2023.

xv Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.

xvi Dourado Júnior MET. Estudo epidemiológico da esclerose lateral amiotrófica no Brasil [projeto de desenvolvimento científico e tecnológico]. Universidade do Rio Grande do Norte; 2020. Disponível em: https://revelanos.lais.ufrn.br/media/Estudo_Epidemiol%C3%B3gico_da_ELA_no_Brasil.pdf. Acesso em: abril de 2023.

- ^{xvii} Turcheto C, et al. Marcadores genéticos baseados em DNA. In: Turcheto-Zolet AC, et al., eds. Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 2017.
- ^{xviii} Brasil, Ministério da Saúde. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Saúde de A a Z. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/ela>. Acesso em: março de 2023.
- ^{xix} Li M, et al. Mutations in the HFE gene and sporadic amyotrophic lateral sclerosis risk: a meta-analysis of observational studies. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(3). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/jtnnZ59bj8Q4YWBph3S4nXg/abstract/?lang=en#ModalHowcite>. Acesso em: janeiro de 2023.
- ^{xx} Dourado Júnior MET. Estudo epidemiológico da esclerose lateral amiotrófica no Brasil [projeto de desenvolvimento científico e tecnológico]. Universidade do Rio Grande do Norte; 2020. Disponível em: https://revelanos.lais.ufrn.br/media/Estudo_Epidemiol%C3%B3gico_da_ELA_no_Brasil.pdf. Acesso em: abril de 2023.
- ^{xxi} Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.
- ^{xxii} Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.
- ^{xxiii} Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.
- ^{xxiv} Benatar M, et al. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD006153. DOI: 10.1002/14651858.CD006153.pub2. Acesso em: setembro de 2022.
- ^{xxv} Vincent AM, et al. Strategic approaches to developing drug treatments for ALS. *Drug Discov Today.* 2008;67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18190866/>. Acesso em: fevereiro de 2023.
- ^{xxvi} Vincent AM, et al. Strategic approaches to developing drug treatments for ALS. *Drug Discov Today.* 2008;67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18190866/>. Acesso em: fevereiro de 2023.

^{xxvii} Linden-Júnior E, et al. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica na cidade de Porto Alegre, sul do Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2013;71(12). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/QScRxFZSn8Zz8vKHYMMCJt/?lang=en#>. Acesso em: fevereiro de 2023.

^{xxviii} Linden-Júnior E, et al. Prevalência de esclerose lateral amiotrófica na cidade de Porto Alegre, sul do Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2013;71(12). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/QScRxFZSn8Zz8vKHYMMCJt/?lang=en#>. Acesso em: fevereiro de 2023.

^{xxix} Régis AHP. Dignidade humana e pacientes com esclerose lateral amiotrófica - ELA. *Rev Bras Bioética Supl.* 2018;14. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rbb/article/view/26073/22893>. Acesso em: fevereiro de 2023.

^{xxx} Li M, et al. Mutations in the HFE gene and sporadic amyotrophic lateral sclerosis risk: a meta-analysis of observational studies. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(3). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/jtnnZ59bj8Q4YWBph3S4nXg/abstract/?lang=en#ModalHowcite>. Acesso em: janeiro de 2023.

^{xxxi} Prado LGR, et al. Depressão e ansiedade em uma série de casos de esclerose lateral amiotrófica. *Einstein.* 2017;15(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/3Kf47KCPJdWHKJs4VHp5kZv/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: março de 2023.

^{xxxii} Salvioni C, Oda AL. Protocolo clínico para o tratamento do paciente com esclerose lateral amiotrófica / doença do neurônio motor: guia terapêutico. São José dos Campos: Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrEla); Pulso Editorial; 2021.

^{xxxiii} Turcheto C, et al. Marcadores genéticos baseados em DNA. In: Turcheto-Zolet AC, et al., eds. *Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética; 2017.

^{xxxiv} Espíndola G. Perfil do metabolismo da tetraidrobiopterina como biomarcador da esclerose lateral amiotrófica [dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/234785/PMED0313-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Acesso em: novembro de 2023.

^{xxxv} Cavaco SG. Esclerose lateral amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas [dissertação de mestrado]. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2016. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf. Acesso em: janeiro de 2023.

^{xxxvi} Domingos AMM. Esclerose lateral amiotrófica – Um caso clínico com insuficiência respiratória inaugural [dissertação de mestrado]. Clínica Universitária de Medicina Física e Reabilitação, Faculdade de Medicina de Lisboa; 2017. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/30769/1/AnaMMDomingos.pdf>. Acesso em: novembro de 2023.

^{xxxvii} Jorge FMH. Correlação clínico-molecular na esclerose lateral amiotrófica fundamentada pelos achados da expressão gênica no nervo extensor curto do hálux [tese de doutorado]. Universidade de São Paulo; 2018. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-02082018-113658/>. Acesso em: novembro de 2023.

^{xxxviii} Espíndola G. Perfil do metabolismo da tetraidrobiopterina como biomarcador da esclerose lateral amiotrófica [dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/234785/PMED0313-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Acesso em: novembro de 2023.

^{xxxix} Espíndola G. Perfil do metabolismo da tetraidrobiopterina como biomarcador da esclerose lateral amiotrófica [dissertação de mestrado]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/234785/PMED0313-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Acesso em: novembro de 2023.

^{xl} Chieia MA. Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2010;68(6). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/KbLJXrpZQCgpgwNsHZmfLhN/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: novembro de 2023.

^{xli} Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. Disponível em: 10.1136/bmj.n71. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xlii} Universidade Estadual Paulista. Tipos de revisão de literatura. Universidade de São Paulo - Instituto de Psicologia - Biblioteca Dante Moreira Leite. Botucatu; 2015. Disponível em: <http://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: dezembro de 2023.

^{xliii} Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. Disponível em: 10.1136/bmj.n71. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xliv} Cozendey MM. Análise de genes envolvidos na esclerose lateral amiotrófica para diagnóstico diferencial [tese de doutorado]. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz;

2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14226>. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xliv} Cozendey MM. Análise de genes envolvidos na esclerose lateral amiotrófica para diagnóstico diferencial [tese de doutorado]. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz; 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14226>. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xlvi} Cozendey MM. Análise de genes envolvidos na esclerose lateral amiotrófica para diagnóstico diferencial [tese de doutorado]. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz; 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14226>. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xlvii} Cozendey MM. Análise de genes envolvidos na esclerose lateral amiotrófica para diagnóstico diferencial [tese de doutorado]. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz; 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14226>. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xlviii} Cozendey MM. Análise de genes envolvidos na esclerose lateral amiotrófica para diagnóstico diferencial [tese de doutorado]. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz; 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14226>. Acesso em: fevereiro de 2024.

^{xliv} Chan Moi Fat S, McCann EP, Williams KL, Henden L, Twine NA, Bauer DC, Pamphlett R, Kiernan MC, Rowe DB, Nicholson GA, Fifita JA, Blair IP. Genetic analysis of GLT8D1 and ARPP21 in Australian familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021.

ⁱ Chan Moi Fat S, McCann EP, Williams KL, Henden L, Twine NA, Bauer DC, Pamphlett R, Kiernan MC, Rowe DB, Nicholson GA, Fifita JA, Blair IP. Genetic analysis of GLT8D1 and ARPP21 in Australian familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021.

ⁱⁱ Chan Moi Fat S, McCann EP, Williams KL, Henden L, Twine NA, Bauer DC, Pamphlett R, Kiernan MC, Rowe DB, Nicholson GA, Fifita JA, Blair IP. Genetic analysis of GLT8D1 and ARPP21 in Australian familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021.

ⁱⁱⁱ Chan Moi Fat S, McCann EP, Williams KL, Henden L, Twine NA, Bauer DC, Pamphlett R, Kiernan MC, Rowe DB, Nicholson GA, Fifita JA, Blair IP. Genetic analysis of GLT8D1 and ARPP21 in Australian familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021.

ⁱⁱⁱⁱ Chan Moi Fat S, McCann EP, Williams KL, Henden L, Twine NA, Bauer DC, Pamphlett R, Kiernan MC, Rowe DB, Nicholson GA, Fifita JA, Blair IP. Genetic analysis of GLT8D1 and

ARPP21 in Australian familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021.

^{liv} Chan Moi Fat S, McCann EP, Williams KL, Henden L, Twine NA, Bauer DC, Pamphlett R, Kiernan MC, Rowe DB, Nicholson GA, Fifita JA, Blair IP. Genetic analysis of GLT8D1 and ARPP21 in Australian familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2021.

^{lv} Waite AJ, Bäumer D, East S, Neal J, Morris HR, Ansorge O, Blake DJ. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging*. 2014;35(7):1779.e5-1779.e13. Disponível em: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016). Acesso em: março de 2024.

^{lvi} Waite AJ, Bäumer D, East S, Neal J, Morris HR, Ansorge O, Blake DJ. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging*. 2014;35(7):1779.e5-1779.e13. Disponível em: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016). Acesso em: março de 2024.

^{lvii} Waite AJ, Bäumer D, East S, Neal J, Morris HR, Ansorge O, Blake DJ. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiol Aging*. 2014;35(7):1779.e5-1779.e13. Disponível em: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.016). Acesso em: março de 2024.