

Doenças do Neurônio Motor (DNM)

Material de apoio ao ensino médico — Neurologia

Definição

As doenças do neurônio motor (DNM) constituem um grupo de afecções neurodegenerativas progressivas nas quais a degeneração do neurônio motor superior (NMS) e/ou do neurônio motor inferior (NMI) determina fraqueza progressiva da musculatura bulbar, dos membros, do tórax e do abdome, com relativa preservação da musculatura oculomotora e da função esfinteriana. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a forma mais frequente e o protótipo do grupo, caracterizando-se pelo acometimento combinado do NMS e do NMI.

Epidemiologia

- **Incidência:** aproximadamente 1,5 a 2,7 casos por 100.000 habitantes/ano.
- **Prevalência:** cerca de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes.
- **Forma de apresentação:** cerca de 90% dos casos são esporádicos e 10% são familiares.
- **Razão homem/mulher:** aproximadamente 1,5 : 1.
- **Faixa etária:** pico de incidência entre os 50 e os 75 anos; a idade média de início situa-se em torno dos 60 anos.
- **Distribuição étnica:** sem predileção étnica claramente estabelecida.

Achados Clínicos da ELA

Em cerca de 70% dos casos os primeiros sintomas surgem nos membros (início espinal) e em torno de 25–30% o início é bulbar.

- O sintoma mais precoce costuma ser a fraqueza assimétrica de uma extremidade ou, no início bulbar, a disartria (voz arrastada).
- Cãibras e fasciculações frequentemente precedem em meses a fraqueza e a atrofia.
- A combinação de sinais de NMS (espasticidade, hiperreflexia, sinal de Babinski) e de NMI (atrofia, fasciculações, hiporreflexia) na mesma região é altamente sugestiva do diagnóstico.
- O sinal de Babinski ocorre em cerca de 50% dos casos.
- Sintomas sensitivos são incomuns; cerca de 10% dos pacientes referem parestesias distais, e a dor pode ser proeminente na doença avançada.
- Com a progressão, a fraqueza acentua-se e as fasciculações tornam-se menos evidentes.
- No início bulbar, a disartria progride até tornar a fala incompreensível, acompanhada de disfagia importante.
- A labilidade emocional (afeto pseudobulbar) associa-se à paralisia pseudobulbar por lesão do NMS.

- Cognição e comportamento devem ser avaliados: até cerca de 50% dos pacientes apresentam alterações cognitivo-comportamentais, e aproximadamente 10–15% preenchem critérios para demência frontotemporal (DFT).
- A musculatura oculomotora e a função esfíncteriana costumam ser poupadas até fases avançadas.
- O óbito decorre habitualmente de insuficiência respiratória; a sobrevida mediana é de cerca de 3 anos a partir do início dos sintomas, e cerca de 10–20% dos pacientes sobrevivem mais de 5 anos.

Formas Clínicas

Esclerose Lateral Amiotrófica clássica (espinhal / doença de Charcot) — 50–80%

Manifestações combinadas de NMS e NMI, em geral com início nos membros e progressão para os quatro membros e a região bulbar. Início habitual após os 50–60 anos; sobrevida mediana em torno de 3 a 5 anos.

Esclerose Lateral Primária (ELP) — 1–4%

Acometimento puro ou predominante do NMS, com tetraparesia espástica, sinais de liberação piramidal, disartria e labilidade emocional. Início em geral após os 40 anos, com progressão lenta e insidiosa ao longo de anos a décadas. Apresenta o melhor prognóstico entre as DNM. Parte dos casos evolui posteriormente com sinais de NMI, reclassificando-se como ELA.

Síndrome de Mills (forma hemiplégica)

Hemiparesia espástica ascendente de evolução muito lenta (anos a décadas), com predomínio de sinais de NMS e fasciculações raras. Variante de grande dificuldade diagnóstica e prognóstico relativamente favorável.

Paralisia Bulbar Progressiva — 20–35%

Início pelas inervações bulbares, com disfagia, disfonia, disartria, atrofia e fasciculações da língua, podendo associar fraqueza cervical, dispneia e insuficiência respiratória. Habitualmente evolui com manifestações de NMI e progressão para ELA. Início em geral após os 60 anos; representa o pior prognóstico entre as DNM, sobretudo quando há comprometimento respiratório precoce.

Atrofia Muscular Progressiva (AMP) — 5–10%

Acometimento puro do NMI, em geral com progressão dos membros superiores para os inferiores e para a região bulbar. Pode manifestar-se nas formas regionais flail arm e flail leg. O início tende a ser alguns anos mais tardio que o da ELA clássica, com sobrevida em média superior. Parcela dos casos desenvolve sinais de NMS ao longo da evolução.

Atrofias musculares espinhais hereditárias da infância (AME)

Grupo de doenças do NMI, autossômicas recessivas, associadas a deleções/mutações do gene *SMN1* no locus 5q11–q13. A gravidade relaciona-se ao número de cópias do gene modificador *SMN2*. Subtipos clássicos:

- **Tipo 1 (doença de Werdnig-Hoffmann):** início antes dos 6 meses, é uma das principais causas da síndrome do bebê hipotônico (“flácido”); historicamente, a maioria evoluía a óbito antes dos 2 anos.
- **Tipo 2:** início entre 6 e 18 meses, sem aquisição da marcha independente.
- **Tipo 3 (doença de Kugelberg-Welander):** início após os 18 meses, com dificuldade progressiva de marcha; fasciculações visíveis em língua e membros; curso relativamente benigno.

Observação: o cenário terapêutico das AME mudou radicalmente com as terapias que modulam o SMN (nusinersena, risdiplam e a terapia gênica onasemnogene abeparvoveque), que alteram substancialmente o prognóstico quando instituídas precocemente.

Flail arm syndrome (forma diplégica braquial) — 5–11%

Predomínio de NMI de início proximal e simétrico nos membros superiores. Sinais de NMS são tardios; pode evoluir para acometimento bulbar. Sobrevida superior à da ELA clássica.

Flail leg syndrome (forma pseudopolineurítica de Marie-Patrikios) — 3–6%

Início distal e assimétrico nos membros inferiores, predominantemente de NMI, com perda da dorsiflexão e fasciculações. Evolui para o membro contralateral, com sinais de NMS tardios. Melhor sobrevida entre as formas de predomínio do NMI.

Complexo ELA–Demência Frontotemporal (ELA-DFT)

Quadro demencial com alterações de humor, personalidade, comportamento e linguagem, que pode anteceder ou acompanhar os sintomas motores. A coexistência de ELA e DFT relaciona-se sobretudo à expansão do gene *C9orf72*, consolidando o conceito de um continuum clínico-patológico entre as duas doenças, ambas associadas à patologia da proteína TDP-43.

Achados Patológicos

- Atrofia do córtex motor e pré-motor, com perda das células de Betz e de outros neurônios piramidais.
- Atrofia da medula espinhal e das raízes ventrais; degeneração pronunciada dos neurônios dos cornos anteriores.
- Degeneração do trato corticoespinhal, mais evidente nas colunas anterior e lateral da medula.
- Relativa preservação do núcleo de Onuf (inervação dos esfíncteres anal e uretral externo) e dos núcleos oculomotores.
- Inclusões citoplasmáticas características: agregados ubiquitina-positivos contendo TDP-43 (na grande maioria dos casos), além de corpos de Bunina, corpos de Hirano, corpos basofílicos e esferoides axonais. Em casos com mutação de *SOD1* ou *FUS*, as inclusões são tipicamente TDP-43-negativas.
- Desorganização do citoesqueleto neuronal, com acúmulo anormal de neurofilamentos.
- No sistema nervoso periférico, perda de fibras mielínicas calibrosas a partir das raízes ventrais.

Critérios Diagnósticos

O diagnóstico das DNM permanece essencialmente clínico, apoiado pela eletroneuromiografia e pela exclusão de diagnósticos alternativos. Os **critérios de Gold Coast (2020)** substituíram, na prática contemporânea, os critérios revisados de El Escorial e de Awaji, por serem mais simples e mais sensíveis — vantagem relevante na era das terapias modificadoras de doença, em que o diagnóstico precoce é determinante.

Critérios de Gold Coast — o diagnóstico de ELA requer:

- Comprometimento motor progressivo, documentado pela história ou por avaliações clínicas repetidas, precedido de função motora normal; **E**
- Presença de disfunção do NMS e do NMI na mesma região corporal, **ou** disfunção do NMI em pelo menos duas regiões corporais; **E**
- Exclusão de outros processos patológicos por exames complementares apropriados (laboratoriais, eletrofisiológicos e de neuroimagem).

Diferentemente dos critérios anteriores, que estratificavam a doença em definida, provável e possível, os critérios de Gold Coast adotam uma classificação dicotômica (preenche ou não preenche), reduzindo o atraso diagnóstico.

Diagnóstico Diferencial

- **Neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução:** principal diagnóstico diferencial; acomete tipicamente as mãos de modo assimétrico, é puramente de NMI, tem progressão mais lenta e responde a imunoglobulina endovenosa. Pode associar-se a anticorpos anti-GM1.
- **Mielopatias / paraparesia espástica:** espondilose cervical, esclerose múltipla, paraparesia espástica tropical (HTLV-1), deficiência de vitamina B12 e adrenoleucodistrofia.
- **Paralisia pseudobulbar:** pode ocorrer na ELA, na esclerose múltipla e na doença cerebrovascular bilateral.
- **Síndrome pós-poliomielite:** nova fraqueza, anos após a poliomielite, em músculos previamente acometidos; sem sinais de NMS, com fasciculações excepcionais.
- **Atrofia muscular monomélica (doença de Hirayama):** acomete homens jovens, restringe-se a um membro e tende a estabilizar-se após 1 a 2 anos.
- **Doença de Kennedy (atrofia muscular bulboespinal):** ligada ao X, com ginecomastia e insensibilidade androgênica, deve ser considerada nos quadros de NMI lentamente progressivos.
- Recomenda-se ainda excluir gamopatia monoclonal, doenças linfoproliferativas e disfunção tireoidiana.

Mecanismos Fisiopatológicos

A ELA é hoje compreendida como uma doença de etiologia multifatorial, com sobreposição entre formas esporádicas e genéticas. Os principais mecanismos propostos atuam de forma convergente e inter-relacionada:

- **Agregação proteica e proteostase:** o achado patológico central na maioria dos casos é a deposição citoplasmática de TDP-43; agregados de SOD1 e de FUS ocorrem em subtipos genéticos específicos.
- **Excitotoxicidade glutamatérgica:** a recaptação deficiente de glutamato (transportador EAAT2/GLT-1 na glia) eleva o glutamato sináptico, hiperativando receptores NMDA, com influxo excessivo de cálcio, ativação de enzimas líticas e lesão neuronal — base racional para o uso do riluzol.
- **Estresse oxidativo:** formação excessiva de radicais livres e dano oxidativo — racional para o uso da edaravona. As mutações de *SOD1* exemplificam o componente de toxicidade por ganho de função (e não apenas perda da atividade antioxidante).
- **Disfunção mitocondrial e bioenergética:** comprometimento da homeostase energética e do tamponamento do cálcio.
- **Alterações do transporte axonal e do citoesqueleto:** acúmulo de neurofilamentos e edema axonal.
- **Disfunção do metabolismo do RNA:** proteínas ligadoras de RNA como TDP-43 e FUS, além da expansão de *C9orf72*, apontam para o processamento aberrante de RNA como mecanismo central.
- **Neuroinflamação e imunidade:** ativação de micróglia e astrócitos e infiltração de linfócitos T contribuem para a progressão.
- **Outros fatores:** disfunção dos fatores neurotróficos e o envelhecimento, que reduz mecanismos de reparo e proteção neuronal.

Genética

Foram identificados mais de 40 genes associados à ELA. Os quatro mais relevantes são *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* (que codifica a TDP-43) e *FUS*. A penetrância reduzida de vários deles faz com que uma história familiar negativa não exclua uma forma hereditária, o que sustenta a recomendação atual de oferecer aconselhamento e teste genético a todos os pacientes com ELA.

Gene	Proteína / mecanismo	Frequência (familiar / esporádica)	Observações
<i>C9orf72</i>	Expansão hexanucleotídica GGGGCC; metabolismo de RNA / autofagia	~30–40% fALS / ~5–10% sALS	Causa genética mais comum; forte ligação com a DFT
<i>SOD1</i>	Superóxido dismutase 1; toxicidade por ganho de função	~12–20% fALS / ~1–2% sALS	Primeiro gene descrito (1993); alvo da terapia com tofersena
<i>TARDBP</i>	TDP-43; proteína ligadora de RNA/DNA	~4% fALS / ~1% sALS	TDP-43 é o agregado patológico da maioria dos casos

Gene	Proteína / mecanismo	Frequência (familiar / esporádica)	Observações
FUS	Fused in Sarcoma; proteína ligadora de RNA	~1–5% fALS / <1% sALS	Associada a formas de início precoce/juvenil

fALS = ELA familiar; sALS = ELA esporádica. As frequências variam conforme a população estudada.

Fatores de Risco

- Idade avançada e sexo masculino.
- História familiar de ELA ou de demência frontotemporal.
- Tabagismo (fator de risco ambiental mais consistentemente associado).
- Serviço militar (risco relatado cerca de 2 vezes maior).
- Prática de esportes de contato/alto rendimento, como o futebol americano e o futebol.
- Baixo índice de massa corporal.

Prognóstico

A sobrevida mediana situa-se em torno de 3 anos a partir do início dos sintomas, com ampla variabilidade individual.

Fatores associados a melhor prognóstico:

- Idade mais jovem ao diagnóstico.
- Início nos membros (espinhal).
- Progressão lenta e predomínio de NMS (p.ex., ELP).

Fatores associados a pior prognóstico:

- Idade mais avançada.
- Início bulbar ou respiratório.
- Comprometimento respiratório precoce e perda ponderal acentuada.

Tratamento

O manejo é multidisciplinar e combina terapias modificadoras de doença, cuidado sintomático, suporte ventilatório e nutricional e cuidados paliativos. As terapias farmacológicas disponíveis retardam modestamente a progressão, mas não curam a doença.

Terapias modificadoras de doença

- **Riluzol** (50 mg, via oral, 2x/dia): inibe a neurotransmissão glutamatérgica (bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, redução da liberação pré-sináptica de glutamato e antagonismo não competitivo de receptores NMDA). Foi o primeiro fármaco aprovado (1995) e prolonga a sobrevida em alguns meses. Disponível também em formulações líquida (suspensão) e em filme orodispersível para pacientes com disfagia. Requer monitorização das enzimas hepáticas.

- **Edaravona** (60 mg/dia, em ciclos: 14 dias no primeiro ciclo, seguidos de ciclos de 10 dias a cada 28 dias, com intervalos): antioxidante/sequestrador de radicais livres, com benefício observado sobretudo em estágios iniciais e em subgrupos selecionados. Atualmente disponível tanto na forma intravenosa quanto em suspensão oral.
- **Tofersena** (administração intratecal): oligonucleotídeo antisense que reduz a produção da proteína SOD1, indicado especificamente para pacientes com ELA associada a mutação do gene *SOD1*. Recebeu aprovação acelerada (FDA, 2023) com base na redução do neurofilamento de cadeia leve, biomarcador de lesão neuronal. Marca o início da medicina de precisão na ELA.

Observação: a combinação fenilbutirato de sódio/taurursodiol (AMX0035, Relyvrio/Albrioza), aprovada em 2022, foi retirada voluntariamente do mercado em 2024 após o estudo de fase 3 (PHOENIX) não confirmar eficácia. A disponibilidade e a aprovação regulatória das diferentes terapias variam por país.

Cuidado sintomático e de suporte

- Suporte respiratório: ventilação não invasiva, com impacto comprovado em sobrevida e qualidade de vida.
- Suporte nutricional: avaliação da deglutição e gastrostomia quando indicada.
- Afeto pseudobulbar: combinação de dextrometorfano/quinidina.
- Manejo de sialorreia, câibras, espasticidade, dor, distúrbios do sono e sintomas psicológicos.
- Fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, comunicação aumentativa e cuidados paliativos integrados.

Bibliografia

1. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS (Gold Coast criteria). Clin Neurophysiol. 2020;131(8):1975-1978.
2. Turner MR, Al-Chalabi A. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. Pract Neurol. 2022;22(3):176-178.
3. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2022;400(10360):1363-1380.
4. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2022;21(5):480-493.
5. Mezzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now? Front Neurosci. 2019;13:1310.
6. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2018;17(1):94-102.
7. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022;387(12):1099-1110.
8. Gagliardi RJ, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2025.
9. Continuum (American Academy of Neurology) — Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders. Vol. 26, No. 5, 2020.