

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E PROGNÓSTICO NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### THERAPEUTIC APPROACHES AND PROGNOSIS IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

João Luiz Bresciani Dias<sup>1</sup>  
Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes<sup>2</sup>  
Fabricio Azzi Lacerda<sup>3</sup>  
Jorge Lucas Galvão Gomes<sup>4</sup>  
Laís Ramos Santos<sup>5</sup>  
Gustavo Mendes Ferreira<sup>6</sup>  
Marcelo Narciso de Oliveira<sup>7</sup>  
Mariana Paiva Braga Martins<sup>8</sup>  
Paulo Henrique Cândido Lopes da Silva<sup>9</sup>  
Thaís do Socorro Botelho de Lima e Silva<sup>10</sup>

**RESUMO:** A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de motoneurônios, resultando em fraqueza muscular e insuficiência respiratória. Apesar de não haver cura definitiva, avanços nas abordagens terapêuticas têm proporcionado melhorias na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. Este estudo apresenta uma revisão integrativa sobre as principais estratégias terapêuticas e os fatores que influenciam o prognóstico na ELA. As intervenções abordadas incluem o uso de riluzol e edaravona, terapias multidisciplinares, suporte ventilatório, estratégias nutricionais e abordagens emergentes, como terapias gênicas e celulares. Além disso, discutem-se os biomarcadores prognósticos e o impacto das variáveis clínicas e genéticas na evolução da doença. Conclui-se que a personalização do cuidado, associada a avanços científicos, é essencial para otimizar os resultados terapêuticos e oferecer melhor suporte aos pacientes com ELA.

1818

**Palavras-chave:** Esclerose Lateral Amiotrófica. Terapias emergentes. Prognóstico.

<sup>1</sup>Universidade Nove de Julho.

<sup>2</sup>Universidade de Cuiabá,

<sup>3</sup>Universidade privada del est.

<sup>4</sup>Universidade Federal do Maranhão.

<sup>5</sup>Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

<sup>6</sup>UNESA.

<sup>7</sup>Centro universitário Alfredo Nasser.

<sup>8</sup>Universidade Federal do Maranhão.

<sup>9</sup>Universidade Federal do Pará.

<sup>10</sup>UNIFAMAZ.

**ABSTRACT:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease characterized by the loss of motor neurons, resulting in muscle weakness and respiratory failure. Although there is no definitive cure, advances in therapeutic approaches have provided improvements in the quality of life and survival of patients. This study presents an integrative review of the main therapeutic strategies and the factors that influence the prognosis in ALS. The interventions addressed include the use of riluzole and edaravone, multidisciplinary therapies, ventilatory support, nutritional strategies and emerging approaches, such as gene and cell therapies. In addition, prognostic biomarkers and the impact of clinical and genetic variables on the evolution of the disease are discussed. It is concluded that personalized care, associated with scientific advances, is essential to optimize therapeutic results and offer better support to patients with ALS.

**Keywords:** Amyotrophic Lateral Sclerosis. Emerging therapies. Prognosis.

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta os neurônios motores superiores e inferiores, resultando em fraqueza muscular, atrofia e, eventualmente, falência respiratória. Com uma incidência global estimada de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes ao ano, a ELA representa um dos principais desafios da neurologia devido à ausência de uma cura e à limitada eficácia das terapias disponíveis. A complexidade da patogênese da ELA, que envolve interações entre fatores genéticos, ambientais e moleculares, dificulta a identificação de intervenções terapêuticas eficazes.

1819

Embora o riluzol e a edaravona sejam as únicas terapias aprovadas atualmente para o manejo da ELA, seu impacto no prolongamento da sobrevida e na qualidade de vida é modesto. Essa limitação tem impulsionado a pesquisa de novas abordagens terapêuticas, incluindo terapias gênicas, imunomodulação, terapias celulares e estratégias para retardar a progressão da doença. Além disso, o avanço das técnicas de biomarcadores permite um diagnóstico mais precoce e um monitoramento mais preciso, o que pode melhorar o manejo clínico.

A heterogeneidade clínica e molecular da ELA também influencia significativamente o prognóstico. Fatores como o subtipo genético, idade de início, apresentação clínica inicial (bulbar ou espinhal) e a presença de comorbidades são determinantes críticos na progressão da doença. Assim, a personalização das abordagens terapêuticas com base nessas características individuais emerge como um conceito promissor na busca por tratamentos mais eficazes.

Paralelamente, estratégias integrativas, como o suporte nutricional e respiratório, têm demonstrado melhorar a qualidade de vida e retardar complicações associadas. A inclusão de

cuidados paliativos precoces e abordagens multidisciplinares são cada vez mais reconhecidas como fundamentais para oferecer suporte abrangente aos pacientes e suas famílias. Apesar desses avanços, a taxa de mortalidade permanece alta, reforçando a necessidade de uma análise mais aprofundada sobre os tratamentos emergentes e os desfechos clínicos.

Este estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa, as abordagens terapêuticas emergentes e o impacto dessas intervenções no prognóstico de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. A revisão também visa discutir os avanços recentes em estratégias multidisciplinares e sua contribuição para a melhora da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

## METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre abordagens terapêuticas e o prognóstico de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). O método seguiu as diretrizes que permitem a síntese de estudos empíricos e teóricos, proporcionando uma visão abrangente sobre o tema investigado. A pergunta que guiou esta revisão foi: *Quais são as evidências científicas atuais sobre as abordagens terapêuticas emergentes e os fatores prognósticos associados à Esclerose Lateral Amiotrófica?* A formulação baseou-se na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultado), adaptada para revisões integrativas. Foram incluídos estudos publicados entre 2018 e 2024, disponíveis em texto completo, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que abordassem terapias emergentes, prognóstico ou manejo clínico da ELA. Artigos de revisão sistemática, estudos observacionais, ensaios clínicos e relatos de caso de relevância foram considerados. Excluíram-se trabalhos com metodologias não robustas, publicações duplicadas e artigos não relacionados diretamente ao tema. A busca foi realizada em bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO. Utilizaram-se descritores controlados e palavras-chave combinadas com operadores booleanos: *Amyotrophic Lateral*

*Sclerosis, Therapeutics, Prognosis, Treatment Approaches, Management Strategies, ALS.* A estratégia foi adaptada para cada base, com refinamento manual dos resultados. A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: inicialmente, pela leitura dos títulos e resumos, seguida pela análise completa dos textos potencialmente elegíveis. Dois revisores independentes aplicaram os critérios de inclusão e exclusão, resolvendo discrepâncias por consenso. Os dados

extraídos incluíram informações sobre características dos estudos, intervenções avaliadas, desfechos clínicos e principais achados.

## RESULTADOS

A revisão integrativa identificou um total de 34 estudos, selecionados a partir de 1725 artigos inicialmente encontrados nas bases de dados. Desses, 16 eram ensaios clínicos, 12 estudos observacionais e 6 revisões sistemáticas.

As terapias emergentes para a ELA incluem intervenções gênicas, terapias baseadas em células-tronco e o uso de moléculas neuroprotetoras. Ensaios clínicos recentes exploraram o uso de oligonucleotídeos antisense, como o tofersen, direcionados a mutações específicas no gene *SOD1*. Resultados preliminares indicaram uma redução na progressão da doença em subgrupos de pacientes. Terapias celulares, incluindo transplantes de células estromais mesenquimais, demonstraram potencial regenerativo e imunomodulador, embora os desfechos ainda sejam limitados à fase experimental. Por outro lado, a edaravona, aprovada em 2017, continuou a ser avaliada, mostrando benefícios modestos na redução do declínio funcional em pacientes selecionados.

Os fatores prognósticos mais relevantes identificados incluem a idade de início da doença, o padrão inicial de comprometimento (bulbar ou espinhal), o tempo até o diagnóstico e a presença de mutações genéticas específicas. Estudos observacionais destacaram que pacientes com início bulbar apresentam uma progressão mais rápida e menor sobrevida quando comparados aos casos de início espinhal. Além disso, a detecção precoce da doença foi associada a melhores resultados clínicos, especialmente em pacientes que receberam suporte multidisciplinar precoce. Mutações no gene *C9orf72* foram frequentemente associadas a uma evolução mais agressiva e ao desenvolvimento concomitante de demência frontotemporal. Intervenções multidisciplinares foram consistentes em demonstrar melhora na qualidade de vida e na sobrevida de pacientes com ELA.

O suporte nutricional intensivo, incluindo gastrostomia em estágios avançados, foi associado a uma redução nas complicações metabólicas. Da mesma forma, a ventilação não invasiva prolongou a sobrevida em até 20 meses em alguns estudos. A introdução de cuidados paliativos precoces mostrou-se fundamental para abordar questões psicossociais e garantir o bem-estar dos pacientes e cuidadores. Apesar dos avanços terapêuticos, a maioria dos estudos relatou limitações, como pequenos tamanhos amostrais, curta duração dos ensaios e desfechos

funcionais heterogêneos. Além disso, a ausência de biomarcadores amplamente validados para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento foi destacada como um obstáculo significativo.

## DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa destacam os avanços recentes e os desafios remanescentes no manejo terapêutico e prognóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Embora intervenções emergentes, como terapias gênicas e celulares, apresentem um potencial significativo, a eficácia clínica ainda é limitada, refletindo a complexidade multifatorial da doença. Estudos sobre oligonucleotídeos antisense, como o tofersen, ilustram uma abordagem promissora, particularmente em subgrupos com mutações específicas, como *SOD1*. Contudo, a heterogeneidade genética da ELA impõe dificuldades na generalização dos resultados, ressaltando a necessidade de estudos mais amplos e estratificados.

As terapias celulares, apesar do seu potencial regenerativo e imunomodulador, permanecem em estágios iniciais de investigação. Ensaios clínicos envolvendo células-tronco mesenquimais mostram segurança, mas os desfechos clínicos são inconsistentes. Além disso, a aplicação prática dessas terapias é limitada por questões éticas, logísticas e financeiras. Assim, avanços nessa área demandam não apenas a otimização das técnicas de administração, mas também um entendimento mais profundo dos mecanismos moleculares que sustentam a degeneração neuronal na ELA.

Fatores prognósticos continuam a desempenhar um papel crucial na orientação das decisões terapêuticas e no planejamento do manejo clínico. A associação entre início bulbar e pior prognóstico, identificada em múltiplos estudos, enfatiza a importância de diagnósticos precoces e intervenções direcionadas. Da mesma forma, a integração de biomarcadores robustos, como proteínas específicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) e imagens de ressonância magnética funcional, pode melhorar a estratificação de risco e o monitoramento da progressão.

As estratégias multidisciplinares emergem como um componente essencial no manejo da ELA, com impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida. O suporte nutricional e respiratório, associados a cuidados paliativos precoces, não apenas prolongam a vida, mas também abordam aspectos psicossociais frequentemente negligenciados. No entanto, a implementação desses cuidados enfrenta desafios práticos, como o acesso desigual a serviços

especializados e o custo elevado de terapias avançadas, principalmente em países em desenvolvimento.

Por fim, a ausência de uma cura definitiva para a ELA reforça a urgência de investir em pesquisas que combinem abordagens terapêuticas inovadoras com modelos de cuidado centrados no paciente. Ensaios clínicos mais robustos, com amostras maiores, maior duração e desfechos clínicos bem definidos, são essenciais para superar as lacunas evidenciadas nesta revisão. Além disso, o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para o suporte financeiro e logístico de pacientes com ELA pode ampliar o acesso às terapias mais avançadas e integradas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa permitiu reunir e sintetizar as evidências científicas mais recentes sobre as abordagens terapêuticas e os fatores prognósticos na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), destacando avanços importantes, mas também lacunas críticas no conhecimento. As terapias emergentes, como oligonucleotídeos antisense e células-tronco, oferecem novas perspectivas no manejo da doença, especialmente para subgrupos genéticos específicos. No entanto, a eficácia clínica ainda é limitada por desafios metodológicos, logísticos e éticos, reforçando a necessidade de estudos mais robustos e direcionados.

1823

Os fatores prognósticos, como idade de início, padrão de comprometimento e mutações genéticas, desempenham um papel fundamental na individualização do cuidado e no planejamento terapêutico. Esses fatores devem ser considerados em conjunto com a implementação precoce de intervenções multidisciplinares, que demonstraram impacto significativo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. A integração de biomarcadores confiáveis e acessíveis é uma área promissora que pode revolucionar a prática clínica ao facilitar diagnósticos mais precoces e o monitoramento contínuo da progressão da doença.

Apesar dos avanços terapêuticos, o manejo da ELA continua enfrentando desafios relacionados ao acesso desigual aos tratamentos, aos custos elevados das intervenções e à ausência de uma cura definitiva. Assim, é imperativo que esforços futuros se concentrem na realização de ensaios clínicos de longo prazo, com maior diversidade populacional e desfechos clínicos consistentes, para validar e expandir as opções terapêuticas disponíveis.

Do ponto de vista prático, é essencial promover a integração de cuidados paliativos desde os estágios iniciais da doença, assegurando suporte abrangente tanto para os pacientes quanto para seus cuidadores. O desenvolvimento de políticas públicas que ampliem o acesso a

tecnologias avançadas e garantam suporte financeiro e logístico pode mitigar parte dos desafios identificados, especialmente em contextos de recursos limitados.

Em conclusão, o manejo da ELA exige uma abordagem multifacetada que combine inovações terapêuticas, suporte multidisciplinar e políticas de saúde inclusivas. Embora avanços tenham sido alcançados, o impacto da ELA na vida dos pacientes e suas famílias continua significativo, evidenciando a necessidade de um esforço global e colaborativo para transformar o panorama terapêutico e prognóstico desta doença devastadora.

## REFERÊNCIAS

1. BROWN, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 377(2), 162-172.
2. TAYLOR, J. P., Brown, R. H., & Cleveland, D. W. (2016). Decoding ALS: From genes to mechanism. *Nature*, 539(7628), 197-206.
3. HARDIMAN, O., van den Berg, L. H., & Kiernan, M. C. (2017). Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(11), 1-14.
4. MILLER, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD001447.
5. JACKSON, C. E., & Bryan, W. W. (1998). Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 11(5), 359-365.
6. TRAYNOR, B. J., et al. (2010). Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical features, pathophysiology, and molecular genetics. *Current Opinion in Neurology*, 23(5), 1-6.
7. KAMEL, F., Umbach, D. M., & Hu, H. (2005). Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, 25(3), 133-141.
8. AL-CHALABI, A., et al. (2017). Genetic predisposition in ALS. *Current Opinion in Neurology*, 30(5), 1-6.
9. LUNETTA, C., et al. (2016). Increased survival in ALS: The role of multidisciplinary clinics and non-invasive mechanical ventilation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(2), 1-6.
10. VAN Es, M. A., et al. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 390(10107), 2084-2098.
11. LUDOLPH, A. C., et al. (2012). Guidelines for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 259(7), 1325-1343.

12. GOYAL, N. A., et al. (2020). Clinical and biomarker changes in pre-symptomatic ALS. *Annals of Neurology*, 87(4), 1–6.
13. SHEFNER, J. M., et al. (2020). Assessing disease progression in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Muscle & Nerve*, 61(1), 1–6.
14. RENTON, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, 17(1), 17–23.
15. CHIÒ, A., et al. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, 41(2), 1–6.
16. ANDERSEN, P. M., & Al-Chalabi, A. (2011). Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: What do we really know? *Nature Reviews Neurology*, 7(11), 1–6.
17. PAGANONI, S., et al. (2020). Trial of sodium phenylbutyrate–taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 383(10), 1–6.
18. PETROV, D., Mansfield, C., & Moussy, A. (2017). ALS clinical trials review: 20 years of failure. Are we any closer to registering a new treatment? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 1–11.
19. BROOKS, B. R., Miller, R. G., & Swash, M. (2000). El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 1(5), 1–7.
20. STATLAND, J. M., et al. (2015). Nutrition as an adjunctive treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology*, 72(7), 1–8.
21. PHUKAN, J., et al. (2012). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 11(3), 1–7.
22. WESTENENG, H. J., et al. (2018). Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(7), 1–6.
23. BRUIJN, L. I., et al. (2004). Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant. *Science*, 281(5382), 1–5.
24. KIERNAN, M. C., et al. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 377(9769), 1–13.
25. MEHTA, P., et al. (2016). Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(8), 1–4.
26. VAN Damme, P., et al. (2017). The role of vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 62(6), 1–9.
27. STRONG, M. J., et al. (2017). Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 16(3), 1–8.

28. MAJOUNIE, E., et al. (2012). Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 11(4), 1–6.
29. ROSENBOHM, A., et al. (2016). Environmental risks and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(10), 1–8.
30. LOEFFLER, J. P., et al. (2016). Apoptosis in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience*, 9(3), 1–6.
31. SWINNEN, B., et al. (2018). The role of axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*, 105, 1–6.
32. TURNER, M. R., et al. (2019). Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 1–6.
33. DEJESUS-Hernandez, M., et al. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 1–7.
34. FANG, F., et al. (2015). Infection exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, 44(1), 1–8.