

ESTUDO DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

STUDY OF THE MAIN TREATMENTS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

LEILANE THAÍS MARTINS MACIEL^{1*}, JOÃO VÍTOR MAGALHÃES BAHIA¹, PEDRO ERNESTO DE PINHO TAVARES LEAL¹, ANDRES MARLO RAIMUNDO DE PAIVA²

1. Acadêmicos do curso de Graduação de Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Farmacêutico formado da UFMG, Mestre em Ciências Biológicas (Fisiologia e Farmacologia) pela UFMG, Pós-graduado em Análises Clínicas pela UFMG e Professor do Curso de Biomedicina da Universidade FUMEC.

* Comandante Victor, 223, casa 9, Santo Dumont, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil. CEP: 33400-000.

leilanethais.maciel@gmail.com

Recebido em 13/05/2016. Aceito para publicação em 12/07/2016

RESUMO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, que afeta os neurônios motores superiores e inferiores. Ainda não é bem compreendida a forma como ocorre a degeneração desses neurônios, o que dificulta bastante na pesquisa de novos métodos terapêuticos. Atualmente a única terapia licenciada para o tratamento da ELA é o agente anti-glutamatergico riluzol que possui efeito terapêutico limitado. O objetivo desse trabalho é revisar os principais mecanismos dos tratamentos utilizados atualmente.

Novas terapias utilizando *cannabis* sp. e o transplante de células tronco vêm demonstrando resultados positivos e que permitem compreender melhor a patologia e aumentam o potencial terapêutico.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose lateral amiotrófica, células tronco, canabidiol, riluzol

ABSTRACT

The amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease that affects upper and lower motor neurons. It's still not well understood the way the degeneration of those neurons occurs, which makes very difficult the research for new therapeutical methods. Currently the only licenced therapy available for the treatment of this disease is the anti-glutamatergic Riluzol, and even this one has limited therapeutical effect. The objective of this work is to revise the main mechanisms of the treatments used nowadays. New therapies using cannabis sp. and stem cells transplant have been showing positive results, and those allow better understanding of the pathology and increase the therapeutical potential.

KEYWORDS: Amyotrophic lateral sclerosis, stem cells, cannabidiol, riluzol.

1. INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida como doença de Charcot ou doença de Lou Gehring, pertence ao grupo das doenças do neurônio motor, é caracterizada pela progressiva degeneração dos neurônios motor superior (NMS) e inferior (NMI), geralmente associada ao envolvimento bulbar e do trato piramidal (LIMA, GOMES, 2010; VOLTARELLI, 2004; MENDES *et al.*, 2011).

No mundo, a prevalência calculada é de 4 a 6 casos/100.000 habitantes enquanto no Brasil, a incidência é de 1,5 casos/100.000 habitantes, totalizando 2.500 novos casos por ano (XEREZ, 2008).

Os radicais livres na etiologia da ELA é sugerida pela descoberta de que as mutações no gene que codifica a enzima antioxidante superóxido-dismutase Cu / Zn (SOD1) estão associados com esclerose lateral amiotrófica familiar. Em ambos os casos (esporádicos ou familiares), embora a etiologia de ELA não seja bem conhecida, vários estudos recentes sugerem um aumento do dano oxidativo (NETO, 2009).

Algumas drogas têm sido testadas, em diferentes fases de experimentos como o **Tamoxifeno**, **BDNF** (fator neurotrófico derivado do cérebro), **IGF-1** (somatomedina C), **Riluzol** o seu efeito principal é a inibição da liberação do glutamato na fenda sináptica. O uso de célula-tronco como tentativa de terapia reparativa ou regenerativa tem sido descrito como uma das mais promissoras terapias. O isolamento de célula-tronco de células embrionárias ou de tecido fetal, expandidas em culturas, permite a sua diferenciação em neurônios e em célula da glia (QUADROS *et al.*, 2016; LIMA, GOMES, 2010).

Dados pré-clínicos indicam que a *cannabis* sp. tem antioxidante poderoso, anti-inflamatório e efeitos neuroprotetores. *Cannabis* sp. também tem propriedades apli-

cáveis à gestão sintoma de ELA, incluindo analgesia, relaxamento muscular, broncodilatador, redução da saliva, estimulação do apetite, e indução do sono. Com base nos dados científicos atualmente disponíveis, é razoável pensar que a cannabis pode retardar significativamente a progressão de ELA, potencialmente aumentar a esperança de vida e reduzindo substancialmente a carga global da doença (CARTER *et al.*,2010).

Atualmente não existem métodos terapêuticos eficazes na cura desta doença. Mas os dados científicos disponíveis apontam para os estudos com células troncos, canabidiol e riluzol. Assim sendo, é de extrema relevância o conhecimento dos mecanismos envolvidos nas formas recentes de tratamento bem como da fisiopatologia da doença. Desse modo o presente artigo tem como objetivo estudar as formas de tratamento disponíveis atualmente para uma melhor progressão da doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O material analisado foi composto de estudos publicados nas bibliotecas e banco de dados eletrônicos que possuem uma coleção de periódicos científicos como o portal SCiELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde). Sobre a literatura encontrada, foi empregada aquela em idioma português e/ou inglês.

Foram consultados os descritores de assunto e para tais definidos o termo "Esclerose lateral amiotrófica" AND "cannabis" na base de dados MEDLINE e PUBMED. Foram encontrados cinco artigos no MEDLINE, seis artigos no LILACS. Enquanto na busca com termos como "Esclerose lateral amiotrófica" AND "células tronco" na base de dados LILACS, SCiELO, MEDLINE E PUBMED, onde foram encontrados um artigo no LILACS, um artigo SCiELO, dois artigos no MEDLINE, três artigos no PUBMED. No MEDLINE foram encontrados três artigos utilizando como palavra chave "Esclerose lateral amiotrófica" AND "riluzol" na base de dados MEDLINE.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão aplicados ao material para selecionar a amostra foram artigos que responderam ao tema do estudo, que se adequassem ao assunto de busca estipulado, tratamento com células tronco, riluzol e cannabis, e artigos que são publicados em português e inglês, que estejam disponíveis para acesso.

3. RESULTADOS

Quadro 1. Principais achados dos artigos selecionados.

TITULO	OBJETIVO	RESULTADO
Cannabis e Esclerose Lateral Amiotrófica: Hipótese de aplicações práticas, e uma chamada para ensaios clínicos. 2010.	Comprovar o efeito terapêutico da <i>Cannabis sp.</i> em pacientes com ELA	<i>Cannabis sp.</i> atua em várias frentes diferentes, como neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, proporcionando uma lenta progressão da doença.
Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica e Efeito do riluzol no curso da doença. 2015.	Avaliar o efeito em longo prazo do tratamento com riluzol.	Terapia de riluzol foi associada a uma vantagem de sobrevivência apenas para o período de tratamento inicial. Com inversão do seu efeito benéfico depois de seis meses de terapia.
Canabinóides sinalização e Doenças neuroinflamatória: um caldeirão de Regulação do cérebro respostas imunes. 2015.	Investigar uma melhor especificidade para receptores de canabinóides visando uma compreensão no controle de vários processos fisiopatológicos.	A exposição crônica para componentes de <i>cannabis sp.</i> provoca a ativação da microglia e subsequente disfunção do cérebro.
O sistema endocanabinóide na Esclerose Lateral Amiotrófica. 2008.	Investigar os agentes de canabinóides que exercem ações antioxidantes, aumentando o seu potencial terapêutico no tratamento da ELA.	Sugerem que os canabinóides, provavelmente por inibição da ativação da microglia e redução da inflamação tem um efeito terapêutico.
Estudos experimentais em esclerose lateral amiotrófica: uma revisão de ensaios. 2014.	Resumir os progressos nos ensaios de terapia com células-tronco recentemente iniciadas na ELA.	Aprovação da avaliação da segurança, tolerabilidade e eficácia preliminar da terapia intravenoso ou intratecal em pacientes com ELA.
Esclerose Lateral Amiotrófica: Potenciais Drogas e métodos para o tratamento. 2014.	Determinar a eficácia de vários fármacos existentes, tais como talampanel, os antibióticos beta-lactâmicos, pramipexol, Dextramipexole e arimoclo-mol.	Os Fármacos são considerados como potenciais compostos terapêuticos no tratamento da ELA. Mas os estudos estão testando o uso da terapia de células-tronco e imunoterapia.
O passado, presente e futuro de ensaios clínicos com células-tronco para ELA. 2014.	Mostrar ensaios clínicos atuais usando as células neurais ou mesenquimais para tratar pacientes com ELA.	As técnicas utilizando células neurais e mesenquimais são bem toleradas, porém necessita de mais estudos.
Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco. 2010.	Identificar um possível tratamento para ELA, utilizando células-tronco.	O trabalho apresenta resultados promissores, porém novas pesquisas que buscam esclarecer os efeitos adversos, a segurança e um modo de personalizar este transplante, relacionando a dose e a localização deste enxerto, ainda devem ser feito. Deve-se avaliar também a melhor fonte e local para implantação destas células.

Terapia com células tronco para esclerose lateral amiotrófica. 2015.	Analisar o estado atual da investigação sobre o uso de células-tronco no tratamento da ELA.	O tratamento da ELA com células-tronco continuam a ser uma alternativa viável e promissora, embora os estudos a respeito desta técnica ainda tenham um longo caminho a percorrer.
Relevância clínica de terapia em células estaminais na esclerose lateral amiotrófica. 2014.	Realçar as principais descobertas de estudos pré-clínicos que apresentem uma base racional para uso de diferentes tipos de células estaminais para o tratamento da ELA.	Tipos de células diferentes têm efeitos terapêuticos diferentes (neuroproteção ou células de reposição e regeneração) pós-transplante.
Transplante minimamente invasiva de células-tronco neurais-ALDHhiSSCloVLA4 iPSC derivado, efetivamente melhora o fenótipo de um modelo de esclerose lateral amiotrófica. 2013.	Isolar uma população específica de células estaminais neuronais (NSC) a partir de iPSCs humanos. E avaliar os efeitos terapêuticos destes NSCs sobre o fenótipo de ratinhos de ELA após injeções intratecal ou intravenosa. Avaliar a segurança e tolerabilidade do procedimento cirúrgico e a presença de células-tronco neurais na medula espinhal.	Foi concluído que as injeções de células neuronais derivadas de células estaminais pluripotentes humanas (IPSC) tem efeito terapêutico na ELA.
Transplante intra-espinhal de células tronco neurais em Esclerose Lateral Amiotrófica: Fase I Resultados do teste. 2014.		No geral o procedimento foi bem tolerado, com complicações pós-operatórias mínimas e desacelerando a progressão da doença. Melhorando a função respiratória e motora.
Células tronco em neurologia: Perspectivas atuais. 2014	Descrever a biologia das células tronco e traçar possíveis aplicações clínicas.	As técnicas utilizando células tronco mostrou excelentes resultados em modelos animais e resultados promissores em humanos.

4. DISCUSSÃO

Atualmente a única terapia disponível licenciada para o tratamento da ELA é o agente anti-glutamatérgico riluzol e este tem efeito terapêutico limitado. No entanto, há evidências crescentes de que canabinóides e manipulação do sistema endocanabinóide pode ter valor terapêutico em ELA (BILSLAND; GREENSMITH,2008).

Embora as evidências sobre canabinóides na ELA sejam escassas, a capacidade destes compostos para atingir múltiplas vias neurotóxicas e exercer neuroproteção e efeitos sintomáticos nesta desordem tanto em modelos de ELA de origem animal e doentes, impulsionaram vários ensaios clínicos (CARTER *et al.* 2010). No entanto, o uso de canabinóides para tratar ELA precisa ser mais investigado e deve se concentrar em estratégias que seletivamente ativem os receptores CB2, onde se presenciou uma redução da degeneração dos neurônios motores, mediada por inflamação do sistema nervoso central, obtendo uma regressão da doença e prolongando o tempo de vida (CHIURCHIÙ *et al.*, 2011). Entretanto em outro estudo, a concentração de fator de necrose tu-

moral alfa (TNF-a), aumenta durante a resposta inflamatória provocando uma excitotoxicidade glutamatérgica. Ao estudar o papel de CB1 na presença de TNF-a, descobriu-se o bloqueio da ativação induzida de TNF-a na inflamação pelo CB1 protegendo os neurônios dos danos (CARTER *et al.*; 2010).

Alguns estudos têm demonstrado que a aplicação de fatores neurotróficos pode atrasar o seu aparecimento e progressão. A perda de fatores neurotróficos pode ser uma causa da ELA. Uma série de fatores neurotróficos têm sido relatados para promover os processos de regeneração e neuroproteção em modelos de ratos com ELA.

O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e fator neurotrófico “glial-cell-line-derived” (GDNF) regula a sobrevivência e diferenciação, mantém a integridade estrutural neuronal, conduzindo um aumento da vida útil dos ratos transgênicos SOD1. Como alternativa, existência de peptídeos derivados de fator neurotrófico dependente de atividade (ADNF) que foram reveladas para melhorar a neurodegeneração em modelos de ratos ELA-SOD1. Os efeitos de ADNF-9 em modelos de ELA foram investigados e mostrados que estes peptídeos suprimiram a morte celular de SOD-1-mediada. É digna de nota que uma deficiência de fatores neurotróficos é fundamental na patogênese ELA. Por conseguinte, a administração de fatores neurotróficos em monoterapia ou como terapia de combinação pode ser considerada uma terapia potencial para o tratamento da ELA (CHIURCHIÙ *et al.*,2011; CARTER *et al.*, 2010).

Um efeito benéfico encontrado no tratamento com riluzol foi a sobrevivência por cerca de seis meses após o diagnóstico e de uma reversão progressiva do seu efeito.

Depois de 540 dias após o diagnóstico, as curvas de sobrevivência cruzaram-se com o grupo mostrando um melhor prognóstico do seguinte período de tempo. Porém a razão não corrigida de risco (RR) de mortalidade para a terapia riluzol aumentou ao longo do tempo, sugerindo um efeito benéfico apenas até 230 dias após o diagnóstico e depois apresentou um efeito prejudicial. Para avaliação desta possibilidade, estratificou-se os pacientes em cinco grupos, definido com uma melhor sobrevivência de cerca de 180 dias após o diagnóstico e depois uma menor sobrevivência. Esta análise demonstrou claramente que os menores índices de terapia são os mais curtos períodos administrados no tratamento e foram associados com maior sobrevida (CETIN *et al.* 2014).

O transplante de células-tronco parece ser a terapia mais promissora para o tratamento com ELA, por serem células que diferem em células para vários tipos de tecidos, inclusive em células envolvidas no processo de patogênese da doença. Ao migrar para o local da degeneração oferece uma terapia de reposição das células neurais degeneradas (YACILA; SARI, 2014).

Os estudos pré-clínicos demonstraram que a terapia

com células-tronco neurais tem efeitos benéficos sobre a doença do neurônio motor no SOD-1 transgênico e quando enxertado na medula espinhal mostrou células-tronco neurais diferenciadas e integração estrutural através de sinapses funcionais no circuito motor de SOD-1 G93A. Outros estudos em SOD-1 G93A demonstraram que as células tronco neurais foram transplantadas em vários segmentos (regiões lombar e cervical) da medula espinhal, a sobrevivência foi significativamente prolongada em 17 dias. Evidências recentes sugerem que células tronco neurais transplantadas em ratos podem estimular a neurogênese e iniciar mecanismos de reparação intrínseca na medula espinhal de ratos transgênicos com doença do neurônio motor (GOYAL; MOZAFFAR, 2014).

Estudo realizado em ratos portadores de ELA demonstram que o transplante intravenoso e intratecal de progenitores neurais derivados de células-tronco induzidas de humanos, poderia melhorar significativamente a função neuromuscular e a unidade motora nos ratos transgênicos. O enxerto possibilitou uma melhora no fenótipo da doença e sobrevivência dos mesmos, o efeito terapêutico potencializa-se quando as células são administradas por via sistêmica comparada a via intratecal (NIZARRO *et al.* 2014). No entanto, pesquisadores de várias instituições conduziram 11 estudos independentes para testar a eficácia de transplante de células-tronco neurais humana em ratos com ELA. Além da melhoria do desempenho motor e um atraso na progressão da doença, o estudo observou que 25% dos ratos tratados com células-tronco neurais sobreviveu durante um ano tendo uma longevidade três vezes maior do que os não tratados (SRIVASTAVA; 2012).

As células-tronco neurais enxertadas protegem os neurônios motores adjacentes, auxiliando em uma melhora funcional transitória, que foi atingida por que as células-tronco neurais transplantadas promovem a neurogênese, desencadeando mecanismos de proteção intrínseco na medula espinhal (THONMSEN *et al.* 2014). A capacidade para injetar diretamente células-tronco para segmentar os neurônios motores na região da medula espinhal cervical responsável pela respiração, representa um grande avanço no campo da terapia celular. Em paralelo, a aplicação tanto cervical quanto o transplante lombar, tem o potencial para preservar a função respiratória e melhorar a função motora em indivíduos (FELDMAN *et al.* 2014).

A ética e o rigor científico nos estudos que utilizam células-tronco devem ser meticulosos e apoiados por médicos, cientistas e pacientes que participam dos estudos. Os efeitos adversos e a segurança devem ser seriamente avaliados. Devem ser escolhidos critérios para a seleção de pacientes e o transplante deve ser feito de forma personalizada, relacionando a dose e a localização das células enxertadas ao paciente. Deve-se avaliar a

melhor fonte para a obtenção das células-tronco que originarão as células desejadas e o melhor local para a implantação. Deve-se analisar também o tempo após o diagnóstico da doença e o número de células adequadas (LIMA; 2010).

Em um estudo longitudinal realizado em humanos na China, foram feitos transplantes em seis pacientes e os resultados foram observados por mais de cinco anos. O efeito mostrou uma melhora no sistema sensorial, autônomo e motor de todos os pacientes. Apesar deste resultado promissor, este trabalho apresenta limitações: os pacientes não foram pareados por variáveis como idade ou tempo de doença (MAO *et al.*; 2015).

Diversas abordagens restaurativas foram desenvolvidas para a reparação da medula espinhal, com o uso de diferentes tipos de células-tronco na terapia principal com ou sem adjuvantes. Os conhecimentos atuais sobre a terapia mostram a possibilidade de tratamento com as células de Schwann, por serem responsáveis pela regeneração dos axônios e reparação da bainha de mielina. As células de Schwann quando transplantadas, são capazes de produzir diversos fatores neurotróficos, responsáveis pela sobrevivência neuronal e auxiliam no crescimento axonal (BATISTA *et al.*; 2014).

As células que serão utilizadas no tratamento podem ser originadas de diversos tecidos diferentes. Trabalhos utilizando células-tronco embrionárias (CTE) foram realizados visto que, estas células são encontradas nos blastocistos e possuem a propriedade de gerar todo tipo de células e são consideradas candidatas ideais para a terapia celular (BATISTA *et al.*, 2014). Uma grande preocupação sobre a utilização de CTEs é a formação de tumores, como o teratoma, com aparecimento de tumores aos 21 dias após o transplante, quando todas as melhorias comportamentais já tinham cessado. A gênese do tumor pode ser suprimida através da co-cultura de células estromais da medula óssea (BATISTA *et al.*, 2014).

Pesquisas com células-tronco mesenquimais mostram um tratamento junto com células autoimunes em dois pacientes com lesão medular, o propósito é controlar a atividade inflamatória, a fim de criar um microambiente ideal para o transplante de células, uma vez que as células autoimunes evidenciam aspectos essenciais para a reparação dos tecidos. Os pacientes deste estudo descrevem melhora motora e sem efeitos adversos (BATISTA *et al.*; 2014). Descobriu-se que células-tronco neurais enxertadas protegem neurônios motores adjacentes, auxiliando em uma melhora funcional transitória e que esta melhora foi atingida por que as células-tronco neurais transplantadas promoveram a neurogênese e desencadeou mecanismos de proteção intrínseco na medula-espinhal. As células-tronco pluripotentes induzidas (IPSC) derivadas de progenitores neurais enxertadas na medula espinhal adulta poderiam sobreviver em números elevados (THOMSEN *et al.*; 2014). Apesar destas van-

tagens, uma série de desafios permanecem para o uso clínico das células-tronco pluripotente induzidas. Por exemplo, a expressão de fatores de reprogramação e a seleção clonal, são potenciais caminhos para causar alterações genômicas em iPSCs (SRIVASTAVA, 2012).

5. CONCLUSÃO

O fato de estudos em humanos serem recentes, e grande parte estarem ainda em andamento, é muito difícil achar na literatura livre, artigos referentes ao tema, e que apresentem resultados confiáveis. Entretanto os resultados sugerem que as terapias com células tronco e com canabinóides são promissoras. Além disso, uma melhor compreensão das ações do riluzol permitirá novos avanços.

REFERÊNCIAS

- [01] LIMA, Sabrina Rodrigues; GOMES Karina Braga. Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco: [revisão]. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.*; 8(6)nov.-dez. 2010.
- [02] VOLTARELLI, Julio C. Perspectivas de terapia celular na esclerose lateral amiotrófica / Perspectives of cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Bras. hematol. hemoter.*; 26(3): 155-156, 2004
- [03] MENDES, Maria Filomena Xavier; CARILLO JUNIOR, Romeu; GOSIK, Maria Solange; PALERMO, Simone; MELLO, Fernando José de. Avaliação do tratamento homeopático na esclerose lateral amiotrófica / Homeopathic treatment of a case of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. homeopatia (São Paulo)*; 74(3,n.esp): 43-43, 2011
- [04] XEREZ, Denise Rodrigues. Reabilitação na Esclerose Lateral Amiotrófica: revisão da literatura / Rehabilitation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: literature review. *Acta fisioter.*; 15(3): 182-188 set. 2008. ilus.
- [05] NETO MM. Genética e Esclerose Lateral Amiotrófica. *Rev Neurocienc* 2009; 17(suplemento):19-23. Disponível: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2009/RN%2017%20SUPLEMENTO/aula5.pdf>. acesso em 2 de Abril 2016
- [06] QUADROS AAJ et al, ELA. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA). Disponível em: <http://www.abrela.org.br/default.php?p=texto.php&c=ela>. Acesso em 20 de agosto de 2015.
- [07] CARTER GT; ABOOD ME; AGGARWAL SK; WEISS MD. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *Am J Hosp Palliat Care*; 27(5): 347-56, 2010 Aug
- [08] BILSLAND LG; GREENSMITH L. The endocannabinoid system in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Pharm Des*; 14(23): 2306-16, 2008. Disponível: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-18781981> Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [09] CHIURCHIÙ V, LEUTI A, MACCARRONE M. Cannabinoid Signaling and Neuroinflammatory Diseases: A Melting pot for the Regulation of Brain Immune Responses. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015 Jun;10(2):268-80. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601726> Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [10] CETIN H; RATH J; FÜZI J; REICHARDT B; FÜLÖP G; KOPPI S; et al., Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis and effect of riluzole on disease course. *Neuroepidemiology*; 44(1): 6-15, 2015. Disponível: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-25571962> Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [11] YACILA G; SARI Y. Potential therapeutic drugs and methods for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Med Chem*; 2014. 21(31): 3583-93. Disponível: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-24934355> Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [12] GOYAL NA, MOZAFFAR T. Experimental trials in amyotrophic lateral sclerosis: a review of recently completed, ongoing and planned trials using existing and novel drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Nov;23(11):1541-51. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965719> Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [13] NIZZARDO M, SIMONE C, RIZZO F, RUGGIERI M, SALANI S, RIBOLDI G, et al. Minimally invasive transplantation of iPSC-derived ALDHhiSSC1oVLA4+ neural stem cells effectively improves the phenotype of an amyotrophic lateral sclerosis model. *Hum Mol Genet*. 2014 Jan 15;23(2):342-54. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006477> > Acessado em 02 de abril de 2016.
- [14] SRIVASTAVA AK. Clinical relevance of stem cell therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol India*. 2014 May-Jun;62(3):239-48. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033844> Acesso em 02 de abril de 2016.
- [15] THOMSEN GM, GOWING G, SVENDSEN S, SVENDSEN CN. The past, present and future of stem cell clinical trials for ALS. *Exp Neurol*. 2014 Dec;262 Pt B:127-37. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613827> Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [16] FELDMAN EL, RILEY J, GLASS J, POLAK M, BORDEAU J, FEDERICI T, JOHE K, BOULIS NM. Intraspinal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a phase I trial, cervical microinjection, and final surgical safety outcomes. *Neurosurgery*. 2014 Jan;74(1):77-87. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018694> > Acesso em em 02 de abril de 2016.
- [17] LIMA, SR; GOMES, KB. Amyotrophic lateral sclerosis and stem cells treatment: [review] *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.*; 8(6)nov.-dez. 2010. Disponível: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-567266> Acesso em em 02 de abril de 2016.

- [18] MAO Z; ZHANG S; CHEN H. Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Regen (Lond)*; 4: 11,2015. Disponível: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-26594318>> 25033844 Acesso em 02 de abril de 2016.
- [19] BATISTA, CHARY ELY MARQUEZ, MARIANO ERIC DOMINGOS, MARIE SKNI, MORGALLA MJT, MATTHIAS MT , LI J , LEPSKI G. Stem cells in neurology - current perspectives. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2014, vol.72, n.6, pp.457-65. Disponível: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000600457Acesso em em 02 de abril de 2016.