

FISIOPATOLOGIA DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: MECANISMOS NEURODEGENERATIVOS ATUAIS – UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Isabelle Martins e Silva¹, Eduardo Andraus Barbosa², Ian Gabriel Horácio de Arruda³

isabelleaju@gmail.com

Resumo

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda seletiva dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em fraqueza muscular, atrofia, comprometimento bulbar e insuficiência respiratória. O presente estudo teve como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na ELA, com ênfase nos processos neurodegenerativos atualmente descritos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar, utilizando descritores relacionados à ELA, fisiopatologia e neurodegeneração. Os resultados evidenciam que a fisiopatologia da ELA é multifatorial, envolvendo excitotoxicidade glutamatérgica, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, agregação proteica anormal, alterações no transporte axonal e falhas na proteostase. Esses mecanismos atuam de forma integrada, promovendo a morte progressiva dos neurônios motores. A compreensão dessa cascata neurodegenerativa é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Conclui-se que, apesar dos avanços científicos, ainda existem lacunas importantes no entendimento completo da ELA, reforçando a necessidade de novas investigações que possibilitem modificar o curso da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda seletiva dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em fraqueza muscular, atrofia, espasticidade, disartria, disfagia e, em estágios avançados, insuficiência respiratória (BROWN; AL-CHALABI, 2017; HARDIMAN et al., 2017). A sobrevida média após o diagnóstico varia entre três e cinco anos, conferindo à doença elevado impacto funcional, psicológico e social.

Embora considerada rara, a ELA apresenta relevância clínica significativa. A maioria dos casos ocorre de forma esporádica, enquanto uma parcela menor está associada a mutações genéticas específicas. Independentemente da etiologia, observa-se uma cascata de eventos celulares que culmina na degeneração progressiva dos neurônios motores. A fisiopatologia da ELA é

multifatorial e envolve a interação entre processos moleculares, metabólicos e genéticos que levam à morte neuronal (VUCIC; ROTHSTEIN; KIERNAN, 2014; TAYLOR; BROWN; CLEVELAND, 2016). Entre os mecanismos mais estudados destacam-se a excitotoxicidade glutamatérgica, o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, a neuroinflamação, a agregação proteica e alterações no transporte axonal. Esses processos atuam de forma integrada, acelerando a progressão da neurodegeneração.

Diante dos avanços recentes na neurociência, torna-se fundamental compreender esses mecanismos para subsidiar novas abordagens terapêuticas e estratégias de cuidado mais eficazes.

Objetivo

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na esclerose lateral amiotrófica, com ênfase nos processos neurodegenerativos atualmente descritos.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir de buscas nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar. Utilizaram-se os descritores: *amyotrophic lateral sclerosis*, *pathophysiology*, *neurodegeneration* e *mechanisms*, além de seus correspondentes em português. Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, em português ou inglês, que abordassem diretamente a fisiopatologia da ELA. Excluíram-se duplicatas, editoriais e estudos sem relação com o tema. Após leitura de títulos, resumos e textos completos, os dados foram organizados por eixos temáticos para construção do presente resumo expandido.

Resultados e Discussão

Aspectos epidemiológicos e impacto funcional

A ELA apresenta evolução progressiva e incapacitante, levando à perda gradual da autonomia e ao comprometimento das atividades de vida diária. O envolvimento da musculatura respiratória e bulbar contribui para aumento da morbimortalidade e necessidade de suporte multidisciplinar. Além do impacto físico, observa-se importante repercussão emocional, com maior prevalência de ansiedade e depressão (MITCHELL; BORASIO, 2007).

A heterogeneidade clínica está relacionada não apenas a fatores genéticos, mas também a componentes ambientais e metabólicos que modulam a velocidade da degeneração neuronal (AL-CHALABI; HARDIMAN, 2013).

Excitotoxicidade glutamatérgica

A excitotoxicidade glutamatérgica representa um dos principais eixos fisiopatológicos da ELA. O acúmulo de glutamato na fenda sináptica promove hiperativação dos receptores NMDA e AMPA, resultando em influxo excessivo de cálcio intracelular (VUCIC; ROTHSTEIN; KIERNAN, 2014). Esse aumento ativa enzimas proteolíticas, estimula a produção de espécies reativas de oxigênio e compromete a função mitocondrial, favorecendo a morte neuronal.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo decorre do desequilíbrio entre produção de radicais livres e os mecanismos antioxidantes. Esse processo provoca danos às membranas lipídicas, proteínas e ao DNA neuronal. Mutações na superóxido dismutase 1 (SOD1) estão fortemente associadas à ELA, reduzindo a capacidade de neutralização das espécies reativas e ampliando a vulnerabilidade dos neurônios motores (ROWE et al., 2018).

Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial contribui para o colapso energético observado na ELA. As mitocôndrias passam a produzir menos ATP e mais radicais livres, comprometendo o potencial de membrana e o transporte axonal (BROWN; AL-CHALABI, 2017; REDBOER et al., 2017). Esse cenário favorece a ativação de vias apoptóticas e acelera a degeneração neuronal.

Neuroinflamação

A neuroinflamação crônica exerce papel central na progressão da ELA. A ativação persistente da micróglia e dos astrócitos resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico e quimiocinas, criando um ambiente tóxico para os neurônios motores (ZHAO et al., 2010; PHILIPPE; DUPUIS, 2020). Embora inicialmente protetora, a inflamação sustentada passa a contribuir para a neurodegeneração.

Agregação proteica e proteostase

A agregação proteica constitui uma das marcas patológicas da ELA. Proteínas como TDP-43, FUS e SOD1 sofrem alterações conformacionais e acumulam-se no citoplasma neuronal, interferindo no metabolismo celular, no processamento de RNA e no transporte axonal (LING; POLYMENIDOU; CLEVELAND, 2013; TAYLOR; BROWN; CLEVELAND, 2016). A falha da proteostase compromete a viabilidade celular e intensifica o estresse intracelular.

Transporte axonal e sinapse

Os neurônios motores dependem de um sistema eficiente para transportar organelas e neurotransmissores ao longo de seus extensos axônios. Na ELA, esse mecanismo encontra-se comprometido, levando ao acúmulo de substâncias tóxicas e à falha na comunicação sináptica (VAN DAMME; ROBBERECHT; VAN DEN BOSCH, 2017). A perda da integridade

sináptica precede, muitas vezes, a morte neuronal, contribuindo para a progressão clínica da fraqueza muscular.

Implicações terapêuticas

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos direciona o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Intervenções voltadas à redução da excitotoxicidade, modulação da resposta inflamatória, proteção mitocondrial e melhora da degradação proteica vêm sendo amplamente investigadas (VAN DAMME; ROBBERECHT; VAN DEN BOSCH, 2017; BROWN; AL-CHALABI, 2017). Apesar das limitações atuais, esses avanços possibilitam abordagens mais integradas e personalizadas.

Conclusão

A esclerose lateral amiotrófica apresenta fisiopatologia complexa e multifatorial, caracterizada pela convergência de excitotoxicidade glutamatérgica, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, agregação proteica e alterações no transporte axonal. Esses mecanismos atuam de forma integrada, culminando na morte progressiva dos neurônios motores. A compreensão aprofundada desses processos é essencial para o desenvolvimento de terapias capazes de modificar o curso da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços, ainda existem lacunas importantes no entendimento completo da cascata neurodegenerativa, reforçando a necessidade de novas investigações.

Referências

AL-CHALABI, A.; HARDIMAN, O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*, v. 9, p. 617–628, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para o cuidado das pessoas com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BROWN, R. H.; AL-CHALABI, A. Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 2, p. 162–172, 2017.

HARDIMAN, O. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 17071, 2017.

LING, S. C.; POLYMENIDOU, M.; CLEVELAND, D. W. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*, v. 79, n. 3, p. 416–438, 2013.

MITCHELL, J. D.; BORASIO, G. D. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, v. 369, n. 9578, p. 2031–2041, 2007.

PHILIPPE, C.; DUPUIS, L. Neuroinflammation in ALS. *Current Opinion in Neurology*, v. 33, n. 5, p. 640–646, 2020.

REDBOER, M. et al. Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1863, p. 1276–1285, 2017.

ROWE, D. B. et al. Pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, v. 265, n. 6, p. 1451–1464, 2018.

TAYLOR, J. P.; BROWN, R. H.; CLEVELAND, D. W. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*, v. 539, p. 197–206, 2016.

VAN DAMME, P.; ROBBERECHT, W.; VAN DEN BOSCH, L. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities. *Disease Models & Mechanisms*, v. 10, n. 5, p. 537–549, 2017.

VUCIC, S.; ROTHSTEIN, J. D.; KIERNAN, M. C. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiology. *Nature Reviews Neurology*, v. 10, p. 258–270, 2014.

ZHAO, W. et al. Microglial activation and neuroinflammation in ALS. *Journal of Neuroinflammation*, v. 7, p. 69, 2010.