ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA, BIOMARCADORES E PROGRESSÃO DA DOENÇA

Autores: Adria Manuella Garcia Mescouto, Alexya Fernandes Sato, Isabella de Oliveira Maganha[3], Matheus Salgado de Oliveira, Thelmo Monteiro Rolin de Oliveira.

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, manuella.ggarci@gmail.com, satoalexya@gmail.com, bela.maganha08@gmail.com, matheus.salgado@univap.br, thelmo@univap.br.

Resumo

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma enfermidade neurodegenerativa caracterizada pelo diagnóstico frequentemente tardio e pela perda progressiva da função motora. O presente estudo teve como objetivo analisar a aplicabilidade dos biomarcadores fluidos no diagnóstico precoce, na avaliação da progressão e no prognóstico clínico da ELA. Para isso, realizou-se uma revisão de literatura com buscas em artigos científicos. Os resultados demonstraram a relevância de marcadores moleculares e estruturais, com destaque para os neurofilamentos (NfL e pNfH), a proteína TDP-43, técnicas de imagem (DTI), marcadores metabólicos (creatinina e CK), p75ECD urinária, microRNAs e vesículas extracelulares. Conclui-se que a utilização desses parâmetros em painéis multimodais proporciona uma avaliação menos invasiva do dano axonal e do declínio funcional, consolidando-se como uma estratégia indispensável para superar o diagnóstico clínico tardio e impulsionar a medicina.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica. Biomarcadores fluidos. Diagnóstico precoce. Progressão da ELA.

Área do Conhecimento: Técnico em Análises Clínicas.

Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores (Silveira; Souto, 2024). Na ELA, ocorre degeneração simultânea dessas estruturas, levando à perda progressiva funcional do paciente (Cruz *et al*., 2025). Sua etiopatogenia é considerada multifatorial, envolvendo fatores genéticos, alterações metabólicas, estresse oxidativo, excitotoxicidade e processos inflamatórios que levam à degeneração celular e à morte neuronal programada (Silva et al., 2019).

O diagnóstico da doença representa um grande desafio clínico devido à ampla variabilidade dos sinais e sintomas iniciais, além da ausência de biomarcadores específicos capazes de confirmar precocemente a enfermidade (Silveira; Souto, 2024). Atualmente, seu diagnóstico ainda é predominantemente clínico e, em muitos casos, ocorre de forma tardia, quando já existe perda neuronal significativa (Alshehri *et al*., 2024). Essa dificuldade contribui para atrasos diagnósticos significativos e, consequentemente, para o início tardio do tratamento (Silveira; Souto, 2024).

A relevância desta abordagem justifica-se pela possibilidade de auxiliar na diferenciação da ELA em relação a outras doenças neurológicas, estimar a velocidade de progressão e monitorar a resposta terapêutica (Roy et al. , 2025). Além disso, a análise contribui para o fortalecimento da divulgação na comunidade científica, passando a integrar a avaliação clínica a pesquisas biomoleculares para reduzir erros diagnósticos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Silveira; Souto, 2024).

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar a aplicabilidade dos biomarcadores fluidos no diagnóstico precoce, na avaliação da progressão da doença e no auxílio ao prognóstico clínico da ELA.

Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura, de caráter descritivo, realizada por meio da análise de artigos científicos e trabalhos acadêmicos relacionados à Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), seus biomarcadores e a progressão da doença. A pesquisa foi desenvolvida a partir de fontes eletrônicas, incluindo as bases Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online

(SciELO) e US National Library of Medicine (PubMed). As palavras-chave utilizadas foram as seguintes: Esclerose Lateral Amiotrófica; ELA biomarcadores fluidos; ALS biomarkers; ELA diagnóstico precoce; ELA progressão da doença. A busca resultou em 45 trabalhos encontrados, nos idiomas português e inglês. Ao todo 20 estudos científicos relacionados ao tema foram selecionados para realização desta revisão. O critério de exclusão foi a não abordagem científica dos biomarcadores fluidos no diagnóstico, na progressão ou no prognóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica.

Resultados

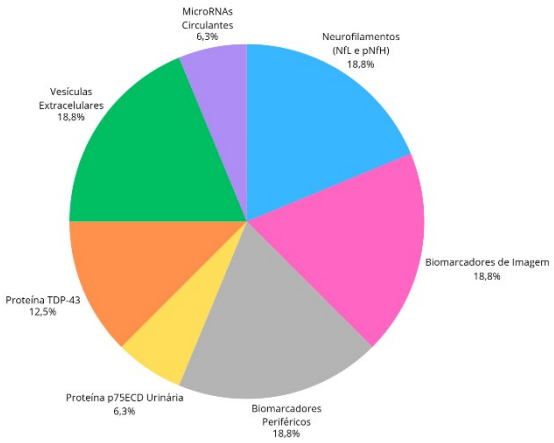
No presente trabalho de revisão de literatura, foram selecionados 16 artigos científicos para embasar a discussão acerca dos biomarcadores aplicados ao diagnóstico precoce, prognóstico e acompanhamento da progressão da Esclerose Lateral Amiotrófica. (Quadro 1)

Quadro 1. Síntese dos artigos selecionados segundo o tipo de biomarcador e os autores referentes.

Categoria do Biomarcador	**Autores selecionados**
Neurofilamentos (NfL e pNfH)	Benatar; Wuu; Turner, 2023. Behzadi *et al.*, 2021. Heckler; Venkataraman, 2022.
Biomarcadores de Imagem (RM/DTI)	Behler *et al*., 2023. Caldwell; Rothman, 2021. Maj *et al*., 2022.
Biomarcadores Periféricos (CK e Creatina)	Gao *et al*., 2022. Guo *et al*., 2021. Kittipeerapat *et al.*, 2023.
Vesículas Extracelulares	Afonso *et al*., 2023. Barbo; Ravnik-Glavač, 2023. Bolsinger *et al*., 2025.
Proteína TDP-43	Gambino *et al*., 2023. Zeng *et al*., 2024.
Proteína p75ECD Urinária	Shi *et al*., 2022.
MicroRNAs Circulantes	Nogueira-Machado; Albanaz; Rocha-Silva, 2025.

A distribuição percentual dos trabalhos selecionados conforme a categoria temática do biomarcador investigado encontra-se representada no Gráfico 1.

Gráfico 1. Proporção de artigos científicos selecionados por categoria de biomarcador para a ELA.



Fonte: Dos Autores (2026).

PÚBLICO

A distribuição dos estudos (Gráfico 1) destaca o predomínio das categorias de Neurofilamentos, Imagem, Biomarcadores Periféricos e Vesículas Extracelulares (18,8% cada), seguidas pela Proteína TDP-43 (12,5%), enquanto a Proteína p75ECD Urinária e os MicroRNAs Circulantes correspondem a 6,3% cada.

Discussão

A análise dos estudos selecionados mostra uma transição no manejo da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), substituindo o diagnóstico exclusivamente clínico e tardio pela identificação de biomarcadores moleculares, estruturais e periféricos.

No âmbito do dano neuronal, a representatividade dos neurofilamentos (NfL e pNfH) justifica-se por sua capacidade de quantificar diretamente a degeneração axonal no sangue e no líquido cefalorraquidiano, permitindo diferenciar a ELA de outras neuropatias e mimetizadores clínicos (Behzadi *et al*., 2021; Heckler; Venkataraman, 2022), além de atuar como um sensível indicador farmacodinâmico da resposta terapêutica em ensaios clínicos (Benatar; Wuu; Turner, 2023). Essa avaliação correlaciona-se com os achados referentes à proteína TDP-43, cujos agregados citoplasmáticos anormais constituem a principal marca neuropatológica da doença (Gambino *et al*., 2023; Zeng *et al.,* 2024).

Paralelamente, os exames de imagem e os biomarcadores periféricos fornecem suporte complementar à investigação clínica. A Imagem por Tensor de Difusão (DTI) permite mapear *in vivo* a perda de integridade microestrutural no trato corticoespinhal (Behler et al., 2023; Caldwell; Rothman, 2021; Maj et al., 2022), enquanto análises bioquímicas de creatinina, Creatina Quinase (CK) e da isoenzima CK-MB no sangue mensuram, respectivamente, a atrofia muscular acumulada e o processo agudo de denervação (Gao et al., 2022; Guo et al., 2021; Kittipeerapat et al., 2023). Em abordagens minimamente invasivas, a quantificação da proteína p75ECD na urina correlaciona-se com o declínio funcional dos pacientes (Shi et al., 2022), enquanto os microRNAs circulantes fornecem assinaturas genéticas relevantes para a identificação de diferentes fenótipos clínicos (Nogueira-Machado; Albanaz; Rocha-Silva, 2025). Integrando esses sistemas, as vesículas extracelulares (exossomos) destacam-se como "biópsias líquidas" promissoras, ao transportarem proteínas patológicas e ácidos nucleicos do sistema nervoso central para a circulação periférica (Afonso et al., 2023; Barbo; Ravnik-Glavač, 2023; Bolsinger et al., 2025).

Dessa forma, a utilização conjunta desses diferentes biomarcadores em painéis multimodais proporciona uma avaliação mais completa e objetiva da ELA. Apesar dos desafios para padronizar os métodos laboratoriais, a integração desses recursos é fundamental para acelerar o diagnóstico, acompanhar a progressão clínica e impulsionar o desenvolvimento de terapias personalizadas.

Conclusão

O objetivo deste estudo foi atingido ao demonstrar a elevada aplicabilidade clínica dos biomarcadores fluidos no diagnóstico precoce, no acompanhamento da progressão e no prognóstico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Os achados evidenciam que a identificação de marcadores solúveis no sangue, líquido cefalorraquidiano e urina permite mensurar diretamente o dano axonal, quantificar o comprometimento muscular e estimar o declínio funcional de maneira mais rápida e menos invasiva. Portanto, a integração desses biomarcadores em painéis multimodais consolida-se como um avanço indispensável para superar o diagnóstico clínico tardio e direcionar abordagens da medicina de precisão na ELA, destacando-se a necessidade de pesquisas futuras voltadas à padronização analítica desses ensaios na rotina laboratorial.

Referências

AFONSO, Gonçalo J. M. et al. Recent advances in extracellular vesicles in amyotrophic lateral sclerosis and emergent perspectives. ***Cells***, v. 12, n. 13, p. 1763, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/cells12131763. Acesso em: 6 jun. 2026.

ALSHEHRI, Rawiah S. et al. A review of biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis: a pathophysiologic approach. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 25, n. 20, p. 10900, 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11507293/. Acesso em: 11 maio 2026.

BARBO, Maruša; RAVNIK-GLAVAČ, Metka. Extracellular vesicles as potential biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. ***Genes***, v. 14, n. 2, p. 325, 2023. Disponível em:

https://doi.org/10.3390/genes14020325. Acesso em: 6 jun. 2026.

BEHLER, Anna et al. Diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: machine learning for biomarker development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 1911, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms24031911. Acesso em: 23 maio 2026.

BEHZADI, Arvin et al. Neurofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics**. Scientific Reports**, 2021. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-021-01499-6. Acesso em: 5 jun. 2026.

BENATAR, Michael; WUU, Joanne; TURNER, Martin R. Neurofilament light chain in drug development for amyotrophic lateral sclerosis: a critical appraisal. ***Brain***, v. 146, n. 7, p. 2711–2716, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1093/brain/awac394. Acesso em: 19 maio 2026.

BOLSINGER, Magdalena M. et al. Extracellular vesicles as a liquid biopsy for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. 2025. Disponível em: https://doi.org/10.64898/2025.12.09.25341585. Acesso em: 6 jun. 2026.

CALDWELL, Sarah; ROTHMAN, Douglas L. 1H magnetic resonance spectroscopy to understand the biological basis of ALS, diagnose patients earlier, and monitor disease progression. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 701170, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fneur.2021.701170. Acesso em: 23 maio 2026.

CRUZ, Kaliandra Schreiner et al. Epidemiologia da doença do neurônio motor: revisão sistemática da literatura**. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, 2025. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/5818. Acesso em: 5 jun. 2026.

GAMBINO, Caterina Maria et al. The role of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) as a candidate biomarker of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. ***Diagnostics***, v. 13, n. 3, p. 416, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/diagnostics13030416. Acesso em: 5 jun. 2026.

GAO, Jiali et al. Creatine kinase and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a literature review and multi-centre cohort analysis. ***Journal of Neurology***, v. 269, p. 5395-5404, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00415-022-11195-8. Acesso em: 24 maio 2026.

GUO, Qi-Fu et al. Decreased serum creatinine levels predict short survival in amyotrophic lateral sclerosis. ***Annals of Clinical and Translational Neurology***, v. 8, n. 2, p. 448-457, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/acn3.51299. Acesso em: 24 maio 2026.

HECKLER, Ilana; VENKATARAMAN, Iswariya. Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neurophysiology**, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35138963/. Acesso em: 5 jun. 2026.

KITTIPEERAPAT, Natsinee et al. Creatine kinase MB isoenzyme is a complementary biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 24, n. 14, p. 11682, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms241411682. Acesso em: 24 maio 2026.

MAJ, Edyta et al. Role of DTI-MRI parameters in diagnosis of ALS: useful biomarkers for daily practice? Tertiary centre experience and literature review. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 56, n. 6, p. 490-498, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2022.0070. Acesso em: 23 maio 2026.

NOGUEIRA-MACHADO, José Augusto; ALBANAZ, Amanda Tábita da Silva; ROCHA-SILVA, Fabiana. MicroRNA as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). ***Sclerosis*****,** v. 3, n. 2, p. 16, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/sclerosis3020016. Acesso em: 5 jun. 2026.

ROY, Triparna et al. Biomarkers in ALS trials: from discovery to clinical utility. ***Frontiers in Neuroscience***, v. 19, p. 1636303, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1636303. Acesso em: 12 maio 2026.

SILVA, Eleonora de Salles et al. *Esclerose lateral amiotrófica (ELA)*. *ACTA MSM - Periódico da EMSM*, 2019. Disponível em: https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/143. Acesso em: 6 jun. 2026.

SILVEIRA, Lara Mel Coelho; SOUTO, Rafael. *Esclerose lateral amiotrófica (ELA) e as estratégias moleculares de diagnóstico: uma revisão integrativa da literatura*. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2024. Disponível em: https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/7812. Acesso em: 5 jun. 2026.

SHI, Guanzhong et al. Urinary p75ECD levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. ***Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration***, v. 23, n. 5-6, p. 438-445, ago. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34726989/. Acesso em: 5 jun. 2026.

ZENG, Jixiang et al. *Decoding TDP-43: the molecular chameleon of neurodegenerative diseases*. ***Acta Neuropathologica Communications***, v. 12, p. 205, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40478-024-01914-9. Acesso em: 5 jun. 2026.