

XIX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE ELA/DNM

Inglaterra

***31 de outubro a
05 de novembro
de 2008***



Ficha Catalográfica:

Abrahão Augusto Juvinião Quadros, Acary Souza Bulle Oliveira, Agnes Lume Nishimura, Cecília Helena de Moura Campos, Celiana Figueiredo Viana, Élica Fernandes, Eneida Souza Bulle Oliveira, Francisco Tellechea Rotta, Mamede Carvalho, Marcela Gontijo, Marco Antonio Troccoli Chieia, Miguel Mitne Neto, Patricia Stanich, Roberto Dias Batista Pereira, Silvia Tortorella, Tatiana Mesquita e Silva

Livreto informativo do XIX Simpósio Internacional de ELA/DNM
31 de outubro a 04 de novembro de 2008 – Birmingham/Inglaterra
ABrELA – Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica – 56 pags

Informative Booklet of 19th International Symposium on ALS/MND
October 31 to November 05/2008 – Birmingham/United Kingdom



O RESUMO DO XIX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE ELA/DNM É UMA REALIZAÇÃO DA:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

MEMBRO DA INTERNATIONAL ALLIANCE ASSOCIATIONS OF ALS

ABrELA no Brasil:

ABrELA – Associação Brasileira de ELA – São Paulo/SP

ARELA/RS – Associação Regional de ELA do Rio Grande do Sul

ARELA/MG – Associação Regional de ELA de Minas Gerais

Missão da ABrELA:

Oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes com esclerose lateral amiotrófica por meio de orientação, informação e assistência social aos pacientes e familiares e divulgação de informações sobre o diagnóstico e tratamento desta doença para a sociedade e profissionais de saúde.

Visão:

Ser referência nacional para informações referentes a diagnóstico, tratamento e otimização da sobrevida aliada a qualidade de vida de pacientes com esclerose lateral amiotrófica.



XIX INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ALS/MND

31 de outubro a 05 de novembro de 2008

Birmingham – Inglaterra

Abrahão Augusto Juviniiano Quadros – Presidente da ABrELA

Agnes Lume Nishimura – Bióloga do Instituto do Genoma Humano da USP

Cecília Helena de Moura Campos – Assistente Social da ABrELA

Élica Fernandes – Gerente Administrativa e Social da ABrELA

Francisco Tellechea Rotta – Diretor Científico da ARELA/RS e representante da ABrELA
como membro diretor da International Alliance Associations of ALS

Mamede de Carvalho – Departamento de Neurologia do Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Marcela Gontijo – Vice-Presidente do Instituto Paulo Gontijo

Marco Antonio Troccoli Chiaia – Responsável pelo ambulatório de ELA da Unifesp/EPM

Contribuições:

Acary Souza Bulle Oliveira – Presidente Fundador da ABrELA e Presidente do Conselho Deliberativo da ABrELA

Celiana Figueiredo Viana – Fisioterapeuta especializada em fisiologia do exercício e membro da ABrELA

Eneida Souza Bulle Oliveira – Voluntária da ABrELA

Miguel Mitne Neto – Vice-Presidente da ABrELA e pesquisador do Instituto do Genoma Humano da USP

Patricia Stanich – Responsável pelo ambulatório de nutrição de ELA da UNIFESP/EPM

Roberto Dias Batista Pereira – Diretor Científico da ABrELA

Silvia Tortorella – Diretora do Instituto Paulo Gontijo

Tatiana Mesquita e Silva – Diretora Secretária da ABrELA

Índice

- 07** **APRESENTAÇÃO**
- 07** **INTRODUÇÃO**
- 08** **XVI REUNIÃO DA ALIANÇA INTERNACIONAL DAS ASSOCIAÇÕES DE ELA/DNM**
- 09** **LANÇAMENTO DO PRÊMIO INTERNACIONAL IPG**
- 10** **FÓRUM DOS PROFISSIONAIS ALIADOS**
- 11** **XIX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE ELA/DNM**
- 11** **EPIDEMIOLOGIA**
 - Incidência e prevalência
 - História natural e prognóstico
 - Características clínicas
- 13** **BIOLOGIA CELULAR E PATOLOGIA**
 - Barreira hematoencefálica e sua associação com doenças neurodegenerativas
 - Angiogenina
 - Ácido retinoico
 - Mitocôndrias
 - Expressão do processo biológico em componentes medulares de animais transgênicos
 - Expressão gênica no exercício físico
 - Transporte axonal: VAP-B e ESPARTINA VAP-B
 - Espastina
- 18** **ELA E ETIOPATOGÊNESE**
 - TDP-43, BMAA e SOD1
 - TDP-43
 - Patogêneses da SOD1
 - Cianobactéria/BMAA
- 22** **MODELO ANIMAL**
 - O uso de animais transgênicos
 - Animais transgênicos SOD1 vs. outros genes SOD1 e SMN1
 - SOD1 e Gars
 - SOD1 e HSJ1
 - Componente capaz de alterar a progressão da doença em animais transgênicos
 - Outros modelos *in vivo* - VAP-B em moscas
 - SOD1 em cães
- 24** **CÉLULAS NÃO-NEURAIS**
 - Células do bulbo olfatório
 - Células da glia
 - Terapia com células-tronco

26	GENÉTICA Genética da ELA
27	ASPECTOS COMPORTAMENTAIS E PSICOLÓGICOS ELA e a cognição Percepção da imagem corporal
29	ELA E QUALIDADE DE VIDA
29	COMUNICAÇÃO NA ELA
30	EXAMES Exames complementares
30	TRATAMENTO CLÍNICO Tratamento sintomático Tratamento modificador da doença
31	TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR Avaliação do processo diagnóstico e cuidado neurológico Avaliação da funcionalidade na fase tardia da ELA Tratamento nutricional e tratamento respiratório
32	NUTRIÇÃO Nutrição atendimento interdisciplinar Laparoscopia - PEG e correção de hérnia de hiato PEG na ELA Nutrição vs. VNI Ingestão alimentar Tratamento respiratório Teste respiratório preditivo Interrupção eletiva da VNI e VMI Uso de marcapasso diafragmático
37	SISTEMA DE SAÚDE E ASSISTENCIA SOCIAL Reino Unido e Brasil Conclusão
39	SURPRISE BOX Células-tronco
40	IMUNIZAÇÃO COMO TERAPIA Uma vacina para a ELA
41	CONCLUSÃO
42	REFERÊNCIAS

APRESENTAÇÃO

Birmingham localizada no centro-oeste, a 120 km de Londres, é a segunda maior cidade da Inglaterra com aproximadamente 1 milhão de habitantes (chegando a quase 4 milhões na região metropolitana), foi escolhida para sediar o XIX Simpósio Internacional de ELA/DNM.

Essa foi a segunda vez que esta região sediou tão importante encontro científico. Há 18 anos, a *Motor Neurone Disease Association of England, Wales and Northern Ireland* realizou o primeiro Simpósio Internacional de ELA/DNM, que ocorreu a 9 milhas (14,5 km) do seu centro, na cidade de Solihull, contando com apenas 40 delegados, mas com resultados indiscutíveis. O motivo dessa região ter sido escolhida para esses simpósios, talvez seja por estar situada no centro geográfico da Inglaterra, fato marcado por uma cruz de pedra na *Meriden Village Green*.

Birmingham foi o cerne da revolução industrial do país, e a sua riqueza foi construída a partir da multiplicidade de profissões geradas pela revolução. O crescimento da cidade levou a construção de uma enorme rede de canais, com mais quilômetros que os de Veneza.



Canais de Birmingham



Centro de Birmingham



Decorrente desta importância histórica para a região, o canal foi escolhido pelos organizadores como símbolo do simpósio. Grande parte do centro de Birmingham foi destruída durante a Segunda Guerra Mundial e a mistura do antigo com o moderno é uma característica marcante da cidade. Muitos edifícios antigos foram restaurados e boa parte do centro da cidade está agora destinada somente para a circulação de pedestres.

INTRODUÇÃO

O XIX Simpósio Internacional de Esclerose Lateral Amiotrófica/Doença do Neurônio Motor e XVI Reunião da Aliança Internacional das Associações de ELA/DNM foi realizado em Birmingham, Inglaterra entre 31 de outubro e 5 de novembro de 2008. Mais de 860 delegados, líderes internacionais de pesquisa e Profissionais da Saúde e Assistência Social de mais de 30 nacionalidades estavam reunidos para apresentar e debater as principais inovações em seus respectivos campos. O Simpósio é o maior fórum mundial da ELA/MND. Este ano 375 resumos enviados pelos delegados foram usados para compilar o Programa do Simpósio e 260 pôsteres foram apresentados, dos quais 04 foram contribuições do Brasil.

A abertura oficial foi feita pelo Ministro da Ciência e Inovação do Reino Unido, Lord Drayson, que se disse admirado pelo excelente trabalho realizado pela Associação de Doença do Neurônio Motor e pelo apoio dado pelas associações aos pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. Durante o seu discurso disse: “Estes são tempos extre-

mamente promissores para os cientistas, que estão trabalhando com a ELA/DNM” e afirmou o compromisso do governo inglês com relação às pesquisas sobre Esclerose Lateral Amiotrófica, com um orçamento de 15 milhões de Libras (aproximadamente R\$ 50 milhões).

O evento de Birmingham foi dividido em três grandes reuniões, a primeira - a Aliança Internacional das Associações de ELA/DNM, a segunda - o fórum dos Profissionais Aliados, e a última – o Simpósio Internacional. A maioria das apresentações foi realizada em sessões paralelas focadas na compreensão das causas e mecanismos da degeneração do neurônio motor nas sessões biomédicas, assim como as últimas notícias sobre as novas pesquisas clínicas e tratamento da doença do neurônio motor.

Tivemos a maior delegação brasileira até o momento a participar do Simpósio, sendo oito delegados representando a ABrELA, Instituto Paulo Gontijo e UNIFESP/EPM, o que proporcionou uma melhor cobertura das atividades, permitindo apresentar um resumo mais abrangente das atividades realizadas entre os dias 31 de outubro e 05 de novembro de 2008, em Birmingham. O resumo de todos os trabalhos apresentados no simpósio pode ser acessado pela internet no site (em inglês): http://www.mndassociation.org/research/for_researchers/international_symposium/19th_international_symposium/abstract_book.html.

XVI REUNIÃO DA ALIANÇA INTERNACIONAL DAS ASSOCIAÇÕES DE ELA/DNM

Criada em 1992 a Aliança Internacional, reúne as diferentes Associações que lidam com a esclerose lateral amiotrófica ao redor do mundo. A ABrELA ingressou nesta Aliança em 2006, no Congresso realizado em Yokohama no Japão.

A Reunião da Aliança Internacional realizada nos dias 31 de outubro a 01 de novembro de 2008 contou com 63 delegados de 44 Associações. A primeira atividade foi a Assembleia Geral que incluiu a eleição de três novos membros para Diretoria da Aliança. Essa é composta por um presidente, nove membros representando diferentes Associações e um representante da *Motor*

Neurone Disease Association of England, Wales and Northern Ireland.

A cada ano, três dos nove representantes são escolhidos para mandatos de três anos e esse ano o representante da ABrELA na Aliança Internacional, Dr. Francisco Tellechea Rotta, teve a honra de ser eleito. Essa participação na Diretoria proporcionará uma maior influência nas decisões da Aliança, inclusive no que se refere à concessão de bolsas e financiamento de projetos. Foi registrada também a filiação da *Muscular Dystrophy Association* (MDA) na Aliança. A MDA é a mais antiga Associação americana que lida com ELA, mas que até o momento ainda não participava como membro da Aliança Internacional.

A parceria entre a ABrELA e a *ALS Hope Foundation* foi apresentada pela Ft Sara Feldman – *Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, 19107, United States*, a qual relatou as atividades da Terapeuta Ocupacional Adriana Klein em sua estada na Filadélfia, financiada pelo fundo de parcerias da Aliança Internacional e pelo Instituto Paulo Gontijo. Sara ressaltou a troca de experiências com relação à tecnologia assistiva, órteses e adaptações e o trabalho de tradução do software brasileiro MIBRELA para o inglês.

Outras parcerias desenvolvidas nesse ano e relatadas na reunião envolveram a *ALS Hope Foundation* e a Associação Islandesa de ELA no compartilhamento de um banco de dados para pacientes com ELA; a visita de duas enfermeiras da Associação Inglesa para o treinamento em *home care* de enfermeiras na Turquia, e entre a Faculdade Algonquin no Canadá e a Associação Sérvia de ELA na disponibilização de ventilação não invasiva por BiPAP. Essa última parceria demonstrou resultados objetivos, com um aumento de 7 meses na sobrevivência dos pacientes após a implementação do programa de ventilação não invasiva.

Diversas associações apresentaram suas atividades do último ano, sendo que as de Taiwan, Itália e Espanha mostraram seus centros de tratamento multidisciplinar com atendimento ambulatorial e de internação. Taiwan tem 603 pacientes com ELA, sendo que 277 estão registrados na Associação. Nos dois anos de funcionamento do cen-

tro taiwanês, 43 desses pacientes foram internados uma ou mais vezes, num total de 75 internações.

O centro italiano, chamado Nemo, atende pacientes com ELA (aproximadamente 60%) e outras doenças neuromusculares, funcionando em uma ala cedida gratuitamente por um hospital em Milão, tendo o atendimento financiado por fundos não governamentais. A Associação Espanhola apresentou sua sede com 300 m², compreendendo tanto sua área administrativa quanto de tratamento de reabilitação. Publicou, em cooperação com o Ministério da Saúde, um guia de atendimento ao paciente com ELA. Esse guia, com 150 páginas tem o objetivo de servir como uma referência compreensiva com protocolos de atendimento, para serem utilizados por neurologistas e clínicos gerais da comunidade.

Ações de divulgação e informação pública a respeito da doença também foram apresentadas. Foi mostrado um vídeo sobre o trabalho de Scott Lew, um diretor de cinema californiano com ELA. Enquanto Scott filmava a comédia *Bricford Shmeckler's Cool Ideas*, um documentário sobre o seu trabalho e vida com a doença (*Vivendo com Lew*), também era realizado. Em escala menor, foi apresentado um comercial para televisão produzido pela Associação Canadense e outro para cinema da Associação Inglesa. A Associação Australiana aproveitou um comercial produzido com o físico Stephen William Hawking, cedido pela Associação Israelense para divulgação nas televisões de seu país, com grande sucesso.

A Associação Australiana apresentou ainda uma série de brochuras orientando pais, escolas e profissionais sobre como abordar a doença com crianças que tenham um familiar afetado. Existem ainda folhetos diretamente direcionados a crianças de 8 a 12 anos e adolescentes, informando a respeito da doença e disponibilizando informações através de sites de informação e de relacionamento (como Orkut e Facebook).

Discutiu-se ainda a sugestão da Associação Israelense (IsrALS) que, no futuro, a Aliança Internacional tenha um papel mais direto no financiamento de pesquisas sobre ELA. Hoje esse financiamento é realizado somente pelos membros individualmente. A própria IsrALS arrecada

aproximadamente 1 milhão de dólares ao ano para o financiamento de pesquisas, o que assegura o trabalho de 20 grupos de pesquisa locais.

O fato de que uma Associação pequena e com apenas 4 anos de existência consegue tal façanha dá razão à frase de Margaret Mead citada pelo diretor da IsrALS: “Nunca duvide que um pequeno grupo de cidadãos conscienciosos e comprometidos consiga mudar o mundo. Na verdade são os únicos que algum dia conseguirão.”

LANÇAMENTO DO PRÊMIO INTERNACIONAL IPG

O Instituto Paulo Gontijo participou apresentando o Prêmio Paulo Gontijo em Medicina, agora aberto para inscrições internacionais. Esse prêmio, que representa o maior valor em dinheiro para um trabalho na área de neurologia no Brasil, foi concedido pela segunda vez em 2009, para trabalhos relacionados a causa e tratamento da ELA. Com o objetivo de incentivar mundialmente as pesquisas em medicina, o Instituto Paulo Gontijo (IPG) lançou o II Prêmio IPG, durante o XVI Encontro Anual da Aliança Internacional de Esclerose Lateral Amiotrófica/Doença do Neurônio Motor, em Birmingham (Inglaterra), no dia 30 de outubro. Trata-se do lançamento oficial do Prêmio PG em âmbito internacional.

O objetivo do Prêmio IPG, que acontece bienalmente, é incentivar e reconhecer os avanços das pesquisas e aspectos clínicos em relação a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). O prêmio IPG foi entregue no dia 20 de junho de 2009, no valor de R\$ 50 mil para o pesquisador belga Peter Carmeliet, diretor do departamento neurovascular da VIB - Centro de Pesquisas Vesalius da Universidade de Leuven.

O XVI Encontro Anual da Aliança Internacional de ELA/DNM, reúne Associações de 22 países que fazem parte da Associação Internacional de ELA, dividem experiências e dão evidências às iniciativas de luta contra com a ELA ao redor do mundo. O IPG é um dos destaques, pois há três anos a entidade incentiva os estudos da ELA e está presente nessa reunião.

O IPG também acompanhou o Fórum dos Profissionais Aliados – composto pela Aliança Internacional e a As-

sociação de Doenças do Neurônio Motor – O objetivo do fórum é a troca da prática e experiência dos pesquisadores e profissionais de saúde no cuidado de pessoas com ELA/DNM.

Entre os dias 3 e 5 de novembro aconteceu o Simpósio Internacional de ELA/DNM, no qual grandes pesquisadores e experientes profissionais de saúde apresentaram inovações referentes a essas doenças. Além de marcar presença com o Prêmio PG, o Instituto divulga as novidades sobre novos estudos. O Instituto Paulo Gontijo com o objetivo de incentivar as pesquisas levou a pesquisadora Dra. Agnes Nishimura ao evento que fez um resumo das palestras que estão abaixo. Mais informações pelo site www.ipg.org.br e no site www.alsmndalliance.org/meetings.html.

FÓRUM DOS PROFISSIONAIS ALIADOS

O Fórum dos Profissionais Aliados realizado no dia 02 de novembro de 2008, reuniu profissionais de saúde de todo o mundo. É um encontro importante para os profissionais, como enfermeiros e terapeutas que não tinham o mesmo nível de contato com outros indivíduos que tratam pacientes com ELA, como os pesquisadores e os médicos fazem.

Esse Fórum, que permite a discussão de assuntos mais técnicos entre os membros da Aliança Internacional, apresentou diferentes soluções para comunicação aumentativa e tecnologia assistiva. Sara Feldman, da ALS



Grupo da ABrELA que participou do Simpósio Internacional de ELA em Birmingham.

Hope Foundation, mostrou os diferentes equipamentos que são oferecidos para testes no seu ambulatório de ELA. Assim os pacientes podem eleger aqueles com os quais melhor se adaptam. Interessante é que tecnologia nem sempre significa facilidades. Um trabalho da própria *ALS Hope Foundation* comparou a velocidade e facilidade de operação de um sistema de comunicação por mouse ocular com o uso de uma tabela de letras. Dos 6 pacientes testados, 4 foram capazes de escrever uma frase mais rapidamente com a tabela de letras do que com o mouse ocular.

Uma apresentação sobre cuidados paliativos ressaltou que, muitas vezes, ao discutir com os pacientes a progressão para o suporte ventilatório, os profissionais de saúde deixam de mencionar os pontos negativos do início da ventilação invasiva, especialmente a perspectiva de progressão do déficit motor que leva a um estado de “encarceramento”. Portanto, a decisão de aceitar ou não uma modalidade terapêutica deve ser o mais informada possível, incluindo as consequências em longo prazo.

O Dr. Ray Onders - *University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio, United States* - apresentou seu sistema de eletroestimulação diafragmática com marcapasso. Atualmente esse sistema está aprovado nos Estados Unidos, para implantação em pacientes com traumatismo medular cervical alto e na Europa também para Esclerose Lateral Amiotrófica. Mais de 150 pacientes já tiveram esse equipamento implantado, reduzindo a deterioração da capacidade respiratória.

A experiência do Dr. Onders é de que é possível manter a função respiratória, enquanto ainda houver algum grau de força muscular voluntária. Infelizmente, esse benefício parece estar limitado aos pacientes com envolvimento predominante do neurônio motor superior (NMS). A colocação desse marcapasso é feita por laparoscopia, e pode ser simultânea com a inserção de tubo de gastrostomia. A mortalidade em 30 dias dos pacientes que realizam os dois procedimentos em conjunto é menor do que da colocação isolada da PEG. Com relação à gastrostomia, um estudo holandês reforçou o risco da sua colocação tardia por via endoscópica. Esse procedimento deve ser realizado enquanto a capacidade respiratória ainda está

adequada, preferentemente com uma capacidade vital forçada acima de 50% do previsto para o paciente.

XIX SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE ELA/DNM

EPIDEMIOLOGIA

Incidência e prevalência

A incidência da Esclerose Lateral Amiotrófica, conforme reavaliada recentemente pelo grupo europeu denominado de EURALS, é de 2,16 casos por 100.000 habitantes, sendo maior no sexo masculino (2,4/100.000) do que no sexo oposto (1,9/100.000). A idade mais frequente de início nas mulheres é de 75-79 anos e nos homens no intervalo de 70-74 anos.

O estudo da região noroeste da Itália (Piemonte e Valle 'd'Aosta) realizado pelo Dr. Chió e colaboradores – *ALS Center, University of Torino, Italy*, avaliou uma população de 4.332.842 habitantes. Em 10 anos (1995 a 2004), em um total de 1.260 novos casos de ELA foram detectados 687 homens e 573 mulheres. A média de idade de início foi de 64,9 anos ($\pm 11,2$) (homens 64,6 ($\pm 10,1$); as mulheres, 65,4 ($\pm 10,7$). O estudo revelou uma incidência de 2,9/100.000 e uma prevalência de 7,4/100.000. Não se observou um aumento de incidência nos últimos cinco anos. A média de duração da doença antes do diagnóstico de 10,4 meses ($\pm 10,1$), com uma redução significativa durante os últimos 5 anos.

No estudo de Atsuta e colaboradores – *Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya*, 12.758 pacientes japoneses com ELA foram estudados no período de 1974 a 2005. A média de idade de início foi de 65,3 anos ($\pm 10,7$), a proporção homem:mulher foi de 1,43:1. O percentual de pacientes com uso de PEG foi de 28,7%, com uso de sonda nasogástrica foi de 7,8% e com traqueostomia foi de 29,3%.

Os pacientes mais velhos no início da doença necessitaram mais cedo da traqueostomia. Pacientes traqueostomizados por longo tempo apresentaram oftalmoplegia. Concluíram que a idade de início influencia grandemente a frequência dos sintomas iniciais: os pacientes mais ve-

lhos apresentaram maior fraqueza cervical, falência respiratória e sintomas bulbares (disartria e disfagia).

Os pacientes mais novos apresentaram maior fraqueza nos membros superiores e inferiores. Esses elementos confirmam um artigo recente que avalia doentes que iniciam a doença entre os 20-40 anos, nos quais o fenótipo mais frequente (60%) é caracterizado por perda de força e atrofia dos membros superiores associada à marcada espasticidade dos membros inferiores, quadro apenas apresentado em 17% dos doentes mais velhos. A sobrevida média na população jovem estudada foi de 74 meses e a proporção homem:mulher foi de 5,8:1.

História natural e prognóstico

Estudo de Wijesekera *et al.* – *Kings College London, United Kingdom* - com 1.137 pacientes da Inglaterra e 432 da Austrália comparando a **história natural e prognóstico** entre a ELA de início espinal e bulbar, e as síndromes *flail arm* (FA) e *flail leg* (FL), mostrou que os pacientes com FA e FL têm sobrevida superior aos pacientes com ELA típica, de início espinal ($p < 0,001$), conforme as **tabelas 1 e 2**.

Média de sobrevida

País	Fenótipo	Média de sobrevida
Inglaterra	ELA de início espinal	34 meses (2 anos e 10 meses)
Inglaterra	ELA de início bulbar	27 meses (2 anos e 3 meses)
Inglaterra	Síndrome <i>flail arm</i> (FA)	61 meses (5 anos e 1 mês)
Inglaterra	Síndrome <i>flail leg</i> (FL)	69 meses (5 anos e 9 meses)
Austrália	ELA de início espinal	31 meses (2 anos e 7 meses)
Austrália	ELA de início bulbar	27 meses (2 anos e 3 meses)
Austrália	Síndrome <i>flail arm</i> (FA)	66 meses (5 anos e 6 meses)
Austrália	Síndrome <i>flail leg</i> (FL)	71 meses (5 anos e 11 meses)

Tabela 1

Os termos “*flail arm*” e “*flail leg*” descrevem subgrupos, variantes da ELA que apresentam sinais de comprometimento do neurônio motor inferior nos membros superiores “*arm*” e membros inferiores “*leg*”.

O fenótipo chamado *flail arm* afeta mais homens que mulheres, na proporção de 4:1, enquanto que a ELA de início

espinal ou bulbar a proporção foi de 1,5:1. O fenótipo *flail leg* afeta igualmente homens e mulheres na proporção de 1:1.

Taxa de sobrevida em 5 anos

País	Fenótipo	%
Inglaterra	ELA de início espinal	20
Inglaterra	ELA de início bulbar	9
Inglaterra	Síndrome <i>flail arm</i> (FA)	52
Inglaterra	Síndrome <i>flail leg</i> (FL)	64
Austrália	ELA de início espinal	19
Austrália	ELA de início bulbar	9
Austrália	Síndrome <i>flail arm</i> (FA)	52
Austrália	Síndrome <i>flail leg</i> (FL)	77

Tabela 2

A média do tempo para a introdução da ventilação não invasiva (VNI) para a ELA de início espinal foi de 22 meses, enquanto que para as síndromes FA foi de 51 meses e para FL foi de 52,5 meses ($p < 0,001$).

Kim, Mitsumoto e colaboradores – *Hallyum University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea*, compararam 91 pacientes com diagnóstico de atrofia muscular progressiva (AMP) com 871 pacientes com ELA. A AMP é caracterizada por ser uma doença com envolvimento puro do NMI, entretanto ainda não está claro se a AMP faz parte do processo da ELA ou se é uma doença distinta.

A AMP, mesmo excluindo aqueles com *flail arm* e *flail leg* afeta principalmente o sexo masculino (73,6%), enquanto na ELA o percentual é de 54,9%. A doença inicia mais tardiamente, a média de idade de início da AMP é de 63,4 anos, enquanto na ELA é de 59,9 anos. Os pacientes com AMP têm maior sobrevida (48,3 meses), enquanto os com ELA a sobrevida é de 36 meses. Vinte pacientes com AMP (22%) desenvolveram sinais de envolvimento de NMS durante a progressão da doença (acima de 68,7 meses).

Quando comparados os grupos de pacientes com AMP com e sem sinais de NMS, não houve diferença significativa quanto ao gênero, regiões envolvidas no início da

doença ou na época do diagnóstico, capacidade vital forçada (CVF), funcionalidade, nem tão pouco no tempo de sobrevida.

País	Idade de início (média)	Média de sobrevida em meses
AMP	63,4 anos	48,3
ELA	59,9 anos	36

Quanto ao uso de PEG e ventilação não invasiva (VNI):

	PEG - %	VNI - %
AMP com sinais de NMS	10	30
AMP sem sinais de NMS	15	60
ELA	14,5	29,8

Os pesquisadores concluíram que o paciente com AMP mesmo quando com comprometimento do NMS têm maior sobrevida que aquele com ELA. Que os cuidados e acompanhamento não diferem dos pacientes de ELA e que considerando o conhecimento atual da patologia, neuroimagem e experiência nos casos de ELA familiar com mutação da SOD, a AMP, parece ser uma ELA de progressão lenta, mais do que uma entidade distinta.

Características clínicas

Gordon *et al.* – *Columbia University, New York, United States*, apresentaram um estudo de seguimento de 4 anos sobre as **características clínicas que diferenciam a ELA** (presença de sinais de envolvimento de neurônio superior - NMS e inferior - NMI simultaneamente) **da Esclerose Lateral Primária – ELP** (presença de sinal de envolvimento apenas do NMS). Muitos pacientes que no início das manifestações clínicas apresentam sinais de envolvimento do NMS, podem no decorrer da doença apresentar sinais de envolvimento do NMI. Para definição do diagnóstico de ELP é necessário o acompanhamento por quatro anos, sem evidência de envolvimento do NMI no exame neurológico ou eletroneuromiográfico.

Muitas vezes em pacientes com espasticidade dos membros superiores e inferiores e disartria espástica é difícil

a distinção, ainda que a ELP tenha um curso mais lento. Algumas características discriminativas que favorecem o diagnóstico de ELA são: presença de sintomas de início bulbares e paresia de qualquer membro no início da doença, perda de peso na progressão da doença e rápida redução na escala de funcionalidade (ALS-FRS) ou na capacidade vital forçada (CVF). Quanto a ELP, é importante o seguimento por quatro anos para poder confirmar o diagnóstico. Outra distinção que deve ser feita é entre a ELP e a paresia espástica familiar. O início da doença nos MMSS ou na região bulbar, a progressão para a região bulbar e presença de significativa assimetria favorecem o diagnóstico de ELP.

Outro aspecto epidemiológico importante é a determinação dos possíveis preditores da sobrevida da doença. Um estudo com 450 pacientes com ELA, no Reino Unido, mostrou que o uso de Riluzol e a idade mais precoce no diagnóstico aumentam a sobrevida ($p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente).

Entre os fatores de risco da ELA se pode citar: sexo masculino, idade, exercício físico (há registro de maior incidência relacionada com a profissão militar em períodos de missão, e na atividade desportiva), tabagismo, menor consumo de frutas e vegetais e maior nível de testosterona livre e total em mulheres.

Quanto aos fatores de risco cardiovascular, clínicos e bioquímicos, observou-se que os mesmos não aumentam o risco de ELA, assim como as alterações do perfil lipídico não alteram a esperança de vida. Por outro lado há aparente relação entre traumatismo e o risco de ELA. Deve-se destacar que o exercício físico também está relacionado com o trauma, portanto, assim se pode explicar a associação de ELA.

BIOLOGIA CELULAR E PATOLOGIA

Barreira hematoencefálica e sua associação com doenças neurodegenerativas

About do *King's College London*, falou sobre a barreira hematoencefálica e sua relevância para a patogênese e terapia das doenças neurodegenerativas.

A barreira hematoencefálica é uma estrutura membrânica que atua principalmente para proteger o cérebro de substâncias químicas presentes no sangue, permitindo ao mesmo tempo a função metabólica normal do mesmo. É composta de células endoteliais, que são agrupadas unidas aos capilares cerebrais. Apresenta-se semi-permeável, ou seja, ela permite que algumas substâncias atravessem e outras não. Os capilares (vasos sanguíneos muito finos), ficam alinhados com células endoteliais.

O tecido endotelial tem pequenos espaços entre cada célula para que substâncias possam se mover de um lado para o outro, entrando e saindo dos capilares. Porém, no cérebro, as células endoteliais são posicionadas de uma maneira que apenas as menores substâncias possam entrar no Sistema Nervoso Central (SNC). Moléculas maiores como a glicose só podem entrar através de mecanismos especiais, específicos para cada molécula.

Evidências recentes têm demonstrado quebra da barreira hematoencefálica em algumas patologias neurodegenerativas, incluindo a ELA e doença de Alzheimer, além de contribuírem para o entendimento da cascata degenerativa propagadora da degeneração do motoneurônio do rato mutante G93A, através de marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano. Com relação a terapia, o desenvolvimento de micromoléculas que tenham o potencial de penetração no SNC deve ser necessidade fundamental para o funcionamento da terapia. Aproximadamente 10% das drogas de ação no SNC são micromoléculas.

Angiogenina

Recentemente (2004 a 2007) Matthew Greenway, Gallera C. e Wu D. publicaram trabalhos mostrando que alterações no gene da angiogenina humana (ANGh) poderia ser responsável pela ELA do tipo familiar e esporádica, em pacientes da Escócia/Irlanda, denominada de angiogenina humana – variante da ELA (ANGh-ELA variante).

A angiogenina foi inicialmente identificada como uma molécula envolvida na formação de vasos sanguíneos (angiogênese) e tem função parecida com o VEGF (*vascular endothelial growth factor* – fator de crescimento vascular endotelial), que atuaria como fator de proteção a ELA.

O grupo da Dra. Vasanta Subramanian – *Department of Biology and Biochemistry of Bath, United Kingdom*, por meio de estudos com células de camundongos verificou que a angiogenina é expressa nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário, principalmente nos neurônios motores, que são os mais atingidos na ELA. Além disso, essa proteína seria importante para o desenvolvimento e migração dos neuritos.

A angiogenina tem a capacidade de organizar as células endoteliais em estruturas parecidas com tubos, o que ajudaria na migração celular durante a vascularização dos tecidos. Além disso, essa proteína estaria também envolvida na proliferação de outras células com a ajuda de fatores neurotróficos como o VEGF.

Pouco se sabe sobre a função da angiogenina e sua participação na patologia da ELA. Futuros estudos devem ser realizados a fim de se entender mais sobre o envolvimento dessa proteína e a ELA. Entretanto, na cultura de células a ANGH-ELA mutante teve um efeito citotóxico nos neurônios motores levando a degeneração. A ANGH foi capaz de proteger o neurônio de hipóxia, mas as ANGH mutantes bloquearam essa atividade neuroprotetora.

Ainda estudando a angiogenina, Michael Van Es – *University Medical Center, Utrecht, Netherlands* – estudou 39 famílias holandesas com ELA e 275 indivíduos normais da população. Em uma família holandesa com 44 indivíduos, Van Es encontrou uma mutação (K17I) no gene da angiogenina em três pacientes com ELA, que não estava presente nos demais indivíduos da família nem nos 275 controles normais da população. Todos os pacientes dessa família tiveram uma rápida manifestação da doença.

Aparentemente essa mutação altera a função da proteína fazendo com que não exista a formação dos tubos endoteliais. Curiosamente um paciente de 72 anos foi diagnosticado com Doença de Parkinson cinco anos antes de desenvolver ELA. Recentemente demonstrou alterações de comportamento, desinibição sexual e foi diagnosticado com doença fronto-temporal (DFT). Não se sabe se esse paciente, com diagnóstico da doença fronto-temporal, apresenta alterações em outros genes como o TARDBP ou se existe alguma relação entre angiogenina e DFT.

A Dra. Subramanian concluiu sugerindo que a versão mutante da angiogenina foi realmente prejudicial para os neurônios em cultura. Isso implica que a mutação causa uma alteração na função que pode causar a ELA/DNM, em alguns casos.

Ácido retinoico

Investigadores da Universidade de Pittsburgh, USA, vêm estudando o papel do ácido retinoico em pacientes com ELA esporádico. Os retinoides são uma classe de compostos relacionados à vitamina A e um importante fator para o desenvolvimento neural, especificidade e plasticidade neuronal assim como reparar neurônios danificados. Dr. Robert Bowser e seu aluno Christi Kolarcik – *University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, United States* – tiveram como objetivo inicial identificar e explorar os efeitos funcionais de alterações na via dos retinoides na ELA e testar como esses componentes atuam nos neurônios motores.

Os autores obtiveram material *post-mortem* da coluna lombar de pacientes com ELA e por meio de imunistoquímica, imunoblot e microscopia confocal, verificaram a expressão e distribuição dos retinoides nas células. Além disso, estudaram modelos celulares para estudos funcionais.

Os autores observaram diferenças em três proteínas relacionadas com os retinoides: *cellular retinol binding protein* (CRBP) e *cellular retinoic acid binding proteins* (CRABP) I e II. Observaram que a expressão do CRBP estava aumentada nos neurônios motores da medula espinhal enquanto que a proteína CRABP-I estava diminuída e o CRABP-II estava concentrado no núcleo dos neurônios motores dos pacientes com ELA, já nos indivíduos controles a proteína exibiu um padrão citoplasmático difuso. Além disso, os autores estudaram a expressão e distribuição dos receptores de ácido retinoico nucleares (RAR).

Os autores testaram o RAR α , RAR β e RAR γ e observaram que os receptores “ α ” e “ γ ” mantinham o mesmo padrão nuclear, entretanto o receptor “ β ” estava dramaticamente alterado em pacientes com a ELA esporádica. Havia um aumento da proteína no núcleo das células desses pacientes em comparação com os controles normais.

Essa alteração foi observada em 66% dos casos de ELA esporádica e somente em 11% dos casos de ELA familiar. Células expostas ao ácido retinoico apresentaram diferença no número de neuritos. Concluíram que os achados sugerem que a via de sinalização do ácido retinoico que controla o crescimento e diferenciação de alguns tipos de células, podem desempenhar um papel na ELA esporádica e apresentar um potencial com alvo terapêutico.

Mitocôndrias

A ELA é associada ao hipermetabolismo e disfunção das mitocôndrias. As mitocôndrias são as centrais energéticas das células e são geralmente muito abundantes nos neurônios motores.

Dr. Alexander Panov e equipe – *Carolinas Center, Charlotte, North Carolina, United States*, descobriram que há perdas significativas do número de mitocôndrias tanto no tecido cerebral (20%) como na medula espinhal (57%) de ratos geneticamente modificados com o gene humano SOD1, que causa a ELA. Eles também descobriram que as mitocôndrias encontradas nos ratos SOD1 produziram maiores quantidades de radicais livres.

Expressão do processo biológico em componentes moleculares de animais transgênicos

Professor John Ravits e sua equipe – *Benaroya Research Institute, Seattle, United States*, mostraram que é possível enriquecer a amostra de neurônios motores utilizando microdissecção com *laser*. Amostras de camundongos transgênicos com a mutação G93A no gene SOD1 foram retiradas em três etapas: 20, 60 e 90 dias. Essas amostras da medula espinhal foram processadas com o uso de *laser* em 2 *pools* de RNA: 1) enriquecido com neurônios motores isolados por *laser* captura e 2) enriquecido com a porção anterior da medula coletada após a retirada dos neurônios motores. O objetivo era saber quais são os genes que apresentam diferença na expressão gênica antes e depois dos animais desenvolverem a doença.

Os autores observaram uma diferença na expressão gênica entre os neurônios motores e compartimento anterior da medula espinhal, como esperado. Uma lista de genes

foi apresentada pelos autores, incluindo genes importantes para a via apoptótica, genes estruturais, de sinalização celular e ainda, genes responsáveis pela regulação de outros genes. Os genes expressos aos 20 dias de vida são diferentes dos genes expressos aos 60 dias e 90 dias, quando os animais já apresentam sintomas da doença.

De acordo com esses autores a identificação de determinados genes em diferentes fases do desenvolvimento do animal é muito importante, e entender as conexões entre elas será um grande desafio para este tipo de estudo. Encontraram distintos eventos moleculares ligados na fase inicial da doença (antes do início dos sintomas), comparado com o estágio tardio da doença, que consistia essencialmente de morte celular programada.

Eles também encontraram diferenças em eventos ocorridos nos neurônios motores quando comparados com as células em seu entorno. Embora o entendimento desses eventos e seus papéis na ELA ainda não estão completamente esclarecidos, demonstrou-se que os acontecimentos ocorridos na fase tardia da ELA são diferentes e são, provavelmente, um resultado de eventos precoces. Portanto, o entendimento da fase inicial da doença pode identificar metas adequadas para a investigação terapêutica.

Expressão gênica no exercício físico

Muito se tem falado sobre a ligação entre esforço físico como um dos fatores desencadeadores da ELA. São bem conhecidos os casos de Lou Gehrig (beisebol), Ezzard Charles (boxe), Don Revie (futebol) e Jarred Cunningham (rugby), que desenvolveram a ELA. A população de jogadores de futebol, tem 7 vezes mais risco de desenvolver a doença, conforme estudo italiano (Chió *et al.*, 2005) e 40 vezes no estudo americano (Abel, 2007). Estudos epidemiológicos acharam associação entre a ELA e a atividade atlética (Scarmeas *et al.*, 2002), como também as atividades ocupacionais ou atividades de lazer de esforço (Strickland *et al.*, 1996). Veldink, Kalmijn *et al.*, 2005, realizaram um estudo investigando o tempo de vida (*lifetime*) da atividade física como fator de risco para ELA/DNM.

Laura Ferraiuolo – *University of Sheffield, United Kingdom*, mostrou um trabalho inicial em que camundongos de 12

semanas de vida foram treinados a correr durante 3 semanas. Os animais correram em média 13 km por dia por 5 horas, enquanto que os animais sedentários correram 1 km por dia. Após três semanas de treinamento, os pesquisadores isolaram a medula espinhal desses animais usando o método de microdissecção a *laser* e obtiveram RNA dessas amostras.

Demonstrou-se uma mudança na expressão gênica do NMI da medula lombar, sendo que 444 genes estavam diferentemente expressos entre os animais treinados e os não treinados. Dos 444 genes, 203 estavam superexpressos e 241 estavam pouco expressos.

Dentre eles destacam-se os fatores neurotróficos e seus receptores, importantes para o crescimento e desenvolvimento dos neurônios, genes importantes reguladores de canais iônicos e genes responsáveis pela organização do citoesqueleto.

Além de amostras da medula espinhal, o grupo estudou o músculo gastrocnêmio dos camundongos. Eles verificaram que 370 genes estavam alterados, 194 estavam superexpressos e 176 estavam pouco expressos. Sendo que muitos deles estavam envolvidos no metabolismo, neovascularização (angiogênese), mais especificamente o receptor do VEGF-2 e formação de novas fibras musculares, como esperado.

Os autores atestaram que ocorre diferença entre os machos e fêmeas. As fêmeas tendem a correr mais que os machos, ainda não está claro por que ocorre essa diferença e não esclareceram qual seria a ligação entre esforço físico e ELA, na medida em que estudaram somente animais normais.

Eles concluem que em indivíduos com uma predisposição gênica, o esforço físico exacerbado associado à regulação de fatores neurotróficos e alterações nas junções neuromusculares poderiam ser desencadeadores da doença.

Um estudo realizado pelo grupo com animais transgênicos mostrou resultados diferentes. Nesse simpósio Ferraiuolo mostrou somente resultado de animais normais (Ferraiuolo L *et al.*, 2007).

Transporte axonal: VAP-B e ESPARTINA VAP-B

Um dos temas que se sobressaiu no Simpósio desse ano foi o transporte axonal. Trabalho recente do *Motor Neuron Disease Research Group*, do *Kings College* de Londres sugere que mutações no gene que codifica a VAP-B (vesícula-associada a membrana proteína-associada a proteína B) pode causar ELA por distúrbio no transporte molecular no axônio extraordinariamente longo dos neurônios motores.

Os axônios são as longas projeções dos neurônios que distribuem os sinais “elétricos”. Dr. Kurt De Vos – *Kings College London, United Kingdom*, relatou que as mitocôndrias, células fonte de energia, foram particularmente afetadas, com o número significativamente diminuído de mitocôndrias transportadas. Isso tem implicações para o funcionamento do neurônio, que necessita de energia exigindo mitocôndrias em todas as partes da célula.

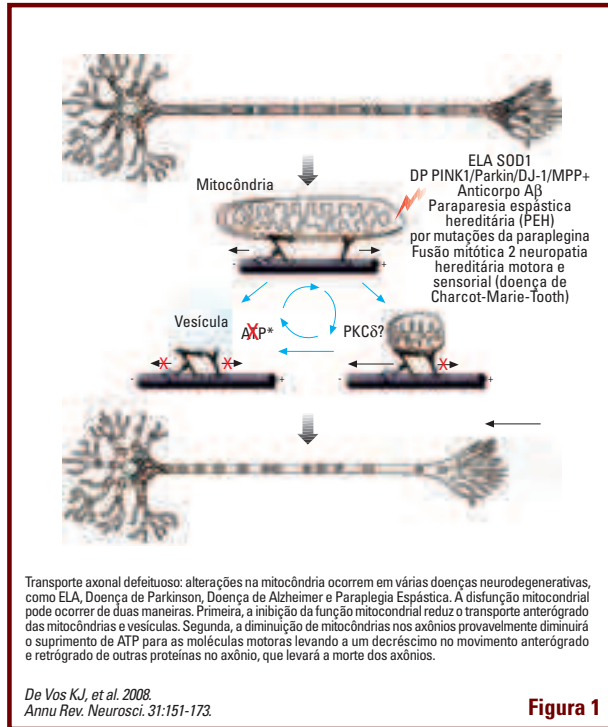
O Dr. Kurt destacou o trabalho brasileiro, desenvolvido no Centro de Estudos do Genoma Humano, pelas Dras. L. Agnes Nishimura, Mayana Zatz e colaboradores. Mutação no gene VAP-B foi descoberto em uma grande família brasileira.

A proteína VAP-B está localizada na membrana do Retículo Endoplasmático e da mitocôndria. A mutação P56S nesse gene forma agregados celulares, fazendo com que essa proteína não se localize mais no retículo endoplasmático, porém ela se mantém na mitocôndria.

De Vos introduz o seu estudo com a seguinte analogia: “uma mitocôndria de 2 µm de comprimento transportada ao longo de um metro de axônio do neurônio motor é equivalente a um homem de dois metros de altura viajando de Birmingham a Berlin” (sede do próximo Simpósio de ELA).

Em outras palavras, o neurônio motor é a célula mais comprida do corpo humano, saindo da coluna espinhal e chegando ao dedo do pé. A proteína que é produzida no núcleo presente no corpo celular do neurônio motor deve percorrer todo esse caminho até chegar ao seu destino, ao final de 1 metro de distância. (Figura 1) Se por alguma razão uma dessas proteínas está alterada, sua função po-

derá mudar completamente e interferir em toda uma via de transporte, denominada transporte axonal.



A via de transporte que leva proteínas do corpo celular para os dentritos é denominada **anterógrada** e a via de transporte que faz o caminho inverso é denominada de **retrógrada**. Esse transporte de proteínas e organelas como a mitocôndria é realizado por moléculas motoras como a quinesina e a dineína. Por meio de estudos com neurônios de camundongos, De Vos mostrou que a mutação P56S diminui o número de mitocôndrias transportadas pelo axônio em comparação com as mitocôndrias normais, alterando assim o transporte anterógrado. Aproximadamente 30% das mitocôndrias são transportadas normalmente, entretanto com a mutação P56S o número cai para 10-15%.

A maioria das mitocôndrias com a mutação permanece no corpo celular dos neurônios e poucas são observadas ao longo dos axônios e neuritos. Curiosamente o transporte retrógrado se manteve inalterado nesse estudo.

Além disso, foi mostrado que a velocidade de transporte se mantém constante, indicando que as proteínas moto-

ras não foram danificadas. O autor conclui que a mutação inibe especificamente o transporte anterógrado da mitocôndria afetando a regulação da proteína motora quinesina-1. Curiosamente essa alteração no transporte da mitocôndria é similar a observada pela mutação no gene SOD1, mostrando que essas duas proteínas apresentam uma via comum e que esse poderia ser um possível alvo terapêutico.

Espastina

Seguindo no mesmo tema, Paul Kasher – *University of Sheffield, United Kingdom*, utilizando a mesma metodologia de Kurt de Vos, estudou o transporte da espastina ao longo do axônio dos neurônios. A mutação no gene da espastina é responsável pela paraplegia espástica hereditária 4 (SPG4).

A espastina é uma proteína que interage com o microtúbulo, responsável pela formação do citoesqueleto, que dá a forma da célula.

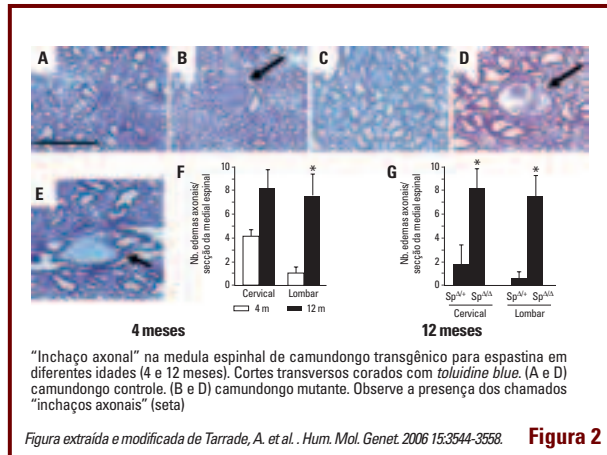
Em 2006, Anne Tarrade e colaboradores apresentaram um camundongo transgênico com uma mutação no gene da espastina. Esse grupo mostrou que a medula espinhal desses animais apresenta a formação dos chamados “inchaços axonais” (*axonal swellings*), que são estruturas formadas pelo inchaço do citoesqueleto e sequestro de organelas e vesículas no axônio dos neurônios. Esse inchaço leva a um bloqueio do transporte de proteínas, nutrientes e organelas ao longo do axônio e consequentemente a morte do neurônio. (Figura 2)

Outros grupos mostraram que a superexpressão e completa ausência de espastina leva a uma alteração no transporte axonal.

Kasher estudou a mutação K388R no gene da espastina e sua forma normal como controle. Essa mutação está localizada em um sítio doador de *splicing* e quando traduzida em proteína leva a um código prematuro de parada, formando uma proteína totalmente mal funcionante.

Os autores também estudaram camundongos transgênicos e verificaram que esses animais apresentam “estran-

gulamento ou inchaço” axonal que estão associados a um significativo acúmulo de citoesqueleto e de vesículas no axônio da célula.



Além disso, observou-se que os animais transgênicos apresentam uma alteração na locomoção de acordo com o grau de comprometimento patológico.

Assim como a mutação no gene VAP-B, mutações no gene da espastina causam uma redução do transporte anterógrado ao longo do axônio, fato que é independente dos ‘inchaços’ axonais.

O autor conclui que duas mutações diferentes levam a uma alteração no transporte axonal e que o atual modelo animal para a SPG4 será de suma importância para a compreensão dessa enfermidade.

ELA E ETIOPATOGÊNESE

TDP-43, BMAA e SOD1

Outro ponto alto do simpósio foi a etiopatogenia que tratou a respeito da proteína TDP-43, da cianobactéria/BMAA e do gene SOD1 com sessões exclusivas para cada um dos três aspectos.

TDP-43

A proteína TDP-43, descrita recentemente como formadora dos característicos complexos de ubiquitina, tem sido

observada sob forma de inclusão nos neurônios e nas células da glia.

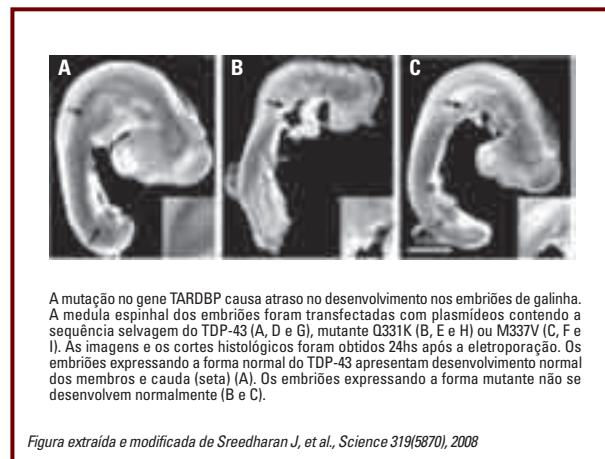
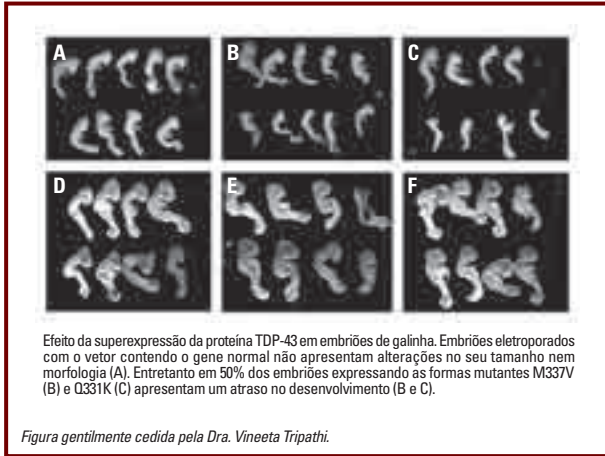
Em 2006 uma nova proteína foi descoberta alterada na medula espinal de pacientes com ELA e em pacientes com demência fronto-temporal. Aparentemente essas duas doenças não apresentam conexões uma com a outra, entretanto, alterações no gene TARDBP podem causar ambas.

A proteína TDP-43 é produzida pelo gene TARDBP localizado no cromossomo 1 e está envolvida no processamento do RNA e produção de novas proteínas; além de estar envolvida no *splicing* de outras proteínas. Está também envolvida na ligação do RNA mensageiro com outras proteínas e outras moléculas de RNA.

Jemeen Sreedharam – *MRC Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry, King’s College London, United Kingdom*, publicou um trabalho nesse ano na revista *Science*, mostrando que mutações no TARDBP causam a ELA em pacientes da Inglaterra e da Austrália. A mutação M337V está presente em pacientes com a forma familiar e a mutação Q331K em um paciente com a forma esporádica.

Esse trabalho contou com a colaboração da Dra. Vineeta Tripathi do mesmo laboratório, que estudando embriões de galinha mostrou que mutações nesse gene, causam um atraso no desenvolvimento dos embriões e morte prematura dos neurônios motores. O grupo continua estudando esse e outros genes para futuras propostas terapêuticas na ELA. Um dos maiores avanços no campo da investigação na DNM foi a associação causal entre TDP-43 e ELA/DNM.

Em fevereiro de 2008, mutações no gene DNA TAR binding protein foram encontradas em duas famílias afetadas pela ELA familiar. Esse novo conhecimento seguido da descoberta de agregados de proteínas codificadas na forma mais comum de ELA/MND, a forma esporádica, associado com casos de ELA/MND demência fronto-temporal e aqueles com somente demência fronto-temporal, confirmam a ligação entre TDP-43 e a patogênese da doença.



Esse ano o Prêmio da Forbes Norris foi dado ao Professor Michael Strong – *Robarts Research Institute, London, Ontario, Canada*, pela contribuição para a investigação da DNM/ELA. Ele investigou o papel da TDP-43 na patologia na DNM.

O Dr. Strong apresentou dados mostrando que a TDP-43 é encontrada associada com o RNA mensageiro no transporte de granulados em condições normais dos neurônios motores, embora seja encontrada em granulados em condições de estresse ou degenerativas em pacientes com ELA.

Isso significa que o transporte das moléculas mensageiras de proteínas estruturais importantes, tais como os neurofilamentos não são transportados para onde eles são necessários. Isso tem implicações para os neurônios

motores desde os seus axônios que são extremamente longos e dependentes de energia para o transporte de moléculas.

Outro trabalho do Professor Strong, apresentado pela Dra. Katie Moisse – *Robarts Research Institute, London, Ontario, Canada*, sugere que a TDP-43 em si mesma pode não ser tóxica, mas sim uma parte da resposta das células à injúria. A Dra. Moisse estudou os valores e locais da TDP-43 em resposta à injúria neuronal e descobriu que os valores da TDP-43 estavam aumentados transitoriamente, mas voltaram a diminuir uma vez que a injúria foi reparada. Esses dados sugerem que a TDP-43 é uma parte normal da resposta ao estresse e pode não ser em si mesma prejudicial para os neurônios motores.

Achava-se que os depósitos que continham TDP-43 poderiam ser encontrados em casos esporádicos da ELA/DNM. A Dra. Elizabeth Tudor – *MRC Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry, Kings College London, United Kingdom*, informou sobre os dados coletados a partir de camundongos geneticamente modificados para produzir a versão humana da VAPB mutante. As mutações da VAPB são associadas com alguns casos ELA/DNM familiar.

Elizabeth Tudor mostrou o primeiro modelo transgênico para a mutação no gene VAP-B. De acordo com a cientista os animais não apresentam nenhuma alteração comportamental ou locomotora até os 18 meses de idade. A análise histológica revelou presença de agregados proteicos na medula espinhal desses animais. Além disso, verificou-se que a proteína TDP-43 se encontra no citoplasma dos neurônios motores, mostrando pela primeira vez uma mutação em outro gene alterando a localização do TDP-43. Os achados da Dra. Tudor mostraram que os ratos com mutação da VAP-B tinham depósitos em seus neurônios motores que continham a TDP-43. Essa é a primeira descrição de associação de TDP-43 com depósitos patológicos em ratos com DNM.

O Professor John Ravits – *Benaroya Research Institute, Seattle, WA, United States*, apresentou seu trabalho identificando a localização dos depósitos em pacientes com ELA/DNM esporádica que continham TDP-43 e/ou ubiqüi-

tina. A ubiquitina é uma etiqueta que as células usam para identificar a destruição de uma proteína velha ou danificada.

A TDP-43 foi localizada nos neurônios motores com ubiquitina. Pensou-se em estudar a relevância do papel da TDP-43 comparando-se as regiões de grande perda dos neurônios motores com as áreas em que a perda dos neurônios não foi tão grande. Entretanto, ainda permanece incerto se os depósitos da TDP-43 nos neurônios motores é a causa ou resultado da morte celular.

O papel da TDP-43 na ELA/DNM foi fortalecido pela descoberta de casos de DNM familiar com mutações na codificação do gene TDP-43. Foram relatadas 14 mutações até agora.

O Dr. Jemeen Sreedharan – *MRC Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry, Kings College London, United Kingdom*, informou que essas mutações parecem afetar uma região da proteína, sugerindo que uma função específica pode ser comprometida. Não está claro ainda como exatamente isso ocorre. O Dr. Sreedharan previu que as mutações podem aumentar o aparecimento de um fosfato acrescentado na proteína que, por sua vez, poderia afetar a sua função. Além disso, mutações podem aumentar a probabilidade da proteína ser fragmentada, ou pode até mesmo alterar a forma de como é distribuída na célula. É necessário mais investigação para esclarecer o papel da TDP-43 na DNM familiar.

Patogêneses da SOD1

Estudos mostram que há 130 mutações da superóxido dismutase 1 (SOD1), todas autossômicas dominantes, com exceção da D90A e D96N. Há ampla variedade fenotípica intrafamiliar e interfamiliar. Os agregados de SOD1, presentes nos neurônios e glia, levam a apoptose por diversos mecanismos, entre eles, a diminuição da função das chaperonas, disfunção das mitocôndrias, maior estresse do retículo endoplasmático e por toxicidade pelo glutamato.

As mutações da SOD1 correspondem a 13,6% das formas familiares de ELA e a 0,7% das formas esporádicas. O rasreamento de mutação da angiogina em pacientes com

ELA, na Holanda, mostrou apenas uma mutação dentre 39 famílias.

Recentemente, citou-se algumas mutações de progranulina causando alterações na sequência ou níveis de proteína progranulina. O gene da alsina também tem sido estudado. Observou-se mutação desse gene em pacientes com ELP e ELA com predomínio do NMI. Há relato da mutação de senataxina em pacientes com ELA e do gene VAP-B (proteína B e C associada à proteína de membrana associada à vesícula – VAMP) em pacientes com ELA familiar negativa para mutações SOD1. Polimorfismo que estão sendo estudados na etiopatogenia da ELA são: o survival motor neuron1, telomérico (SMN1), o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o gene da hemocromatose H63D (HFE), a paraoxana e a progranulina.

A análise genômica total consiste em estudar fragmentos de todos os genes para identificar a presença de polimorfismo do nucleotídeo isolado associado com ELA e variantes no número de cópias.

Pesquisa realizada no *Howard Florey Institute* mostra o retículo endoplasmático fazendo parte na patogenicidade da SOD1. O retículo endoplasmático é um compartimento dentro da célula que é responsável pela produção de proteínas maduras para serem secretadas pela célula. A Dra. Julie Atkin - *Howard Florey Institute, University of Melbourne, Victoria, Austrália*, apresentou um trabalho demonstrando que o estresse do retículo endoplasmático é desencadeado pela SOD1 mutante. Esse estresse é responsável pela formação de inclusão.

O mecanismo desse efeito sobre o retículo endoplasmático ainda não é conhecido. No entanto, Adam Walker também do *Howard Florey Institute* tem trabalhado com a proteína PDI, que é um retículo endoplasmático baseado nas chaperonas. Quando o Dr. Adam aumentou os níveis de PDI nas células os depósitos de SOD1 diminuíram. Na verdade, a sua investigação revelou que uma droga que imita a PDI diminui a agregação de SOD1 e reduz o estresse do retículo endoplasmático.

Dr. Victor Mulligan – *Department of Biochemistry, University of Toronto, Canada*, demonstrou, em cultura de célula

las, que a SOD1 mutante após estresse perde seu átomo de zinco mais facilmente do que o átomo de cobre. A importância dos metais cobre e zinco ficarem vinculados à enzima SOD1, é evidenciada pelo fato de que a SOD1 deficiente de zinco é mais provável agregar e ser tóxica para as células.

Apenas uma porção das proteínas encontradas em depósitos na ELA é SOD1. Daniel Bergemalm – *Umea University, Sweden*, está pesquisando para tentar responder a questão: que outras proteínas estariam nos corpos de inclusão?

Os resultados mostraram que somente cerca de 50% dos depósitos são constituídos por SOD1. Dr. Daniel encontrou outras proteínas, tais como chaperonas do retículo endoplasmático e filamentos intermediários. Os papéis dessas proteínas na patologia da DNN são desconhecidos.

Cianobactéria/BMAA

Uma sessão abordou o papel do aminoácido excitatório beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA) na causa da ELA esporádica. Esse aminoácido está presente na semente do fruto que serve de alimento aos morcegos de Guam, que posteriormente são comidos pelos nativos. Sabe-se que os habitantes de Guam têm uma incidência de ELA muitas vezes maior que as demais populações, e que parte desse efeito pode ser atribuída à ingestão da carne do morcego com altas concentrações de BMAA.

A origem do BMAA é uma bactéria presente em todas as áreas do mundo (cianobactéria), que em Guam coloniza as raízes da palmeira de cujos frutos os morcegos se alimentam. Suas colônias em fontes de água podem servir de via de contaminação com BMAA para humanos.

Em alguns indivíduos suscetíveis, haveria a acumulação do BMAA no sistema nervoso, o que é capaz de causar excitotoxicidade através do receptor AMPA. Altas concentrações de BMAA foram detectadas em tecido cerebral de pacientes com ELA e também em Doença de Alzheimer. Um pôster apresentado no Congresso sugere um modelo animal para essa hipótese. Moscas drosófilas alimentadas com alta concentração de BMAA em está-

gios precoces do desenvolvimento apresentam, depois de adultas, déficit motor e redução na sua sobrevivência. Foi discutida ainda a possibilidade de o BMAA potencializar a toxicidade de agentes que induzem outras doenças neurodegenerativas, como beta-amiloide (na doença de Alzheimer) e MPP+ (na doença de Parkinson).

A hipótese de que os aminoácidos neurotóxicos BMAA (beta-N-metilamino-L-alanina) podem desencadear doença neurodegenerativa esporádica em indivíduos vulneráveis, depende de quatro pilares: 1) o BMAA é produzido pela cianobactéria, que está presente em todas as partes do mundo; 2) nos focos conhecidos de ELA/CPD (complexo parkinson/demência), expostos a altas concentrações de BMAA podem resultar em bioamplificação e ingestão de dietas de múltiplas fontes, enquanto que em outras áreas, de baixo índice de exposição ocorrem através do abastecimento de água contaminada com cianobactéria; 3) indivíduos vulneráveis acumulam BMAA nas suas neuroproteínas, e 4) acumulação de BMAA nas neuroproteínas pode desencadear doenças neurodegenerativas.

As cianobactérias são bactérias fotossintéticas primitivas que existem em todo o mundo em vários ambientes. Elas são mais comumente conhecidas por sua capacidade de formar massa em corpos d'água utilizada para recreação e para preparação de água potável. Além de seus efeitos sobre a qualidade estética de corpos d'água, as cianobactérias são capazes de produzir uma ampla gama de compostos bioativos, incluindo potentes hepato-neurotoxinas. Embora a maioria das neurotoxinas seja tóxica de forma aguda, pouco se sabe dos seus efeitos sobre a saúde em longo prazo, inclusive em relação a beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA) que tem sido associada a ELA/CPD, em Guam, por acúmulo através da dieta.

Conforme apresentação do Dr. Bradley – *Department of Neurology, Miller School of Medicine, University of Miami, United States*, a causa da ELA, em 85% dos casos da doença esporádica é desconhecida, mas presumivelmente ambiental. Mesmo em 15% dos casos familiares, deve existir um fator ambiental que desencadeia o início das manifestações. Há evidência que o produto da cianobactéria, provavelmente o BMAA, presente na cycad (fruto da palmeira) causa a forma de Guam da ELA/CPD. O BMAA

é um não-natural neurotóxico aminoácido que se torna incorporado nas proteínas de organismos superiores. A proteína vinculada (BMAA) tem sido encontrada em concentrações milimolar no cérebro de Chamorros (nativos da Ilha de Guam), que tiveram ELA/CPD e norte-americanos que tiveram ELA e Doença de Alzheimer, mas não tem sido identificada nos controles. As cianobactérias que produzem BMAA e outras neurotoxinas estão presentes, especialmente em recursos hídricos associados à morte de animais.

Dr. Shaw e colaboradores – *MRC Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry, King's College, London, United Kingdom*, argumentaram que glucosídeos estéreis produzidos por cianobactérias e outros organismos são a causa da forma de Guam da ELA/CPD. Sua hipótese sugere que o BMAA é simplesmente um marcador de exposição à cianobactéria.

No entanto, vários estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o BMAA é neurotóxico em concentrações comparáveis a encontrada no cérebro humano, embora a maioria dos estudos seja de toxicidade aguda e não o verdadeiro modelo animal de BMAA de neurodegeneração crônica.

O BMAA é transportado através da barreira hematoencefálica, através da alta afinidade de saturabilidade do sistema L1 que carrega grandes aminoácidos essenciais neutros (LNEAA – leucina, valina, metionina, histidina, isoleucina, triptofano, fenilalanina, treonina). Esses LNEAA são ativamente exportados a partir do cérebro por várias Na^+ – dependente dos transportadores aminoácidos para manter uma concentração no líquido cefaloraquidiano 10% maior do que do plasma. Não se sabe se o BMAA é ativamente exportado através da barreira hematoencefálica, ou tRNA que é responsável pela incorporação do BMAA nas proteínas. As vias metabólicas para o BMAA não são conhecidas.

A hipótese da cianobactéria/BMAA prevê que bloqueando o acesso do BMAA ao cérebro preveniria a neurodegeneração. Pelo menos cinco ensaios com associação de aminoácidos na ELA foram realizados; um mostrou benefício, um mostrou piora, e três sem efeito. A dose necessá-

ria para saturar o sistema L1 e inibir a entrada de BMAA é de aproximadamente seis vezes maior do que a utilizada nestes ensaios. Estudos de doses muito altas de LNEAA em ELA podem ser indicados.

No entanto, essa possibilidade de tratamento com alta dosagem seria ineficaz em pacientes que já sofrem de ELA, a menos que o BMAA seja uma neurotoxina reciclada, tal como a hipótese defendida por Murch e colegas, que somente alta dose de LNEAA promove o efluxo de BMAA.

Dr. Bradley concluiu que a hipótese da cianobactéria/BMAA é um importante avanço na identificação da causa da ELA esporádica e a precipitação de ELA familiar. A pesquisa para compreender mais sobre a associação da cianobactéria com a ELA, o metabolismo do BMAA e a produção de modelos de neurodegeneração crônica pode levar a um novo progresso na nossa compreensão da ELA.

MODELO ANIMAL

O uso de animais transgênicos

Modelos animais transgênicos foi o tema de uma sessão inteira durante o Simpósio. Apesar dos animais transgênicos não apresentarem todos os sintomas observados em pacientes com ELA, discutiu-se as vantagens e desvantagens do uso desses animais na pesquisa dessa doença. Os pesquisadores concordam que apesar de não ser o modelo ideal, esse é o único que existe, portanto será necessário adequar o estudo de acordo com as necessidades.

Existem inúmeras variáveis que influenciam a doença nesses animais e uma delas é saber qual é o componente genético desses animais (*genetic background*). Os animais disponíveis no momento são os chamados *inbred strains*, gerados pelo cruzamento de irmãos por aproximadamente 50 gerações. Dessa forma assegura-se que todos os animais apresentarão as mesmas alterações genéticas. Por outro lado, esses animais são menos robustos que os *outbred strains* e são menos férteis também.

Outra limitação quanto ao uso de animais transgênicos é o número de cópia do transgene inserido nesses animais.

Ao se produzir um animal transgênico, o pesquisador não sabe onde nem quantas cópias desse transgene serão inseridas no animal. Há uma possibilidade de que esse transgene se localize no meio de outros genes, o que poderia ser fatal para a sobrevivência do animal.

Além disso, a gravidade da doença poderá ser proporcional ao número de cópias desse transgene, isto é, quanto maior o número de cópias, mais grave será a doença.

Discute-se muito quanto ao número de cópias do transgene, porque na grande maioria das doenças genéticas hereditárias, o paciente apresenta somente uma cópia do gene alterado (recebido por um dos pais). Entretanto, os animais transgênicos podem conter de 1 a 30 cópias, não representando, portanto, o modelo ideal da doença.

Por não se ter um bom modelo para o estudo da ELA, alguns pesquisadores acreditam que os testes para a descoberta de novas drogas deveriam ser realizadas diretamente em humanos, ideia que foi descartada pela maioria dos pesquisadores presentes na sessão.

Os modelos animais para ELA mais estudados são aqueles com mutações no gene SOD1. Dependendo da mutação e do número de cópias do transgene, o animal apresentará uma alteração na gravidade do quadro e maior fraqueza muscular.

Acredita-se que uma mutação em um gene deverá desencadear uma alteração global, principalmente em como essa proteína irá interagir com outras proteínas. Por essa razão vários grupos buscam correlacionar o estudo da proteína SOD1 com outras proteínas.

Animais transgênicos SOD1 vs. outros genes SOD1 e SMN1

Bradley Turner – *Howard Florey Institute, University of Melbourne, Australia*, mostrou resultados do cruzamento de animais transgênicos para a mutação G93A do gene SOD1 com o modelo animal para AME (atrofia muscular espinhal). O autor reporta que esses animais duplamente transgênicos apresentam um déficit motor maior que animais transgênicos para SOD1.

SOD1 e Gars

Elizabeth Fisher – *Institute of Neurology, University College London, United Kingdom*, tem estudado animais transgênicos com diferentes doenças genéticas. Um desses mutantes apresenta defeito no gene glicina tRNA sintetase (Gars). Mutações nesse gene resultam em manifestação clínica desde Charcot-Marie Tooth até AME.

Ao cruzarem dois animais (um mutante para a SOD1 e um mutante para Gars) a autora mostra que os animais apresentam um retardo no início e progressão da doença em 20-28%. Aparentemente não há nenhuma interação entre essas duas proteínas e não é sabido por que essa mutação causa uma melhora nos animais.

SOD1 e HSJ1

Outro estudo mostrando duplo transgênico foi realizado por Mustil e colaboradores – *University College London, United Kingdom*. Eles mostraram que uma alteração no gene HSJ1 (chaperona) teria um papel importante na sobrevivência dos neurônios motores e estendem a vida desses animais.

Componente capaz de alterar a progressão da doença em animais transgênicos

Soon e colaboradores – *Department of Pathology, Centre for Neuroscience, The University of Melbourne and the Mental Health Research Institute, Parkville, Victoria, Austrália*, mostraram que diacetilbis (N4-metil-3-tiosemicarbazonato) Cobre (II) (Cu (ATSM)) seria importante para o tratamento de ELA. Os autores administraram essa droga em animais com a mutação G93A no gene SOD1 e verificaram que o uso dessa droga retarda o aparecimento da doença e que Cu (ATSM) poderia prevenir a deterioração no neurônio motor e poderia ser um importante alvo terapêutico no futuro.

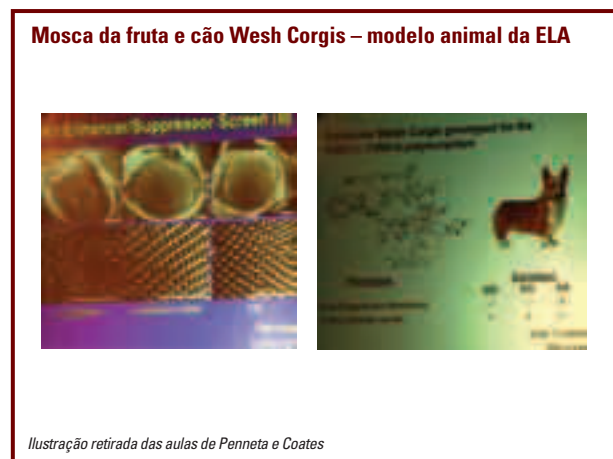
Outros modelos *in vivo* – VAP-B em moscas

Dois trabalhos mostraram modelos alternativos para o estudo da ELA. Giuseppa Pennetta – *University of Edinburgh, United Kingdom* – mostrou um novo modelo para a ELA8.

Os pesquisadores mostraram que a mutação P56S no gene da VAP-B causa a formação de agregados nos neurônios das moscas e uma diminuição na sua capacidade em se locomover causada por alteração nas junções neuromusculares.

SOD1 em cães

Joan Coates – *University of Missouri, Columbia, MO, United States* – mostrou cães com doenças neuromusculares. Esses animais apresentam mutações espontâneas e foram estudados ao longo de uma década. A pesquisadora apresentou um canil com vários animais com doenças neuromusculares e um estudo com DNA mostrou que uma alteração no gene SOD1 canino poderia ser o responsável pelo desenvolvimento da doença nesses animais.



CÉLULAS NÃO-NEURAIS

Estudos prévios já indicaram que neurônios motores podem não ser os únicos tipos de células envolvidas na patologia das DNM. Outros tipos de células, como os astrócitos, células neuronais de “apoio”, e as células microgliais, os imuno-moduladores do sistema nervoso podem desempenhar um papel na DNM.

O Professor Nicholas Maragakis e equipe – *Johns Hopkins University, Baltimore, United States* – têm transplantado células estaminais, como células gliais precursoras, na coluna de camundongos SOD1. Eles descobriram que os

transplantes resultaram na produção de astrócitos maduros e que a presença desses foi associada com a preservação da função do diafragma. Isso também prolongou a sobrevivência dos camundongos transplantados. Esse estudo abre o caminho para outros estudos envolvendo a implantação de células-tronco não neuronais.

Pesquisadores da Universidade de Milão, Itália, têm realizado trabalhos que mostraram alterações morfológicas em astrócitos antes das alterações nos neurônios motores. A Dra. Daniela Rossi – *Department of Pharmaceutical Sciences, University of Milan, Italy* – também relatou que as alterações nos astrócitos tornaram-se mais significativas durante o início da degeneração neuronal e o aparecimento dos sintomas. Trabalhos feitos em tubos de ensaio mostraram que os astrócitos que produziam SOD1 mutante eram mais vulneráveis à moderada toxicidade do glutamato comparada aos astrócitos normais.

O Professor John Weiss e colaboradores – *University of California, Irvine, CA, United States* – defenderam a teoria que, além dos astrócitos causarem disfunção no neurônio motor, o aumento da produção de radicais livres no neurônio pode danificar astrócitos, transmitindo dano celular no ciclo de conexões.

Os dados apresentados mostram que os radicais livres produzidos nos neurônios motores poderiam, de fato, causar dano nos receptores de glutamato na superfície dos astrócitos vizinhos. Esse aumento nos radicais livres pode ser devido à capacidade incomum dos neurônios motores de absorver grandes quantidades de cálcio. Os pesquisadores propuseram que essa interação entre os neurônios motores e os astrócitos pode explicar a natureza progressiva da DNM.

Células do bulbo olfatório

O estudo de células não neuronais na patologia de ELA foi tema de outra sessão nesse Simpósio. Os astrócitos e células da glia são fundamentais para o bom funcionamento dos neurônios.

Geoffrey Raisman – *Institute of Neurology, UCL, London, United Kingdom* – mostrou um estudo realizado em seu

laboratório com ratos com lesões na medula espinhal. Os animais foram tratados com células-tronco obtidas do bulbo olfatório de outros animais e, após algumas semanas, foi observada uma melhora na locomoção. O pesquisador diz que não há perspectiva de início de testes em humanos e nem se células-tronco do bulbo olfatório humano seriam capazes de regenerar danos causados à medula espinhal de pacientes.

Células da glia

Já Nicholas Maragakis – *Johns Hopkins University, Baltimore, United States* – estudando células-tronco adultas em ratos transgênicos, demonstrou que uma linhagem de células-tronco precursoras de glia levam a um atraso na idade de início da doença e um aumento na sobrevivência dos animais em 20 dias.

Essas células precursoras da glia foram obtidas de embriões de ratos e se diferenciam especificamente em astrócitos e microglia. O uso de outras células não causou o mesmo efeito, mostrando que os astrócitos e células da glia seriam importantes para os neurônios motores.

O autor diz ainda que o estudo em humanos está longe de ser uma realidade, pois seria necessário um número muito grande de células capazes de causar o mesmo efeito. Além disso, o ser humano é mais complexo e uma dose errônea poderia ter um efeito negativo para o paciente.

Terapia com células-tronco

Pouco foi discutido nesse Simpósio quanto ao uso de células-tronco como terapia para a ELA. Na última sessão, Clive Svendsen – *The Waisman Center, University of Wisconsin, United States* – citou brevemente uma nova linhagem de células-tronco, as chamadas células-tronco pluripotentes induzidas (*iPS cells – induced pluripotent stem cells*).

As iPS foram descritas inicialmente por um grupo japonês liderado pelo Dr. Shinya Yamanaka, em 2006. As células de pele (fibroblastos) são modificadas pela introdução de quatro genes e após um período que pode variar de 1 a 4 meses, os fibroblastos se transformam em células-tronco.

Elas mantêm as mesmas características que as células-tronco embrionárias sem os problemas éticos amplamente discutidos pela mídia. As células-tronco induzidas podem ser obtidas de qualquer pessoa e em termos de pesquisa seu estudo abre novas portas para o entendimento das doenças genéticas e, possivelmente, tratamentos futuros. As iPS podem se diferenciar em vários tipos de células, como por exemplo músculo, células epiteliais, células cardíacas e até neurônios. O número de neurônios motores é reduzido (somente 10% das células são neurônios motores) o que é pouco para tratamento.

O pesquisador diz que tentar substituir os neurônios motores afetados pela doença é um desafio muito grande. Alternativamente, é possível tentar resgatar os neurônios motores que estão morrendo com o auxílio de fatores de crescimento celular como o GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*).

O uso de outros tipos de células-tronco tem gerado inúmeras discussões. O pesquisador afirma que as células-tronco embrionárias humanas são tão poderosas e causam tantos dilemas éticos, entretanto em termos práticos elas se diferenciam em muitos tipos de células, ocasionalmente formando tumores.

Já as células-tronco neuronais (*neural stem cells*) não produzem neurônios motores, sendo, portanto, inviáveis para o estudo de doenças do neurônio motor. As células progenitoras restritas da glia (*glial restricted progenitors – GFP*) se diferenciam em células da glia como o próprio nome diz, mas também em astrócitos. Ambas são importantes para o bom funcionamento dos neurônios, além de dar suporte e protegê-los secretando fatores neurotróficos.

Um estudo realizado pelo pesquisador mostrou que células expressando GDNF injetadas em um lado da medula espinhal de animais transgênicos, migraram para a porção anterior da medula espinhal e se mostraram funcionais. Entretanto, não há diferença funcional entre os animais tratados e não tratados.

O autor acredita que os pacientes com ELA devem ser tratados sob forma concomitante. Na medida em que o neurônio motor morre, a parada de envio de sinais nervosos

para os músculos ocasiona atrofia e morte muscular também. Svendsen acredita que uma terapia injetando células produzindo fatores de crescimento nos músculos e na medula espinhal será mais eficiente e aumentará o tempo de sobrevida do paciente (vide Suzuki e Svendsen, 2008). No momento, não há um tratamento eficaz com o uso de células-tronco, entretanto, protocolos terapêuticos são esperados nos próximos anos.

GENÉTICA

Genética da ELA

Na sessão de genética, vários pesquisadores mostraram estudos em diferentes populações: americana e europeia. Alterações nos genes KIFAP3, DPP6 e FBX08 foram encontradas em diferentes populações, entretanto, os autores reportam a necessidade de aumentar o número de pacientes estudados, e replicar esses estudos em outras populações.

Landers e colaboradores – *Cecil B. Day Neuromuscular Research Laboratory, Charlestown, Ma, United States* – apontam que em cerca de 10% dos casos a ELA é causada por fatores genéticos, herdados de forma autossômica dominante, enquanto que a ELA esporádica seria devida a um efeito multifatorial, envolvendo meio ambiente, etiologias infecciosas e genéticas.

O objetivo do trabalho foi identificar variações dentro do genoma que estivessem associadas a um aumento da suscetibilidade à ELA esporádica. Os autores analisaram 288.357 variantes de base única (SNP) do genoma em duas casuísticas: 1) Americana – 917 pacientes e 912 controles; 2) Europeia – 904 pacientes e 1.346 controles. Sendo o total da casuística de 1.829 pacientes com ELA esporádica e 2.250 controles. Não foram encontrados SNPs que estivessem significativamente relacionados à suscetibilidade a ELA, ao local ou a idade de início dos sintomas.

Entretanto, identificaram um SNP com resultados significantes para associação com a sobrevida. A homozigotidade, ou presença dessa variante em dose dupla, estaria relacionada à diminuição dos níveis da proteína motora KIFAP3 e a um aumento da sobrevida em 14 meses.

Os autores propõem que fatores genéticos seriam capazes de interferir na sobrevivência dos casos de ELA esporádica, e que a identificação desses fatores poderia gerar alvos para terapias de retardo da progressão dessa doença. Corcia e colaboradores – *ALS Center, Tours, France* – descreveram o fenótipo clínico e genético de ELA familiar em 283 pacientes na França, separados de acordo com o número de gerações afetadas pela doença, sendo: 71 com ELA tipo I (famílias com uma geração, irmãos ou primos com a doença); 181 com ELA tipo II (pais e sua progênie apresentando a doença – ou tios e sobrinhos) e 31 do tipo III (presença da doença em três gerações).

Na ELA tipo I – 62 pacientes com 2 membros afetados, a proporção homem:mulher foi 0,7. A média do início da doença foi de 58 anos, 32% tiveram início bulbar, com média de duração da doença de 24,5 meses e 5,5% das famílias tinham mutação da SOD1. Em famílias do tipo I (n=9) a proporção homem:mulher foi 1,3. A média do início da doença foi de 58 anos, 48% tiveram início bulbar, com média de duração da doença de 35 meses e 25% das famílias tinham mutação da SOD1.

Na ELA tipo II – 132 pacientes com 2 membros afetados, a proporção homem:mulher foi 0,9. A média do início da doença foi de 58 anos, 32% tiveram início bulbar, com média de duração da doença de 24,5 meses. 7% das famílias tinham mutação da SOD1. Em famílias do tipo II (n=49) a proporção homem:mulher foi 1. A média do início da doença foi de 54 anos, 30% tiveram início bulbar, com média de duração da doença de 25,5 meses e 19% das famílias tinham mutação da SOD1.

Na ELA tipo III – 31 pacientes com 2 membros afetados, a proporção homem:mulher foi 1,1. A média do início da doença foi de 49 anos, 12% tiveram início bulbar, com média de duração da doença de 30 meses. 29% das famílias tinham mutação da SOD1.

Os autores concluíram que uma pequena parte (11%) da ELA familiar é sem dúvida, consistente com a transmissão autossômica dominante. Os fenótipos clínicos e genéticos estão de acordo com o “modelo de ELA familiar” já descrito. A grande maioria dos casos de ELA familiar tipo I e II (n=184 65%) apresentam 2 membros afetados, dados con-

sistentes com um complexo traço genético. No entanto, como as mutações na SOD1 podem ser encontradas em todos os três tipos de ELA, o percentual de famílias com baixa penetrância não pode ser rigorosamente estimado. Entretanto, parece que esta percentagem não parece ser significativamente alta.

Van Es e colaboradores – *University Medical Center, Utrecht, Netherlands* – estudaram 39 famílias da Holanda e 275 controles. O caso índice de cada família foi rastreado para mutações no gene ANG. Todas as famílias foram analisadas para identificar mutações nos genes SOD1 e ANG. Uma mutação no ANG (K17I) foi encontrada em um probando. A análise do pedigree revelou um padrão de herança autossômica dominante. A mutação K17I não foi encontrada nos 275 controles. A mutação I46V no ANG foi encontrada em um controle.

Quanto ao fenótipo, todos os membros afetados tiveram envolvimento de membros com progressão entre rápida e média, envolvimento respiratório e sinal mínimo de NMS. Curiosamente, um paciente tivera diagnóstico de doença de Parkinson 5 anos antes do início da ELA e, recentemente, começou a demonstrar alteração de comportamento, desinibição sexual e problemas para realizar tarefas complexas, sugestivos de demência fronto-temporal (DFT).

Os autores apresentaram uma família de ELA com padrão de herança autossômica dominante, que apresenta mutação K17I no gene ANG segregando com a doença. Entretanto, eles propõem que antes de mutações no ANG serem utilizados para diagnóstico, como alvo terapêutico ou para a geração de camundongos transgênicos, seria necessário definir quais mutações são patogênicas. O estudo evidencia que a mutação K17I é patogênica e que a mesma pode estar envolvida com DFT e doença de Parkinson.

Cronin e colaboradores – *Beaumont Hospital, Dublin, Ireland* – apresentaram dados de uma replicação de experimento prévio que analisou o genoma todo de 952 casos de ELA esporádica e 932 controles da Irlanda e dados públicos da Holanda e Estados Unidos da América. Eles estenderam a análise para 312 pacientes com ELA

esporádica e 259 controles irlandeses e uma amostra polonesa adicional de 218 pacientes e 356 controles. Foram analisadas 287.522 variantes de base única (SNPs). Onze SNPs atingiram um valor final de p abaixo de 0,05 na população irlandesa. Nenhum desses SNPs apresentou associação com a população polonesa. Combinando os dados desse estudo com o anterior não se identificou nenhuma associação com nível de significância de Bonferroni ($p < 1,74 \times 10^{-7}$).

Os autores concluíram que essa estratégia não revelou nenhum SNP consistentemente associado à doença dentro das quatro populações avaliadas. Os resultados podem ser explicados por diferenças específicas das populações ou pelo baixo poder de cada amostra incluída. A expansão de estudos do genoma completo por meio de SNPs irá refinar os *loci* de suscetibilidade para ELA esporádica tanto intra quanto inter populações.

ASPECTOS COMPORTAMENTAIS E PSICOLÓGICOS

ELA e a cognição

Cerca de 5 a 15% dos pacientes com ELA apresentam Demência Fronto-temporal (DFT) e cerca de 50 a 60% apresentam alterações cognitivas e comportamentais nos testes neuropsicológicos.

A manifestação da DFT é conhecida atualmente em três subtipos: 1) Comportamental, onde há alteração da personalidade e comportamento; 2) Afasia progressiva não fluente, onde há, sobretudo, defeito da expressão verbal; 3) Afasia fluente ou demência semântica é caracterizada pelo defeito de compreensão. Os dois últimos subtipos se associam ocasionando a denominada afasia primária progressiva. O primeiro subtipo é o mais frequentemente encontrado na ELA e, geralmente, os sinais de demência fronto-temporal aparecem antes dos sinais da ELA.

O subtipo demência comportamental apresenta atrofia dos lobos frontais (predomínio mesial) e lobos temporais (esclerose do hipocampo). O subtipo de afasia não fluente apresenta atrofia da região perisilviana esquerda. O subtipo demência semântica apresenta maior atrofia do lobo temporal.

Entre as várias condições associadas com degeneração do lobo fronto-temporal destacam-se: as tuopatias (doença de Pick, paralisia supra-nuclear progressiva, degeneração corticobasal e o complexo demência-Parkinson-ELA; as proteinopatias TDP (TDP-43 – proteína celular de ligação ao DNA TAR via ubiquitina), com os vários subtipos (tipos 1, 2, 3, 4, 5, e uma forma associada a ELP); e outras doenças cuja proteína ainda não foi identificada, como doenças com corpo de inclusão de basófilos ou inclusão de neurofilamentos. A associação entre ELA e demência implica em menor sobrevivência dos pacientes e diminuição da qualidade de vida dos cuidadores.

Flaherty-Craic e colaboradores – *Penn State College of Medicine, Hershey, PA, United States* – apresentaram um estudo de avaliação neuropsicológica de 198 pacientes. Os pacientes com ELA de início espinhal apresentaram alteração: 25,3% na fluência, 17% no raciocínio abstrato, 29,5% no julgamento e 2,4% no comportamento. Os pacientes com ELA de início bulbar apresentaram alteração: 38% na fluência, 19% no raciocínio abstrato, 47% no julgamento e 4% no comportamento.

Goldstein – *Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom* – apresentou uma revisão das pesquisas e comentou sobre as implicações para a clínica, tratamento e acompanhamento das mudanças de comportamento nos pacientes de ELA/DNM.

Em relação à alteração moderada da cognição, as pesquisas de Massman *et al.* 1996, Ringhoz *et al.* 2005, Rippon *et al.* 2005 e, Murphy *et al.* 2007 demonstraram que o critério de prevalência precisa de maior consistência. Em relação à disfunção executiva, memória e linguagem, as pesquisas de Munt *et al.* 1988, Montavam *et al.* 2003 e Newsom-Davis *et al.* 2001 mostraram que os testes de fluência apresentaram maior comprometimento, mas que podem ser influenciados pela dificuldade de codificação e fraqueza da musculatura respiratória.

Em relação à DFT, a pesquisa de Neary *et al.* 1998 mostrou que o seu diagnóstico foi confirmado em 3 a 5% dos pacientes com ELA através da mudança comportamental. Em relação ao humor, a pesquisa de Wick *et al.* 2007

mostrou que a identificação da depressão pode depender da medida (instrumento) utilizada. Em relação à apatia, as pesquisas de Gossman *et al.* 2007, Wicks *et al.* 2007, Wolley *et al.*, mostraram que a apatia pode estar ligada muitas vezes diretamente com: 1) a experiência do paciente com o processo de adoecer; 2) com a fraqueza da musculatura facial; 3) com a dificuldade de comunicação.

Outros fatores que devem ser valorizados nas avaliações cognitivas são a hipoventilação noturna e as medicações usadas pelo paciente que podem influenciar nos testes como falso positivo. Por exemplo, as benzodiazepinas podem afetar nova aprendizagem e os antidepressivos tricíclicos (usados para efeito anticolinérgico, para diminuição de salivação) podem ser sedativos e afetar a memória.

Percepção da imagem corporal

O trabalho de Diniz e cols, analisa a Imagem Corporal (IC) que é a representação formada mentalmente do próprio corpo, participando do seu desenvolvimento as percepções, a motricidade e as reações afetivo-emocionais e libidinais. A análise da IC identifica alterações que influenciam a Qualidade de Vida (QV) e pode ser realizada através do Desenho da Figura Humana (DFH) que reflete o conhecimento e a experiência do próprio corpo.

Os objetivos desse estudo foram avaliar a imagem e esquema corporal dos pacientes com diagnóstico de ELA para verificar possíveis alterações ou distorções, avaliar a QV e observar possíveis correlações entre os diversos domínios do *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Scales* (ALSAQ-40) e o DFH.

Participaram da pesquisa, 17 pacientes com ELA. A imagem corporal e todos os domínios da ALSAQ-40 apresentaram-se alterados em todos os pacientes, sendo que, várias disfunções motoras se destacaram em relação ao comprometimento emocional; há correlação entre o desenho da figura humana e o domínio Alimentação e Deglutição da ALSAQ-40, além de várias correlações diretas entre os próprios domínios do ALSAQ-40, na avaliação do DFH, observou-se projeções de sentimentos como preocupação, medo, ansiedade, tristeza, fuga da realidade e inquietu-

des na esfera da sexualidade e família, se contrapondo ao apresentado pelo questionário (ALSAQ-40). Enquanto o ALSAQ-40 é um instrumento específico e auto-aplicável para avaliar a QV dos pacientes com ELA, a realização do DFH permite que o paciente se projete além do controle do seu consciente.

Os resultados individuais obtidos com a utilização dos dois instrumentos, demonstram a necessidade de maior atenção a auto-percepção do paciente, pois a sua qualidade de vida está diretamente relacionada com a sua imagem e essa imagem tem um forte componente emocional. A utilização do DFH apresenta os pontos mais vulneráveis do paciente, dando condições ao terapeuta, de assistir ao paciente com ELA, de forma mais sistêmica e humanizada.

ELA E QUALIDADE DE VIDA

FELGOISE S. e colaboradores – *Philadelphia College of Osteopathic Medicine, Philadelphia, PA, United States* – realizaram a validação da revisão (forma reduzida) da escala ALSQoL (*ALS Specific Quality of life Instrument*). Denominada ALSQoL-R. A versão revisada consta de 46 itens contendo os mesmos domínios, e com as propriedades psicométricas consistentes com a escala original.

OGINO M – *Kitasato University School of Medicine, Department of Neurology, Sagamihara, Japan* – apresentou a participação do paciente e de sua família nas decisões durante o tratamento. A taxa de pacientes japoneses com uso de traqueostomia varia de 15 a 17%, taxa elevada quando comparada com outros países. A questão levantada foi: por que tantos pacientes decidem pela traqueostomia? Dos 110 pacientes acompanhados, 95% (n=101) foram orientados a respeito de cada estágio de progressão da doença ao receberem o diagnóstico. Dos 9 pacientes restantes: 2 tinham demência, 1 foi considerado idoso demais para receber e entender as informações, 4 receberam a ventilação antes da confirmação diagnóstica e 2 foram ventilados pela decisão da família.

Em relação à decisão da maioria dos pacientes (n=101): 82 (96%) disseram ter tomado a decisão por conta própria, sendo que 69 (84%) decidiram não ser ventilados e 14

(17%) decidiram pela ventilação permanente. Entretanto, outro estudo de Matsumura e colaboradores comparou a decisão dos pacientes japoneses com os americanos, mostrando que na cultura tradicional japonesa a decisão da família é mais importante que a decisão do indivíduo. Outro fator que pode contribuir para a alta taxa de pacientes traqueostomizados no Japão é a política pública de saúde.

MAESSEN M. – *UMC Utrecht, Netherlands* – relatou as práticas adotadas na Holanda em relação ao final da vida. As leis da Holanda permitem a prática de eutanásia. No período de 1994 a 1998 a taxa de eutanásia ou morte assistida entre os pacientes com ELA foi de 20%.

Maessen investigou os fatores que influenciam a decisão dos pacientes a esse respeito. Verificou que entre 2000 e 2005, 35 pacientes (16,3%) decidiram pela morte assistida, destes 31 morreram sob sedação profunda. A decisão foi associada mais ao maior nível educacional do que a valores religiosos. Os relatos dos cuidadores mostraram que as razões mais frequentes apresentadas foram: medo de asfixia, nenhuma chance de melhora, perda de dignidade, dependência de outros e fadiga. Nenhuma das razões estava associada à qualidade dos cuidados ou depressão.

COMUNICAÇÃO NA ELA

Os pacientes de ELA podem vivenciar comprometimento na comunicação, com dificuldade progressiva da capacidade de falar (disartria) caracterizada pela redução da função respiratória, de fonação e articulação, além de dificuldade de expressarem-se com gestos manuais.

Horvitz – *Microsoft Research, Kirkland, Washington, Wa, United States* – apresentou que os avanços na tecnologia da comunicação permitem uma interação por mais tempo dos pacientes com o ambiente, permitindo a verbalização, e até expressão facial de emotividade, mesmo quando não há capacidade muscular para fazê-los.

A robótica com as máquinas inteligentes minimiza as frustrações e melhora a qualidade de vida dos pacientes em todas as fases da doença, entretanto, as dificuldades financeiras, falta de conhecimento e habilidade com recur-

sos digitais, são algumas das barreiras enfrentadas por pacientes e terapeutas. Um exemplo disso foi o trabalho da *ALS Hope Foundation*, onde se comparou a velocidade e facilidade de operação de um sistema de comunicação por mouse ocular com o uso de uma tabela de letras, sendo demonstrado que 66% dos pacientes testados foram capazes de escrever uma frase mais rapidamente com a tabela de letras do que com o mouse ocular.

A interação dos pacientes com a internet tem aumentado, permitindo a comunicação com os profissionais de saúde e com outros pacientes. Wicks da Associação *Patients LikeMe* (www.patientslikeme.com), chamou a atenção para os riscos de envolvimento com tratamentos experimentais duvidosos oferecidos via internet não reconhecidos pela comunidade científica, e que os pacientes sejam mais críticos a respeito das informações disponíveis na rede. A *Patients LikeMe* tem organizado grupos de pacientes para interagirem fornecendo dados para pesquisa, como do uso do lítio no tratamento da ELA, descrito na parte de tratamento desse resumo.

EXAMES

Exames complementares

Técnicas neurofisiológicas para o acompanhamento da evolução dos pacientes com ELA foram discutidas. Com relação ao envolvimento dos neurônios motores inferiores, tanto o índice neurofisiológico quanto a estimativa do número de unidades motoras (MUNE) apresentaram boa sensibilidade para avaliar a evolução dos pacientes. A estimulação magnética transcraniana foi a única técnica capaz de monitorar a evolução de déficits do tipo neurônio motor superior, através do aumento do período silente cortical.

O exame de ressonância magnética com campo de 4 Tesla foi bastante sensível para identificar pacientes com disfunção do neurônio motor superior. No entanto essas alterações somente foram detectadas em pacientes com sinais clínicos de piramidalismo, não permitindo sua utilização no diagnóstico diferencial de pacientes com síndromes clinicamente restritas aos neurônios motores inferiores. Um estudo com espectroscopia com ressonân-

cia magnética mostrou redução na relação NAA/creatina na área motora de pacientes com ELA, no entanto esses achados também ocorrem em paralelo às alterações clínicas, não sendo úteis para o diagnóstico precoce.

O uso de ultrassonografia muscular pode detectar, de forma não invasiva, envolvimento do neurônio motor inferior através da diminuição do volume e aumento da intensidade do sinal muscular. Fasciculações foram também facilmente observáveis. Foram demonstradas ainda imagens de um aparelho de ultrassonografia de alta resolução, através do qual é possível identificar a presença de fibrilações, até então só demonstrada em exame de eletro-neuromiografia.

TRATAMENTO CLÍNICO

Tratamento sintomático

No tratamento de pacientes com salivação excessiva, irradiação de glândulas salivares mostrou-se tão eficaz quanto injeções intraglandulares de toxina botulínica guiadas por ecografia. Esse efeito foi observado tanto pela análise semiquantitativa do volume de saliva, quanto pela melhora em escalas de qualidade de vida. Em um relato de caso, o efeito da irradiação glandular na qualidade de vida e na facilitação da deglutição durante as refeições se manteve por pelo menos um ano.

Foi defendida a abordagem agressiva dos sintomas incluindo além do início precoce de ventilação não invasiva e alimentação enteral por sonda, o uso de baclofeno intratecal para espasticidade e de infiltrações articulares para dores articulares com limitação de movimentos.

Tratamento modificador da doença

A publicação de um estudo italiano mostrando um dramático efeito do uso concomitante de carbonato de lítio e riluzol na evolução e sobrevida de pacientes com ELA causou grande expectativa ao longo de 2008.

O grupo de pacientes da internet *Patients LikeMe* engajou-se em um estudo observacional, com 162 pacientes relatando seus parâmetros de evolução a um comitê cen-

tral, enquanto usavam lítio. Ao contrário do estudo italiano, não foi observada alteração na evolução da doença, quando comparada a controles históricos.

O grupo *Patients LikeMe* tem como característica incluir pacientes entre os coautores de seus trabalhos. Dentre os seis autores desse poster, destacamos o brasileiro Humberto Macedo – *Patient, Distrito Federal, Brazil*.

Outros quatro estudos, dois americanos e dois europeus, estão também em andamento para tentar esclarecer um possível efeito do carbonato de lítio. Ensaios clínicos com coenzima Q10 e com fator do crescimento do tipo insulina 1 (IGF1) subcutâneo não foram capazes de demonstrar nenhum efeito significativo em pacientes com ELA.

Dr. Thierry Bordet – *Trophos, Marseilles, France* – da companhia biofarmacêutica Trophos tem catalogado 45.000 drogas utilizadas em neurônios motores embrionários de ratos sob estresse de privação de nutrientes. Uma das moléculas que se destaca é a TRO19622, composto que age em várias vias envolvidas no processo de desenvolvimento da ELA, permitindo-se o crescimento do axônio após a lesão do nervo, em roedores. Também tem vida útil prolongada (até duas semanas) em camundongos SOD1. Essa droga está na fase I de ensaios clínicos (para demonstrar a segurança) e está prestes a entrar na fase II (para ver se ela é eficaz). Pensa-se que esta droga, se bem sucedida, seria usada em combinação com riluzol.

Um estudo russo mostrou ser possível utilizar um vetor viral para transplantar genes que produzam os fatores de crescimento VEGF e angiogenina para o sistema nervoso central. Apesar de não ter sido observado um efeito benéfico desse tratamento, o fato da técnica poder ser utilizada com segurança abre uma nova categoria de possibilidades terapêuticas.

Trabalhos anteriores, realizados na Escola Médica de Hannover, Alemanha, tinham sugerido que os níveis das proteínas Nrf2 estão diminuídos na ELA. A Nrf2 é um ativador da resposta antioxidante da célula. Pamela Shaw – *University of Sheffield, United Kingdom* – do laboratório da universidade tem realizado um rastreio de mo-

léculas já aprovadas para utilização em seres humanos por sua capacidade de aumentar os níveis de Nrf2. Dr. Adrian Higginbottom – *University of Sheffield, United Kingdom* – apresentou seus resultados, mostrando que duas dessas moléculas aumentaram a Nrf2 em cultura de células. Essa constatação tem implicações na ELA esporádica onde o nível de Nrf2 é baixo, no entanto, esses medicamentos têm o potencial de aumentar a SOD1 nos neurônios motores, portanto não sendo útil para a ELA SOD1 familiar.

É importante detectar a ELA o mais cedo possível, uma vez que se pensa que um eventual tratamento seria mais eficaz nas primeiras fases da doença. Assim, detectar o início da doença é uma via fundamental de investigação.

Dr. Robert Bowser e colaboradores – *University of Pittsburgh School of Medicine, PA, United States* – estão procurando biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e no plasma sanguíneo que se correlacionam com a progressão da ELA. Um pequeno número de proteínas, cistatina C, fosporneurofilamento H e antitrombina III foram encontradas por diferirem em seus níveis no fluido espinal em todo o processo da doença.

TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

Avaliação do processo diagnóstico e cuidado neurológico

Jesus Mora, Tereza Salas e equipe – *ALS Unit, Hospital Carlos III, Madrid, Spain* – apresentaram um questionário elaborado pela equipe para avaliar os aspectos sociais e cuidados de saúde dos pacientes de ELA na Espanha. O questionário consta de 156 itens e aborda os aspectos: Dados demográficos (19 questões), Funcionalidade (12 questões), Processo Diagnóstico e cuidado neurológico (56 questões), Cuidado multidisciplinar (73 questões) e Assistência social (31 questões).

Foram incluídos 260 pacientes. O tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 12,6 meses. Para a confirmação diagnóstica, 6% dos pacientes consultaram apenas 1 médico, 31% consultaram 2 médicos, 30,7% 3 médicos, 20% 4 médicos e 11,4% 5 ou mais médicos. Em

relação à consulta com o neurologista: 67,7% procuraram o neurologista na primeira consulta, 24% na segunda, 6,5% na terceira e quarta consulta, e 1,7 não procuram o neurologista. Quanto à forma da comunicação diagnóstica 35% acharam que receberam pouca informação ou que faltou tato para comunicar e 33,8% dos casos, o diagnóstico foi comunicado apenas para a família.

A maioria (73%) procurou um segundo parecer médico. 61,6% foram atendidos pela primeira vez por médicos que não eram neurologistas. Os pacientes relataram que apenas 42,6% dos seus médicos estavam interessadas em tratá-los e conheciam sua doença. 38,2% dos pacientes receberam assistência neurológica em outros locais fora da sua área de residência. A maioria dos pacientes (96%) faz uso do riluzol; 67,9 usam antioxidante; 15,2 fazem tratamento experimental; 10,3 fazem uso de terapias alternativas.

Avaliação da funcionalidade na fase tardia da ELA

Wicks e colaboradores – *PatientsLikeMe Inc, Cambridge, Massachusetts, United States* – apresentaram a proposta de modificação da escala de funcionalidade ALSFRS, criada em 1997, e revisada em 1999 (ALSFRS-R), chamada ALSFRS-EX (*extension*).

A tecnologia assistiva e o suporte ventilatório permitem mais opções para os pacientes com maior sobrevida. A escala ALSFRS-R não permite avaliar algumas funções vistas nos pacientes nas fases mais avançadas da doença. A escala ALSFRS-EX aumenta o leque da ALSFRS-R para melhor acompanhar a evolução dos pacientes nas fases tardias da doença, permitindo a avaliação da motricidade fina e respiratória. A ALSFRS-EX poderá ser particularmente útil para ensaios clínicos e estudos que abordem as questões do “*end of life*”, e necessita de validação.

Tratamento nutricional e tratamento respiratório

Intervenção com suporte nutricional e ventilação não invasiva de pressão positiva (VNI-PP) são importantes no tratamento da ELA porque permitem o prolongamento da sobrevida e melhora a qualidade de vida. O tempo ideal

dessas intervenções ainda não foi definido. Atualmente, através de apoio nutricional com uso de Gastrostomia Endoscópica Percutânea (GEP) é defendida com base em sintomas (como disfagia e perda de peso) e sobre a VNI-PP a capacidade vital forçada (CVF). Idealmente, as recomendações para estas intervenções devem ser baseadas em provas nutricionais e respiratórias.

Modificações da ALSFRS

ALSFRS (1997)	ALSFRS-R (1999)	ALSFRS-EX (2007)
1 – FALA	1 – FALA	1 – FALA
2 – SALIVAÇÃO	2 – SALIVAÇÃO	2 – SALIVAÇÃO
3 – DEGLUTIÇÃO	3 – DEGLUTIÇÃO	3 – DEGLUTIÇÃO
4 – ESCRITA	4 – ESCRITA	4 – ESCRITA
5 – ALIMENTAÇÃO/PEG	5 – ALIMENTAÇÃO/PEG	5 – ALIMENTAÇÃO/PEG
6 – HIGIENE PESSOAL	6 – HIGIENE PESSOAL	6 – HIGIENE PESSOAL
7 – VIRANDO NA CAMA	7 – VIRANDO NA CAMA	7 – VIRANDO NA CAMA
8 – MARCHA	8 – MARCHA	8 – MARCHA
9 – SUBIR ESCADA	9 – SUBIR ESCADA	9 – SUBIR ESCADA
10 – RESPIRAÇÃO	10 – DISPNEIA	10 – DISPNEIA
	11 – ORTOPNEIA	11 – ORTOPNEIA
	12 – INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA	12 – INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA
		13 – USO DE VENTILAÇÃO
		14 – MOVIMENTOS DE DEDOS
		15 – EXPRESSÃO FACIAL

Nota: alterações realizadas em azul

NUTRIÇÃO

Nutrição atendimento interdisciplinar

Cristina C.S. Salvioni; Patrícia Stanich e colaboradores da Universidade Federal de São Paulo, Brasil, apresentaram um estudo sobre o atendimento interdisciplinar em pacientes com ELA.

Avaliaram 33 pacientes em acompanhamento interdisciplinar regular nas Áreas de Neurologia, Fisioterapia Respiratória, Fonoaudiologia e Nutrição.

A média de idade foi de 55 anos, sendo 20 homens e 13 mulheres. Dos pacientes, 84,84% faziam uso de Riluzol, 36,36% associados à tamoxifeno, 39,39% faziam uso de Vit. E e C e 6,0% Vit. Complexo B. Apesar das orientações nutricionais 12% apresentavam-se desnutridos. Doze tinham GEP e 21 alimentavam-se por via oral. A maioria não apresentava mudança na consistência alimentar, 42,4% ingeriam dieta cremosa e 6,0% recebiam nutrição exclusiva por GEP. Durante o estudo, apenas 21,1% dos pacientes apresentaram mudança na consistência alimentar,

enquanto 33,3% pioraram da disfagia. Mesmo com indicação, redução da CVF e sintomas de comprometimento respiratório no período noturno e/ou diurno, 33% não usavam BiPAP.

Os valores de CVF variaram entre 17 e 84%. Mesmo com a necessidade, a fisioterapia respiratória não houve tanta aderência quanto ao medicamento e às mudanças na dieta. Não observamos diferença no estado nutricional, via de alimentação, gravidade da disfagia, uso de BiPAP e medida de CVF. Só obtivemos diferença estatisticamente significativa ($p=0,11$) para consistência alimentar.

Os autores concluíram que o atendimento interdisciplinar traz aderência ao tratamento da DNM/ELA, no entanto, a aplicação das orientações prestadas depende da disponibilidade do paciente e cuidador.

Laparoscopia - PEG e Correção de hérnia de hiato

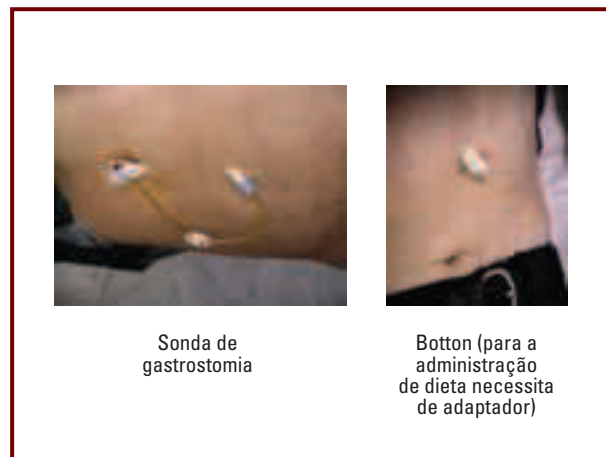
Barkhaus e colaboradores do *Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA*.

A gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) tem sido realizada tradicionalmente por meio da endoscopia ou radiologia. A abordagem laparoscópica oferece ainda a vantagem única de corrigir a hérnia de hiato quando necessário, reduzindo risco de aspiração do conteúdo gástrico em pacientes com doença neurológica.

Em 17 pacientes com diagnóstico definido ou provável de ELA, sendo 10 pacientes com PBP, foram submetidos a introdução da PEG por laparoscopia. A média da função pulmonar (CV= 53%) do predito. Todos os pacientes apresentavam dificuldade para deglutir e todos foram submetidos a anestesia geral. Nenhum paciente apresentou sangramento, escape da sonda ou intolerância no primeiro PO. Sendo que 5 pacientes foram submetidos concomitantemente a PEG e a correção de hérnia de hiato e paraesofágica.

Três pacientes tiveram complicações peri-operatórias: reintubação (n=1), maior tempo para extubação (n=1) e deslocamento da sonda (n=1). O acompanhamento foi realizado em 30 e a cada 60 dias. A mortalidade em 30 dias (n=3); em 6 meses (n=4).

Os autores concluíram que o procedimento é seguro em pacientes com ELA mesmo com a função pulmonar diminuída, e que permite a visualização e reparação de hérnia quando necessário.



PEG na ELA

Patrícia Stanich e colaboradores da Universidade Federal de São Paulo, apresentaram o estudo sobre a Gastrostomia Endoscópica Percutânea (GEP) em pacientes com DNMotor/ ELA.

Dentre os sintomas da ELA, observa-se redução da capacidade vital, disfagia, perda ponderal e comprometimento do estado nutricional. Suporte nutricional e respiratório são as principais intervenções terapêuticas, com utilização de BiPAP e Gastrostomia Endoscópica Percutânea (GEP), técnica desenvolvida em 1980 como alternativa à gastrostomia cirúrgica. É sugerida em pacientes com alto risco cirúrgico, realizada ambulatorialmente, sob sedação, com baixa morbidade e ausência de complicações em mais de 95% dos casos.

O objetivo do estudo foi descrever a evolução do estado nutricional após a realização de GEP e sua relação com a sobrevida.

Foram avaliados 111 pacientes no período de 2000 a 2007, que foram submetidos a GEP seguindo-se critérios modificados a partir dos propostos por Silani em 2000. A técnica utilizada foi o método de tração. Para avaliação do estado

nutricional utilizou-se o índice de massa corporal antes e após 30 dias da GEP, além da informação da manutenção de dieta oral. A capacidade vital forçada (CVF) foi medida no momento da indicação da GEP e considerou-se a utilização do BiPAP segundo o trabalho de Kleopa *et al.*, 1999.

A média de idade foi de 58,3 anos, sendo 39 homens e 20 mulheres com ELA e 18 homens e 34 mulheres com Paralisia Bulbar Progressiva (PBP). Antes da GEP, a maioria não apresentava alteração nutricional, enquanto 22,5% tinham sobrepeso e 26,12% estavam desnutridos. A manutenção da dieta oral ocorreu em 60,4% dos pacientes. A CVF no momento de realização da GEP variou entre 13% e 86%, com média 41%. Quanto ao BiPAP, 42,6% usavam regularmente, 31,7% irregularmente e 16,8% não usavam, mesmo com indicação. Após a GEP 49,5% estavam eutróficos, 20,7% com sobrepeso e 29,7% desnutridos, sendo os pacientes com PBP os mais comprometidos

Observou-se alta prevalência de distúrbio nutricional e baixa aderência ao BiPAP. A mediana de sobrevida na ELA foi de 2.190 dias desde o início dos primeiros sintomas, e na PBP foi de 1.260 dias ($p=0,009$, pelo *Long Rank Test*), com óbito, geralmente, relacionado a comprometimento respiratório. Três pacientes foram a óbito nos primeiros 30 dias após GEP, todos com CVF variando de 47% a 54%. Embora a realização de GEP tenha ocorrido, em alguns casos, em vigência de CVF abaixo do recomendado, nesses pacientes a mortalidade foi baixa nos primeiros 30 dias.

Os autores concluíram que: 1) A mortalidade não parece estar relacionada ao procedimento da GEP; 2) A GEP pode ser utilizada mesmo em pacientes com comprometimento respiratório importante; 3) A GEP permite melhora no estado nutricional; 4) Mesmo com suporte nutricional, os pacientes com PBP têm sobrevida menor, talvez relacionada pela maior frequência de comprometimento respiratório e broncoaspiração.

Nutrição vs. VNI

Kasarskis e colaboradores da *Universidade de Kentucky, USA*. Apresentaram um estudo piloto multi-centro, pacientes a CVF >50% do previsto foram selecionados em 2 grupos: 1) "nutrição" (n=80) e 2) "VNIPP" (n=73), avaliados

no início e, 16, 32 e 48 semanas. No grupo nutrição o gasto total diário de energia/caloria foi mensurado usando o água duplamente marcada (DLW- *doubly labelled water*).

Os pacientes do grupo VNIPP foram divididos em 2 grupos: 1) Grupo de Intervenção Precoce (a VIPP foi iniciada com 75-85% da CVF) e 2) Grupo Padrão de Cuidados (a VIPP foi iniciada com 45-55% da CVF).

Outros fatores avaliados longitudinalmente foram: ALSFRS, composição corporal, atividade física, taxa de metabolismo basal, espasticidade, câibra, fasciculação, fadiga, ingestão alimentar, exames laboratoriais, e aspecto psicossocial. Aceitação, tolerância e complicação foram avaliados longitudinalmente, também foram observadas (medida de pressão inspiratória nasal (SNIF), ventilação não invasiva (VNI), ventilação voluntária máxima (VVM), CVF em supino) para avaliar alterações precoces. O objetivo foi desenvolver uma equação preditiva para o gasto total de energia/caloria diária.

Foram estudados 153 pacientes com média de idade de 54,9 anos, sendo 75% de início espinal e 25% de início bulbar, com tempo de doença de 23,5 meses.

Equação preditiva de Harris-Benedict, encontrada

Para os homens: taxa de metabolismo basal (TMB) =
 $278 + (57,5 \times \text{peso em Kg}) + (20,9 \times \text{altura em cm}) -$
 $(28,3 \times \text{idade em anos})$
 $r^2 = 0,75$

Para mulheres: TMB = $274 + (40,0 \times \text{peso em Kg})$
 $+ (7,7 \times \text{altura em cm}) - (19,6 \times \text{idade em anos})$
 $r^2 = 0,53$

O cálculo da equação de Harris-Benedict não inclui a taxa de gordura muscular, entretanto, proporciona um cálculo mais preciso do gasto total de caloria diária.

Ingestão alimentar

Virginia Celis Leme Torino, Patrícia Stanich e colaboradores apresentaram o estudo sobre a Ingestão alimentar de pacientes com DNM/ELA da Universidade Federal de São Paulo, Brasil. A proposta do estudo foi analisar a ingestão

dietética de pacientes com DNM/ELA. Foram analisados 44 pacientes com DNM/ELA no período de maio a novembro de 2007. Utilizou-se o recordatório da ingestão alimentar, obtida durante atendimento nutricional. Para análise da dieta utilizou-se o Programa de Apoio a Nutrição do departamento de Informática em Saúde (DIS) da Universidade Federal de São Paulo. Para classificação do estado nutricional, utilizou-se o índice de massa corporal (IMC) segundo a OMS, 1989.

O metabolismo basal foi calculado na fórmula de Harris Benedict de 1919 e no cálculo do gasto energético total, o acréscimo do fator de adequação igual a 1,4. Na adequação de fibras dietética, utilizou-se o FDA (*Food Drugs Administration*). Na porcentagem de gorduras totais, a referência foi o percentual de 25 a 30% do valor calórico total e a relação de 1:1 de gorduras saturadas e insaturadas. A referência para o percentual de gorduras saturadas é de 10% dos lipídeos totais. A referência padrão, para ingestão hídrica (esperada) foi o consumo de 35 ml/kg/dia.

Foram avaliados 44 pacientes (23 do sexo masculino e 21 do sexo feminino), com a média de idade de 57 anos. Quanto ao estado nutricional 18,18% apresentaram desnutrição, sendo 6,81% magreza grau III e 11,36% magreza grau I; 56,81% apresentaram eutrofia e 25% apresentaram excesso de peso, sendo 22,72% com sobrepeso e 2,27% como obesidade grau I.

O valor calórico foi, na média ponderada entre ambos os sexos, de 1.888 calorias. Para as necessidades calóricas, na média ponderada entre ambos os sexos, foi de 1.954 calorias. Quanto à taxa de fibras presentes na dieta observou-se a média para ambos os sexos de 12 gramas em 1.888 calorias, abaixo do recomendado. No valor lipídico total sobre o valor calórico presente na dieta observou-se para ambos os sexos, o percentual de 36%, ultrapassando o limite superior de 30%. Na proporção de gorduras saturadas e insaturadas da dieta, a média foi de 1:1, 8, acima da referência.

O percentual de gorduras saturadas sobre o total de lipídeos da dieta, para o sexo masculino foi na média de 10% e para o sexo feminino foi de 24%. Quanto à ingestão hídrica observou-se a média de 911 ml, sendo que a média

recomendada é de 2.131 ml, os pacientes consomem 43% do necessário. Observou-se obstipação intestinal em 62% dos pacientes.

Os autores concluíram que a dieta consumida dos pacientes com ELA/DNM demonstrou que o valor calórico ingerido na média está abaixo das necessidades, é pobre em fibras, rico em gorduras e com baixo consumo hídrico, resultando em quadros de obstipação intestinal e condições favoráveis a processos inflamatórios pela ingestão elevada de gorduras saturadas. Os pacientes são eutróficos, na maioria, com partes semelhantes desnutridos e com excesso de peso.

Tratamento respiratório

Neste simpósio o tratamento respiratório para os pacientes de ELA/DNM, foi o assunto mais discutido dentre os tratamentos multidisciplinares, tendo uma sessão exclusiva para o assunto. Em relação à ventilação não invasiva (VNI) para pacientes de ELA/MND com sintomas respiratórios progressivos, o acompanhamento continua a ser uma preocupação. Uma nova maneira de acompanhar o paciente com VNI foi apresentada por Anabela Pinto de Lisboa. Ela explicou que a falta de adesão está associada com a presença de padrões anormais de respiração. Metade dos participantes no seu estudo utilizavam ventiladores especialmente adaptados, que permitem a gravação dos parâmetros e monitorização à distância.

Os dados gravados foram transferidos pela Internet para uma central de controle semanalmente. Com esses dados os profissionais foram capazes de ajustar via online o ventilador para melhor atender o paciente. O grupo com os ventiladores adaptados alcançou um grau elevado de adesão em relação com aqueles cuja utilização do ventilador foi monitorada durante os retornos na clínica. Dra. Anabela considerou ainda que os pacientes do grupo monitorado pela internet se adaptaram mais rapidamente a VNI.

Teste respiratório preditivo

Pinto S, Mamede C e colaboradores, Grupo de pesquisa da Universidade de Lisboa, Portugal, apresentaram um estudo mostrando o valor preditivo dos testes respirató-

rios para a insuficiência respiratória na ELA. Os autores demonstraram que um grande número de testes de função respiratória têm sido estudado para detectar precocemente os sinais de hipoventilação na ELA. No entanto, poucos têm estudado o valor preditivo desses testes para hipoventilação global.

Foram analisados os dados de 199 pacientes com diagnóstico de ELA provável ou definida. Sessenta e oito pacientes com início bulbar (G1) e 131 com início e apendicular (G2). Vinte e cinco tinham hipercapnia ($\text{paCO}_2 > 45$ mmHg), considerado como “padrão ouro” para definir a hipoventilação. As outras medidas verificadas foram: CVF, pressão inspiratória máxima (PImax), pressão expiratória máxima (PEmax), amplitude da resposta motora a estimulação do nervo frênico (Ampl).

A média de idade foi de 61 anos e 99 (50%) pacientes eram mulheres. O tempo médio da doença foi de 17,2 meses. Quanto ao início da doença 68 pacientes eram de início bulbar e em 131 de início apendicular, sendo 63 com predomínio dos membros superiores. Vinte e cinco (12,6%) pacientes apresentaram hipercapnia na primeira avaliação. Definindo o ponto de “corte” pelos valores normativos. A análise de regressão logística confirmou que o corte para CVF foi 63,4%, sendo discriminativa para todo o grupo de 199 pacientes. O corte para estimulação do nervo frênico (Ampli) foi de 0,25 mV, para o grupo G1, e para o grupo G2 o corte para foi de 0,37 mV.

Os autores finalizaram afirmando que: estimulação do nervo frênico é um teste simples, confortável e objetivo, que parece ser útil para prever hipoventilação em pacientes com ELA, tanto de início apendicular quanto bulbar. A CVF foi preditiva para pacientes com início bulbar, mas não para os de início apendicular.

Isto pode ter ocorrido porque a diminuição da eficiência expiratória influenciou o valor da CVF pela substituição da função diafragmática. Foi avaliado o *drive* respiratório central, pela medição da pressão inspiratória na boca com 100 ms. Concluímos que hipoventilação central não parece relevante em pacientes com início bulbar. A PImax é sensível para detectar precocemente as alterações respiratórias, mas não para prever a hipoventilação global.

Interrupção eletiva da VNI e VMI

Meyer T e colaboradores Charite; *Department of Neurology*, Berlin. Devido ao crescente uso da terapia ventilatória na ELA, os médicos tem sido confrontados cada vez mais com pacientes que procuram uma interrupção da ventilação não-invasiva ou ventilação mecânica invasiva. Na Alemanha, a interrupção da ventilação é legal e consentida na ética médica. Ainda há pouca investigação sistemática sobre a interrupção da terapia ventilatória.

O estudo mostrou o processo de interrupção da ventilação de 9 pacientes da Alemanha (4 utilizavam ventilação mecânica não invasiva e 5 ventilação mecânica invasiva).

Dentre estes: 3 pacientes apresentavam *drive* respiratório espontâneo em ventilação não invasiva, com sintomas intensos de dispneia e ansiedade. Pacientes com *drive* respiratório mínimo ou ausente: 5 pacientes em ventilação invasiva e 1 paciente em ventilação não-invasiva permanente. A interrupção da ventilação mecânica foi realizada com sedação profunda com uso de sulfato de morfina intravenosa (SMI).

Os autores concluíram que a interrupção eletiva da ventilação requer cuidado paliativo farmacológico diferenciado e que há necessidade de estudos controlados a fim de estabelecer um *guideline* de orientações para a interrupção ventilatória baseado em evidências.

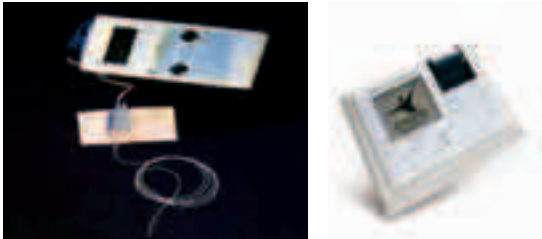
Uso de marcapasso diafragmático

ONDERS R e colaboradores da University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio, USA. Foi apresentado um estudo piloto multicêntrico envolvendo 11 centros (9 nos Estados Unidos e 2 na França), para instalação de marcapasso diafragmático em pacientes com ELA, visando a manutenção da função diafragmática e melhora da sobrevida.

A insuficiência respiratória é a principal causa de mortalidade em pacientes com ELA/DNM. As terapias atuais na ELA não abordam a disfunção do diafragma. O sistema de marcapasso diafragmático (*diaphragm pacing system* - DPS) é uma técnica laparoscópica padronizada mínima-

mente invasiva que está sendo utilizada mundialmente para manter e fornecer ventilação naturalmente com a função do diafragma.

Marcapasso (*Diaphragm pacing system – DPS*)



O objetivo do estudo foi analisar a segurança e eficácia do DPS na ELA. Foram incluídos inicialmente 20 pacientes, destes 16 foram implantados. Posteriormente, um estudo com 100 pacientes, destes 74 foram implantados. Neste estudo, 70% eram homens, 60% usavam VNI, 34% eram gastrostomizados. A CVF era de 60% do predito, $\pm 12\%$, com uma taxa de declínio de 1,84% por mês (CVF $>45\%$ na época da cirurgia) e a funcionalidade com o escore de $28 \pm 7,5$ da ALSFRS-R. Não houve mortalidade peri-operatória acima de 20%, em pacientes com um quadro com CVF abaixo de 50% e pCO_2 acima de 30%.

O total cumulativo de utilização de DPS é superior a 600 meses. Os implantes mais antigos têm mais de 2 anos, sem intolerância pós-implante. Os pacientes com declínio da CVF mostraram uma melhora significativa ($p < 0,05$). A taxa média de melhora foi de $1,33 \pm 2,45\%$ por mês. Somente 4 pacientes tiveram insuficiência respiratória. A probabilidade de sobrevida é em média de $60,9 \pm 6,7$ meses.

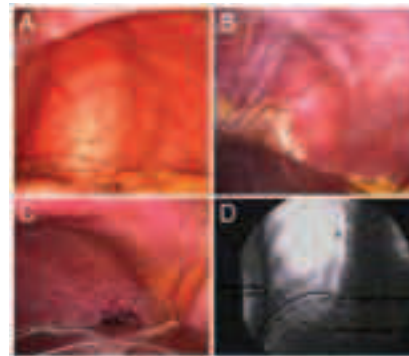
Nos pacientes submetidos a implantação do marcapasso e gastrostomia ($n=18$) a sobrevida de 30 dias foi de 100% e de 1 ano foi de 75%. A pontuação da funcionalidade com ALSFRS-R mostrou que, o conjunto de sintomas da ELA progrediram, mas o subescore respiratório não diminuiu.

Antes do implante do marcapasso o subescore respiratório era de 32%, e na sequência o escore foi 41%. Em comparação pareada de pré e pós-tratamento, o escore respiratório aumentou $8 \pm 12\%$ do total da pontuação da ALSFRS-R ($p < 0,001$).

O DPS pode avaliar continuamente a atividade do diafragma o que permitiu a identificação de instabilidade do controle respiratório e hipoventilação central. Ao exame de fluoroscopia o maior movimento do diafragma foi visualizado com a estimulação do DPS em pacientes com envolvimento predominante do neurônio motor superior. O uso diário do DPS foi capaz de diminuir os níveis aumentados de pCO_2 .

Os autores concluíram dizendo que o marcapasso (DPS) pode ser implantado com segurança em pacientes com ELA com um efeito positivo na função do diafragma, e que o marcapasso minimiza o impacto da VNI na disfunção do diafragma e tem um impacto positivo em pacientes com instabilidade do controle respiratório.

Modificações da ALSFRS



A = Lesão medular C3 (NMI), diafragma posterior desnervado. B = ELA (NMS) desnervação da banda radial. C = Diafragma com marcapasso. D = Aumento da contração do diafragma pela estimulação do marcapasso, comparada com a contração natural. A contração com a estimulação aumenta cerca de 1,5 cm, no hemidiafragma.

Fonte: Ilustrações retiradas da aula de Onders apresentada no simpósio

SISTEMA DE SAÚDE E ASSISTENCIA SOCIAL

Reino Unido e Brasil

O Reino Unido é formado por quatro países e possui uma população de 60 milhões de pessoas ao todo, assim distribuída: Inglaterra: 50 milhões de habitantes; Escócia: 5 milhões; País de Gales: 3 milhões; Irlanda do Norte: 2 milhões. Nesses países a assistência social e de saúde são

gratuitas, fornecidas conforme a necessidade da pessoa e mediante justificativa médica. O financiamento, tanto da assistência social como de assistência à saúde são obtidos através da cobrança direta de impostos. Importante saber, que os cidadãos do Reino Unido podem pagar por atendimento/tratamento particular, mas, somente uma pequena parcela da população o faz. Parte do atendimento particular de saúde é custeado pelos planos de saúde, que geralmente são pagos pelos empregadores.

A única exceção se refere aos serviços de cuidados paliativos, que na maioria dos casos, são mantidos pelo setor do voluntariado. Exemplo disso são as casas de repouso que recebem menos de um terço de seus recursos do governo e o restante é proveniente de doações de voluntários.

A assistência social e de saúde na Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte são administradas pelo Parlamento Escocês e pelos Congressos do País de Gales e da Irlanda do Norte, respectivamente. Na Inglaterra, a administração é feita pelo Parlamento e gerenciada pelo Departamento de Saúde. As diferenças na política e na administração entre os países resultam na destinação desigual dos recursos, entre os países e nos próprios países, o que representa um desafio para organizações não-governamentais como as Associações de Doenças do Neurônio Motor. A Associação de Doenças Neurônio Motor da Escócia é independente das demais Associações e atende apenas a população da Escócia. Há uma outra Associação de Doenças do Neurônio Motor que atende a Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte.

Na Inglaterra, a assistência social e de saúde passa por um momento de mudanças no sentido de integrar os dois atendimentos. Os Postos de Atenção Primária (no Brasil: Unidades Básicas de Saúde e AMAS), buscam trabalhar em conjunto com as autoridades locais em benefícios do bem estar de seus usuários.

No Brasil, saúde e assistência social são oferecidas por órgãos diferentes. Se a pessoa precisar de uma cadeira de rodas ou outros equipamentos, ela não conseguirá obtê-los num hospital ou na unidade básica de saúde, mesmo com justificativa médica. Poucos serviços de saúde fazem a

concessão de equipamentos de alto custo de forma gratuita e somente o fazem mediante avaliação sócio econômica, que determinará, de acordo com os critérios definidos por estes serviços, se a pessoa receberá o bem solicitado de forma gratuita ou poderá pagar algum valor por este.

Em São Paulo, Brasil, há certas instituições que disponibilizam recursos especiais para determinadas necessidades, destacando-se dentre eles o Instituto do Sono, AACD, Lar Escola São Francisco, Departamento de Medicina e Reabilitação do Hospital das Clínicas (organizações mistas de saúde e sem fins lucrativos, isto é, que fazem parte do setor voluntário ou do terceiro setor), que recebem financiamento do SUS e do setor voluntário. As doações podem ocorrer também por meio das organizações sem fins lucrativos puras (que não possuem convênio com instituições de saúde), por exemplo a ABrELA, que é totalmente financiada por doações voluntárias, parcerias e patrocínios do setor empresarial.

Outra possibilidade de doações de equipamentos é por meio de ações judiciais. E por quê a população recorre às medidas judiciais?

Porque devido ao alto custo de alguns equipamentos ou medicamentos dos quais necessitam, e, apesar de ser um direito previsto na legislação do nosso país, os usuários do sistema de saúde e de assistência social não o recebem por meios normais, mesmo possuindo a prescrição médica. Alguns exemplos destas situações:

- a) Riluzol: neuroprotetor, com custo R\$ 960,96 a caixa, continua sendo o único medicamento que mostra certa eficácia na ELA. Mesmo havendo a Portaria Federal 141 de julho/2002, que regulamenta a distribuição gratuita em âmbito nacional, alguns estados se negam a comprar ou compram em quantidade insuficiente para o atendimento da população. Em São Paulo, a Secretaria de Saúde faz um investimento de R\$ 5.306.217,54, e em todo o país o custo para as Secretarias é de R\$ 15.109.877,07 ao ano.
- b) Dieta Enteral Industrializada, ao custo de R\$ 1.200,00 por mês, por paciente. Não há portaria que regulamente sua distribuição;

c) GEP – Gastrostomia Percutânea Endoscópica – R\$ 598,00 a unidade;

d) BiPAP – Sistema de Ventilação Mecânica – no Estado de São Paulo é distribuído pelo Instituto do Sono seguindo-se a Portaria nº 1.370, de 3 de julho/2008. Cada BiPAP foi adquirido pelo custo de U\$ 1.800,00, adicionando-se seus complementos: máscara U\$ 35,00 e umidificador de ar U\$ 160,00. No restante do país, ainda é necessária a ação judicial. O Rio de Janeiro é o Estado onde os pacientes têm maior dificuldade para receber BiPAP e Riluzol. O custo do BiPAP para a Secretaria de Saúde de São Paulo ocorre da seguinte maneira: aluguel do BiPAP R\$ 25,00 ao dia por paciente, sendo R\$ 750,00 ao mês. Em 2008, foram atendidos 600 pacientes ao mês = R\$ 450.000,00.

Conclusão

O investimento por parte do governo é alto, porém insuficiente e ineficiente, pois a arrecadação é ainda maior e não justifica o sucateamento do sistema de saúde e da assistência social. Diferentemente da Inglaterra, não há um imposto específico para financiamento da saúde no Brasil.

Porém, nós, cidadãos brasileiros, temos o direito à saúde garantido pela constituição e pagamos os impostos, descontados em folha de pagamento ou não. Ainda temos muito pelo que lutar para conquistarmos um sistema de saúde e de assistência social dignos.

E para isto... Precisamos, todos: ABrELA, pacientes e familiares:

Confiança em nós mesmos e coragem frente às adversidades.



SURPRISE BOX

Na sessão de encerramento foram apresentados dois assuntos de forma elegante e profunda:

- 1) Células-tronco e a Doença do Neurônio Motor/ Esclerose Lateral Amiotrófica (DNM/ELA): Onde estamos agora?
- 2) Procedimento de Imunização como Terapia para a Esclerose Lateral Amiotrófica.

Células-tronco

Somente um trabalho foi apresentado sobre uso de células-tronco no tratamento da ELA. Nele, células precursoras da glia foram transplantadas à medula cervical de ratos com mutação da SOD1. Observou-se uma preservação de neurônios e de sua função nos animais tratados, sugerindo que mudanças no ambiente onde se localizam os neurônios motores podem ser uma estratégia para o tratamento de humanos.

No entanto, uma das conferências de encerramento revisou em profundidade o estado atual das pesquisas de células-tronco na ELA. O Dr. Clive Svendsen – *The Waisman Center, University of Wisconsin, United States* demonstrou que o principal uso de células pluripotenciais, sejam de origem embrionária, sejam induzidas a partir de células da pele, é o de propiciar um estudo das modificações neuronais que ocorrem nas fases iniciais da doença.

Dr. Svendsen citou uma nova linhagem de células-tronco, as chamadas células-tronco pluripotentes induzidas (*iPS cells – induced pluripotent stem cells*). As iPS foram descritas inicialmente por um grupo japonês liderado pelo Dr. Shinya Yamanaka em 2006. As células de pele (fibroblastos) são modificadas pela introdução de quatro genes e após um período que pode variar de 1 a 4 meses, os fibroblastos se transformam em células-tronco. Elas mantêm as mesmas características que as células-tronco embrionárias sem os problemas éticos amplamente discutidos pela mídia.

As células-tronco induzidas podem ser obtidas de qualquer pessoa e em termos de pesquisa seu estudo abre

novas portas para o entendimento das doenças genéticas e possivelmente tratamentos futuros. As iPS podem se diferenciar em vários tipos de células, como por exemplo músculo, células epiteliais, células cardíacas e até neurônios. O número de neurônios motores é reduzido (somente 10% das células são neurônios motores) o que é pouco para tratamento.

O pesquisador diz que tentar substituir os neurônios motores afetados pela doença é um desafio muito grande. Alternativamente, é possível tentar resgatar os neurônios motores que estão morrendo com o auxílio de fatores de crescimento celular como o GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*). O uso de outros tipos de células-tronco tem gerado inúmeras discussões.

O pesquisador diz que as células-tronco embrionárias humanas são tão poderosas e causam tantos dilemas éticos e que em termos práticos elas se diferenciam em muitos tipos de células ocasionalmente formando tumores. Já as células-tronco neuronais (*neural stem cells*) não produzem neurônios motores, sendo, portanto, inviáveis para o estudo de doenças do neurônio motor.

As células progenitoras restritas da glia (*glial restricted progenitors – GFP*) se diferenciam em células da glia como o próprio nome diz, mas também em astrócitos. Ambas são importantes para o bom funcionamento do neurônio, além de dar suporte e protegê-los secretando fatores neurotróficos. Um estudo realizado pelo pesquisador mostrou que células expressando GDNF foram injetadas em um lado da medula espinhal de animais transgênicos. As células migraram para a porção anterior da medula espinhal e se mostraram funcionais. Entretanto, não há diferença entre os animais tratados e não tratados.

O autor acredita que os músculos dos pacientes devem ser tratados também na medida em que o neurônio motor morre, deixa de mandar sinais nervosos para os músculos que conseqüentemente atrofiam e morrem também.

Svendsen acredita que uma terapia injetando células produzindo fatores de crescimento nos músculos e medula espinhal será mais eficiente e aumentará o tempo de sobrevivência do paciente (vide Suzuki e Svendsen, 2008). No

momento não há um tratamento eficaz com o uso de células-tronco, entretanto ele acredita que haverá um protocolo eficaz nos próximos anos.

Com relação a tratamento, os estudos ainda se concentram em modelos animais. Apesar de precursores neuronais transplantados à medula de camundongos serem capazes de produzir prolongamentos axonais direcionados a músculos. A possibilidade de haver reinervação em humanos é muito remota, pela distância e complexidade envolvidas. Além disso esta técnica não abordaria a degeneração dos neurônios motores superiores.

IMUNIZAÇÃO COMO TERAPIA

Uma vacina para a ELA

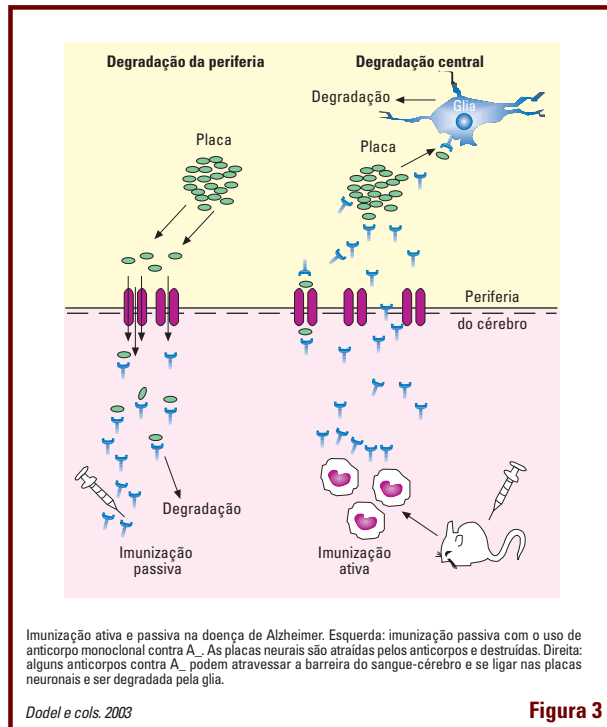
A última palestra apresentada no simpósio foi do pesquisador Jean-Pierre Julien – *Laval University, Quebec, Canada*. O tema escolhido por Jean-Pierre foi uma vacina para ELA.

Existem aproximadamente 140 mutações genéticas para o gene da SOD1 e a maioria delas causa um aumento na toxicidade dentro da célula, além de um dobramento incorreto da proteína e formação de agregados celulares.

Em 2003, um estudo mostrando uma possível vacina para a doença de Alzheimer causou euforia entre os pesquisadores de doenças neurodegenerativas. Ainda hoje, não existe a tal vacina, mas a ideia é brilhante. Uma forma de se acabar com o acúmulo de proteínas (agregados proteicos) em doenças neurodegenerativas tardias seria seguir os seguintes passos: a) identificar o início da doença o mais rápido possível, b) levar uma injeção de anticorpos contra a proteína em questão e c) esperar que o corpo humano processe a informação e destrua a proteína alterada. Obviamente não é tão fácil assim, mas vários pesquisadores vêm estudando diferentes maneiras de se impedir que essas proteínas se acumulem nas células.

Como já foi discutido anteriormente, os animais transgênicos podem exibir até 20 vezes o número de cópias de um gene alterado e o uso de vacinas para esses animais seria ineficaz, pois seria necessário uma grande quanti-

dade de anticorpo. O ser humano apresenta uma única cópia alterada, mas o seu tamanho e sua complexidade é muito maior que a de um camundongo de 20 gramas. Existem duas formas de imunização: imunização ativa e passiva. (vide Dodel e cols 2003 e **figura 3**)



Em um estudo realizado anteriormente, foi observado que o uso de imunização ativa leva a encefalite e, portanto, é preferível se tentar a imunização passiva.

Julien mostrou um estudo em que vários anticorpos contra a SOD1 estão sendo testados. O estudo ainda está no início, mas alguns anticorpos já foram selecionados e espera-se que em breve esses anticorpos possam ser testados em animais transgênicos. É necessário aperfeiçoar o protocolo de vacinação primeiro antes de se iniciar testes em humanos.

CONCLUSÃO

Este simpósio foi marcado não só pela apresentação de avanços no conhecimento da patogênese e das novas propostas terapêuticas, mas sobretudo pela valorização do tratamento multidisciplinar da ELA.

REFERÊNCIAS

KING J, FELDMAN S, HEIMAN-PATTERSON T, DEBOO A, VAUGHAN T, SELLERS E, WOLPAW J. An EEG impedance correlation study for brain computer interface. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:159.

ONDERS R, KATIRJI B, ELMO M, SOY, KATZBERG H, KATZ J *et al.* I. Results of prospective pilot and multi-center pivotal trials of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: maintaining diaphragm function and improving survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:54.

CHIO` A, CALVO A, GHIGLIONE P, LEONE M, MAZZINI L, BOTTACCHI EDO, MUTANI R. A 10-year epidemiological prospective study of als in Piemonte and Valle D'aosta, Italy. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:95.

ATSUTA N, WATANABE H, ITO M, TANAKA F, NAKANO I *et al.* I. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan: age at onset influences on wide-ranged clinical profiles. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:94.

WIJESEKERA L, TALMAN P, MATHERS S, WILLEY E, GALTREY C, ELLIS C, SHAW C, AL-CHALABI A, LEIGH N. Natural history and prognosis of the flail arm and flail leg syndromes. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:6.

KIM WK, LIU X, SANDNER J, PASMANTIER M, MITSUMOTO H. Progressive muscular atrophy (PMA) is slow amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:7.

GORDON PH, CHENG B, KATZ IB, ROWLAND LP, MITSUMOTO H. The clinical features that distinguish PLS from ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:6.

SUBRAMANIAN V, CRABTREE B, FENG Y, ACHARYA R. A new role for angiogenin in neurite pathfinding and survival-implications for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:1.

VAN ESM, VAN VUGHT P, DIEKSTRA F, SCHELHAAS H, BAAS F, HENNEKAM E, LINDHOUT D, STRENGMAN E,

VELDINK J, WOKKE J, OPHOFF R, VAN DEN BERG L. ANG K171 mutation segregating with autosomal dominant familial amyotrophic lateral sclerosis in a large dutch pedigree. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:33.

KOLARCIK C, BOWSER R. retinoid signaling alterations in ALS and the consequences of these alterations in motor neuron-enriched cultures. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:2.

PANOVA, KUBALIK N, HEMENDINGER R, BROOKS B. Metabolic differences between brain and spinal cord mitochondria of wild type and human familial amyotrophic lateral sclerosis mutant sod1-transgenic rats. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:2.

RAVITS J, FAN Y, RABIN S, STONE B, BEYER D, BAMMLER T, BUMGARNER R, LASPADA AL. Differentially expressed biological processes in relevant spinal compartments isolated by microdissection in sod1 transgenic mice. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:3.

FERRAIUOLO L, DE BONO J, HEATH P, HOLDEN H, KASHER P, CHANNON K, KIRBY J, SHAW P. Gene expression profiling to investigate the stress effects of physical exercise on the motor neurone transcriptome. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:3.

DE VOS KJ, TUDOR EL, LAU KF, ACKERLEY S, LEIGH PN, SHAW CE, MILNER CCJ. An amyotrophic lateral sclerosis associated mutation in VAPB impairs axonal transport of mitochondria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:4.

KASHER P, DE VOS K, BINGLEY M, MILNER R, MCDERMOTT C, WHARTON S, WOOD J, SHAW P, GRIERSON A. Spastin mutations disrupt axonal transport in hereditary spastic paraplegia (HSP). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:4.

TRIPATHI VB, SREEDHARAN J, GUTHRIE S, SHAW C, AL-CHALABI. The chick embryo as a toxicity screen for genes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:69.

VOLKENING K, YANG W, LEYSTRA-LANTZ C, STRONG W, KAO J, STRONG M. Preferential sequestration of TDP-43 and low molecular weight neurofilament (NFL) mRNA to stress and degradative granules in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 15.

TUDOR E, GALTREY C, LAU KF, DE VOS K, ACKERLEY S, HORTOBAGYI T, SHAW C, LEIGH PN, MILLER C. TDP-43 pathology in ALS-linked mutant VAPB transgenic mice. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:16.

RAVITS J, LAURIE P, KIM Y. Distribution of TDP-43 and ubiquitinated intracytoplasmic inclusions in the neuropathologic gradient of neurodegeneration in SALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:15.

ATKIN J, FARG M, WALKER A, TURNER B, TINSLEY R, HORNE M. Trafficking from ER TO GOLGI is disrupted in mutant SOD1 expressing cells. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:48.

WALKER A, FARG M, TURNER B, HORNE M, ATKIN J. Modulation of endoplasmic reticulum stress as a potential treatment for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:48.

MULLIGAN V, KERMAN A, HO S, CHAKRABARTTY A. Zinc-deficient monomers are well-populated SOD1 unfolding intermediates: implications for amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:49.

BERGEMALM D, NILSSON K, OLOFSSON A, GRAFFMO KS, BRANNSTROM T, MARKLUND S. Isolation and proteomic characterization of mutant SOD1-containing inclusion bodies. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:49.

BRADLEY W. New aspects of the cyanobacteria/BMAA hypothesis and future directions. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9: 40.

TURNER B, PARKINSON N, DAVIES K, TALBOT K. SMN deficiency accelerates progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:41.

BROS-FACER V, BANKS G, WILLIAMS H, GREENSMITH L, FISHER E. A novel mutation in glycine TRNA synthetase ameliorates SOD1G93A motor neuron degeneration. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:41.

MUSTILL W, NOVOSELOV S, DICK J, GREENSMITH L, CHEETHAM M. loss of the HSP70 molecular chaperone exacerbates disease phenotype in SOD1G93A mice. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:41.

SOON CPW, BARNHAM KJ, CROUCH PJ, LI SA, LAUGHTON KM, MASTERS CL, WHITE AR, DONNELLY PS, LI QX. A copper-bis (thiosemicarbazonato) complex delays disease progression and increases survival in a transgenic SOD1G93a mouse model of als. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:42.

CHAI A, WITHERS J, PARRY K, PATTERSON H, YU BIN, PENNETTA G. Drosophila as a model system to elucidate the molecular mechanisms underlying motor neuron diseases. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:43.

COATES J, JOHNSON G, AWANO T, KATZ M, JOHNSON G, TAYLOR J, PERLOSKI M, BIAGI T, KHAN S, O'BRIEN D, WADE C, LINDBLAD-TOH K. An SOD1 missense mutation in dogs with degenerative myelopathy: a spontaneous animal model for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:43.

LEPORE A, DEJEA C, CAMPANELLI J, MARAGAKIS N. Non-neuronal neuroprotection in als using glial restricted precursor transplantation: a novel approach for respiratory neuroprotection. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:23.

ROSSI D, BRAMBILLA L, VALORI CF, RONCORONI C, CRUGNOLA A, YOKOTA T, BREDESEN DE, VOLTERRA A. Focal degeneration of glutamate-vulnerable astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:23.

WEISS J, RAO S, YIN H. Motor neuron ROS MAY contribute to astrocyte pathology in a mutant sod1 rat model of ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:24.

RAISMAN G. Glial cells and neuronal repair: lessons from spinal cord injury. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:23.

SVENDSEN C. Stem cells and ALS/MND: where are we now? *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 56.

LANDERS J et al. I. Whole genome association study reveals genetic variants that modify survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 32.

CRONIN S. Screening for replication of genome-wide association signals in the Irish and polish als populations. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 32.

CORCIA P. Clinical and genetic phenotype of 283 als families. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 32.

VAN ESM, VAN VUGHT P, DIEKSTRA F, SCHELHAAS H et al. I. ANG K171 mutation segregating with autosomal dominant familial amyotrophic lateral sclerosis in a large Dutch pedigree. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 33.

FLAHERTY-CRAIG C, BROTHERS A, DEARMAN B, ESLINGER P, SIMMONS Z. Rapid screen exam for the detection of frontal and temporal dysfunction syndromes: application to als. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 35.

WOOLLEY S, ZHANG YU, WEINER M, KATZ J. Neuroanatomical correlates of apathy in als: a 4 TESLA study using fractional anisotropy. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 35.

GOLDSTEIN L. Research into cognitive change in ALS/MND: implications for clinical care and management. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 37.

FELGOISE S et al. I. Validation of a shorter als-specific quality of life instrument: the ALSSQOL-R. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 12.

OGINO M et al. I. Giving the diagnosis of als and patient's choice in JAPAN. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 13.

MAESSEN M, VELDINK J, ONWUTEAKA-PHILIPSEN B, VAN DEN BERG L. End-of-life practices in als in the Netherlands. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 13.

WICKS P. Als online: the internet as a tool for patient empowerment. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 18.

HORVITZ E. Advances in communication technology. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 18.

BORDET T, ABITBOL JL, BERNA P, PRUSS R. Small molecule screening for motor neuron protection: from bench to clinic. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:10.

SHAW P, HIGGINBOTTOM A, MEAD R, BARBER S, DAFTARY S. Small molecule activators of the nrf2-are pathway for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:11.

BOWSER R, RYBERG H, WILSON M, DARKO S, LACOMIS D. Protein biomarkers for als disease progression. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:11.

MORA JS, SALAS T, FAJARDO M, IVANEZ L. Diagnostic process and neurological care in patients with amyotrophic lateral sclerosis in SPAIN. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:26.

WICKS P et al. I. Measuring disease progression in advanced ALS: the ALSFRS-R extension (ALSFRS-EX). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:27.

CELIS LEME TORINO V. Dietary intake of patients with Motor Neurone Disease/Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9: 137.

CLEIDE SANTOS SALVIONI C, STANICH P, CELIS LEME TORINO V, R. BARROS D, ELVA MAYRINK C, LEAL MAGALHÃES CHIAPPETTA AL, FIORATO JU'NIOR J, JUVINIANO QUARDROS AA, HOLSAPFEL S, A. ARCIA C, BERTO MC, SOUZA BULLE OLIVEIRA A. Interdisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1); 9:149.

BARKHAUS P et al. I. Laparoscopic placement of gastrostomy feeding tube (LSCG-TUBE): initial experience. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:27.

STANICH P, SHIGUEO NAKAO F, SALVIONI C, CELIS LEME TORINO V, DA SILVEIRA ROHR MR, QUADROS A, DELLA LIBERA E, BERTO HAYASHI MC, FERRARI A NGELO P, GEOCZE S, SOUZA BULLE AO. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with motor neurone disease/ amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:138.

KASARSKIS EJ *et al.* I. The als nutrition/nippv study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:52.

PINTO S, TURKMAN A, PINTO A, SWASH M, DE CARVALHO M. Predictive value of respiratory tests for respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:52.

MEYER T et al. I. Elective termination of non-invasive and mechanical ventilation in als. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:54.

ONDERS R et al. I. Results of prospective pilot and multi-center pivotal trials of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: maintaining diaphragm function and improving survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:54.

JULIEN JP. Immunisation approaches to therapy for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:56.

BERNARDO DO NASCIMENTO DINIZ L, CAMARGO POLZATTO H, SOARES RODRIGUES PEREIRA S, MEIRE FAVERO F, VELOSO FONTES S, AUGUSTO JUVINIANO QUADROS A, SOUZA BULLE OLIVEIRA A. Analysis of the image and corporal scheme and quality of life of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008 (Suppl. 1);9:155.



Membros Fundadores:

Dr. Acary Souza Bulle Oliveira – SP
Dra. Adriana Dutra de Oliveira – Ribeirão Preto – SP
Dr. Amilton Antunes Barreira – Ribeirão Preto – SP
Dr. Dagoberto Callegaro – SP
Dra. Elza Dias Tosta – DF
Dra. Flavia Dietrich – SP
Dr. José Mauro Braz de Lima – RJ
Patrice Lebrun – SP
Dr. Vicente de Paula Leitão de Carvalho - CE

Diretoria ABrELA:

Abrahão Augusto J. Quadros – Diretor Presidente
Miguel Mitne Neto – Vice-Presidente
Tatiana Mesquita e Silva – Diretora Secretária
Lyamara Apostólico de Azevedo – Diretora Adm. e Financeira
Roberto Dias Batista Pereira – Diretor Científico
Silvana Alves Scarance – Diretora Jurídica
Dr. Acary Souza Bulle Oliveira – Diretor Fundador

Conselho Deliberativo:

Dr. Acary Souza Bulle Oliveira – Presidente
Fernando de Moura Campos – Vice-Presidente
Patrícia Stanich - Secretária
Edgar José Gonçalves de Oliveira
Luiz Eugênio Araújo de Moraes Melo
Valdir Pedro Romanini
Carmem Lucia Tavares Nassif

Voluntariado:

Maria Grazia Paganone Percussi – Fundadora
e Coordenadora
Maria Pasetti de Souza

Leonilde Benvenuto Lapetina
Alba de Souza Leal
Alberto Zacharias Toron
Alcindo Simões Ferreira
Eneida de Souza Bulle Oliveira
Fausta Pieri
Gisele Conde
Guido Totoli
Ivone Fortunato
Kiki Mattos Maramaldo
Maria Olívia Parri Ferreira
Márcia Souza Bulle Oliveira
Maria Alice Mattos
Maria Eugênia Pontual Nardy
Maria Helena de Rizo Pirani
Meri Steimberg
Nadia Isabel Puosso Romanini
Rita de Cássia Bezerra
Rodrigo Castanheira
Silvia Arantes
Sonia Andrade Barros
Vera Lucia Castanheira
Zildetti Montiel

Associações Regionais:

Associação Regional de Esclerose Lateral Amiotrófica do Estado do Rio Grande do Sul - ARELA-RS - Av. Ipiranga, 5311 Sala 209
Bairro Jardim Botânico Prédio AMRIGS - Porto Alegre – RS.
Fone: 55 51 3014-2070

Diretoria ArELA-RS:

Celso Afonso Monteiro Pudwell - Diretor Presidente

Giani Maria Zereu Marrone - Diretora Vice Presidente
José Ferreira - Diretor Secretário
Carlo Domenico Marrone - Diretor Administrativo e Financeiro
Francisco Tellechea Rotta - Diretor Científico
Rodrigo Bauzane – Diretor Jurídico
Sandro Rodrigues - Secretário Executivo

**Associação Regional de Esclerose Lateral
Amiotrófica do Estado de Minas Gerais - ARELA-MG –**
Av. Raja Gabaglia, 1000 – sala 1114 –
Belo Horizonte – MG – Fone: 55 31 3291.8755

Diretoria ArELA-MG:

Sérgio Eustáquio Cruz - Diretor Presidente
Cláudia Alencar de Souza - Diretora Vice-Presidente
Andréia Braga - Diretora Secretária
Marco Túlio Azevedo Tanure - Diretor Administrativo Financeiro
Marco Antônio Soares Reis - Diretor Científico
Ana Maria de Magalhães - Diretora Jurídica
Cristina das Graças Godoy – Secretária Executiva

Equipe de Atendimento ABRELA:

Élica Fernandes – Gerente Executiva e Social
Cecília H. de Moura Campos – Assistente Social
Fabiana Theodoro Capella – Assistente Social

Equipe de Atendimento ELA – UNIFESP/EPM/HSP:

Médico Neurologista – Dr. Marco Antonio Troccoli Chieia
– Responsável pelo ambulatório de ELA
Coordenação do Serviço Social – Élica Fernandes
Assistencia Social: Fabiana Theodoro Capella
e Cecília H. M. Campos
Enfermagem: Isabel Guido
Fisioterapia Motora – Martina Duran, Rita Labronice e cols.
Fisioterapia Respiratória – Maria Clariane B. Hayashi,
Eduardo Vital, Simone Gonçalves e Cintia Arruda.
Fonoaudiologia – Ana Lucia Chiappetta, Adriana Leico Oda e cols.
Nutrição – Patrícia Stanich, Virgina C. Torino, Cristina Salvioni
Psicologia - Ana Luiza Steiner,

Antonio Geraldo de Abreu Filho e cols.;
Vânia de Castro e cols.
Terapia Ocupacional – Adriana Nathalie Klein,
Monica Omori e Pedro Almeida
Medicina Tradicional Chinesa – Dra. Gislaíne Cristina Abe,
Paulo Eduardo Ramos e cols.

PARCEIROS:

Academia Brasileira de Neurologia
ASATempo
Assembléia Legislativa de São Paulo
Claudeteedeca
Curso de especialização-Intervenção
Fisioterapêutica
em Doenças Neuromusculares
Leide Moreira Marketing Cultural
Projeto AMICÃO
UNIFESP/EPM/HSP
USP – Projeto Apoiar – Psicologia Clínica
Vinheria Percussi
Projeto Próximo Passo – PPP

Nosso Contato:

**ABRELA – Associação Brasileira de Esclerose
Lateral Amiotrófica**
Rua Estado de Israel, 899 – V. Clementino
São Paulo – SP – 04022-002
Fone/fax: 11 5579.2668
abrela@abrela.org.br
www.abrela.org.br
www.tudosobreela.com.br
Doações: Banco Real
Ag. 0919 – C/C 6003216-5
CNPJ 02.998.423/0001-78

Colaboradores/Outros Patrocinadores:

Pró Fórmula
Renova Resíduos

PATROCINADOR OFICIAL

sanofi aventis

O essencial é a saúde



www.abrela.org.br

PATROCINADOR OFICIAL

sanofi aventis

O essencial é a saúde